

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TITULO DE LICENCIATURA EN
QUIMICA FARMACEUTICA**



TITULO: REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS POR METOTREXATO INTRATECAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA, CONSULTA EXTERNA, SALA DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA, DISTRITO V MANAGUA, AGOSTO - DICIEMBRE 2011.

Autoras:

Bra. María Alejandra Castro Campos
Bra. Karen Jael Narváez Matus

Tutor:

Msc. María Natalia Gutiérrez

Managua, Julio de 2012

ÍNDICE

CAPÍTULO I

1. Aspectos generales.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Objetivos.....	2
1.3 Planteamiento del problema.....	3
1.4 Justificación.....	4

CAPÍTULO II

2. Marco de Referencia.....	5
2. 1 Farmacovigilancia.....	5
2.2 Reacciones Adversas Medicamentosas.....	6
2.2.1 Definición de las Reacciones Adversas Medicamentosas.....	6
2.2.2 Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas.....	7
2.2.3 Factores predisponentes para las Reacciones Adversas Medicamentosas..	10
2.3 Cáncer Infantil.....	11
2.4 Fármacos Antineoplásicos.....	11
2.4.1 Precauciones y Contraindicaciones.....	12
2.4.2 Efectos Adversos.....	12
2.5 Leucemias.....	13
2.6 Leucemia Linfocítica Aguda.....	14
2.6.1. Definición.....	14
2.6.2 Clasificación de la Leucemia Linfocítica Aguda.....	14
2.6.3 Epidemiología.....	15
2.6.4 Fisiopatología.....	16
2.6.5 Manifestaciones Clínicas.....	16
2.6.6 Motivos de Referencia e Ingreso.....	17
2.6.7 Criterios de Clasificación de LLA según Riesgo.....	17

2.6.8 Tratamiento.....	19
2.7 Metotrexato Intratecal.....	23
2.7.1 Mecanismo de Acción.....	24
2.7.2 Características Farmacocinéticas.....	25
2.7.3 Indicaciones.....	26
2.7.4 Interacciones Medicamentosas.....	26
2.7.5 Efectos Secundarios.....	27
2.7.6 Reacciones Adversas Medicamentosas.....	27
2.8 Nutrición.....	28

CAPÍTULO III

3 Diseño metodológico.....	31
3.1 Descripción del ámbito de estudio.....	31
3.2 Tipo de estudio.....	31
3.3 Población y muestra.....	31
3.3.1 Población.....	31
3.3.2 Muestra.....	31
3.4 Criterios.....	32
3.4.1 Inclusión.....	32
3.4.2 Exclusión.....	32
3.5 Variable.....	32
3.5.1 Variables independientes.....	32
3.5.2 Variables dependientes.....	32
3.5.3 Operacionalización de las variables.....	33
3.6 Materiales y Métodos.....	34
3.6.1 Materiales para recolectar información.....	34
3.6.2 Materiales para procesar información.....	34
3.6.3 Plan de análisis.....	34

CAPÍTULO IV

4. Resultados.....	35
--------------------	----

CAPÍTULO V

5. Análisis de Resultados.....	39
--------------------------------	----

CAPÍTULO VI

Conclusiones.....	50
-------------------	----

Recomendaciones.....	51
----------------------	----

Bibliografía.....	52
-------------------	----

Webgrafía.....	53
----------------	----

ANEXOS

DEDICATORIA

A **DIOS** como Ser Supremo, por darnos vida y brindarnos la capacidad intelectual para poder culminar nuestras metas de manera satisfactoria; cumpliéndose lo que dice en su palabra **“Porque separados de MI nada podéis hacer” (Juan 15:5b)**.

A nuestros Padres, **Rebeca y Martin, Salvadora y Donald**, por el sacrificio y esfuerzo que han realizado todos estos años para que pudiéramos cumplir nuestras metas profesionales, porque nos han dado amor y apoyo incondicional en todo momento de nuestra formación. A nuestros demás familiares por darnos cariño y ánimos para seguir adelante.

A nuestros amigos, quienes a lo largo de los años nos acompañaron en esta difícil y dura jornada, por haber llegado a nuestras vidas, compartir momentos agradables y momentos tristes, pero esos momentos son los que nos hicieron crecer y valorar nuestra amistad.

A todos esos pequeños angelitos que a su corta edad padecen de Leucemia, quienes a pesar de su dura condición de salud, nos inundaron de ternura, amor y valor, al enfrentar la vida siempre con una sonrisa. A esos padres dedicados y entregados, que con mucha fuerza y valentía sobrellevan la enfermedad junto a sus hijos.

Br. María Alejandra Castro Campos

Br. Karen Jael Narváez Matus

AGRADECIMIENTOS

A **DIOS** por todas sus bendiciones, sabiduría y conocimientos otorgados a lo largo de toda nuestra vida.

A nuestros Padres **Rebeca y Martin, Salvadora y Donald** por creer y confiar en nosotras a pesar de las dificultades que hemos atravesado a lo largo de esta carrera. Al resto de familia por estar a nuestro lado, brindándonos fuerza y apoyo incondicional.

A nuestros amigos que han sido uno de los pilares fundamentales en el desarrollo de nuestra carrera; porque creyeron desde siempre en las capacidades que poseemos y no dudaron en brindarnos su ayuda en el momento en que lo necesitamos. **Edwin, Cándida, Jairo, Ana, Octavio, Gelmis y Bismark**, gracias por regalarnos su amistad verdadera y amor incondicional.

Al **Dr. Carlos Pacheco Espinoza**, Pediatra-Hematólogo del Hospital Manuel de Jesús Rivera por habernos brindado su apoyo, conocimiento y sobre todo, su tiempo durante el transcurso de nuestro trabajo.

A nuestros docentes, por brindarnos sus conocimientos y formarnos con carácter, en especial a **Msc. Lucina Bermúdez, Lic. Yanett Mora y Lic. Modesta Pérez**; a nuestra tutora Msc. María Nathalia Gutiérrez por guiarnos en el desarrollo de nuestro trabajo.

Br. María Alejandra Castro Campos

Br. Karen Jael Narváez Matus

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) son aquellas reacciones perjudiciales e inesperadas que se presentan después de administrar un medicamento a dosis adecuadas. La finalidad de este estudio, es conocer y determinar las Reacciones Adversas producidas por el Metotrexato Intratecal (MTX-IT) en niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en la sala de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

El estudio es de carácter descriptivo-cualitativo y de corte transversal. La población estaba constituida por 57 pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y la muestra fue recogida de manera probabilística simple.

Se encontró que el sexo con mayor afectación de Reacciones Adversas por Metotrexato Intratecal (MTX-IT) es el Masculino con un 57.9% con respecto al femenino que es de 42.1 %. Las edades donde se encontró mayor presencia de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) por MTX-IT es en la escala de 4 -7 años con un 40.35% seguido muy de cerca por la escala de 12 – 15 años con un 35.08%.

Las Reacciones Adversas Medicamentosas por Metotrexato Intratecal (MTX-IT) fueron, según su frecuencia, las siguientes: Cefalea con 15.8% y Vómito con 15.8%, Dificultad para deambular 7%, Visión Borrosa 7%, Náuseas 7%, Dolor en Miembros Inferiores 5.3%, Alucinaciones, Astenia, Mareos y Somnolencias 3.5%, Fiebre 1.8%.

Por tal razón es importante tener un sistema de control para determinar la severidad y prevalencia de las Reacciones Adversas generadas por éste medicamento, a fin de que el personal médico pueda tomar las acciones necesarias al momento de presentarse una reacción que pueda poner en peligro la vida del paciente.

Palabras Claves. Reacciones Adversas Medicamentosas, Leucemia Linfocítica Aguda, Metotrexato Intratecal

CAPÍTULO I
ASPECTOS GENERALES



1.1 INTRODUCCIÓN

Los fármacos han sido y serán una maravillosa opción para prevenir, curar, rehabilitar y tratar enfermedades de todo tipo. Pero si no son elaborados bajo las normas establecidas, mediante procesos de investigaciones muy rigurosas y se estudian los efectos que pueden producir, su uso y consumo puede ser muy peligroso y erróneo. Esta es la razón de ser de la Farmacovigilancia. A través de ella y mediante el estudio del uso y efectos de los medicamentos en los pacientes, se generan señales sobre las posibles Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs).

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia que registre las Reacciones Adversas Medicamentosas en los pacientes. Sin embargo, en el país, no se cuenta con un sistema activo que regule el manejo de las señales de alertas en el uso de los Fármacos utilizados a nivel intrahospitalario.

El Metotrexato Intratecal es un antimetabolito utilizado en el tratamiento de ciertas enfermedades neoplásicas aplicado en la Terapia que se administra a niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) atendidos en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. Sin embargo, como la mayoría de los medicamentos, el Metotrexato tiene consigo un sinnúmero de Reacciones Adversas Medicamentosas, que si no son monitoreadas a tiempo pueden causar daños lamentables en la salud de estos niños.

En este estudio, se pretende abordar las diferentes reacciones adversas que presentan los pacientes que son tratados con Metotrexato Intratecal, en el Hospital de referencia nacional, así como la severidad y la frecuencia con las que estas reacciones se presentan en ellos.

Cabe mencionar que este estudio no cuenta con Antecedentes sobre Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) por Metotrexato Intratecal en pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. Objetivo General

Determinar las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) por Metotrexato Intratecal en Niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), en el área de Consulta Externa, en el Servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, Distrito V Managua, Agosto-Diciembre 2011

1.2.2. Objetivos Específicos

1. Describir la condición actual del paciente con respecto al momento de su ingreso al centro hospitalario e indicar las características sociodemográficas.
2. Caracterizar el grupo de pacientes seleccionados con el fin de detectar los casos donde se presenta con mayor frecuencia Reacciones Adversas Medicamentosas.
3. Indicar la posible relación existente entre las Reacciones Adversas Medicamentosas y el fármaco administrado.
4. Establecer la severidad de las Reacciones Adversas Medicamentosas inducida por el Metotrexato Intratecal en niños y niñas con Leucemia Linfocítica Aguda, en el área de consulta externa, servicio de Hemato-Oncología del hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, Distrito V Managua, de Agosto-Diciembre 2011.

1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia es el cáncer más común en los niños y adolescentes, representando aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años. La incidencia de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en pacientes de 2 a 3 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que en niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años de edad.

El Tratamiento de la Leucemia Linfocítica Aguda se divide en diferentes fases, las cuales son: Inducción (Remisión), Consolidación, Intensificación y Mantenimiento de la Remisión. Una de las formas de administración de los fármacos para la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es la Quimioterapia Intratecal (punciones lumbares). Debido a la pobre penetración de la barrera hematoencefálica por parte de los citotóxicos, el Sistema Nervios Central constituye uno de los sitios santuarios y por ende zona con altas posibilidades de desarrollar Leucemia.

El Metotrexato Intratecal (MTX- IT) es un fármaco aplicado para el tratamiento de la LLA. Sin embargo, al igual que la mayoría de los fármacos aplicados, éste provoca una serie de efectos tóxicos en el organismo, produciendo así diferentes respuestas adversas. Por tal razón, surgió el interés de identificar, y determinar:

¿Cuáles son la Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) por Metotrexato Intratecal en Niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Sala de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, Distrito V Managua, Agosto - Diciembre 2011?

El presente estudio permitirá ampliar el conocimiento encaminado a las Reacciones Adversas Medicamentosas que se presentan por el uso de Metotrexato Intratecal, de esa manera beneficiar primeramente a los niños que son medicados con este fármaco y de igual forma al sistema nacional de salud para brindar así una mejor atención al momento de manifestarse una reacción adversa.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Tomando en cuenta la ausencia de estudios de farmacovigilancia en Nicaragua, se despierta el interés para las investigadoras de identificar, y determinar las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) provocadas por el Metotrexato Intratecal (MTX-IT) usado en los niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”.

Es de suma importancia conocer los mecanismos y respuestas que este fármaco produce en los pacientes que padecen dicha patología; de igual forma será de utilidad al personal médico encargado al momento de presentarse una situación donde se vea afectada la salud del Paciente por las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) determinadas a través del presente estudio.

Al mismo tiempo se espera que esta investigación pueda utilizarse como referencia para las diferentes investigaciones que aborden las RAMs provocadas por fármacos para el tratamiento de esta patología, y a su vez puedan servir de base en estudios tales como uso racional de medicamentos y farmacovigilancia.

CAPÍTULO II

MARCO DE REFERENCIA

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1. FARMACOVIGILANCIA

La Farmacovigilancia es definida por la OMS como *la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas.*

La farmacovigilancia se extiende además de otros problemas relacionados con el medicamento, como falta de efectividad, mal uso y abuso de fármacos. También contribuye a la detección de medicamentos falsificados e ilegítimos. El objetivo de la farmacovigilancia es la evaluación de la relación beneficio/riesgo de los medicamentos, y la comunicación de esta evaluación a médicos y a pacientes. (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html.OMS)

En Nicaragua, el Ministerio de Salud, hasta ahora no había realizado actividades de Farmacovigilancia. Hasta la fecha las decisiones de seguridad de los medicamentos se habían tomado solamente a través de alertas internacionales y todas ellas han consistido en el retiro del medicamento del mercado. Algunos hospitales y estudiantes de medicina han realizado estudios de Efectos Indeseados de Medicamentos y, en otros casos, ha habido denuncias espontáneas de médicos o pacientes, las que inclusive han tenido implicaciones legales; esto último por falta de información al paciente y profesional de salud, los que deben estar conscientes de los riesgos potenciales al prescribir y/o consumir medicamentos.

En el año 2006 se trabajó en una propuesta de Sistema Nacional de Farmacovigilancia, cuyo pilar fundamental era la Notificación Espontánea de Reacciones adversas. Esta propuesta fue actualizada a inicios del 2009, con lo que se planteó la necesidad de elaborar una Norma y una Guía de Notificación de Reacciones adversas para que el personal de salud, en primer lugar, se sensibilice con la importancia de la farmacovigilancia y en segundo lugar se familiarice con los pasos de la notificación. (MINSA. (Enero2011). *Norma y Guía de Notificación de Reacciones Adversas e Insumos Médicos. pág. 9-10*)

2.2. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)

2.2.1. DEFINICIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMs)

Existen muchos conceptos que se utilizan para definir las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs), entre ellas están:

“Las reacciones perjudiciales e inesperadas a medicamentos administrados a las dosis habituales con fines terapéuticos.” (*OMS Medicamentos: Seguridad y Reacciones Adversas. www.who.int*)

“Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas”. (*J. Govantes Betes, et al. (2006) Manual Normon. (8va ed, pág. 483) España, Editorial Normon*)

Las reacciones adversas producidas por fármacos suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, indiferenciable de la enfermedad o del síntoma «espontáneos». En general se tiende más a incluir la posibilidad de efecto indeseable en el diagnóstico diferencial de un paciente cuando el acontecimiento clínico adverso aparece inmediatamente después de la administración del fármaco, cuando hay manifestaciones de hipersensibilidad (Ej.: cuadro de anafilaxia) o bien cuando se afectan determinados aparatos o sistemas (Ej.: cuadros dermatológicos o hematológicos). Sin embargo, el médico tiene poca tendencia a pensar en la posibilidad de efecto indeseable cuando observa una ictericia, síntomas de insuficiencia renal, una reacción psicótica o un síndrome meníngeo.

Esta inespecificidad del cuadro clínico viene a sumarse a otros factores que contribuyen a dificultar el diagnóstico de reacción adversa: el prescriptor tiene poca tendencia a admitir que un producto que ha sido administrado para obtener una mejoría clínica haya podido producir un efecto contrario; a menudo la gravedad de la reacción no tiene relación con la dosis administrada; a veces la reacción aparece tras un largo período de tratamiento; en ocasiones transcurre un prolongado «período de latencia» entre la suspensión de la administración del

fármaco y la aparición de los primeros síntomas clínicos de la reacción; los fármacos tomados por el paciente pueden haber sido varios, sobre todo en países en los que abundan las combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos; los mismos excipientes pueden ser la causa de la reacción, etc. (*J.R. Laporte, et al. (1993). Principios de Epidemiología del Medicamento. (2da ed) España, Editorial Masson - Salvat*)

Para conocer el impacto sanitario de los efectos producidos por las reacciones adversas medicamentosas, puede ser útil examinar su gravedad y su frecuencia. Aunque en general las reacciones adversas suelen ser de carácter leve o moderado, no hay que olvidar que también pueden producir la muerte (anemia aplásica, tromboembolismo pulmonar) o pueden ser responsables de lesiones irreversibles (malformaciones congénitas, sordera, etc.). En cuanto a su frecuencia, diversos estudios hospitalarios han puesto de manifiesto que entre un 3 y un 6% de los ingresos al hospital serían debidos a efectos indeseables y que, entre los enfermos hospitalizados, un 10 a 20% padecería alguna reacción adversa.

Existen menos datos procedentes de la atención extra hospitalaria; algunos autores apuntan que un 2,5% de las consultas son por reacciones adversas y que un 40% de pacientes sufren efectos indeseables producidos por los medicamentos ingeridos. Sería interesante poder disponer de más información sobre este punto, sobre todo si se tiene en cuenta que es fuera del hospital donde se consume la mayor parte de los fármacos y también donde el consumo se realiza en condiciones menos rigurosas (polimedicación por consulta con varios médicos, automedicación, pautas y dosis incorrectas, etc.).

