

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Centro Universitario Metropolitano CUM
Unidad de Trabajos de Graduación
Dr. César García

**“TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA Y LINFOMAS”**

Estudio transversal realizado en pacientes menores de 40 años tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) durante el periodo abril – mayo 2011

Astrid Adriana Ortiz Chopen 200310102 Tel. 45676651
Elsa Maribel Cortez Cajas 200310108 Tel. 47685595
María José Nochez Tamayo 200310692 Tel. 57554883

RESUMEN

Objetivo: Se determinó la toxicidad de la quimioterapia como tratamiento en pacientes menores de 40 años de edad con leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de abril y mayo de 2011.

Metodología: Estudio descriptivo, transversal. Se contó con 213 pacientes quienes respondieron una encuesta acerca de los síntomas presentados durante y/o después de la administración de quimioterapia, lo anterior se complementó con resultados de hemograma, química sanguínea, tiempos de coagulación y uroanálisis, dichos datos fueron analizados en base a una tabla estandarizada por el National Cancer Institute, con lo cual se pudo determinar el tipo y grado de toxicidad de los pacientes.

Resultados: El 96% de los pacientes con leucemia mielocítica aguda estudiados demostró síntomas de toxicidad, el rango de edad que presentó mayor toxicidad fue el comprendido entre 16 y 25 años (100%), el sexo femenino manifestó mayor toxicidad (92%), 48% de los pacientes presentó toxicidad hematológica, se evidenció mayor riesgo de toxicidad con el uso de doxorubicina, vincristina y L-asparaginasa.

Conclusiones: El tipo de toxicidad presentado con más frecuencia fue la hematológica, demostrando específicamente linfopenia; los pacientes con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda presentaron toxicidad con mayor frecuencia; la mayor parte de los pacientes manifestaron toxicidad grado I; se pudo determinar que el sexo femenino fue el más afectado y en las edades de 16 a 25 años la toxicidad fue mayor; los fármacos en los cuales se estableció mayor riesgo de toxicidad fueron: Doxorubicina, vincristina y L-asparaginasa, daunorrubicina y metotrexato

Palabras clave: toxicidad, quimioterapia, leucemias, linfomas.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1 General.....	3
2.2 Específicos.....	3
3. MARCO TEÓRICO	
3.1 Contextualización.....	5
3.1.1 Guatemala.....	5
3.1.2 Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.....	5
3.1.3 Hospital Roosevelt.....	5
3.1.4 Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.....	5
3.2 Neoplasias linfoides.....	6
3.2.1 Linfoma de Hodgkin.....	6
3.2.1.1 Epidemiología.....	6
3.2.1.2 Etiología.....	6
3.2.1.3 Clasificación.....	6
3.2.1.4 Diagnóstico.....	7
3.2.1.5 Tratamiento.....	7
3.2.2 Linfoma no Hodgkin.....	8
3.2.2.1 Epidemiología.....	8
3.2.2.2 Etiología.....	9
3.2.2.3 Clasificación.....	9
3.2.2.4 Diagnóstico.....	10
3.2.2.5 Tratamiento.....	10
3.2.3 Leucemia linfocítica aguda.....	12
3.2.3.1 Epidemiología.....	12
3.2.3.2 Etiología.....	12
3.2.3.3 Clasificación.....	12
3.2.3.4 Diagnóstico.....	13
3.2.3.5 Tratamiento.....	13
3.2.4 Leucemia mielocítica aguda.....	14
3.2.4.1 Epidemiología.....	14
3.2.4.2 Etiología.....	14
3.2.4.3 Clasificación.....	14
3.2.4.4 Diagnóstico.....	15
3.2.4.5 Tratamiento.....	15
3.3 Fármacos antineoplásicos.....	16
3.3.1 Generalidades.....	16
3.4 Toxicidad farmacológica.....	17
3.4.1 Evaluación de la toxicidad.....	17
3.4.2 Clasificación de toxicidad.....	18
3.4.3 Clasificación de toxicidad según tipo y grado.....	18

3.4.3.1	Toxicidad hematológica.....	19
3.4.3.1.1	Neutropenia febril.....	19
3.4.3.2	Toxicidad no hematológica.....	19
3.4.3.2.1	Toxicidad digestiva.....	19
3.4.3.2.2	Toxicidad renal y vesical.....	21
3.4.3.2.3	Alergia o reacciones de hipersensibilidad.....	22
3.4.3.2.4	Lesiones en piel y anexos.....	22
3.4.4	Segundas neoplasias.....	23
4.	METODOLOGÍA.....	25
4.1	Tipo de estudio.....	25
4.2	unidad de análisis.....	25
4.2.1	Unidad primaria de muestreo.....	25
4.2.2	Unidad de análisis.....	25
4.2.3	Unidad de información.....	25
4.3	Población y muestra.....	25
4.3.1	Población.....	25
4.3.2	Marco muestral.....	25
4.3.3	Muestra.....	25
4.4	Métodos y técnicas de muestreo.....	26
4.4.1	Tamaño de la muestra.....	26
4.4.2	Selección de sujetos a estudio.....	26
4.4.2.1	Criterios de inclusión.....	26
4.4.2.2	Criterios de exclusión.....	26
4.5	Definición y operacionalización de variables.....	27
4.6	Técnicas procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección De datos.....	29
4.6.1	Técnicas.....	29
4.6.2	Procedimientos.....	29
4.6.3	Instrumento.....	29
4.7	Análisis y procesamiento de datos.....	30
4.7.1	Procesamiento.....	30
4.7.2	Análisis.....	30
4.8	Alcances y limitaciones de la investigación.....	31
4.8.1	Alcances.....	31
4.8.2	Limitaciones.....	31
4.9	Aspectos éticos.....	31
5.	RESULTADOS.....	33
6.	DISCUSIÓN.....	39
7.	CONCLUSIONES.....	43
8.	RECOMENDACIONES.....	45
9.	APORTES.....	47
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
11.	ANEXOS.....	53