2.2.2. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMs)

Las Reacciones Adversas Medicamentosas se pueden clasificar atendiendo a diferentes aspectos:

Según la gravedad de la reacción

- Leves: son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antidototerapia; los síntomas y signos son fácilmente tolerados.

- Moderadas: provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias, requieren de cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antidototerapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.
- Graves: causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Este tipo de reacción causa una acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.
- Letales: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Según el mecanismo de producción

- Sobredosis relativa: el fármaco se administra a las dosis requeridas pero a pesar de ello sus concentraciones plasmáticas son superiores a las habituales. Se presentan en esta situación alteraciones en los procesos.
- Efectos colaterales: es una reacción que depende del mecanismo de acción del medicamento, aparecen casi siempre cuando es administrado y la intensidad depende de la dosis, en general no son peligrosas para la vida del paciente.
- Efectos secundarios: surgen como consecuencia de la acción fundamental, pero no forman parte inherente de ella. Es importante aclarar que desde el punto de vista clínico, no siempre es fácil distinguir un efecto colateral de uno secundario; en ocasiones, la distinción es simplemente académica.
- Idiosincrasia: respuesta atípica que ciertos individuos tienen frente a un fármaco utilizado a dosis adecuadas, bien tolerada por la mayoría de quienes la reciben, que ocurre cuando el medicamento es administrado por primera vez. Está genéticamente determinada y muy relacionada con deficiencias enzimáticas.
- Hipersensibilidad: reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Al igual que la reacción de idiosincrasia, las reacciones de hipersensibilidad sólo se presentan en algunos individuos.

Según su relación con la dosis

- Dosis-dependientes: es el tipo de reacción más común. Su frecuencia y gravedad son directamente proporcionales a las dosis administradas y por tanto se pueden prevenir y/o tratar mediante un ajuste de la dosis, de acuerdo a la necesidad y tolerancia del paciente.
- Dosis-independientes: se deben a un incremento de la susceptibilidad del paciente. Se manifiesta como un cambio cualitativo en la respuesta del mismo a los medicamentos, y puede ser causado por una variante fármaco genética o inmunológica

Según criterios de Rawlins y Thomson

- Reacciones de tipo A (augmented): son aquellas originadas por exageración del efecto de un fármaco, son predecibles, o al menos esperables. La intensidad se relaciona con la dosis administrada y su tratamiento requiere ajustes de dosis. Pueden deberse a la forma farmacéutica del medicamento, que pueden condicionar su absorción: pueden producir por alteraciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, o sea, por efecto del fármaco sobre el organismo.
- Reacciones de tipo B (bizarre): son efectos raros, que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales, en un paciente cuyo organismo hace un tratamiento farmacocinético normal del mismo. Suelen ser más graves y de aparición más rara que las de tipo A. el mecanismo de su producción no se conoce generalmente y se incluyen las reacciones de hipersensibilidad y las idiosincráticas con una posible farmacogenética característica de los distintos individuos.
- Reacciones de tipo C: son los efectos indeseables asociadas a tratamientos prolongados
- Reacciones de tipo D: son las retardadas, es decir, las que aparecen meses o años después de retirado el fármaco.

2.2.3. FACTORES PREDISPONENTES PARA LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMs)

Dentro de los factores predisponentes se encuentran los siguientes:

- *Edad*: los ancianos y los niños son los grupos etáreos más susceptibles de presentar algún tipo de RAM. En los primeros, por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos, y/o un incremento en la sensibilidad de los receptores a los mismos. Además, los pacientes ancianos padecen usualmente enfermedades concurrentes que motivan una terapéutica múltiple, favoreciéndose la aparición de RAM por interacción entre los fármacos. En los segundos por inmadurez de los sistemas enzimáticos y de eliminación que intervienen en el metabolismo y excreción de los medicamentos.
- *Sexo*: varios estudios demuestran que la mujer tiene una probabilidad mayor que el hombre para desarrollar reacciones adversas (Ej.: La mujer embarazada puede responder más intensamente a las drogas simpaticomiméticos porque las hormonas sexuales inhiben su captación extraneuronal).
- *Predisposición genética*: algunos individuos presentan déficits enzimáticos que implican la aparición de RAM (Ej.: anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa tras la administración de ciertos fármacos como el cloranfenicol o la primaquina).
- *Enfermedades asociadas*: estas modifican el patrón farmacocinético o la acción farmacodinámica de los medicamentos sobre el organismo (Ej.: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, o una hipoalbuminemia)
- *Automedicación*: el uso excesivo y numeroso de fármacos en una misma persona, desencadena reacciones muchas veces graves para el paciente, que puede llegar a ingerir 7 drogas diferentes, sin una supervisión médica.

2.3. CÁNCER INFANTIL

El cáncer es raro en niños, al año se estima de 110 a 150 casos por millón de niños menores de 14 años, o sea que en nuestro país podríamos inferir que con una población menor de 15 años o estimada en 2.5 millones, esperaríamos un mínimo alrededor 280 casos nuevos por año. Actualmente se están diagnosticando aproximadamente el 70 % de los casos esperados en el país aplicando ese indicador internacional. Estas enfermedades se pueden presentar a cualquier edad, incluso se han diagnosticado casos in - útero, como el neuroblastoma, pero la edad media de presentación de la mayoría de las neoplasias es alrededor de los 6 años. También es importante señalar que se reportan diferencias de incidencia tipo geográfico y estas son más evidentes entre los países desarrollados y subdesarrollados.

El cáncer infantil ocupa la segunda causa de muerte en los niños de 1 a 14 años en los EE.UU según reporte del National Cancer for Health Static, solo superado por los accidentes. En el grupo de edad de 15 a 19 años el cáncer ocupa el cuarto lugar superado por las muertes violentas. *(Dr. L. F. Báez Lacayo. (2007) Normas de Hemato-Oncología Pediátrica para el Diagnóstico y Atención de las Enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas. (1era Ed.) Managua, Nuevo Amanecer)*

2.4. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Los agentes citotóxicos o antineoplásicos son fármacos que se utilizan para el tratamiento del cáncer. Los términos Cáncer o Neoplasia, no se refieren a una única enfermedad, sino a un grupo de ellas, probablemente causadas por diversos agentes, tales como ciertos compuestos químicos, energía radiante, ciertos virus y mutaciones celulares de origen desconocido. El cáncer se caracteriza por una división anormal e incontrolada de las células, que puede presentar diversos grados de malignidad y que produce tumores e invade el tejido normal adyacente afectando a uno o varios órganos o sistemas del cuerpo.

La mayoría de los agentes antineoplásicos son fármacos que impiden el crecimiento y se diseñan sobre el principio de que las células cancerosas se multiplican más rápidamente que las normales; por lo tanto los agentes anticancerosos deben interferir de alguna manera con la mitosis celular. Sin embargo, las células tumorales no experimentan la mitosis más rápidamente



que todas las células normales. Así por ejemplo, las células del sistema hematopoyético, de la mucosa intestinal, de la mucosa oral, de los folículos pilosos y de la piel, se dividen más rápidamente que las células cancerosas. Por este motivo, los fármacos que actúan por destrucción de las células en división rápida, atacan en gran parte a los tejidos normales, por lo que pueden ser muy tóxicos o incluso letales para el paciente. No obstante, se recurre a ellos como auxiliares de la cirugía y la radioterapia. (A. Korolkovas, *et al.* (1983) *Capítulo 34. Fármacos Antineoplásicos. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. (Pág. 679-680) Barcelona, España Editorial Reverte*)

2.4.1. PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES.

El tratamiento con citotóxicos se debe iniciar sólo después de haber realizado pruebas basales de función renal y hepática y recuento de células hemáticas. En algunas circunstancias puede ser necesario modificar o retrasar el tratamiento. Durante la quimioterapia hay que vigilar al paciente de manera regular y retirar los citotóxicos si se produce un deterioro importante de la función medular, hepática o renal.

Muchos citotóxicos son teratogénicos y no se deben administrar durante la gestación, sobre todo en el primer trimestre. Durante el tratamiento se necesitan medidas contraceptivas, y posiblemente durante un período después de finalizado el tratamiento. Los citotóxicos también están contraindicados durante la lactancia. Los citotóxicos se deben administrar con cuidado para evitar la toxicidad excesiva para el paciente o la exposición del profesional sanitario durante su manipulación.

2.4.2. EFECTOS ADVERSOS.

Los citotóxicos se asocian a un riesgo muy elevado de lesionar el tejido normal. Pueden producir efectos adversos específicos, pero algunos efectos son comunes a todos los citotóxicos, como la depresión inmunológica y de la médula ósea. Además, el uso concomitante de inmunosupresores aumenta la susceptibilidad a las infecciones. La fiebre asociada a neutropenia o inmunosupresión requiere tratamiento inmediato con antibióticos.

Náusea y vómitos. Las náuseas y los vómitos tras la administración de citotóxicos y de radioterapia abdominal suelen ser incapacitantes y pueden comprometer el tratamiento posterior. Los síntomas pueden ser agudos (se presentan durante las primeras 24 horas del tratamiento), retardados (se presentan a partir de las 24 horas después del tratamiento), o anticipatorios (aparecen antes de las dosis subsiguientes). Los síntomas retardados y anticipatorios son más difíciles de tratar que los síntomas agudos y requieren un tratamiento distinto. **(OMS (2004) Sección 8: Antineoplásicos, Inmunosupresores y Fármacos utilizados en los Cuidados Paliativos. Formulario Modelo de la OMS. Pág. 187-188)**

2.5. LEUCEMIAS

Las leucemias son cánceres de las células sanguíneas que habitualmente afectan a los glóbulos blancos. La causa de la mayoría de los tipos de leucemia aún se desconoce. Los glóbulos blancos se originan a partir de las células madre en la médula ósea. La leucemia se presenta cuando el proceso de maduración de la célula madre a glóbulo blanco se distorsiona y produce un cambio canceroso.

El cambio a menudo supone una alteración en el orden de ciertas partes de algunos cromosomas (el complejo material genético de la célula) llamado reordenación. Debido a que las reordenaciones cromosómicas (o translocación de cromosomas) perturba el control normal de la división celular, las células afectadas se multiplican sin cesar, volviéndose cancerosas. Finalmente ocupan toda la médula ósea y reemplazan a las células que producen las células sanguíneas normales. Estas células leucémicas (cancerosas) también pueden invadir otros órganos, como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, los riñones y el cerebro.

Existen cuatro tipos principales de leucemia, denominados en función de la velocidad de progresión y del tipo de glóbulo blanco al que afectan. Las leucemias agudas progresan rápidamente; las leucemias crónicas se desarrollan de forma lenta. Las leucemias linfáticas afectan a los linfocitos; las leucemias mieloides (mielocíticas) afectan a los mielocitos. Los mielocitos se transforman en granulocitos, otra manera de denominar a los neutrófilos. **(Merck & Co. Cap. 154: Trastornos de la Sangre. Leucemia Manual de Merck)**

2.6. LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA.

2.6.1. DEFINICIÓN

Es la proliferación y expansión clonal de células de estipe inmadura (linfoblastos) los cuales invaden la médula ósea y otros tejidos extramedulares, produciendo un grupo de enfermedades malignas, cuya clínica y biología son heterogéneas. Este tipo de cáncer generalmente empeora rápidamente si no se trata a tiempo y es mas frecuente en niños. (*Gilberto Madrigal. (2003) Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. Pág. 288*)

Normalmente, la médula ósea elabora células madre sanguíneas (células inmaduras) que se convierten, con el tiempo, en células sanguíneas maduras. Una célula madre sanguínea se puede convertir en una célula madre mieloide o en una célula madre linfoide. La célula madre mieloide se convierte en uno de tres tipos de células sanguíneas maduras:

- Glóbulos rojos que transportan oxígeno y otros materiales a todos los tejidos del cuerpo.
- Plaquetas que ayudan a prevenir hemorragias haciendo que se formen coágulos de sangre.
- Granulocitos (glóbulos blancos) que luchan contra las infecciones y las enfermedades.

La célula madre linfoide se convierte en otra célula llamada linfoblasto y luego en uno de tres tipos de linfocitos (glóbulos blancos):

- Linfocitos B que producen anticuerpos para ayudar a combatir las infecciones.
- Linfocitos T que ayudan a los linfocitos B a generar los anticuerpos que ayudan a combatir las infecciones.
- Linfocitos citolíticos naturales que atacan las células cancerosas o los virus.

2.6.2. CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS LINFOCITICAS AGUDAS (LLA)

La LLA tiene muchos subtipos y se puede clasificar por pruebas inmunológicas, citogenéticas y de genética molecular. Algunas de estas pruebas se pueden repetir durante y después del tratamiento para medir los efectos del mismo. Para que se obtengan resultados óptimos, cada subtipo requiere específicos fármacos o combinaciones de fármacos, y la dosis y duración de

tratamiento pueden variar, además de requerir otros tipos de tratamiento, como el trasplante de células madre.

Los principales subtipos de LLA (también conocidos como “fenotipos”, el término usado para describir las características físicas de las células) son:

- Subtipo de linfocitos B: se identifica al encontrar en los blastos marcadores de superficie celular idénticos a los de los linfocitos B normales.
- Subtipos de linfocitos T y de linfocitos citolíticos naturales (NK, por sus siglas en inglés): se identifican mediante la detección en los blastos de marcadores de superficie celular que son idénticos a los de los linfocitos T normales. Alrededor del 15 por ciento de los casos son de los subtipos de células T y células citolíticas naturales.

Una vez que se determinan estos tipos de células, los términos usados para categorizar al subtipo incluyen:

- Leucemia Linfocítica aguda de precursores de linfocitos B (prelinfocitos-B); alrededor de 85 por ciento de los casos son del subtipo de precursores de linfocitos B (prelinfocitos-B)
- Leucemia Linfocítica aguda B
- Leucemia Linfocítica aguda T.

(Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. (Julio 2010) Leucemia Linfocítica Aguda. Pág. 10-11)

2.6.3. EPIDEMIOLOGIA

La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es la forma más frecuente de presentación del cáncer en la edad infantil. La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, en los países menos desarrollados, como norte de África y Oriente Medio, este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos”.

En los países con poblaciones heterogéneas, debido a razones no explicadas, la incidencia de LLA en niños blancos es sustancialmente más elevada que la de niños negros, con una incidencia casi tres veces más alta en niños blancos de 2 a 3 años de edad que en los niños negros. La incidencia de LLA en niños hispanos parece ser la más alta. (*Hospital Universitario Niño Jesús, Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica. (2004) Leucemia Linfoblástica Aguda. Madrid.*)

2.6.4. FISIOPATOLOGÍA

Aunque las leucemias agudas son neoplasias de crecimiento rápido, los progenitores normales de la médula ósea crecen a una velocidad incluso más rápida. El principal problema patogénico en la leucemia aguda es un bloqueo en la diferenciación. Esto da lugar a la acumulación de blastos leucémicos inmaduros en la médula ósea, que suprimen la función de los progenitores hematopoyéticos normales al desplazarlos físicamente y mediante otros mecanismos no bien conocidos. Finalmente, se produce un fallo medular, que es responsable de la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la leucemia aguda. Por lo tanto, el objetivo terapéutico es reducir lo suficiente el clon leucémico como para permitir que se reanude la hematopoyesis normal. (*S. Robinson, et al. (2008) Patología Humana. (8va Ed.) España. Elsevier*)

2.6.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Síntomas relacionados con la depresión de la función medular normal. Estos incluyen astenia, fiebre y sangrado secundario o trombocitopenia.
- Dolor y molestia ósea. Son consecuencias de la expansión de la médula ósea y de la infiltración del subperiostio.
- Linfadenopatías generalizadas, esplenomegalia y hepatomegalia. Esto refleja una diseminación de las células leucémicas, y son más profundas en las Leucemias Agudas que en las Mieloides.
- Manifestaciones del Sistema Nervioso Central. Incluyen cefalea, vómitos y parálisis de distintos nervios por diseminación meníngea; estas características son más frecuentes en niños que en adultos. (*S. Robbins, et al. (2008) Patología Humana. 8va Edición. Elsevier. España*)

2.6.6. MOTIVOS DE REFERENCIA E INGRESO

Todo paciente cuando se sospeche padecer de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) debe ser referido de inmediato al hospital departamental más cercano.

Serán motivos de ingreso los pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Todo paciente en quien exista la sospecha clínica de LLA.
2. Al paciente al momento del diagnóstico para estabilizar condiciones e iniciar el tratamiento específico de la patología, así como para vigilar complicaciones y/o efectos colaterales ligados a la terapia.
3. Paciente con diagnóstico de LLA que presentan complicaciones infecciosas para iniciar de inmediato antibióticos de amplio espectro.
4. Paciente que ingresa para la administración de quimioterapia que amerita manejo intrahospitalario (Ej: Metotrexato a dosis alta e intermedia).
5. Todo paciente con fiebre y neutropenia debe ser considerado con criterio de hospitalización absoluta e iniciar con antibióticos de amplio espectro. Es considerado como una urgencia médica.
6. Todo paciente con manifestaciones de sangrado.