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos para el tratamiento del cáncer se descubrieron a través de pruebas de sustancias químicas sintéticas y productos naturales contra sistemas tumorales de proliferación rápida en animales. Los primeros de estos utilizados en la terapia fueron metotrexato, 6- mercaptopurina y prednisona. Casi todos los fármacos que se descubrieron entre 1950 a 1970 interactuaban con el ADN o sus precursores, inhibiendo la síntesis del nuevo material genético o causando daño irreparable del ADN y en consecuencia alto grado de toxicidad. (1)

La quimioterapia no actúa selectivamente sobre las células tumorales produciendo su efecto citotóxico (inhibiendo el ciclo de división celular) sino que su falta de especificidad hace que también ejerza su acción sobre el resto del organismo. Por ello, los fármacos citotóxicos tienen un amplio espectro de toxicidad en diferentes órganos. Este daño depende de la tasa de células en división o replicación de cada sistema, siendo por tanto más eficaz y a la vez más tóxica en aquellas que tienen el mayor índice proliferativo (medula ósea y tracto gastrointestinal). Algunas patologías como el síndrome de Down presentan mayor susceptibilidad al tratamiento antineoplásico, especialmente a la citarabina. (2,3)

La toxicidad, la cual se define como cualquier evento adverso que probablemente o definitivamente sea relacionado a un tratamiento farmacológico, puede ser inmediata (horas o días), precoz (días o semanas), retardada (semanas o meses) y tardía (meses o años) y existen diversas clasificaciones para medirlos, entre las más empleadas se encuentra la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del National Cancer Institute (NCI). La gradación de síntomas o signos va desde la ausencia de toxicidad (grado 0) hasta la máxima toxicidad registrada (grado 4) dividiendo los tipos de toxicidad en hematológica y no hematológica. (3,4)

Según el estudio de The Australian and New Zealand Children's Cancer Group, realizado en 160 pacientes entre 1993 a 1999, concluyó que de los medicamentos utilizados en quimioterapia, la idarrubicina fue más tóxica que daunorrubicina utilizada en su ensayo durante la inducción a la remisión. (5)

Otro estudio realizado en el departamento de leucemia en el Centro Oncológico de la Universidad de Texas, de 1990 al 2006, demostró que todos los adultos con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda (LMA) que recibieron quimioterapia intensiva con diferentes protocolos que contenían idarrubicina, daunorrubicina, citarabina, topotecán, clofarabina y fludarabina, desarrollaron grado III o IV de citopenia durante la terapia; más del 90% presentó un episodio febril, 28% se ingresó a cuidados intensivos. Se observó toxicidad renal grado III/IV en el 3% y toxicidad hepática en el 22%. (6)

En el Hospital Universitario de Udine, Italia se realizó un estudio de 72 pacientes con linfoma no Hodgkin quienes recibían quimioterapia con 5-fluouracilo, metotrexato,

leucovorin, citarabina, ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina; en un 59% se presentó neutropenia grado III/IV, hepatotoxicidad grado I/II en un 43% y alopecia grado II en un 100%. (7)

Uno de los mayores desafíos del tratamiento antineoplásico es ajustar las dosis a fin de lograr un resultado terapéutico final con el menor grado de toxicidad, por lo que es de importancia la evaluación integral, la identificación de cualquier síntoma de toxicidad y su adecuado abordaje, para mejorar la calidad de vida durante el tratamiento antineoplásico ocasionando el menor daño posible.

Actualmente en Guatemala, las unidades de hemato-oncología de los hospitales públicos y del seguro social no cuentan con un instrumento útil y eficaz para determinar la existencia de toxicidad en forma sistemática, por lo que al realizar este estudio fue posible plantear una guía que permite cumplir con este propósito.

En este estudio, descriptivo transversal, se obtuvieron los siguientes resultados: Los pacientes con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda presentaron toxicidad con mayor frecuencia con 96%; el sexo que presentó toxicidad con mayor frecuencia fue el femenino con 92%; el 100% de los pacientes entre 16 y 25 años presentó algún grado de toxicidad; las manifestaciones clínicas debidas a toxicidad más frecuentes fueron linfopenia 58%, alopecia 42% y estomatitis 37%; el grado I de toxicidad fue presentado en la mayoría de pacientes luego del tratamiento con quimioterapia; los fármacos en los cuales se estableció mayor riesgo de toxicidad fueron doxorubicina, vincristina, L-asparaginasa, daunorrubicina y metotrexato.

2. OBJETIVOS

2.1 General

2.1.1 Determinar la toxicidad de la quimioterapia como tratamiento en pacientes menores 40 años de edad con leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) durante el periodo marzo- abril de 2011.

2.2 Específicos

2.2.1 Determinar qué tipo de neoplasia presenta mayor prevalencia de toxicidad luego del tratamiento con quimioterapia.

2.2.2 Identificar el grado de toxicidad más frecuente presentado en los pacientes sometidos a quimioterapia.

2.2.3 Identificar en que rango de edad se presenta con mayor frecuencia la toxicidad por quimioterapia.

2.2.4 Diferenciar en que sexo se manifiesta con mayor frecuencia la toxicidad por quimioterapia.

2.2.5 Describir la manifestación clínica que se presenta con mayor frecuencia de acuerdo al tipo de toxicidad manifestados en los pacientes que reciben quimioterapia.

2.2.6 Determinar que medicamento utilizado en los diferentes esquemas de quimioterapia es el que causa mayor toxicidad.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Contextualización

3.1.1 **Guatemala:** El departamento de Guatemala se encuentra situado en la región I o región metropolitana, su cabecera departamental es Guatemala. Cuenta con una extensión territorial de 2,253 km² distribuidos en 17 municipios. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) basado en el censo del año 2002 se estima que la población total para el año 2010 sería de 14,361,666 habitantes en toda la república de los cuales 2,165,745 representa a los niños menores de 5 años. (8)

3.1.2 **Unidad Nacional de Oncología Pediátrica UNOP:** Creada en mayo de 1997 brinda atención a más de 2000 pacientes, administrando una cantidad mayor de 37.000 quimioterapias al año. Está integrada por la Fundación Ayúdame a Vivir y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS). (9)

3.1.3 **Hospital Roosevelt:** Es un centro de referencia nacional que cuenta con más de 20 unidades de especialidades, la unidad de hemato-oncología desde 1963 atiende un aproximado de 800 pacientes anuales de diferentes lugares de Guatemala brindándole tratamiento y medidas especializadas. (10)

3.1.4 **Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS):** Es una institución autónoma de derecho público. El área hospitalaria central está ubicada en la Zona 9, Ciudad de Guatemala, y cuenta con otros centros ubicados en distintos puntos del país, incluyendo áreas departamentales, así como clínicas periféricas y distintas especialidades.(11)

3.2. Neoplasias linfoides

3.2.1. Linfoma de Hodgkin

3.2.1.1. Epidemiología

El linfoma de Hodgkin es más frecuente en países desarrollados como en Europa y Estados Unidos, donde representa el 1,5 % de todos los linfomas; en los países asiáticos la incidencia es más alta, del 2,6 al 6,7% de todos los linfomas.(12)

En países en vías de desarrollo, ocurre el pico antes de la adolescencia. Es rara su aparición en menores de 5 años. (13)

En Guatemala entre 2009 y 2010 se diagnosticaron 62 pacientes con linfoma de Hodgkin en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica*.

3.2.1.2 Etiología

La enfermedad de Hodgkin es 99 veces más frecuente en un gemelo homocigoto de un sujeto afectado que en la población general, lo que apoya la sospecha de un factor hereditario. (14)

Se ha relacionado con algunas inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. También se ha descrito mayor riesgo en los pacientes que han sido sometidos a una resección quirúrgica de amígdalas o de apéndice. (14)

Está demostrado que el 45-60% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin han estado en contacto con el virus de Epstein-Barr. (14)

3.2.1.3. Clasificación

La OMS clasifica los linfomas Hodgkin en cinco subtipos: (15)

- I. Esclerosis nodular
- II. Celularidad mixta
- III. Rico en linfocitos
- IV. Con depleción de linfocitos
- V. Predominio linfocítico

* Estadísticas de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica 2009-2010.

3.2.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico se confirma a través de una biopsia ganglionar para establecer etiología, también se realiza biopsia de medula ósea en pacientes con estadios establecidos de enfermedad. (16)

3.2.1.5. Tratamiento

El protocolo actual de la SEOP (Sociedad Española de Oncología Pediátrica) para el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH-SEOP-003), distingue tres grupos para aplicación del mismo: (16)

- Pacientes en estadios IA y IIA sin afectación (mediastínica, infradiafragmática, hilio pulmonar, extralinfática), no “Bulky” (gran masa tumoral > 5 cm en menores de 12 años, ó > 10 cm en mayores de 12 años), con menos de tres áreas linfáticas afectadas. En sexo femenino se recibirán 2 ciclos OPPA (vincristina, prednisona, adriamicina, procarbicina), más 2 ciclos COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbicina, prednisona), con intervalos de 28 días entre los ciclos. El género masculino recibirá 2 ciclos OEPA (sustituye la procarbicina del OPPA por etopósido, para disminuir la esterilidad masculina, no descrita en género femenino) más 2 ciclos COPP.(16)

- Vincristina: $2\text{mg}/\text{m}^2$ de área de superficie corporal semanales
- Prednisona: Administración oral: Adultos: 5 a 60 mg/día en forma de una dosis única o en dosis divididas. Niños: 0.14 a 2 mg/kg/día o 4 a 60 mg/m²/día administrados en 3 o 4 veces administración intravenosa: Adultos: 4 a 60 mg/día Niños: 0.04 a 0.25 mg/kg/día o 1.5 a 7.5 mg/m² divididos en 1 o 2 dosis (17)
- Daunorrubicina: 30-60mgs/m² diario durante tres días.
- Ciclofosfamida: 2-3mgs/kg PO o IV. (17)

- Grupo 2: Pacientes en estadios IB, IIB no extralinfático, IIA no extralinfático y los del grupo 1 que sean mediastínicas, infradiafragmáticos, hilio pulmonar, “Bulky”, más de tres áreas

afectadas. Las niñas recibirán 2 ciclos OPPA más 4 ciclos COPP. Los niños recibirán 2 ciclos OEPA más 4 ciclos COPP.

- Grupo 3: Pacientes en estadios IIBE, IIIAE, IIIB y IV. El mismo tratamiento que el grupo 2.
- Radioterapia: Aplicada en cada grupo según el momento de la remisión completa o parcial, dos o tres semanas después del último ciclo de quimioterapia.
- Otros tratamientos: En caso de recaída de EH, que puede ocurrir entre 20-30% de casos, el paciente deberá ser tratado con quimioterapia a altas dosis, seguido de autotransplante de progenitores hematopoyéticos.(16)

3.2.2. Linfoma no Hodgkin

3.2.2.1 Epidemiología

El LNH afecta a 1.5 millones de personas en el mundo, sobre todo a mayores de 45 años, con una relación hombre mujer de 2-3/1, su pronóstico es favorable en 90% de los casos. (16)

La incidencia en Europa es similar a la de Estados Unidos: 1 de cada 100,000 niños menores de 15 años desarrollan LNH. (18).

A nivel centroamericano, en Honduras se presenta con mayor porcentaje entre las edades de 40 a 49 años. En niños ocupan el segundo lugar luego de las leucemias. (19)

En Guatemala, según datos reportados por el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), en el año 2006 este centro atendió a un total de 83 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso. El sexo más afectado fue el masculino con un total de 43 casos. Según datos de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica durante el año 2009/2010 se brindó tratamiento a un total de 623 niños, de los cuales los linfomas no Hodgkin representan el 3%*. (20)

* Estadísticas de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica 2009-2010.