(Dr. L. F. Báez Lacayo. (2007) Normas de Hemato-Oncología Pediátrica para el Diagnóstico y Atención de las Enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas. (1era Ed.) Managua, Nuevo Amanecer)

2.6.7. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON LLA SEGÚN RIESGO

Desde los inicios del tratamiento contemporáneo de la LLA se demostró que si bien la inmensa mayoría de los pacientes (99% en la actualidad) tenían una remisión completa precoz al mes del iniciado el tratamiento, las probabilidades que este fracasara por recaída de la enfermedad variaban significativamente entre distintos grupos de pacientes definidos por factores clínicos o biológicos al diagnóstico. Esto ha permitido establecer grupos de pacientes bien diferenciados a los que se aplican tratamientos diferentes optimizando el efecto antileucémico y evitando el sobre tratamiento y las complicaciones en el corto y largo plazo.

Los factores de riesgo clínico en uso actualmente son: edad, sexo, recuento de blastos leucémicos en sangre al momento del diagnóstico, presencia de alta masa tumoral (adenopatías, organomegalias, masa mediastínica), presencia de blastos en sistema nervioso central y, muy importante, respuesta al tratamiento de inducción de la remisión (evaluada a los 8, 15 y 33 días del inicio).

Los factores biológicos en uso son: estirpe leucémica (B, T, indiferenciada, mixta), antígenos de superficie (CD10, marcadores mieloides), número modal de cromosomas (hiperdiploide, diploide, hipodiploide), presencia de translocaciones cromosómicas recurrentes (t (9,22), t (12; 21), t (4;11)). Algunos de estos factores confieren un mejor riesgo y otros un mal pronóstico.

En base a estos factores se han establecido tres grupos de riesgo, los que reciben tratamiento diferenciado en intensidad creciente:

Los elementos a considerar son:

- Número de leucocitos $\times \text{mm}^3$ en sangre periférica al diagnóstico.
- Edad al diagnóstico.
- Número de blastos $\times \text{mm}^3$ al día 8 después del tratamiento esteroideo y la administración de una dosis de MTX-IT
- Obtener la R.C. el día 33 de tratamiento.
- La presencia de translocaciones t (9,22) o t (4,11)

A los criterios anteriores se suma el estado de la médula el día 15.

Se consideran de riesgo estándar (RE) los pacientes con:

- Menos de 1000 blastos/ mm^3 en sangre periférica el día 8 luego de 7 días de tratamiento esteroideo.
- Recuento inicial de leucocitos $< 20 \times 10^9 /\text{l}$.
- Edad entre 1 y 6 años.
- Ausencia de translocaciones t (9,22) o t (4,11) o sus recombinaciones.

- Médula en M1 o M2 el día 15 de tratamiento.
- Todos los criterios deben estar presentes.

Serán considerados de riesgo intermedio (RI) los enfermos con:

- Menos de 1000 blastos/mm³ al día 8 de tratamiento esteroideo.
- Médula en m1 o M2 el día 15
- R.C. el día 33.
- No translocaciones t (9,22) o t (4,11).
- Además por lo menos uno de los siguientes.
- Recuento inicial de leucocitos igual o mayor de 20 x 10⁹ /l.
- Edad <1 o >6 años.

Los pacientes de riesgo alto (RA) serán los que presenten.

- Falta de respuesta a la Prednisona el día 8 de tratamiento.
- Médula en M3 el día 15 de tratamiento.
- No R.C. el día 33.
- Translocaciones t (9,22) o t (4,11) o los reordenamientos correspondientes.

Cada criterio tiene valor por sí mismo independientemente de la edad y el número de leucocitos al diagnóstico. (*Protocolo Centroamericano. Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica. AHOPCA*)

2.6.8. TRATAMIENTO PARA LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA (LLA)

Los esquemas terapéuticos de la inducción han variado desde 2 drogas hasta 4 o 5 drogas, considerándose que existen pacientes de bajo riesgo que no ameritan el uso de quimioterapias intensivas para su curación; por el contrario, pacientes con características de riesgo de mediano y alto, en donde una quimioterapia más intensiva sería la propicia para lograr la remisión en la inducción.

Siendo un problema importante la toxicidad temprana en la inducción de las Leucemias Linfocíticas Agudas (LLA) aun en los países con mejores recursos, en los países en vías de desarrollo esta situación se acentúa, ya que no contamos con una adecuada terapia de soporte ni con los recursos básicos para evitar uno de nuestros problemas mayores como el abandono.

Pre-Fase

La respuesta a la terapia está determinada por la genética propia de la célula leucémica y por la farmacogenética propia del huésped. La medición de esta respuesta in-vivo posee un valor pronóstico más importante que algunos otros aspectos biológicos propios del huésped.

La evaluación de los blastos en sangre periférica en el día 8 proporcionan información temprana para la asignación del riesgo; los pacientes que inicialmente presentan características de Riesgo Estándar (RS) o Riesgo Intermedio (RI), son trasladados al grupo de Riesgo Alto (RA) si presentan >1000 blastos (mm^3 en sangre periférica el día 8 de la quimioterapia)

Inducción

El objetivos de la inducción a la remisión es inducir a una completa remisión mediante la erradicación de más del 99% de la carga inicial de células leucémicas, restableciendo además una hematopoyesis normal; esto incluye una medula ósea con celularidad normal y con blastos leucémicas $<5\%$, neutrófilos $>0.5 \times 10^9$ L (condición clínica normal).

Este factor de tratamiento incluye además la terapia Intratecal, la administración de glucocorticoides (Prednisona PDN o Dexametasona Dex), Vincristina (VCR), un tercer agente L- Asparginasa (L-ASA). Esta combinación tiene un 85% de eficacia en los pacientes.

La adición de 4 fármacos podría ser controversial debido al incremento de las complicaciones en inducción, esta justificada en pacientes con características de riesgo en quienes una inducción con 4 fármacos seguida de una consolidación intensa y un mantenimiento adecuado permita mejorar las probabilidades de una remisión prolongada.

Dosis de Metotrexato (MTX)

Por más de 50 años el Metotrexato (MTX) ha sido uno de los pilares en la terapia de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) constituyéndose en uno de los agentes activos en el tratamiento de las Leucemias Pediátricas. Particularmente en las LLA pediátricas, el uso de MTX con rescate de Leucovorin (LV. Antídoto para evitar efectos adversos del Metotrexato) ha demostrado ser inequívocamente superior a las dosis convencionales.

El rescate con LV pretende reducir la toxicidad en células normales provocadas por dosis altas de MTX; no obstante, tiene un límite, porque la LV puede bloquear la acción antineoplásica del MTX, por lo que es necesario retrasar el comienzo de administración y dar una dosis suficientemente baja para que no interfiera en la acción terapéutica en una primera fase y sea capaz de evitar la toxicidad después.

Los pacientes con células leucémicas en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR), aun aquellos con introducción iatrogénica de células leucémicas mediante punciones lumbares traumáticas, se encuentran en mayor riesgo de recaída del Sistema Nervioso Central (SNC), por lo que requieren una terapia más intensiva dirigida al SNC.

Para disminuir el porcentaje de recaídas del SNC en un grupo en particular de pacientes de alto riesgo o muy alto riesgo, actualmente los datos favorecen la necesidad de la Radioterapia Craneal (RTC) combinada con intensa quimioterapia sistémica e Intratecal.

Datos de la Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) reportan que MTX oral en altas dosis (5g/m²) acompañado con MTX Intratecal (IT), parece mejorar la evolución de los pacientes con LLA T, siendo este impacto más notable en casos con leucocitos >50x 10⁹ L.

Intensificación Retardada

Es una repetición de la terapia de inducción inicial administrada a 3 meses de la remisión, representando una ventaja progresiva para los diferentes grupos de riesgo, siendo de mayor beneficio en el grupo de Riesgo Estándar (RS)

Terapia de Mantenimiento

En los años 50 Forbes y Buchernal, demostraron el uso potencial de la Mercaptopurina (6-MP) y MTX en el tratamiento de las LLA pediátricas, logrando la remisión morfológica de un pequeño grupo de pacientes. Sin embargo el uso de estos importantes fármacos continúa siendo la base fundamental empleada por los diferentes grupos cooperativos, orientados a mantener la remisión a largo plazo, terminado con una terapia de mantenimiento basada en la administración oral diaria de 6-MP y semanal del MTX.

La duración de 2-3 años se han correlacionado con leves disminuciones del riesgo de recaída, esto aunque es estadísticamente significativo, no está compensado con el mayor riesgo de muerte en remisión.

La dosis-eficacia de estas drogas (MTX, 6-MP) es influenciada por la variabilidad farmacocinética en cada paciente. Siendo la terapia de mantenimiento un componente necesario dentro del tratamiento de las LLA hasta el momento no existe consenso sobre la manera de como esta terapia debe de ser monitorizada y modulada.

Terapia dirigida al SNC

Las recaídas reportan entre el 30-40%; para algunos estudios representan unos de los mayores obstáculos para lograr la curación de los pacientes. El mayor riesgo de recaídas del SNC está asociado a la tendencia a reducir o abandonar el uso de radioterapia en pacientes con enfermedades sub-clínicas en pro de evitar secuelas post-radiación.

El BFM-LLA 1986 demuestra el uso de MTX a altas dosis (AD) permite la disminución de la RTC en pacientes de riesgo bajo; los pacientes de RS y RI recibieron un total de II terapias intratecales con MTX durante el periodo de mayor intensificación de la terapia. En los pacientes con RA la terapia Intratecal se realizó con triple medicamento y consistió en 9 dosis que finalizaron con la consolidación intensiva seguida de RTC. (*Protocolo Centroamericano. Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica. AHOPCA*)

2.7. METOTREXATO INTRATECAL (IT-MTX)

El Metotrexato pertenece a la clase de fármacos de quimioterapia llamados antimetabolitos. Los antimetabolitos son sustancias muy similares a las sustancias normales que se encuentran dentro de la célula. Cuando las células incorporan estas sustancias a su metabolismo celular, pierden la capacidad de dividirse. Los antimetabolitos son específicos al ciclo celular. Atacan las células en fases muy específicas del ciclo.

El Metotrexato ejerce su efecto quimioterapéutico al contrarrestar el ácido fólico y competir con él en las células cancerosas, lo que causa una deficiencia de ácido fólico en las células y produce su muerte. Esta acción también afecta a las células normales y esto puede causar efectos secundarios significativos en el cuerpo, como por ejemplo: disminución de los niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en la sangre, caída del cabello, llagas en la boca, dificultad para tragar, diarrea, daños hepáticos, pulmonares, nerviosos y renales.

Se ha administrado MTX-IT para el tratamiento o la profilaxis de leucemia. Esta vía permite obtener concentraciones altas del medicamento en LCR y también es eficaz en pacientes cuya enfermedad sistémica se tornó resistente al medicamento. Las dosis Intratecales que se repiten cada 4 días hasta que ya no se observan células malignas en el LCR son:

Edad (años)	Dosis (mg)
<1	6 mg
2	8 mg
3	10 mg
>3	12 mg

Puede administrar Leucovorin a fin de contrarrestar los efectos adversos del MTX que escapa a la circulación sistémica, aunque por lo general no es necesario debido a que el medicamento administrado en el espacio lumbar se distribuye mal sobre las convexidades cerebrales, el

medicamento puede ser más eficaz cuando se administra a través de un reservorio interventricular de Ommaya.

Toxicidad Clínica: afecta la médula ósea y el epitelio intestinal. Estos pacientes pueden tener el riesgo de hemorragias espontáneas o infección que ponen en peligro la vida y tal vez requiere transfusiones profilácticas de plaquetas y antibióticos de amplio espectro si tiene fiebre. Los efectos secundarios suelen revertirse por completo en el transcurso de 2 semanas pero es posible que ocurra mielosupresión prolongada en pacientes con disfunción renal en quienes retarda la excreción del medicamento.

Otros efectos del medicamento son alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial, nefrotoxicidad, oogénesis o espermatogénesis defectuosa, aborto, teratogénesis. La IT produce con frecuencia meningismo y una respuesta inflamatoria en el LCR. Rara vez convulsiones, coma y muerte. *(Goodman & Gilman. (2007) Capítulo 51 Fármacos Antineoplásicos. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. (11va Ed. Pág. 1335-1339) Mc Graw-Hill)*

2.7.1. MECANISMO DE ACCIÓN

El Metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa, encargada de reducir los dihidrofolatos a tetrahidrofolatos para poder ser utilizados en la síntesis de nucleótidos y timidilato. De este modo interfiere con la síntesis y reparación de ADN y con la replicación celular. Metotrexato actúa específicamente en la fase S del ciclo celular. Los tejidos en proliferación activa, como las células malignas, médula ósea, células fetales, mucosa bucal e intestinal y células de la vejiga, son más susceptibles a la acción del fármaco. Cuando la reproducción de los tejidos malignos es mayor es que en la mayoría de los tejidos normales, puede disminuir el crecimiento de tejidos malignos, sin producir daños irreversibles a los tejidos normales.

El Metotrexato penetra en la célula por un sistema de transporte activo que es común al de otros folatos naturales en forma reducida; incluso, se ha señalado que la leucovorina podría inhibir en parte la acción del Metotrexato compitiendo con él por el sistema transportador. La afinidad del transportador por el Metotrexato es mayor en algunas células tumorales que en células normales, lo que puede contribuir a cierta selectividad de las células neoplásicas por el fármaco y la Leucovorina.

Además, el proceso de transporte se ve facilitado por la actividad proliferativa de la célula, siendo mayor cuanto más rápida sea la división celular. A concentraciones altas, parece que existe un segundo mecanismo de transporte de baja afinidad y, quizá, difusión pasiva que puede explicar el hecho de que algunas células con escaso transporte activo sean sensibles a dosis altas.

Dentro de las células, tanto normales como tumorales, una pequeña fracción del Metotrexato sufre la adición de uno a cuatro grupos glutamilo, como ocurre con los cofactores naturales; el producto poliglutámico aumenta su afinidad por la dihidrofolato-reductasa y pierde capacidad de abandonar la célula, prolongando sus efectos terapéuticos y tóxicos.

2.7.2. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Después de la inyección intratecal, el Metotrexato pasa lentamente a la circulación general. El volumen de distribución es similar al volumen total de agua. El Metotrexato se une a las proteínas del plasma en un 50-60%, sobre todo a la albúmina. Por ser un ácido débil es desplazado de su unión a las proteínas por otros ácidos débiles.

La eliminación del Metotrexato ocurre en tres fases: la primera fase, con una semi-vida de 45 minutos es la fase de distribución. Sigue la fase de eliminación de unas 3.5 horas, consistente en la eliminación renal y, finalmente una fase terminal con una semi-vida de 10-12 horas. Esta fase refleja la distribución enterohepática del fármaco y es la que determina la toxicidad hematológica y gastrointestinal del fármaco.

La principal vía de eliminación del Metotrexato es la vía renal, dependiendo de la dosis y la vía de administración. La mayor parte de la dosis administrada es eliminada en la orina de 12 horas mediante un mecanismo de secreción tubular y, por tanto, algunos ácidos débiles como el probenecid o las penicilinas pueden retardar su eliminación. La excreción biliar supone aproximadamente el 10% de la dosis. (www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m035.htm)



2.7.3. INDICACIONES

- Psoriasis grave e incapacitante
- Artritis reumatoide grave
- Leucemia Linfocítica aguda en niños y jóvenes
- Tratamiento o profilaxis de leucemia o linfoma benigno
- Tratamiento y prevención de meningitis leucémica
- Cáncer de mama

2.7.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Aciclovir: anormalidades neurológicas con el uso de Aciclovir parenteral y Metotrexato Intratecal.
- Anticoagulantes: incrementan riesgo de hemorragias.
- AINE: toxicidad severa y a veces fatal de Metotrexato se ha reportado con dosis moderadas de AINES (diclofenaco, indometacina, naproxeno).
- Asparaginasa: bloquea acción de Metotrexato; se recomienda administrar Asparaginasa solo 9 a 10 días antes o 24 horas después de Metotrexato.
- Radioterapia: potencia efecto mielosupresor del Metotrexato.
- Citarabina: sinergismo citotóxico.
- Ácido fólico: interfiere con la acción antifolato de Metotrexato.
- Trimetoprima, pirimetamina: aumentan efectos tóxicos.
- Sulfonamidas: aumentan hepatotoxicidad de Metotrexato por aumento de sus niveles séricos.
- Vacunas: no se recomiendan por supresión de mecanismos normales de defensa; debe esperarse de 3 meses a 1 año después de suspendido el tratamiento, para administrarlas.

(Dirección general de medicamentos, insumos y drogas. Centro de atención farmacéutica. Metotrexato. Perú)

2.7.5. EFECTOS SECUNDARIOS

La mayoría de las pacientes no experimentan todos los efectos secundarios, suelen ser predecibles en cuanto a su aparición y duración, siendo casi siempre reversibles y desaparecen cuando finalice el tratamiento. Existen muchas opciones para ayudar a minimizarlos o prevenirlos. Los efectos secundarios del Metotrexato y su gravedad dependen de la cantidad de fármaco administrada, es decir, las dosis elevadas pueden producir efectos secundarios más graves.