3.2.2.2 Etiología

La permanente desregulación inmune asociada a exposición crónica de antígenos, aumenta el riesgo de desarrollar LNH secundario. Enfermedades congénitas como síndrome Ataxia Telangiectasia, síndrome Wiscott Aldridge, síndrome linfoproliferativo asociado a cromosoma X tienen alta incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH) B de alto grado. (21)

Enfermedades autoinmunes tales como síndrome de Sjögren, Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad Celiaca, promueven el desarrollo de Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT) y aumentan el riesgo de LNH tipo B.

El Virus de Inmunodeficiencia Humana, Helicobacter Pylori, el virus de Epstein Barr se asocia altamente a Linfoma de Burkitt y tumores de células B.

Se ha observado alta incidencia en pacientes con exposición a radiaciones intensas, así mismo en pacientes sometidos a quimioterapia especialmente con agentes alquilantes. (21)

3.2.2.3. Clasificación

La clasificación más aceptada es la publicada por la OMS, a continuación se presentan los subtipos más frecuentes. (15,22)

I. Neoplasia de precursores de las células B

- Linfoma linfoblástico de precursores de células B

II. Neoplasias de células B periféricas

- Linfoma linfocítico de células pequeñas
- Linfoma linfoplasmocítico
- Linfoma de la zona marginal esplénica y ganglionar
- Linfoma de la zona marginal extraganglionar
- Linfoma de células del manto
- Linfoma Folicular
- Linfoma de la zona marginal
- Linfoma B difuso de células grandes
- Linfoma de Burkitt

III. Neoplasias de precursores de las células T

- Linfoma linfoblástico de precursores T

IV. Neoplasias de células NK y células T periféricas

- Linfoma de células T periféricas

- Linfoma anaplásico de células grandes
- Linfoma de células T angioinmunoblástico
- Linfoma de células T asociado a enteropatía
- Linfoma de células T del adulto
- Linfoma de células T/NK tipo nasal

3.2.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de LNH se basa en los estudios histológicos, inmunofenotipo, citogenético y de biología molecular de una apropiada muestra de tejido obtenida mediante biopsia, punción aspiración con aguja fina (PAAF) o citología de líquidos corporales específicos (pleural o peritoneal).(16)

3.2.2.5 Tratamiento

El protocolo actual para el tratamiento de los LNH-B del niño de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas (SHOP-LNH98-B) distingue tres grupos: (16)

- Grupo A: linfomas muy localizados (estadios I completamente resecaos y estadios II abdominales). El tratamiento comporta únicamente dos ciclos de COPAD (vincristina, ciclofosfamida, prednisona y adriamicina)
- Grupo B: los no incluidos en grupos A o C. El tratamiento abarca un ciclo COP (vincristina, ciclofosfamida, prednisona e intratecal), dos ciclos COPADM (vincristina, metotrexato, ciclofosfamida, adriamicina, prednisona e intratecal), dos ciclos CYM (citarabina, metotrexato e intratecal) y secuencia (vincristina, metotrexato, ciclofosfamida, adriamicina, prednisona e intratecal).
- Grupo C: LNH con infiltración medular masiva (>70% de blastos) y/o con afectación neuromeningea. El tratamiento abarca un ciclo COP, dos COPADM, dos ciclos CYVE (citarabina y etopósido) y cuatro secuencias sucesivas mensuales (quimioterapia combinada), con radioterapia cráneo espinal (24 Gy) en el curso de la primera secuencia.

- Otros tratamientos: El trasplante autólogo junto con quimioterapia intensiva ha resultado eficaz en recaída de linfoma de Burkitt y en linfomas de células grandes. El trasplante alogénico ha sido aplicado en recaída de linfoma linfoblástico y en linfoma de Burkitt con afectación medular.

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) ha demostrado su eficacia en adultos y está siendo estudiado en pacientes pediátricos. (16)

El protocolo actual para el tratamiento de los LNH con marcadores T y pre-B de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas (SHOP-LNH98-noB) comprende las siguientes fases:

- Fase de inducción: de 5 semanas de duración, incluyendo prednisona, vincristina, ciclofosfamida, daunorrubicina, l-asparaginasa, metotrexato e intratecal y con 1ª evaluación en el día 7 y 2ª evaluación en el día 35 de esta fase para valorar la continuación del tratamiento.
- Fase de consolidación: de 8 semanas de duración, incluyendo vincristina, ciclofosfamida, arabinósido de citosina, l-asparaginasa, metotrexato e intratecal y 3ª evaluación en el día 29 de esta fase y al finalizar la misma para valorar la continuación del tratamiento.
- Interfase: duración de 4 semanas, incluyendo mercaptopurina, metotrexato e intratecal.
- Intensificación: Duración de 6 semanas, incluyendo dexametasona, vincristina, adriamicina, l-asparaginasa, ciclofosfamida, arabinósido de citosina e intratecal. Reinducciones mensuales durante 6 meses, incluyendo medicación alternante A y B.
- Fase de mantenimiento: hasta completar 24 meses desde el inicio de tratamiento. (16)

3.2.3 Leucemia linfocítica aguda

3.2.3.1 Epidemiología

La leucemia linfocítica aguda (LLA) constituye el 30% de todos los cánceres, se diagnostican aproximadamente 240.000 casos en el mundo de leucemia aguda en niños cada año. (23)

En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica en el año 2009 se diagnosticaron 121 pacientes con leucemia linfocítica aguda, en el año de 2010 fueron 114 los pacientes diagnosticados con esta patología*.

En general la LLA del adulto comparte muchas características con la LLA de la infancia en la mayoría de los aspectos. (23)

3.2.3.2 Etiología

En algunos casos se documenta claramente la exposición a agentes mutágenos, como la radiación, o a agentes químicos como los derivados del benceno. También es posible que algunos medicamentos puedan causar alteraciones que condicionen a la aparición de la leucemia. Por otra parte, la leucemia aguda es más frecuente en pacientes con trisomía 21 y otras alteraciones hereditarias, al igual que en los pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. (23)

3.2.3.3 Clasificación (23)

- LLA pre-B
 - Variedad L1 y L2
- LLA de células T
 - Variedad L1 y L2
- LLA de células B
 - Variedad L3

* Estadísticas de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica 2009-2010.

3.2.3.4 Diagnóstico

Se requiere de un mínimo de 25% de linfoblastos en la médula ósea para establecer el diagnóstico. Los hallazgos de hematología, recuento de reticulocitos y medula ósea son de utilidad. Se utiliza también la citomorfología, anticuerpos monoclonales marcados con enzimas o de preferencia la citometría de flujo para identificar antígenos celulares que nos indiquen el linaje exacto de la célula leucémica. (23)

3.2.3.5 Tratamiento

El tratamiento se divide en cuatro etapas:

- Inducción a la remisión: Los medicamentos más utilizados en niños son prednisona (0.5-2 mg/kg/día), vincristina (2 mg/m²) y L-Asparginasa (1000 UI/m²/día por 10 días). En adultos se prefiere el uso inicial de antraciclinas (daunorrubicina 45 mg/m²) en combinación con vincristina (1.4 mg/m²) y prednisona (5-60 mg/día) (HOP), a lo cual en ocasiones también se le suma la ciclofosfamida (dosis únicas de 400 – 1800 mg/m²) (CHOP); seguidos de un tratamiento de “consolidación”. (23,24)
- Profilaxis al SNC: Se debe de administrar quimioterapia intratecal en el momento del diagnóstico, se utilizan medicamentos como dexametasona, hidrocortisona, metotrexato o arabinósido de citosina. (23,24)
- Intensificación post inducción: Una vez que el paciente terminó su tratamiento se pueden administrar diferentes esquemas que incluyen dosis altas de metotrexato parenteral, o la administración de otro ciclo del régimen de inducción.(23)
- Mantenimiento: Se administra a diario 6-mercaptopurina por vía oral y una vez por semana el metotrexato por la misma vía, además de terapia intratecal por dos o tres años. De manera periódica se puede suspender este tratamiento para administrar de nuevo los medicamentos iniciales.(23)

3.2.4 Leucemia mielocítica aguda

3.2.4.1. Epidemiología

En Estados Unidos y Europa, la incidencia de la leucemia mielocítica aguda (LMA) es cercana a 3.4 casos por 100,000 habitantes por año. En niños y adolescentes representa del 15 al 20% de las leucemias y el 90% en adultos. (24)

En México, se reporta una incidencia para la leucemia mielocítica aguda de 0.7/100,000 habitantes/año. (25)

En Guatemala según la OMS, para el año 2002 se reportaron 8 nuevos casos por cada 100,000 habitantes. En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica en el año 2010 se diagnosticaron 27 casos nuevos*. (26)

3.2.4.2 Etiología

La etiología de la LMA está relacionada con múltiples factores. Las causas genéticas se ven sugeridas por un aumento de la incidencia de LMA en gemelos idénticos, al igual que su asociación con una gran variedad de otros desordenes como síndrome de Down, anemia de Fanconi y síndrome de Klinefelter. Se reconocen otras causas como síndrome mielodisplásico (SMD) y Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, radiación, contacto con agentes alquilantes, exposición a benceno y sus derivados, entre otros. (27,28)

3.2.4.3 Clasificación

La clasificación mas utilizada es la Franco-Americo-Británica (FAB) de la leucemia mielocítica aguda. (29)

M0: Leucemia mielocítica aguda mínimamente diferenciada

M1: Leucemia mielocítica aguda sin maduración

M2: Leucemia mielocítica aguda con maduración

* Estadísticas de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica 2009-2010.

M3: Leucemia promielocítica hipergranular

M4: Leucemia mielomonocítica

M5: Leucemia monocítica

M6: Eritroleucemia (Enfermedad de DiGuglielmo)

M7: Leucemia megacarioblástica

3.2.4.4 Diagnóstico

La definición de la LMA según la Organización Mundial de la Salud (OMS) requiere la presencia de un mínimo de 20% de blastos en médula ósea. (27)

Los principales procedimientos para establecer el diagnóstico de leucemia mielocítica aguda están: la historia clínica y examen físico correlacionados con el hemograma con recuento total y diferencial, aspirado de médula ósea con inmunofenotipo y citogenética. (30)

3.2.4.5. Tratamiento

El tratamiento para la LMA es generalmente dividido en dos etapas inducción y posremisión.

En pacientes de 18 a 60 años la etapa de inducción generalmente está basada en la administración de antraciclinas (ej.: daunorrubicina $60\text{mg}/\text{m}^2$ o idarrubicina $10\text{-}12\text{ mg}/\text{m}^2$) por 3 días y 7 días de citarabina ($100\text{-}200\text{ mg}/\text{m}^2$). El 60 al 80% de pacientes alcanza el objetivo de este tratamiento, la remisión clínica; la adición de etopósido puede mejorar la duración de la remisión completa. La mitad de los pacientes entre en remisión completa con el primer ciclo, y otro 25% requiere dos ciclos. La remisión debe llenar los siguientes criterios: menos de 5% de blastos en médula ósea, ausencia de leucemia extramedular, recuento de neutrófilos de plaquetas mayor de $1,000/\text{uL}$ y $100,000/\text{uL}$ respectivamente.