Entre estos efectos están:

Por Vía Intratecal

- Aracnoiditis química aguda: síndrome que puede observarse inmediatamente después de la infusión intratecal. Consiste en una inflamación de la membrana que rodea el cerebro y la columna vertebral. Los síntomas son: Dolor de cabeza agudo, rigidez del cuello, convulsiones, vómitos y fiebre.
- Neurotoxicidad central: Menos común, se ha observado con la administración por vía intratecal o de dosis muy elevadas de este fármaco por vía intravenosa. Los síntomas son: dificultad para hablar, parálisis en los brazos y las piernas, convulsiones o coma. Estos síntomas pueden desarrollarse a los 6 días de tratamiento y se resuelven en un lapso de 48 a 72 horas. (www.chemocare.com/es/bio_es)

2.7.6. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS POR METOTREXATO INTRATECAL (MTX-IT)

Muchas reacciones adversas son inevitables y representan su acción farmacológica; por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia, que se emplean como indicadores de la eficacia de la medicación y facilitan el ajuste de la dosificación individual. Requieren atención médica sólo si persisten o son molestas: anorexia, náuseas y vómitos. Son de incidencia más frecuente y requieren atención médica: melena, hematemesis, diarrea, hematuria, artralgias y edemas. Con la administración intratecal pueden aparecer: visión borrosa, confusión, mareos, somnolencia, cefaleas, crisis convulsivas o cansancio no habitual. La alopecia no requiere atención médica. Indican posible

toxicidad del SNC: visión borrosa, confusión, mareos y cefaleas. Los efectos secundarios tienen mayor tendencia a producirse en pacientes muy jóvenes o ancianos.

La Neurotoxicidad más grave del Metotrexato es la Leucoencefalopatía tardía, que puede desarrollarse en pacientes que reciben el Metotrexato intratecal para la profilaxis de la leucemia (principalmente en niños) y en pacientes tratados con Metotrexato intratecal o intravenoso, o ambas, en altas dosis por meningitis leucémica, o por linfoma encefálico primario o metastático. Se desarrolla Leucoencefalopatía por Metotrexato desde algunos meses hasta más de dos años después de la administración del fármaco y generalmente comienza en forma insidiosa, con cambios de personalidad, confusión o somnolencia.

Algunos pacientes muestran estabilidad o mejoría neurológica tras la suspensión del tratamiento con ese fármacos, pero muchos sufren una evolución progresiva que va en los casos más graves conduce a una demencia profunda, crisis comiciales y coma. (*F. Michelli, et al. (2002) Tratados de Neurología Clínica. (1era ed.) Editorial Médica Panamericana*)

2.8. NUTRICIÓN

La eficacia de los fármacos utilizados en este y todos los tipos de cáncer, no depende únicamente de las propiedades del mismo; ya que según estudios se obtienen mejores resultados si estos pacientes cuentan con un régimen nutricional adecuado, de otra manera las condiciones contrarias a esto agravan las condiciones físicas del paciente.

La nutrición es un proceso que le da al cuerpo los nutrientes que necesita (compuestos químicos como agua, proteína, grasa, carbohidratos, vitaminas y minerales que componen los alimentos); por el contrario la desnutrición es el síndrome caracterizado por un deterioro de la composición corporal producto de un balance energético y/o proteico negativo. Esto se asocia a cambios fisiológicos, bioquímicos e inmunitarios que condicionan una limitación en la capacidad de respuesta del individuo a diferentes procesos patológicos. El sobrepeso se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

El cáncer y sus tratamientos pueden afectar el apetito del niño, su tolerancia a los alimentos y la capacidad de su organismo para asimilar los nutrientes. Ingerir el tipo correcto de alimentos

antes, durante y después del tratamiento puede ayudar a un niño a sentirse mejor y a mantenerse más fuerte. Los niños que reciben una buena nutrición mientras reciben tratamiento del cáncer:

- Toleran mejor el tratamiento y los efectos secundarios.
- Están en mejor condición para permanecer en un programa de tratamiento.
- Sanan y se recuperan más rápidamente.
- Tienen menos riesgo de infección durante el tratamiento.
- Tienen más fuerza y energía.
- Mantienen su peso y permiten que su cuerpo almacene nutrientes.
- Pueden mantener mejor un crecimiento y desarrollo normales.
- Se sienten mejor y tienen una mejor calidad de vida (padecen de menos irritabilidad, duermen mejor y colaboran mejor con el equipo de especialistas en cáncer).

Proteínas

Los niños con cáncer que no reciben suficiente proteína se recuperan más lentamente de las enfermedades e incluso están más vulnerables a infecciones. Después de la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia, es posible que un niño necesite proteína adicional para sanar los tejidos y ayudar a prevenir infecciones. Además, la proteína es esencial para el crecimiento y desarrollo de los niños. Durante la enfermedad, la necesidad de proteína del niño aumenta.

Carbohidratos

Los niños que se someten a tratamiento contra el cáncer pueden requerir aún más calorías para la sanación de tejidos y obtener más energía. De hecho, un niño que está recibiendo tratamiento contra el cáncer puede requerir de 20% a 90% más calorías que un niño que no está bajo tratamiento.

Grasas

Las grasas y los aceites conforman una rica fuente de energía (calorías) para el cuerpo. Proveen más del doble de calorías por gramo que los carbohidratos. Almacenan energía, aíslan los tejidos del cuerpo y llevan algunos tipos de vitaminas a través de la sangre.



Vitaminas y Minerales

Los niños cuya alimentación está equilibrada generalmente obtienen suficientes vitaminas y minerales. No obstante, los estudios han demostrado que incluso los niños saludables a menudo no obtienen suficiente calcio y vitamina D, lo que es especialmente importante para el crecimiento de los huesos. Algunos de los medicamentos usados para el tratamiento del cáncer pueden disminuir los niveles de calcio y de vitamina D, de manera que se pueden necesitar cantidades adicionales.

Puede que sea difícil para un niño que recibe tratamiento del cáncer tener una alimentación balanceada. Los efectos secundarios comunes del tratamiento, como las náuseas, los vómitos y las llagas en la boca (mucositis) pueden hacer difícil alimentarse bien. (*American Cancer Society (2010) Nutrición para Niños con Cáncer*)

CAPÍTULO III
DISEÑO METODOLÓGICO

3. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1. Descripción del ámbito de estudio

El estudio fue realizado en el Hospital Infantil, de referencia nacional, Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”; en el período comprendido de Agosto a Diciembre 2011. Localizado en la capital de Nicaragua Distrito V, Reparto Cuadra, Mercado Roberto Huembes 2 Cuadras al Este 3 cuadras hacia el Sur; con especialidades pediátricas, cuenta con 14 salas, 306 camas: 270 censables (camas en salas de hospitalización) y 36 no censables (camas en emergencias)

3.2. Tipo de estudio

El estudio es descriptivo-cualitativo, de corte transversal.

Descriptivo-Cualitativo puesto que se detallan situaciones y eventos relacionados con la administración del Metotrexato en niños con Leucemia Linfocítica Aguda, como son las Reacciones Adversas Medicamentosas.

De Corte Transversal porque una muestra representativa de los niños con Leucemia Linfocítica Aguda que reciben tratamiento con Metotrexato Intratecal fue estudiada, en un momento y lugar determinado. El carácter transversal proviene de la medición de la variable dependiente, en este caso de la enfermedad, en un momento determinado.

3.3. Población y muestra

3.3.1. Población

Constituida por 57 pacientes que fueron atendidos con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” tratados con Metotrexato Intratecal en el período comprendido de Agosto a Diciembre 2011.

3.3.2. Muestra

La muestra fue tomada de manera probabilística simple. Compuesta por 17 pacientes (30%) que recibieron tratamiento con Metotrexato por vía intratecal.



3.4. Criterios

3.4.1. Criterios de Inclusión

- Todos los pacientes con Diagnostico de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)
- Pacientes que se les administro Metotrexato Intratecal (MTX-IT) en el periodo Agosto-Diciembre 2011
- Pacientes en edades de 0-15 años

3.4.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes que presentaron otra neoplasia excepto Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)
- Pacientes > de 15 años
- Pacientes que no recibieron Metotrexato Intratecal (MTX-IT) en el periodo Agosto-Diciembre

3.5. Variables

3.5.1. Variables independientes

- Edad
- Sexo
- Patología: Leucemia Linfocítica Aguda
- Procedencia
- Estado Nutricional

3.5.2. Variables dependientes

- Reacciones Adversas Medicamentosas
- Fase del Tratamiento



3.5.3 Operacionalización de las variables

Tipo de variable	Variable	Indicadores	Escala
Independiente	Edad	Años	0-3 años 4-7 años 8-11 años 12-15 años
Independiente	Sexo	Femenino Masculino	
Independiente	Patología	Leucemia Linfocítica Aguda	Riesgo Estándar Riesgo Intermedio Riesgo Alto
Independiente	Procedencia	Urbano Rural	
Independiente	Estado Nutricional	Kg	Desnutrido Eutrófico Sobrepeso
Dependiente	Fase del tratamiento	Inducción Reinducción Consolidación Mantenimiento	
Dependiente	Reacciones Adversas Medicamentosas	Cefalea Vómito Náuseas Dolor en miembros inferiores Dificultad para deambular Astenia Visión Borrosa	Leve Moderada Grave

3.6. Material y método

3.6.1. Materiales para recolectar información

La información fue acopiada mediante entrevistas a las madres o tutores de los pacientes en estudio, con el llenado de fichas para recolección de datos (Anexo No.1), las cuales fueron estructuradas con preguntas cerradas y abiertas debidamente validadas. Se hizo uso de los expedientes clínicos de cada paciente.

3.6.2. Materiales para procesar información

La información obtenida fue procesada mediante el programa estadístico SPSS versión 20, Excel 2010 y Word 2010. El análisis es estadístico, por tanto se hizo uso de gráfico.

3.6.3. Plan de Análisis

Objetivo No. 1

- Estado Nutricional: al momento del ingreso y condición actual
- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Tipo de Riesgo

Objetivo No. 2

- Edad vs RAMs
- Sexo vs RAMs

Objetivo No. 3

- Reacción Adversa Medicamentosa (RAMs)
- Tiempo de Aparición de las RAMs

Objetivo No. 4

- Severidad de la Reacción

CAPÍTULO IV
RESULTADOS

4. RESULTADOS

El presente estudio es sobre las posibles Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) presentes en los niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), del área de Consulta Externa del Centro de Referencia Nacional, Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. Los resultados están fundamentados en los objetivos planteados en la investigación, para ello se analizaron datos de 17 pacientes (30% de la población), obteniéndose los siguientes resultados:

Objetivo No. 1

Con respecto al estado nutricional de los pacientes al momento de su ingreso, 5 pacientes (29.5%) mostraban desnutrición, 5 pacientes (29.5%) presentaban condición eutrófica y 7 pacientes (41%) tenían sobrepeso. (**Anexo No. 2 Tabla 2.1**). Al finalizar el estudio la condición de los pacientes era: desnutridos 0 (0%), eutróficos 5 (29%) y en sobrepeso 12 (71%). (**Anexo No.2 Tabla 2.2**)

Los grupos etáreos donde predominó la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) fue: 4-7 años y 12-15 años con un 35.3% respectivamente, seguido del grupo de 8-11 años con 23.5% y el grupo de 0-3 años con 5.9% (**Anexo No. 2 Tabla 2.3**). El sexo predominante en cuanto a presentar la LLA fue el Masculino, con 10 pacientes 58.8%, seguido del sexo Femenino, con 7 pacientes 41.2%. (**Anexo No. 2 Tabla 2.4**).

En cuanto a la relación existente entre la Edad y el Sexo de los pacientes, se encontró que entre las edades de 0-3 años solo hubo 1 paciente masculino (100%) y ninguno del sexo femenino, en la escala de 4-7 años hubo mayor presencia del sexo femenino con 4 pacientes (66.6%) y el masculino con 2 pacientes (33.4%); de 8-11 hubo 4 pacientes masculino (100%), no hubo pacientes femenino; de 12-15 se encontraron 6 pacientes, 3 femenino (50%) y 3 masculino (50%). (**Anexo No.2 Tabla 2.5**)

De acuerdo a la procedencia de los pacientes, el 52.9% pertenece al sector urbano, y el 47.1% al sector rural. (**Anexo No.2 Tabla 2.6**). Según departamentos, Managua predominó con un 29.4%, seguido del departamento de Estelí, León, RAAS con 11.8% cada uno; Masaya, Matagalpa,

Nueva Segovia, RAAN, Rivas y Chontales con un 5.9% respectivamente. (**Anexo No.2 Tabla No. 2.7**)

En cuanto a la valoración clínica del paciente al momento del ingreso se encontró: 5 pacientes (29%) en Riesgo Estándar, 8 pacientes (47%) en Riesgo Intermedio y 4 pacientes (24%) en Riesgo Alto. (**Anexo No.2 Tabla 2.8**).

De los 17 pacientes en estudio según la fase del Tratamiento, el (58.8%) se encontraban en Mantenimiento, seguido de la fase de Reinducción (29.4%), y la fase de Inducción (11.8%). (**Anexo No.2 Tabla No. 2.9**)

Objetivo No. 2

Al hacer una relación entre las Reacciones Adversas Medicamentosas presentes en los 17 pacientes en el estudio y la edad se obtuvieron los siguientes resultados. (**Anexo No. 2 Tabla 2.10**)

- Cefalea: el número de casos que presentaron esta Reacción Adversa al Metotrexato intratecal fue de 9 pacientes (52.9%), de los cuales en la escala de 0-3 años 0 casos, de 4-7 años 4 casos (44.4%), 8-11 años 2 casos (22.2%) y en las edades de 12-15 años 3 casos (33.3%).
- Vómito: el número de casos fue de 9 pacientes (52.9%), presentándose en la escala de 0-3 años 1 caso (11.1%), de 4-7 años 4 casos (44.4%), 8-11 años con 2 casos (22.2%) y de 12-15 años con 2 casos (22.2%).
- Dificultad para deambular: los pacientes que presentaron esta reacción fueron 4 (23,5%), siendo así en la escala de 0-3 años 0 casos, de 4-7 años 2 casos (50%), en el rango de 8-11 años 2 casos (50%) y de 12-15 años 0 casos.

- **Visión borrosa:** el número de pacientes que mostraron esta reacción fue de 4, en los rangos de 0-3 años 0 casos, en el de 4-7 años 2 casos (50%), de 8-11 años 1 pacientes (25%) y de 12-15 años 1 caso (25%).
- **Dolor en músculos inferiores:** 3 pacientes presentaron esta reacción lo que es equivalente al 17.6% de la población estudiada, en las escalas de edades entre 0-3 años 0 casos, de 4-7 años 0 casos, de 8-11 años 2 pacientes (66.7%) y entre 12-15 años 1 caso (33.3%).
- **Náuseas:** 4 pacientes presentaron esta reacción (23.6%), en el rango de 0-3 años 1 caso (25%), de 4-7 años 2 casos (50%), de 8-11 años 1 caso (25%) y de 12-15 años 0 casos.
- **Alucinaciones:** solamente 2 pacientes presentaron esta reacción (11.8%). En el rango de 0-3 años 0 pacientes, de 4-7 años 2 pacientes (100%), de 8-11 0 casos y de 12-15 0 casos.
- **Astenia:** el número de pacientes fue de 2 (11.8%). La escala de 0-3 años 0 casos, de 4-7 años 1 caso (50%), de 8-11 años 0 casos, de 12-15 años 1 caso (50%).
- **Mareo:** estuvo presente en 2 pacientes. Entre los rangos de 0-3 años 0 casos, de 4-7 años 0 casos, entre 8-11 años 0 casos y de 12-15 años 2 casos (100%).
- **Somnolencia:** los pacientes que presentaron esta reacción solo fueron 2 (11.8%). En el rango de 0-3 años 0 casos, de 4-7 años 0 casos, de 8-11 años 0 casos y de 12-15 años 2 casos (100%).
- **Fiebre:** esta reacción estuvo presente en 1 pacientes: en la escala de 0-3 años 0 casos, de 4-7 años 1 caso (100%), de 8-11 años 0 casos y de 12-15 años 0 casos.

Para la relación existente entre las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) y el Sexo de los 17 pacientes, se obtuvieron los siguientes datos:

Cefalea: 9 pacientes en total, Masculino 4 (44.4%) y Femenino 5 (55.6%); Vómito: 9 pacientes, Masculino 5 (55.6%) y Femenino 4 (45.4%); Dificultad para deambular: 4 pacientes, Masculino 3 (75%) y Femenino 1 (25%); Visión borrosa: 3 pacientes, Masculino 3 (75%) y Femenino 1 (25%); Dolor en músculos inferiores: 3 pacientes, Masculino 3 (100%) , en el sexo femenino ninguna paciente presento esta reacción. Náuseas: 4 pacientes, Masculino 2 (50%), Femenino 2 (50%); Alucinaciones: solamente 2 pacientitos presentaron esta reacción, Masculino 2 (100%), en el sexo femenino no hubo presencia de esta reacción; Astenia: 2 pacientes, en el sexo Masculino no hubo ningún paciente y en el sexo Femenino 2 (100%); Mareo: 2 pacientes, Masculino 1 (50%) y Femenino 1 (50%); Somnolencia: 2 pacientes en total, Masculino 1 (50%) y Femenino 1 (50%); Fiebre: 1 paciente, en el sexo Masculino ninguno presento la reacción, en el sexo Femenino solo 1 paciente (100%). **(Anexo No. 2 Tabla 2.11)**

Objetivo No. 3

Las Reacciones Adversas Medicamentosas presentes en los 17 pacientes en estudio, fueron según su frecuencia las siguientes: Cefalea con 15.8%, Vómito con 15.8%, Dificultad para deambular 7%, Visión Borrosa 7%, Náuseas 7%, Dolor en Miembros Inferiores 5.3%, Alucinaciones (3.5%), Astenia 3.5%, Mareos 3.5%, Somnolencias 3.5%, Fiebre 1.8%. **(Anexo No.2 Tabla 2.12)**

En cuanto al tiempo de aparición de las Reacciones Adversas Medicamentosas por MTX-IT, 7 de las 11 RAMs presentadas eran inmediatas, lo que corresponde a un 63.6% y 4 fueron tardías (36.4%). **(Anexo No.2 Tabla 2.13)**

Objetivo No. 4

Según la severidad de la Reacción, se encontró que 6 de las Reacciones eran leves (54.5 %), y 5 fueron moderadas (45.5 %). Cabe mencionar que en el estudio no se encontró ninguna Reacción grave ni letal. **(Anexo No.2 Tabla 2.14)**

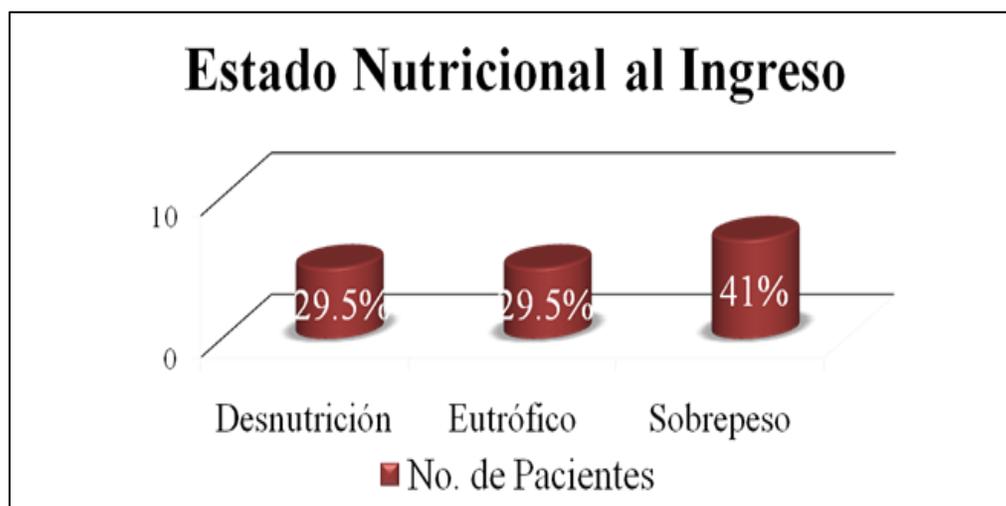
CAPÍTULO V
ANÁLISIS DE
RESULTADOS

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis de los resultados planteados a continuación está basado en los objetivos que fueron propuestos para esta investigación.

El estado nutricional del paciente con cáncer es esencial para la aplicación y respuesta del tratamiento de manera favorable o desfavorable (Pág. 28). La enfermedad puede afectar muchas veces el gusto, el olfato, el apetito y la capacidad de comer suficientes alimentos o absorber los nutrientes de los alimentos, lo que causa desnutrición. La desnutrición puede causar al paciente debilidad, cansancio e incapacidad de combatir las infecciones. Comer pocas proteínas y calorías es un problema muy común de los pacientes. Al momento del ingreso, 5 pacientes mostraban desnutrición, 5 pacientes presentaban condición eutrófica y 7 pacientes tenían sobrepeso.

Gráfico No.1

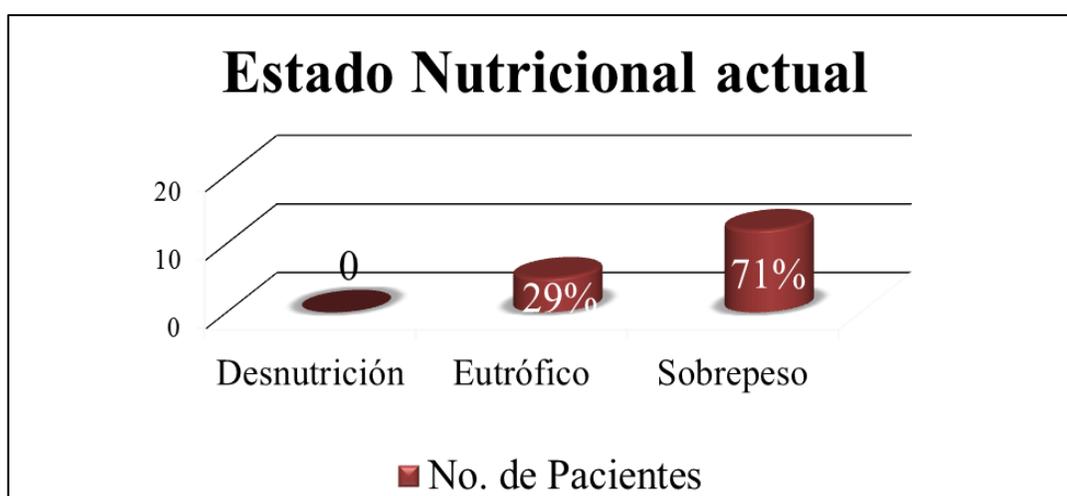


Fuente: Ficha de recolección de datos

Los hábitos de alimentación sana y la buena nutrición ayudan al paciente a soportar los efectos de la enfermedad y su tratamiento. Ciertos tratamientos funcionan mejor cuando el paciente está bien nutrido y obtiene suficientes calorías y proteína de los alimentos. El niño puede tener un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida.

Al finalizar el estudio la mayoría del estudio se encontraba en sobrepeso.

Gráfico No. 2



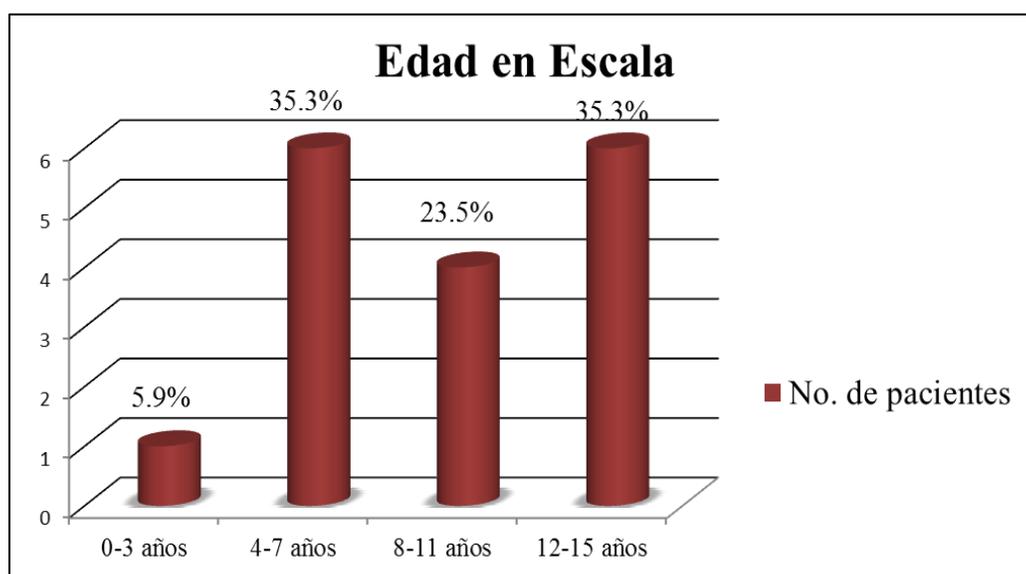
Fuente: Ficha de recolección de datos

El tratamiento de las neoplasias pediátricas con agentes quimioterapéuticos tiene diversos efectos secundarios sobre la ingesta nutricional y el metabolismo, que afectan el estado nutricional óptimo del paciente. Así mismo, otros medicamentos, como los esteroides (prednisona o dexametasona) que se utilizan en el tratamiento de la leucemia, tienen efectos secundarios como el aumento de peso, ya que producen retención de líquido, sodio y aumento del tejido adiposo; de igual manera producen hiperglucemia, retraso del crecimiento y pérdida ósea.

El estado nutricional de los pacientes (niños y adolescentes) con Leucemia Linfocítica Aguda en tratamiento oncológico, en primer lugar es normal, seguido del sobrepeso y obesidad, y la desnutrición no se presenta de manera significativa.

En cuanto a la variable edad, como se observa en el gráfico No. 3, existe mayor número de pacientes afectados con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en las edades de 4-7 y 12-15 años. Estos resultados no coinciden en su totalidad con la documentación planteada en el marco de referencia (pág. 15) puesto que describe que el pico de incidencia de LLA predomina en edades de 2-5 años; pero si coincide en cuanto a la frecuencia en edades puberales. Cabe mencionar que según la bibliografía consultada no hay ningún dato o información que refleje la causa de la incidencia en estos grupos etáreos.

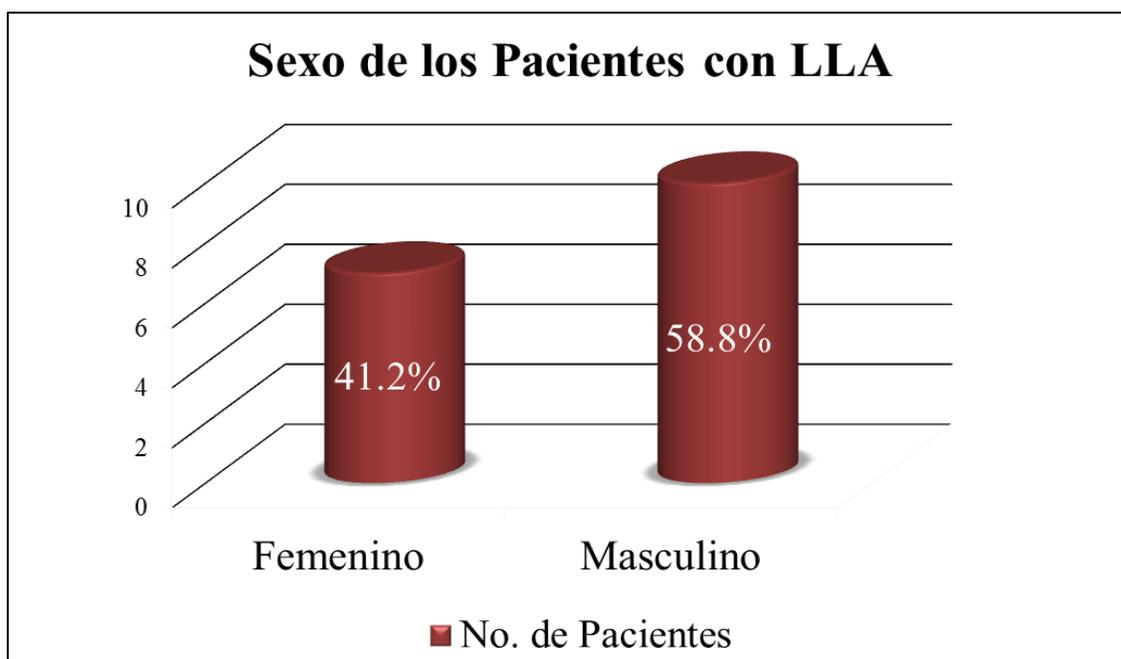
Gráfico No. 3



Fuente: Ficha de recolección de datos

Con respecto a la variable sexo (gráfico No. 4), el masculino es el más afectado, lo que está relacionado con lo descrito en el marco de referencia donde se plantea que existe una ligera incidencia de la neoplasia principalmente en niños que en niñas, cabe mencionar que en los estudios realizados sobre la patología aun no se encuentra el porqué de esta relación. (Pág. 15)

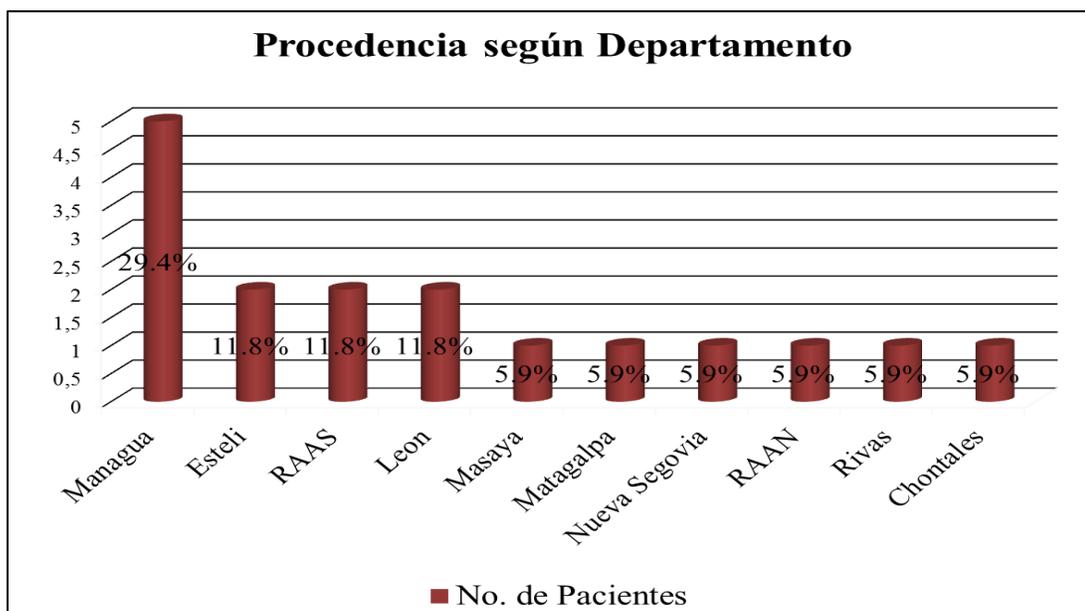
Gráfico No.4



Fuente: Ficha de recolección de datos

En cuanto a la variable Procedencia, el 52.9% pertenece al sector urbano, y el 47.1% al sector rural.

Gráfico No.5

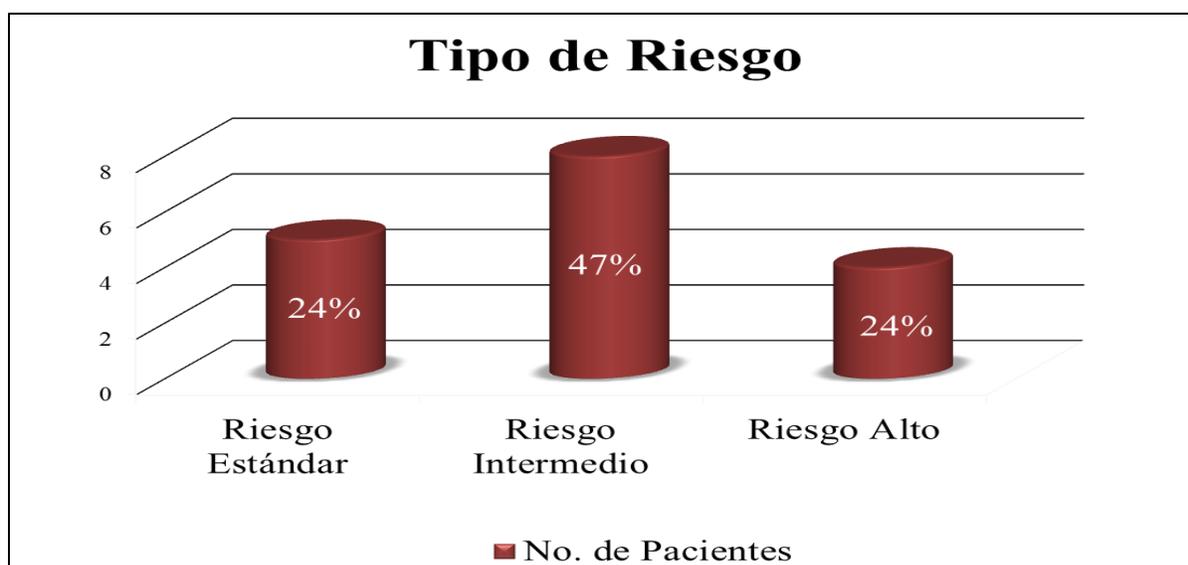


Fuente: Ficha de recolección de datos

El departamento de Managua obtuvo mayor presencia de casos. Estos datos están relacionados a que sólo el departamento de Managua cuenta con un hospital de referencia nacional que atiende a niños con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), obteniendo así mayor accesibilidad al servicio hospitalario; mientras que en el resto de los departamentos son atendidos en puestos y centros de salud, por síntomas tratables como fiebre, cefaleas o dolor articular y no por sospecha de LLA. Si los síntomas permanecen o aumentan, el paciente es remitido al hospital de la cabecera departamental quienes valoran la condición de salud y los someten a series de exámenes. Si los resultados indican sospecha de LLA, son enviados a la capital para recibir una atención especializada en la patología. Sin embargo, no todos los pacientes cuentan con los recursos económicos para hacer efectivo el traslado y llegar a Managua para ser atendidos, es por ello que la afluencia de niños con LLA en los demás departamentos del país, es escasa.