En la etapa de posremisión se pueden utilizar diferentes estrategias como dosis diarias de citarabina ($1\text{-}6\text{ g}/\text{m}^2$). . Los pacientes en los que se alcanza la remisión completa y que

muestran un riesgo bajo de recidiva deben recibir 2 a 4 ciclos de citarabina. (27, 29,30)

3.3 Fármacos antineoplásicos

3.3.1 Generalidades

Los medicamentos antineoplásicos se descubrieron a través de pruebas a gran escala de sustancias químicas sintéticas y productos naturales contra sistemas tumorales de proliferación rápida en animales, principalmente en leucemias murinas. Casi todos los fármacos que se descubrieron en las décadas de 1950 a 1970 interactuaban con el ADN o sus precursores, inhibiendo la síntesis de nuevo material genético o causando daño irreparable del ADN en sí mismo. (1)

En la actualidad, el descubrimiento de medicamentos se dirige a disminuir el umbral de apoptosis en células tumorales y restablecer la sensibilidad farmacológica de estas últimas. (1)

Es más eficaz combinar medicamentos que no tienen mecanismo de resistencia en común y cuyos efectos adversos no se superponen. Los fármacos citotóxicos pueden utilizarse tan cerca como sea posible de su dosis máxima individual y administrarse con tanta frecuencia como sea factible a fin de impedir que la neoplasia reincida y de maximizar la intensidad de la dosis. (1)

Muchos de los medicamentos citotóxicos más eficaces actúan dañando el ADN, los efectos adversos son mayores durante la fase S del ciclo celular o de síntesis de ADN, en tanto que otros, como los alcaloides de la vinca y los taxanos, bloquean la formación de un huso mitótico funcional en la fase M. (1)

3.4 Toxicidad farmacológica

La quimioterapia no actúa selectivamente sobre las células tumorales produciendo su efecto citotóxico (inhibiendo el ciclo de división celular), sino que su falta de especificidad hace que también ejerza su acción sobre el resto del organismo. Por ello, los fármacos citotóxicos tienen un amplio espectro de toxicidades en diferentes órganos pudiendo ser desde toxicidades leves hasta llegar a conducir la muerte. La acción de los citotóxicos depende de la tasa de células en división o replicación de cada sistema, siendo por tanto más eficaz y a la vez más tóxica en aquellas que tienen mayor índice proliferativo (médula ósea y tracto gastrointestinal). La toxicidad depende de varios factores tanto de los fármacos (dosis, vía de administración, tiempo de infusión, combinación con otros citostáticos, radioterapia, antirretrovirales, sinergismo con otros fármacos, interacciones medicamentosas), como del paciente (comorbilidades, estado funcional de los órganos y aparatos relacionados con el metabolismo y excreción del fármaco, estado general del paciente y edad, siendo las únicas toxicidades que aumentan en mayores de 65 años la hematológica y cardiotoxicidad. Los efectos secundarios pueden ser inmediatos (horas o días), precoces (días o semanas) retardados (semanas o meses) y tardíos (meses o años). (3)

3.4.1 Evaluación de la toxicidad

Muchos de los efectos tóxicos podrían ser evitados o minimizados mediante una exhaustiva evaluación tras cada ciclo de quimioterapia. La toxicidad debe ser evaluada en cuanto a severidad, frecuencia y duración, teniendo en cuenta que tiene dos dimensiones una subjetiva y otra objetiva. Las toxicidades subjetivas son aquellas que ocasionan síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas, debiendo ser valoradas exclusivamente en la visita médica. Las toxicidades objetivas se evalúan mediante el examen físico o los análisis de laboratorio. (31)

3.4.2 Clasificación de la Toxicidad

Cuadro No. 1
Clasificación de la Toxicidad en Función del Momento de Aparición

TOXICIDAD INMEDIATA (horas-días)	TOXICIDAD PRECOZ (días-semanas)	TOXICIDAD RETARDADA (semanas-meses)	TOXICIDAD TARDIA (meses-años)
Vómitos	Alopecia	Ototoxicidad	
Fiebre	Aplasia medular	Anemia	Hipogonadismo/esterilidad
Hiper/hipotensión	Mucositis	Aspermia	Encefalopatía
Flebitis	Diarrea	Pigmentación cutánea	Cataratas
Insuficiencia renal aguda	Íleo paralítico	Fibrosis pulmonar	Carcinogénesis
Reacciones alérgicas	Hiperglucemia	Cardiotoxicidad	Menopausia precoz
Rash cutáneo	Psicosis	Fibrosis del conducto lagrimal	Fibrosis hepática/cirrosis
Cistitis hemorrágica	Retención hídrica	Ataxia cerebelosa	Osteoporosis
Necrosis tisular local	Síndrome pseudogripal	Daño hepático	
		Fenómeno de Reynaud	

Fuente: Fundación para la calidad y excelencia oncológica. Efectos secundarios de la quimioterapia. [en línea] [accesado 28 enero 2011] disponible en: [http://www.funacioneco.es/images/stories/ECO/AsistenciaAlPaciente/incormacionTumores/3.ToxicidaddeQuimioterapia.pdf\(32\)](http://www.funacioneco.es/images/stories/ECO/AsistenciaAlPaciente/incormacionTumores/3.ToxicidaddeQuimioterapia.pdf(32))

3.4.3. Clasificación de la toxicidad según tipo y grado

Las clasificaciones mas empleadas para la toxicidad son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Nacional Cancer Institute (NCI). La gradación de los síntomas o signos va desde la ausencia de toxicidad (grado 0) hasta la máxima toxicidad registrada (grado 4). En general puede dividirse en toxicidad hematológica y extrahematológica. (3) ver anexos.