Al momento del ingreso del paciente a la unidad hospitalaria, se evalúa la gravedad de la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) y se clasifica según Riesgo; en cuanto a la variable patología 5 de los pacientes se encontraba en Riesgo Estándar, 8 en Riesgo Intermedio y 4 pacientes en Riesgo Alto. El Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera (HIMJR) “La Mascota” consta de un protocolo de LLA elaborado por la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA), en donde se plasma todas las condiciones que debe presentar un paciente con LLA para ser remitido a un tipo de Riesgo. (Pág. 17-19)

Grafico No. 6

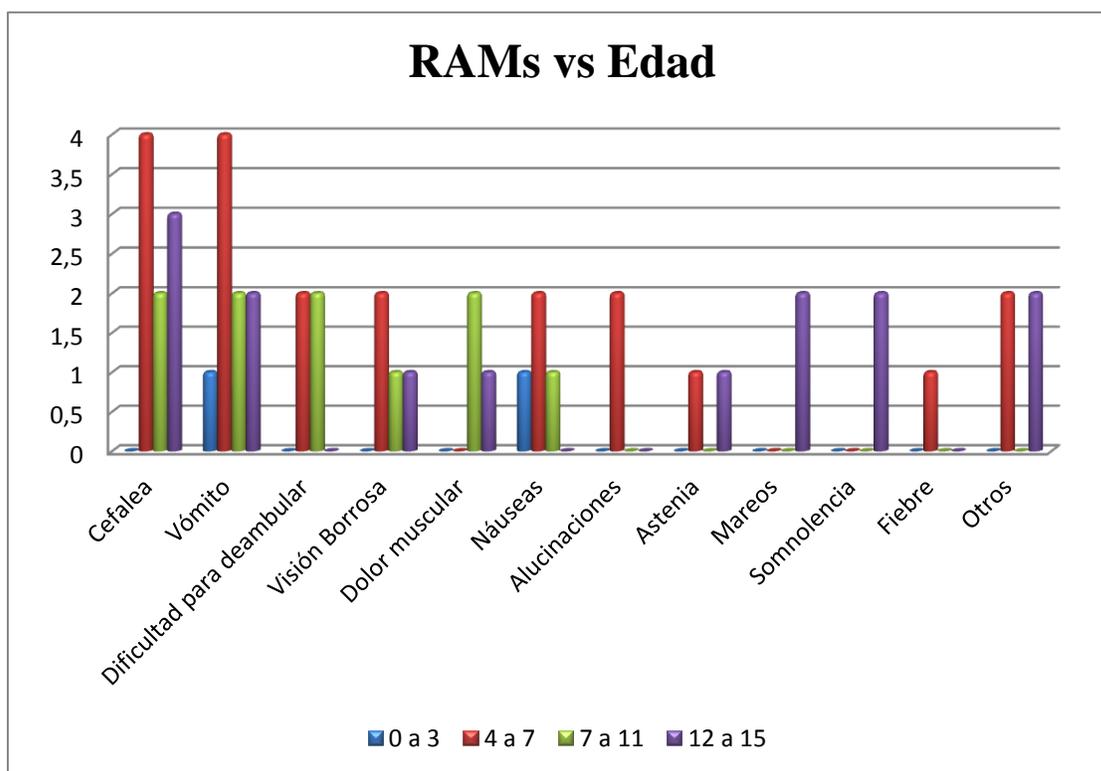


Fuente: Ficha de recolección de datos



En cuanto al análisis de la relación Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) vs EDAD, la edad en escala con mayor incidencia a las reacciones por Metotrexato Intratecal (MTX-IT) es de 4-7 años. En la muestra del estudio, este rango de edades representa un 35.3 % de la población, debido a esto, existe mayor incidencia de reacción en este grupo de pacientes.

Gráfico No.7



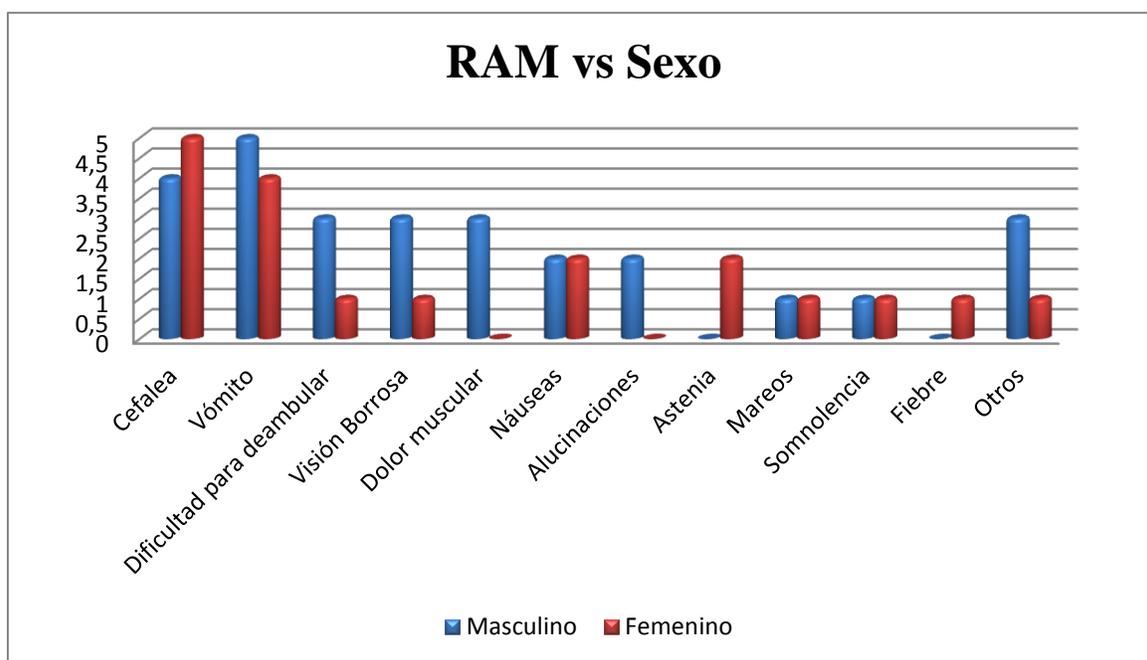
Fuente: Ficha de recolección de datos

Los pacientes en edades de 12-15 años, según el estudio, son el segundo grupo más afectado por Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) inducidas por el Metotrexato Intratecal (MTX-IT), los pacientes en edades puberales son propensos a desencadenar RAMs, debido a que en la adolescencia el organismo sufre una serie de cambios físicos, hormonales y el Metotrexato debilita su sistema inmunológico, haciéndolo de esa forma mas vulnerable a presentar reacciones adversas.



Al analizar la relación Reacción Adversa Medicamentosa (RAMs) vs SEXO, quien presentó mayor número de Reacciones por Metotrexato Intratecal (MTX-IT) es el sexo masculino. Estos resultados no coinciden con el marco de referencia, que dice que la mayor incidencia de RAMs es en el sexo femenino, esto se debe a que durante el periodo de realización del estudio hubo mayor afluencia de pacientes del sexo masculino para aplicación de la quimioterapia con MTX-IT en relación al sexo femenino. (Pág.10)

Gráfico No. 8

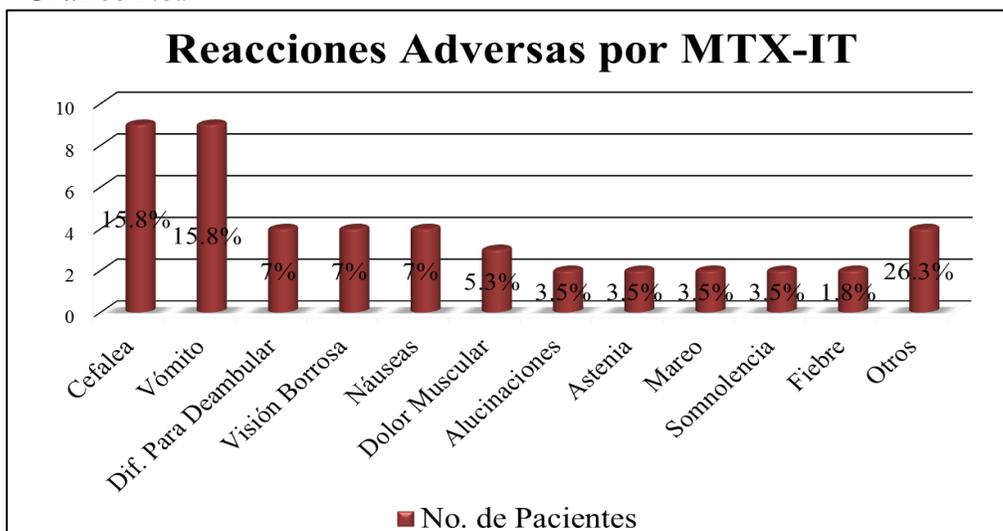


Fuente: Ficha de recolección de datos



Entre las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) más sobresalientes se encuentran: Cefaleas, Vómito, Náuseas y Visión Borrosa, coincidiendo así con la literatura donde manifiesta que estas reacciones indican posible toxicidad del SNC y que tienen mayor tendencia de su aparición en pacientes muy jóvenes (Pág. 27)

Gráfico No.9



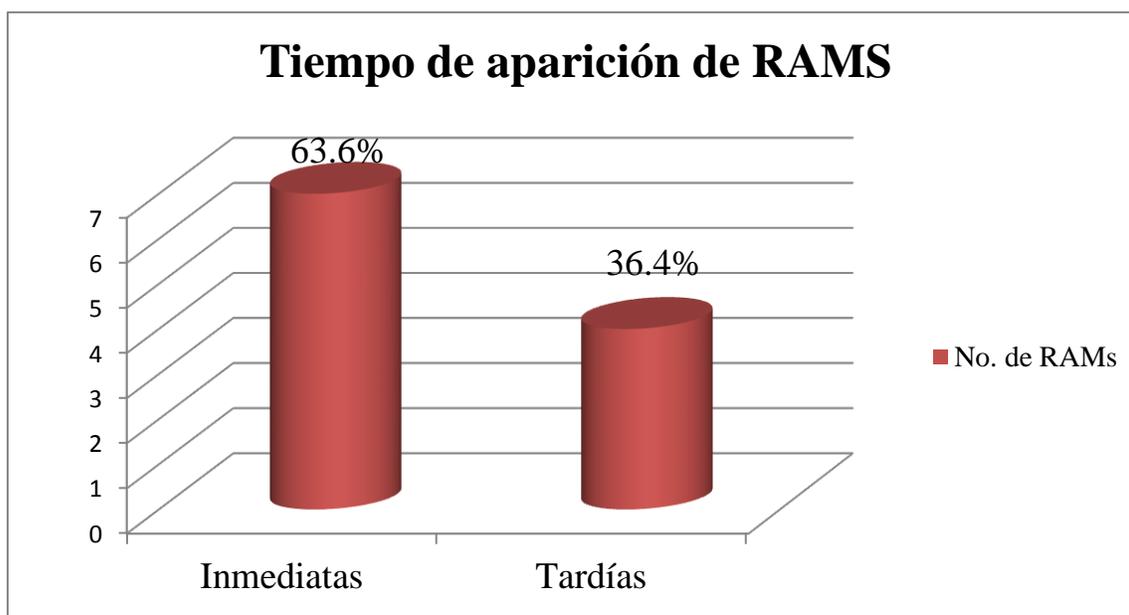
Fuente: Ficha de recolección de datos

La cefalea y el vómito se presentan además por la disminución de la presión intracraneana del líquido cefalorraquídeo por la aplicación Intratecal. La dosis, intervalos de administración, así como factores únicos al paciente, determinarán la frecuencia y severidad de estos; usualmente estos síntomas pueden ser prevenidos y controlados. El comportamiento del paciente al momento de la aplicación es de suma importancia, ya que se necesita que el niño mantenga una posición fija durante la aplicación del Metotrexato Intratecal (MTX-IT) y después de la misma aproximadamente 30 minutos boca abajo.

Los pacientes al momento de la administración del Metotrexato Intratecal (MTX-IT), en la mayoría de los casos presentan Dolor Local, esto puede estar vinculado a la posición de aplicación del fármaco (sentado o bien tumbado en decúbito lateral, las rodillas flexionadas y hacia el pecho tendiendo a la postura fetal) y el sitio de aplicación del mismo (inyección en el canal espinal o espina dorsal).

Según el marco de referencia, algunas RAMs aparecen tras un largo período de tratamiento, otras después de un período de latencia entre la suspensión del fármaco y otras inmediatamente después de la administración del mismo (Pág. 6). La mayoría de las RAMs fueron inmediatas, entre ellas están: cefalea, vómito, náuseas, dificultad para deambular, astenia, mareos y somnolencia; las RAMs tardías fueron: alucinaciones, fiebre, visión borrosa y dolor muscular.

Grafico No. 10

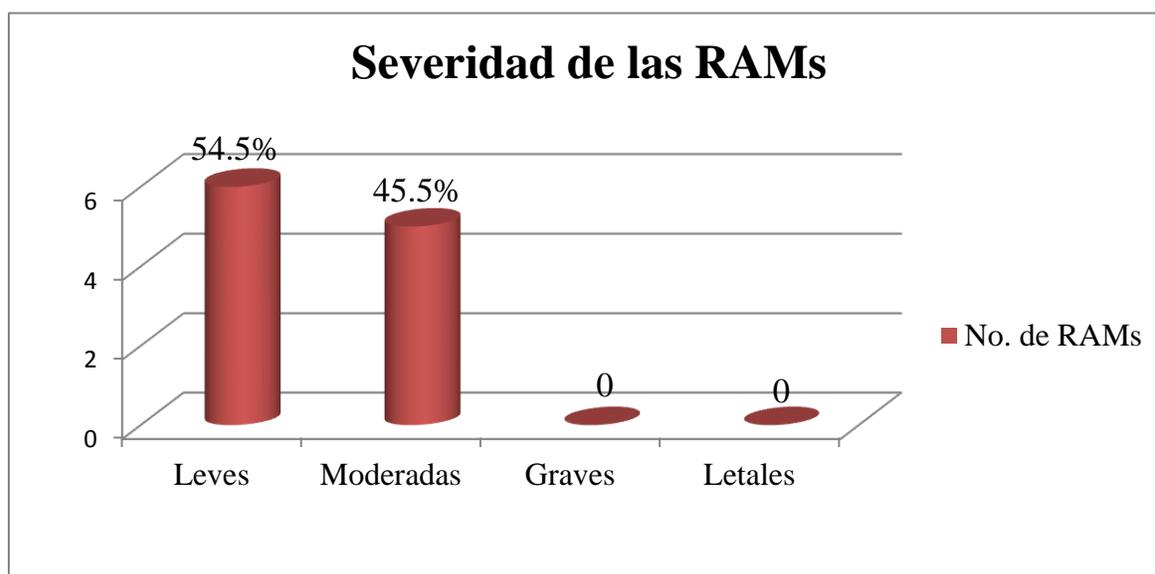


Fuente: Ficha de recolección de datos



En cuanto a la severidad de las RAMs inducidas por el MTX-IT la mayoría fueron leves (cefalea, vómito, náuseas, dolor muscular, mareo y somnolencia); según la literatura (pág. 7) estas reacciones son menores, no requieren hospitalización, y los síntomas y signos son fácilmente tolerados. Las RAMs moderada fueron el segundo grupo (dificultad para deambular, visión borrosa, alucinaciones, astenia y fiebre); estas provocan atención en servicio de urgencias u hospitalización, hay malestar suficiente que interfiere en la actividad usual del paciente. Cabe mencionar que en el estudio no se encontraron reacciones graves ni letales.

Grafico No. 11



Fuente: Ficha de recolección de datos

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

En base al análisis de datos se plantean las siguientes conclusiones:

1. Al momento del ingreso el 29.5% estaba desnutrido, 29.5% eutrófico y 41% en sobrepeso; mientras que en la condición actual se encontraron 0% desnutridos, 29% eutróficos y 71% en sobrepeso. El 52.9% de los pacientes proceden del sector urbano y 47.1 % del sector rural. El 29.4% pertenece al departamento de Managua.
2. El sexo predominante en cuanto a Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) por Metotrexato Intratecal (MTX-IT) es el Masculino con 57.9%. La edad en escala con mayor incidencia de RAM es de 4 -7 años con un 40.35%.
3. Las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) con mayor frecuencia presentes en los niños y niñas a quienes se les administró Metotrexato Intratecal (MTX-IT) son: cefalea y vómito con 15.8% respectivamente, dificultad para deambular, visión borrosa y náuseas con 7% cada una; dolor en miembros inferiores con 5.3%: alucinaciones y astenia, mareos y somnolencia 3.5% cada una y fiebre en 1.8% de los casos.
4. De las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) encontradas el 54.5 % son leve y el 45.5 % moderadas, no se encontraron reacciones graves ni letales.