3.4.3.1. Toxicidad Hematológica

Es el principal efecto secundario de la mayoría de los medicamentos de quimioterapia, ya que al actuar sobre las células en división, la médula ósea es especialmente sensible. Esta toxicidad es limitante de la dosis. Dependiendo la vida media de los elementos que forman la sangre, la afectación medular es cronológica afectando primero a leucocitos (4 a 6 horas) plaquetas (5 a 7 hrs.) y finalmente anemia (120 días). La reserva de la medula ósea normal permite que la situación de riesgo hematológico (Nadir) se sitúe entre los 7 y 14 días y la recuperación sea entre los días 21 y 28. Para saber el grado de mielosupresión esperable de un fármaco, el Nadir y su duración, se deben tener en cuenta varios factores: Mecanismo de acción, dosis, vía de administración, velocidad de infusión, combinación con radioterapia, inmunodepresión previa del paciente o invasión de medula ósea. (3)

3.4.3.1.1 Neutropenia febril

Es la complicación hematológica más grave al ser potencialmente fatal. Es el efecto secundario que requiere una valoración y tratamiento más urgente. Se define como la presencia de temperatura superior a 38° C en tres determinaciones durante un periodo de 24 horas o una sola elevación de la temperatura bucal por encima de 38,5° C en un paciente con una cifra de neutrófilos totales inferior a 500/mm³. Desde un punto de vista práctico se consideran también aquellos con menos de 1000/mm³. (3)

3.4.3.2. Toxicidad no hematológica

3.4.3.2.1. Toxicidad digestiva

Esta toxicidad es considerada reversible. Sin embargo puede deteriorar el estado nutricional del paciente,

empeorando así la calidad de vida. Esta puede ser directa o indirecta.

- Directa: Inflamación de mucosas. Afecta a 40% de los pacientes, si es moderada ocasiona dolor pudiendo llegar a condicionar, si esta es severa ocasiona dificultad en las funciones que realice esa mucosa y ser así la puerta de entrada de infecciones sobre todo si existe neutropenia. Generalmente comienza a los 5 a 10 días de haber administrado el tratamiento y dura de 2 a 3 semanas aumentando si no se trata con el tiempo. La localización más frecuente es mucosa oral y labial, superficie ventral de la lengua, paladar blando y orofaringe. Raras veces en mucosa esofágica, ileal, colónica, rectal, vulvar o vaginal. Los fármacos implicados son los antimetabolitos: 5 fluorouracilo (sobre todo en bolus, disminuyendo con la infusión continua) y fluoropirimidinas orales, metotrexato, adriamicina actinomicina, bleomicina, doxorubicina y etopósido.(3)

Las nauseas y vómitos ocurren hasta en un 80% de los pacientes, existiendo cuatro síndromes eméticos: Agudo antes de las 24hrs, retardada después de 24 hrs que puede durar 6 a 7 días, anticipatoria que ocurre previamente a la administración de quimioterapia al haber un control pobre de la emesis del ciclo anterior y se da en 10 a 40%, y la emesis refractaria que ocurre a pesar de profilaxis y tratamiento anterior. El 5-fluouracilo y las fluoropirimidinas orales producen una diarrea acuosa o hemorrágica. El cisplatino produce diarrea en algunos pacientes poco después de su infusión. Puede producirse diarrea aguda (inmediatamente o en las próximas 24 hrs) en el 30% de pacientes, debido a un síndrome colinérgico, no tienen relación con la dosis y es de corta duración. Diarrea sub aguda a partir del quinto día en el 87% de los casos. El cisplatino y los Alcaloides de la Vinca originan un

estreñimiento pertinaz sobretodo en dosis altas, pudiendo ocasionar íleo paralítico que obliga a suspender el tratamiento. (3)

- Indirecto: Enteritis neutropénica o colitis necrotizante y colitis granulocítica. Generalmente en íleo terminal y ciego. La evolución clínica es variable y depende de la recuperación de la neutropenia

La hemorragia digestiva es poco frecuente, puede deberse trombocitopenia inducida por quimioterapia o menos frecuentemente debido a que durante el vómito se producen importantes desgarros de la unión gastroesofágica (Síndrome de Mallory-Weiss). La mayoría evolucionan bien con tratamiento conservador, aunque algunos casos requieren cirugía. La toxicidad hepática no constituye un problema importante. No obstante, el metotrexato y otros antimetabolitos como Ara-C y 6-mercaptopurina, las nitrosoureas y la L-asparaginasa pueden afectarlo. (3)

3.4.3.2.2. Toxicidad renal y vesical

Dado que el riñón es una de las principales vías de eliminación de citostáticos es fácilmente vulnerable. Puede producirse un síndrome nefrótico o tubulopatía. Puede darse una glomerulonefritis aguda, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, glomerulonefritis membranosa, uropatía obstructiva, acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, o vasculitis renal. Excepcionalmente puede aparecer un síndrome hemolítico-urémico. Los fármacos más frecuentemente implicados en toxicidad renal son: cisplatino, ciclofosfamida e ifosfamida, metotrexato y nitrosoureas. Además, la ciclofosfamida e ifosfamida también pueden producir cistitis hemorrágica inmediatamente o años después. (3)

3.4.3.2.3. Alergia o reacciones de hipersensibilidad (HPS)

Se pueden manifestar como exantema, rash, urticaria, edemas, fiebre, edema de glotis, hipertensión, hipotensión, taquicardia, mareo, disnea con o sin sibilancias, broncoconstricción, opresión torácica, agitación, dolor abdominal cólico, escalofríos y shock. Los que más las producen son: L-asparginasa (30% de pacientes, alergia severa 10% y riesgo por dosis de 5-8%), Paclitaxel (39% sin profilaxis y < del 5% con ella), Docetaxel (31% sin profilaxis y < del 2% con ella), Cetuximab (4.7%), luego el Cisplatino y Carboplatino (< 3%) y finalmente la Bleomicina (1%). (3)

3.4.3.2.4. Lesiones en piel y anexos

En las alteraciones ungueales, son características las bandas de hipo-hiperpigmentación, paroniquia dolorosa y ocasionalmente síndrome de mano-pie, fotosensibilización al 5-fluoruracilo y fluoropirimidinas orales, dacarbazina, metotrexato, vinblastina, mercaptopurina, flutamida y suramina. La alopecia los pacientes la identifican como una de las preocupaciones más importantes entre los efectos secundarios del tratamiento. Se debe sobre todo a la inhibición de la multiplicación en anagén (primera fase del crecimiento capilar), ya que al estar en división son las más sensibles. Pueden producir un pelo más débil que se rompe con el más mínimo traumatismo (peinado o roce con la almohada) o un fallo completo en la formación. La alopecia se inicia entre la 1ª y 2ª semana del inicio de la QT haciéndose más evidente el 1º y 2º mes. Es dosis-dependiente influyendo la vida media del fármaco, los tiempos de infusión prolongados y la poliquimioterapia. Es reversible al finalizar la terapia.