RECOMENDACIONES

1. Implementar un programa de información y vigilancia de las Reacciones Adversas de los Medicamentos usados en quimioterapia para conocer de manera más precisa la prevalencia y severidad de las mismas en la población pediátrica, para así tomar las medidas pertinentes al momento de presentarse una Reacción Adversa que ponga en peligro la vida del paciente.
2. Concientizar a los padres de familias o tutores sobre la importancia de la buena alimentación en los niños, ya que de esta manera tienen una mejor respuesta al momento de la aplicación de las quimioterapias.
3. La necesidad de crear centros asistenciales que cuenten con las condiciones optimas para la atención de los pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) conlleva al Ministerio de Salud (MINSA) la búsqueda de donantes para la realización de dichos centros en departamentos que se encuentran a mayor distancia de la capital, ya que muchos de los pacientes se les dificultaba el traslado hacia Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera (HIMJR), por tanto se recomienda a la institución gestionar dichas donaciones.
4. Al personal médico se sugiere escribir en los expedientes de manera clara y legible, puesto que (representan una fuente de información importante para el desarrollo de estudios) esto representa un problema al momento de extraer información de los mismos.
5. Se sugiere que los resultados de este tipo de estudio sean publicados en los hospitales donde se realizan, para ser tomados en cuentas por las personas involucradas.
6. A las autoridades universitarias que haya una mayor relación con el MINSA a fin de que como estudiantes se tenga acceso a información que pueda permitir desarrollar estudios relacionados con farmacovigilancia, EUM, entre otros.



BIBLIOGRAFÍA

1. A. Korolkovas, et al. (1983) Capítulo 34. *Fármacos Antineoplásicos. Compendio Esencial de Química Farmacéutica.* (Pág. 679-680) Barcelona, España Editorial Reverte
2. American Cancer Society (2010) *Nutrición para Niños con Cáncer*
3. J. Govantes Bates, et al. (2006) *Manual Normon.* (8va ed, pág. 483) España, Editorial Normon
4. F. Michelli, et al. (2002) *Tratados de Neurología Clínica.* (1era ed.) Editorial Médica Panamericana
5. Dirección general de medicamentos, insumos y drogas. *Centro de atención farmacéutica. Metotrexato. Perú*
6. Dr. L.F. Báez Lacayo. (2007) *Normas de Hemato-Oncología Pediátrica para el Diagnóstico y Atención de las Enfermedades Hemato-Oncológicas Pediátricas.* (1era Ed.) Managua, Nuevo Amanecer
7. Gilberto Madrigal. (2003) *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría.* Pág. 288
8. Goodman & Gilman. (2007) Capítulo 51 *Fármacos Antineoplásicos. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* (11va Ed. Pág. 1335-1339) Mc Graw-Hill
9. Hospital Universitario Niño Jesús, Departamento de Hemato-Oncología Pediátrica. (2004) *Leucemia Linfoblástica Aguda. Madrid*
10. JR, Laporte, et al. (1993). *Principios de Epidemiología del Medicamento.* (2da ed) España, Editorial Masson-Salvat
11. Merck & Co. Cap. 154: *Trastornos de la Sangre. Leucemia Manual de Merck*



12. *MINSA. (Enero 2011). Norma y Guía de Notificación de Reacciones Adversas e Insumos Médicos. pág. 9-10*
13. *OMS (2004) Sección 8: Antineoplásicos, Inmunosupresores y Fármacos utilizados en los Cuidados Paliativos. Formulario Modelo de la OMS. Pág. 187-188*
14. *Protocolo Centroamericano. Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica. AHOPCA*
15. *S. Robbins, et al. (2008) Patología Humana. 8va Edición. Elsevier. España*
16. *Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. (Julio 2010) Leucemia Linfocítica Aguda. Pág. 10-11*

WEBGRAFIA

1. *OMS Medicamentos: seguridad y Reacciones Adversas. www.who.int*
2. *www.chemocare.com/es/bio_es*
3. *www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m035.htm*
4. *www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html. Organización Mundial de la Salud*

ANEXOS



ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La presente entrevista tiene como objetivo recopilar datos acerca de las Reacciones Adversas Medicamentosas inducidas por el Metotrexato intratecal en niños con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda.

A. Datos personales

Nombres y apellidos: _____

No. de expediente: _____

Sexo: F _____ M _____

Edad: < 1 año _____ 1 < 2 años _____ ≥ 3 años _____

Procedencia: Urbano: _____ Rural _____

Departamento _____

B. Aspectos clínicos

Estado Nutricional

- Peso al momento del ingreso _____
- Peso actual _____

Manifestaciones clínicas:

- Fiebre
- Hematomas
- Ganglios
- Palidez
- Gingivorragia
- Dolor en articulaciones
- Otros _____

Tipo de Riesgo: RS _____ RI _____ RA _____

Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento: _____

Fase del Tratamiento _____

Duración del tratamiento: 3-6 meses _____ 6-12 meses _____ 12 meses o más _____

C. Aspectos específicos

Reacciones adversas: _____

Según el tiempo de aparición

- Inmediata _____
- Tardía _____

Según la gravedad de la Reacción

- Leve _____
- Moderada _____
- Grave _____
- Letal _____

ANEXO No. 2

Tablas de Resultados

Tabla No. 2.1 Estado Nutricional al Momento del Ingreso

Ingreso		
Estado Nutricional	No. de Pacientes	%
Desnutrición	5	29.5%
Eutrófico	5	29.5%
Sobrepeso	7	41%
Total	17	100%

Tabla No. 2.2 Estado Nutricional Actual

Estado Actual		
Estado Nutricional	No. de Pacientes	%
Desnutrición	0	0%
Eutrófico	5	29%
Sobrepeso	12	71%
Total	17	100%

Tabla No. 2.3. Edad en Escala de los Pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)

Edad en escala	No. de pacientes	%
0-3 años	1	5.9%
4-7 años	6	35.3%
8-11 años	4	23.5%
12-15 años	6	35.3%
Total	17	100%

Tabla No. 2.4 Sexo de los Pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)

Sexo	No. de Pacientes	%
Femenino	7	41.2%
Masculino	10	58.8%
Total	17	100%

Tabla No. 2.5 Edad vs Sexo de los Pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)

Edad	Masculino	%	Femenino	%
0 a 3	1	100	0	0
4 a 7	2	33.4	4	66.6
8 a 11	4	100	0	0
12 a 15	3	50	3	50

Tabla No. 2.6 Procedencia de los Pacientes con LLA

Procedencia	Cantidad	%
Urbano	9	52.9%
Rural	8	47.1%
Total	17	100%

Tabla No. 2.7 Procedencia de los Pacientes con Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), según Departamentos

Departamento	No. de Pacientes	%
Managua	5	29.4%
Estelí	2	11.8%
RAAS	2	11.8%
León	2	11.8%
Masaya	1	5.9%
Matagalpa	1	5.9%
Nueva Segovia	1	5.9%
RAAN	1	5.9%
Rivas	1	5.9%
Chontales	1	5.9%
Total	17	100%

Tabla No. 2.8 Tipo de riesgo de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), según protocolo de Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA)

Tipo de riesgo	Cantidad	%
Riesgo Estándar	5	29%
Riesgo Intermedio	8	47%
Riesgo Alto	4	24%
Total	17	100%

Tabla No. 2.9 Fase del Tratamiento

Fase de Tratamiento	%
Mantenimiento	58.8
Reinducción	29.4
Inducción	11.8
Consolidación	0

Tabla No. 2.10 RAM VS EDAD

Reacciones Adversas	EDAD									
	0 - 3		4 - 7		8 - 11		12 - 15		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Dolor Local	-	-	3	27.3	2	18.2	6	54.5	11	100
Cefalea	-	-	4	44.4	2	22.2	3	33.3	9	100
Vómito	1	11.1	4	44.4	2	22.2	2	22.2	9	100
Dificultad p/Deambular	-	-	2	50	2	50	-	-	4	100
Visión Borrosa	-	-	2	50	1	25	1	25	4	100
Dolor Muscular	-	-	-	-	2	66.7	1	33.3	3	100
Náuseas	1	25	2	50	1	25	-	-	4	100
Alucinaciones	-	-	2	100	-	-	-	-	2	100
Astenia	-	-	1	50	-	-	1	50	2	100
Mareos	-	-	-	-	-	-	2	100	2	100
Somnolencias	-	-	-	-	-	-	2	100	2	100
Fiebre	-	-	1	100	-	-	-	-	1	100
Otros	-	-	2	50	-	-	2	50	4	100

Tabla 2.11. RAM VS SEXO

Reacciones Adversas	SEXO					
	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Dolor local	6	54.5	5	45.5	11	100
Cefalea	4	44.4	5	55.6	9	100
Vómito	5	55.6	4	45.4	9	100
Dificultad para deambular	3	75	1	25	4	100
Visión Borrosa	3	75	1	25	4	100
Dolor muscular	3	100	-	-	3	100
Náuseas	2	50	2	50	4	100
Alucinaciones	2	100	-	-	2	100
Astenia	-	-	2	100	2	100
Mareos	1	50	1	50	2	100
Somnolencia	1	50	1	50	2	100
Fiebre	-	-	1	100	1	100
Otros	3	75	1	25	4	100

Tabla No. 2.12 Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) inducidas por Metotrexato Intratecal (MTX-IT)

RAM	No. de Paciente	%
Dolor Local	11	19.3
Cefalea	9	15.8
Vómito	9	15.8
Dif. Para Deambular	4	7
Visión Borrosa	4	7
Náuseas	4	7
Dolor Muscular	3	5.3
Alucinaciones	2	3.5
Astenia	2	3.5
Mareo	2	3.5
Somnolencia	2	3.5
Fiebre	2	1.8
Otros	4	7.0
Total		100%

Tabla No. 2.13 Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs) según su aparición

Tiempo de aparición de las RAMs	No. de RAMs	%
Inmediatas	7	63.6
Tardías	4	36.4
Total	11	100

Tabla No. 2.14 Reacciones Adversas Medicamentosas según severidad

Severidad de la RAM	No. de RAMs	%
Leves	6	54.5
Moderadas	5	45.5
Graves	0	0
Letales	0	0
Total	11	100

ANEXO No. 3

GLOSARIO

Adenopatía: aumento de tamaño o alteración de la consistencia de los ganglios linfáticos.

Alopecia: ausencia parcial o completa de pelo debido a envejecimiento normal, a un trastorno endocrino, a una reacción por fármacos, a la medicación anticancerosa o a una enfermedad dermatológica. Denominada también calvicie.

Anemia: estado clínico caracterizado por un descenso de la masa de eritrocitos o bien una disminución de la hemoglobina; una producción disminuida de hematíes, debida a lesión o a reducción funcional de la matriz medular; y una pérdida excesiva de los glóbulos rojos producidos, debida a una destrucción aumentada de éstos o a una pérdida patológica.

Antimetabolitos: Medicamento capaz de inhibir el crecimiento de diversas especies de microorganismos al antagonizar un metabolito esencial para su actividad. Su semejanza química con el metabolito que antagonizan les permite ocupar en la célula microbiana el lugar que debía ocupar el metabolito.

Antineoplásicos: son sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas.

Cáncer: es el desarrollo sin control de células anormales o cancerosas en el cuerpo humano.

Eritrocitos: o glóbulos rojos, son las células sanguíneas que contienen en su interior la hemoglobina; son los principales portadores de oxígeno a las células y tejidos del cuerpo. Tienen una forma bicóncava para adaptarse a una mayor superficie de intercambio de oxígeno por dióxido de carbono en los tejidos.

Esplenomegalia: Aumento de volumen del bazo; en la gran mayoría de casos corresponde a alteraciones de la estructura y de las funciones del órgano.

Eutrófico: Composición y función corporal normal de un individuo.

Fármaco: Cualquier sustancia que se usa para tratar o evitar una enfermedad.

Farmacovigilancia: la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación y prevención de las reacciones adversas.

Gingivorragia: es una hemorragia espontánea que se produce en las encías.

Hematemesis: vómito de sangre roja brillante indicativo de una hemorragia gastrointestinal superior rápida, casi siempre debida a várices esofágicas o úlcera péptica. La intensidad y origen de la hemorragia se determinan con exploración endoscópica.

Hematomas: es una acumulación de sangre, causado por la rotura de vasos capilares, que aparece generalmente como respuesta corporal resultante de un golpe, una contusión o una magulladura.

Hematuria: presencia anormal de sangre en la orina. La hematuria es sintomática de muchas enfermedades renales y trastornos del sistema genitourinario.

Hemoglobina: es una proteína que contiene hierro y que le otorga el color rojo a la sangre. Se encuentra en los glóbulos rojos y es la encargada del transporte de oxígeno por la sangre desde los pulmones a los tejidos.

Hepatomegalia: Aumento de tamaño del hígado que suele deberse a una enfermedad del mismo.

Leucemia Linfocítica Aguda: es la proliferación y expansión clonal de células de estirpe linfoide inmaduras (linfoblastos), los cuales invaden la médula ósea y otros tejidos extramedulares, produciendo un grupo de enfermedades malignas, cuya clínica y biología son heterogéneas.

Leucemia: Enfermedad debida a una proliferación primaria e irreversible de las células de uno de los sistemas leucopoyéticos, es decir, de una de las estirpes de los tejidos hemopoyéticos que dan lugar a los glóbulos blancos.

Leucocitos: o glóbulos blancos son células que están principalmente en la sangre y circulan por ella con la función de combatir las infecciones o cuerpos extraños; pero en ocasiones pueden atacar los tejidos normales del propio cuerpo. Es una parte de las defensas inmunitarias del cuerpo humano.

Leucopenia: disminución anormal del número de glóbulos blancos, por debajo de 5000 por mm^3 . Puede deberse a efectos secundarios farmacológicos, radiaciones u otras afecciones y puede afectar a uno o todos los tipos de leucocitos. Las dos formas más comunes son la leucopenia neutrofílica y la leucopenia linfocítica.

Masa Mediastínica: Ensanchamiento del mediastino (Bocio, Carcinoma, Linfoma de Hodking y no Hodking)

Médula espinal: Columna de tejido nervioso que va desde la base del cráneo hacia abajo. Está rodeada por tres membranas protectoras y está encerrada dentro de las vértebras (huesos de la espalda). La médula espinal y el cerebro forman el sistema nervioso central; los nervios de la médula espinal llevan la mayoría de los mensajes que se envían entre el cerebro y el resto del cuerpo.

Médula ósea: Tejido suave y esponjoso que se encuentra en el centro de la mayoría de los huesos. Produce los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas.

Melena: heces anormales de color negro y muy adherentes que contienen sangre degradada y alterada. Por lo general se deben a una hemorragia en el conducto gastrointestinal superior y suelen ser un signo de úlcera péptica o enfermedad del intestino delgado.

Quimioterapia Intratecal: aplicación de medicamentos de quimioterapia en el canal espinal o espina dorsal.

Quimioterapia: es el uso de medicamentos para destruir las células cancerosas. Destruye las células que se reproducen, pero no puede diferenciar entre las células normales y las cancerosas.

Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM): cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.

Reservorio de Ommaya: Aparato en forma de cúpula que se ubica bajo el cuero cabelludo mediante cirugía; el mismo contiene medicamentos que circulan en un tubo pequeño hacia el LCR y el cerebro.

Síndrome de Fanconi: trastorno raro, generalmente congénito, que se caracteriza por anemia aplásica, anomalías óseas, pigmentaciones cutáneas de color pardo verdoso, microcefalia, hipogenitalismo, cistinosis y anomalías de la función tubular renal como glicosuria, fosfaturia y pérdida de bicarbonato. Una forma de este síndrome, adquirido en la vida adulta, se debe a la intoxicación por metales pesados como el Cadmio, el Cobre, el Plomo, el Mercurio o el Uranio, por la ingestión de Tetraciclina cuya fecha ha caducado o por otras agresiones a los túbulos renales.

Trombocitopenia: situación hematológica anormal en el que el número de plaquetas está disminuido, debido a destrucción de tejido eritrocítico en la médula ósea por ciertas enfermedades neoplásicas o por respuesta inmunológica a un medicamento.

ANEXO No. 4

SIGLAS

6-MP: 6 Mercaptopurina

AHOPCA: Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica

ARA- C: Arabinosido de Citarabina

BFM: Berlin-Frankfurt-Munster

DNR: Daunorrubicina

I.T: Intratecal

L-ASP: L - Asparginasa

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LLA: Leucemia Linfocítica Aguda

MTX- IT: Metotrexato Intratecal

PDN: Prednisona

RA: Riesgo Alto

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa

RI: Riesgo Intermedio

RS: Riesgo Estándar

RTC: Radioterapia Craneal

SNC: Sistema Nervioso Central

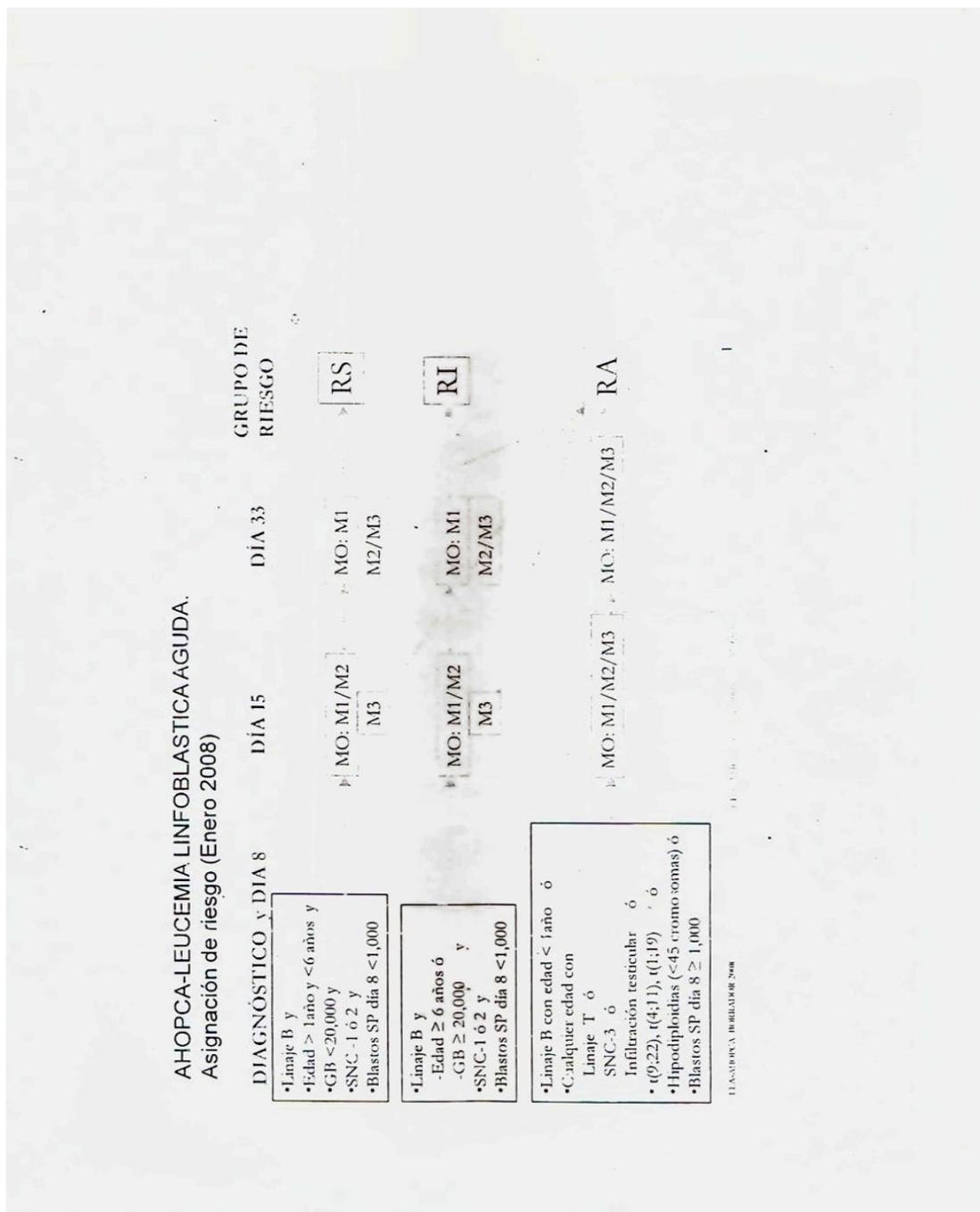
V. I: Vía Intravenosa

V. O: Vía Oral

VCR: Vincristina

ANEXO No. 5

Clasificación de LLA según Riesgos



ANEXO No. 6

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO SEGÚN RIESGO

Riesgo Estándar (RS)			
Pre-fase: se inicia después del diagnóstico. Estabilización metabólica o hematológica, hidratados con suero glucosado al 5% más alcalinización de bicarbonato de sodio. Mantenerse por 5 días			
Fármaco	Dosis	Vía	Días
Prednisona	60 mg/m ² día	V.O	1-7
MTX IT			1 (bajo sedación)
Inducción. Días 8-33. Inicio después de Pre-fase			
Fase Ia			
Prednisona	60 mg/ día	V.O	8-28 (menos c/3 días hasta el día 37)
Vincristina	1.5 mg/m ² día	I.V	8, 15, 22, 29
L- Asparginasa	10000 U/m ² día	I.M	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
MTX		I.T	15, 29
Agregar dosis de Daunorrubicina en caso de alergias a L-Asa			8, 15
Consolidación			
MTX	2g/m ² día	I.V infusión 4h	1, 15, 29, 43
Leucovorin	15 mg/m ²	I.V inicia 36 horas después del MTX	36, 42, 48, 54
6-MP	50 mg/m ²	V.O	1-56
MTX IT			1, 15, 29, 43
Protocolo (II) Reinducción			
Dexametasona	6 mg/m ² día	V.O	1-14 disminuir c/3 días hasta 21
Adriamicina	30 mg/m ²		1, 8
L- Asparginasa	10000 U/m ²	I.M	1, 5, 8, 12
Ciclofosfamida	500 mg/m ² día	I.V	22
Ara-C	75 mg/m ² día	I.V	22, 25, 29, 32
6-MP	50 mg/m ² día	V.O	22, 35
MTX		I.T	22, 29
Mantenimiento			
6- MP	75 mg/m ² día	V.O	
MTX	20 mg/ m ²	V.O	Semanal
Dexametasona	6 mg/m ² día	V.O	1-7 cada 8 semanas
Vincristina	1.5 mg/m ² día	I.V	1, 8 cada 8 semanas
MTX cada 8 semanas hasta completar 18 dosis total		IT	

Riesgo Intermedio (RI)			
Pre-fase: se inicia después del diagnóstico. Estabilización metabólica o hematológica, hidratados con suero glucosado al 5% más alcalinización de bicarbonato de sodio. Mantenerse por 5 días			
Fármaco	Dosis	Vía	Días
Prednisona	60 mg/m ² día	V.O	1-7
MTX IT			1 (bajo sedación)
Inducción. Días 8-33. Inicio después de Pre-fase			
Fase Ia			
Prednisona	60 mg/ día	V.O	8-28 (menos c/3 días hasta día 37)
Vincristina	1.5 mg/m ² día	I.V	8, 15, 22, 29
L- Asparginasa	10000 U/m ² día	I.M	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
MTX		I.T	15, 29
Daunorrubicina	30 mg/m ²	I.V infusión 4h	8,15
Adriamicina puede sustituir a DAU			
Fase Ib 36-43			
Ciclofosfamida	1 g/m ² día	I.V	36, 64
6-MP	50 mg/m ² día	V.O	36-64
Ara-C	75 mg/m ² día	I.V	36-39, 43-46, 50-53, 57-60
MTX		I.T	43, 57
Consolidación			
MTX	2g/m ² día	I.V infusión 4h	1, 15, 29, 43
Leucovorin	15 mg/m ²	I.V inicia 36 horas después del MTX	36, 42, 48, 54
6-MP	50 mg/m ²	V.O	1-56
MTX IT			1, 15, 29, 43
Protocolo (III) Reinducción (2 veces)			
Dexametasona	6 mg/m ² día	V.O	1-14 disminuir c/3 días hasta 21
Adriamicina	30 mg/m ²		1, 8
L- Asparginasa	10000 U/m ²	I.M	1, 5, 8, 12
Ciclofosfamida	500 mg/m ² día	I.V	22
Ara-C	75 mg/m ² día	I.V	22, 25, 29, 32
6-MP	50 mg/m ² día	V.O	22-35
MTX		I.T	22- 29
Interim (entre los 2 protocolos III) Duración 6 semanas			
6-MP	50 mg/m ² día	V.O	Diario
MTX	20 mg/m ² día	V.O	Semanal
Mantenimiento			
6- MP	75 mg/m ² día	V.O	
MTX	20 mg/ m ²	V.O	Semanal
Dexametasona	6 mg/m ² día	V.O	1-7 cada 8 semanas
Vincristina	1.5 mg/m ² día	I.V	1, 8 cada 8 semanas
MTX cada 8 semanas hasta completar 18 dosis total		IT	

Riesgo Alto (RA)			
Pre-fase: se inicia después del diagnóstico. Estabilización metabólica o hematológica, hidratados con suero glucosado al 5% más alcalinización de bicarbonato de sodio. Mantenerse por 5 días			
Fármaco	Dosis	Vía	Días
Prednisona	60 mg/m ² día	V.O	1-7
MTX IT			1 (bajo sedación)
Inducción. Días 8-33. Inicio después de Pre-fase			
Fase Ia			
Prednisona	60 mg/ día	V.O	8-28 (menos c/3 días hasta día 37)
Vincristina	1.5 mg/m ² día	I.V	8, 15, 22, 29
L- Asparginasa	10000 U/m ² día	I.M	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
MTX		I.T	15, 29
Daunorrubicina	30 mg/m ²	I.V infusión 4h	8,15
Adriamicina puede sustituir a DAU			
Fase Ib 36-43			
Ciclofosfamida	1 g/m ² día	I.V	36, 64
6-MP	50 mg/m ² día	V.O	36-64
Ara-C	75 mg/m ² día	I.V	36-39, 43-46, 50-53, 57-60
MTX		I.T	43, 57
Consolidación			
MTX	2g/m ² día	I.V infusión 4h	1, 15, 29, 43
Leucovorin	15 mg/m ²	I.V inicia 36 horas después del MTX	36, 42, 48, 54
6-MP	50 mg/m ²	V.O	1-56
MTX IT			1, 15, 29, 43
Protocolo (III) Reinducción (3 veces)			
Dexametasona	6 mg/m ² día	V.O	1-14 disminuir c/3 días hasta 21
Adriamicina	30 mg/m ²		1, 8
L- Asparginasa	10000 U/m ²	I.M	1, 5, 8, 12
Ciclofosfamida	500 mg/m ² día	I.V	22
Ara-C	75 mg/m ² día	I.V	22, 25, 29, 32
6-MP	50 mg/m ² día	V.O	22-35
MTX		I.T	22- 29
Interim (entre los 3 protocolos III) Duración 6 semanas			
6-MP	50 mg/m ² día	V.O	Diario
MTX	20 mg/m ² día	V.O	Semanal
MTX		I.T	15, 22
Mantenimiento			
6- MP	75 mg/m ² día	V.O	
MTX	20 mg/ m ²	V.O	Semanal
Dexametasona	6 mg/m ² día	V.O	1-7 cada 8 semanas
Vincristina	1.5 mg/m ² día	I.V	1, 8 cada 8 semanas
MTX cada 8 semanas hasta completar 18 dosis total		IT	

En RA se aplica Radioterapia Craneal (RTC) después del primer protocolo. La dosis dependerá de la edad, después de la RTC no debe realizarse ninguna terapia IT, durante la RTC se les dará PDN V.O durante 3 semanas y dos dosis de VCR I.V, una cada 8 días y se aplicaran dos IT.

TABLAS DE PESO SEGÚN EDAD Y SEXO

Niñas

Peso en Kilogramos

Edad	Bajo	Promedio	Alto	Talla en cm. $\pm 6\%$
Al nacer	2.8	3.1	3.4	50
1 mes	3.6	4.0	4.4	53.5
2 meses	4.5	5.0	5.5	56.5
3 meses	5.1	5.7	6.2	59
4 meses	5.6	6.3	6.8	61
5 meses	6.3	7.0	7.7	63
6 meses	6.6	7.4	8.2	64
7 meses	7.0	7.8	8.6	65
8 meses	7.2	8.2	8.8	66
9 meses	7.6	8.4	9.3	67
10 meses	7.7	8.7	9.6	68
11 meses	8.0	8.9	9.8	69
12 meses	8.3	9.2	10.1	70
2 años	10.8	12.0	13.2	80
3 años	12.6	14.0	15.4	90
4 años	14.4	16.0	17.6	100
5 años	16.6	18.2	19.8	106.5
6 años	18.2	20.0	22.0	112
7 años	19.8	22.0	24.2	117
8 años	21.8	24.2	26.7	123
9 años	24.1	26.8	29.5	127.5
10 años	27.4	30.4	33.4	133.5
11 años	31.2	34.7	38.2	141
12 años	35.5	40.5	44.5	150
13 años	41.6	46.2	50.8	154

Niños

Peso en Kilogramos

Edad	Bajo	Promedio	Alto	Talla en cm. $\pm 6\%$
Al nacer	2.8	3.1	3.4	50
1 mes	3.6	4.0	4.4	53.5
2 meses	4.5	5.0	5.5	56.5
3 meses	5.1	5.7	6.2	59
4 meses	5.6	6.3	6.8	61
5 meses	6.3	7.0	7.7	63
6 meses	6.6	7.4	8.2	64
7 meses	7.0	7.8	8.6	65
8 meses	7.2	8.2	8.8	66
9 meses	7.6	8.4	9.3	67
10 meses	7.7	8.7	9.6	68
11 meses	8.0	8.9	9.8	69
12 meses	8.3	9.2	10.1	70
2 años	10.8	12.0	13.2	80
3 años	12.6	14.0	15.4	90
4 años	14.4	16.0	17.6	100
5 años	16.6	18.0	19.8	106.5
6 años	18.2	20.0	22.0	113
7 años	19.8	22.0	24.2	118
8 años	22.1	24.5	26.9	123
9 años	24.3	27.0	29.7	127.5
10 años	27.0	30.0	33.0	132
11 años	29.8	33.1	36.4	139
12 años	33.0	36.6	40.2	142
13 años	34.0	38.0	41.8	147

ANEXO No. 8

Figura No. 1 Aplicación Intratecal

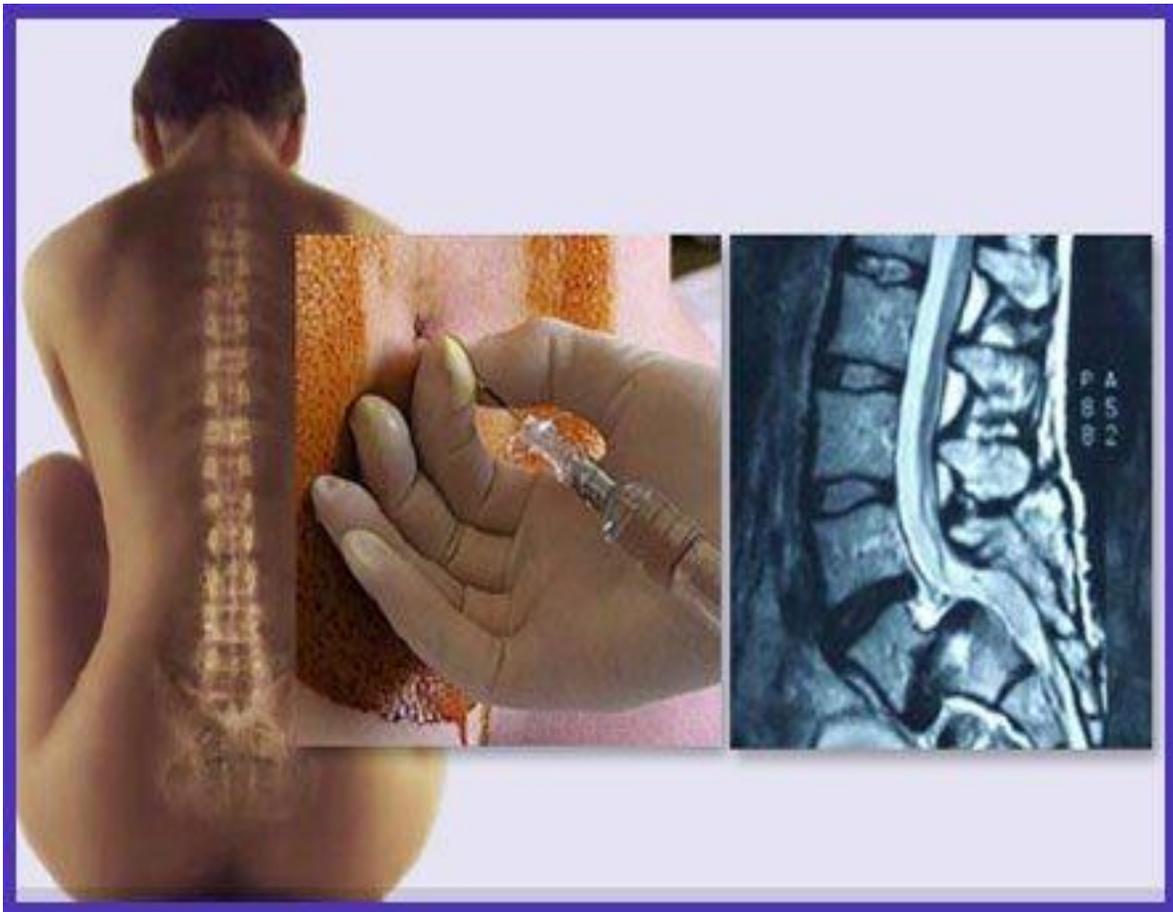


Figura No. 2 Sitio de aplicación MTX