Los trastornos de pigmentación es una manifestación de la estimulación o toxicidad sobre los melanocitos. Se asocia

fundamentalmente con los agentes alquilantes y los antibióticos. (3)

3.4.4. Segundas neoplasias

Dado que el tratamiento del cáncer ha mejorado la supervivencia y aumentado el índice de curación en las últimas décadas, un problema hace 3 ó 4 décadas inexistente ha comenzado a ser relevante. Se trata de la aparición de segundas neoplasias derivadas de la utilización de tratamientos de quimioterapia para tratar un primer tumor. Para que se produzcan, además de la quimioterapia y radioterapia como factores predisponentes hace falta la existencia de varios factores de riesgo como los ambientales (tabaco, alcohol, nitratos) y los individuales (déficits genéticos y/o inmunológicos). La neoplasia más relacionada con la quimioterapia es la leucemia aguda no linfocítica (LANL) que puede estar producida por los agentes alquilantes y los inhibidores de topoisomerasa II. El único tumor sólido inducido por quimioterapia es el cáncer de vejiga secundario a la administración de ciclofosfamida. (3)

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio:

Descriptivo Transversal

4.2. Unidad de análisis:

4.2.1 Unidad primaria de muestreo: Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas que se encontraban recibiendo quimioterapia en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

4.2.2 Unidad de análisis: Resultados obtenidos a través de pruebas de laboratorio: recuento de glóbulos blancos con fórmula diferencial, hemoglobina y hematocrito, recuento plaquetario, así como también manifestaciones clínicas referidas por el paciente: tales como cefalea, náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia, diarrea, fiebre, fatiga, pérdida de peso, astenia, constipación.

4.2.3 Unidad de información: Pacientes menores de 40 años diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas que recibieron tratamiento con quimioterapia en la UNOP, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)

4.3 Población y muestra:

4.3.1 Población: Pacientes menores de 40 años que se encontraban recibiendo tratamiento con quimioterapia en el Hospital Roosevelt, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)

4.3.2 Marco muestral: Pacientes menores de 40 años diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas del Hospital Roosevelt, Unidad Nacional de Oncología (UNOP) e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

4.3.3 Muestra: No probabilístico, de conveniencia

4.4 Métodos y técnicas de muestreo:

4.4.1. Tamaño de la muestra: Se recolectaron datos de 167 pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, 28 pacientes con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda, 11 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin y 7 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el tiempo establecido para el trabajo de campo.

4.4.2. Selección de sujetos a estudio

4.4.2.1. Criterios de inclusión: Pacientes menores de 40 años diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas que recibieron tratamiento con quimioterapia en la UNOP, Hospital Roosevelt o en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

4.4.2.2. Criterios de exclusión:

Pacientes con síndrome de Down.

4.4 Definición y operacionalización de variables:

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Instrumento
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.	Numero de meses o años que el paciente o encargado de paciente refiera al momento del trabajo de campo.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Sexo	Característica biológica que determinan a un hombre y a una mujer	Datos obtenidos en boleta de recolección de datos: 1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Grado de toxicidad	Es la consecuencia indirecta y generalmente no deseada del uso de un medicamento o terapia.	Cualquier síntoma o signo no deseado en pacientes con tratamiento quimioterapéutico, al cual se le asigna un valor del 0-4según el grado de severidad (ver tabla 3)	Cualitativo	Ordinal	Hoja de recolección de datos
Tipo de toxicidad	Clase de efecto adverso	Órgano ó Sistema afectado por la administración de quimioterapia: - Hematológico - Extrahematológico	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección de datos Evaluación clínica del paciente

Leucemia	Proliferación neoplásica de células hematopoyéticas en una estirpe celular, con posterior proliferación neoplásica de células hematopoyéticas	Leucemia mielocítica aguda Leucemia linfocítica aguda	Cualitativa	Nominal	Hoja de recolección de datos
Linfomas	Es un grupo heterogéneo de enfermedades cancerosas que se desarrollan en el sistema linfático	Linfoma de Hodgkin Linfoma no Hodgkin	Cualitativa	Nominal	Expediente clínico Hoja de recolección de datos
Fármaco antineoplásico	Medicamento utilizado en el esquema de quimioterapia antineoplásica	Ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, vinblastina, etopósido, doxorubicina, daunorubicina, idarrubicina, L-asparaginasa, prednisona, dexametasona, Rituximab	Cualitativa	Nominal	Expediente clínico. Hoja de recolección de datos

4.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

4.6.1 Técnicas: Se recolectó la información a través de una entrevista estructurada al paciente ó encargado, la cual se complementó al revisar sistemáticamente el expediente médico del paciente.

4.6.2 Procedimiento:

- Se solicitó autorización a cada uno de los hospitales en los cuales se llevó a cabo el estudio.
- El trabajo de campo se llevó a cabo a través de la realización de una entrevista a pacientes que cumplieron los criterios para esta investigación, en las unidades de hemato-oncología del Hospital Roosevelt, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y en la Unidad de Oncología Pediátrica (UNOP).
- Se informó tanto a los padres o encargados como a los pacientes que formaron parte del estudio, el procedimiento a realizar
- Se solicitó autorización a través del consentimiento informado a cada paciente y/o encargado que fue parte del estudio
- Se entrevistó a cada uno de los pacientes y/o encargados desde su primer ciclo de quimioterapia así como también a los pacientes con ciclos previos, utilizando una encuesta con base a criterios que midieron el grado de severidad de cualquier efecto adverso que se pudiera haber sido presentado en los pacientes sujetos al tratamiento.
- Las encuestas se clasificaron de acuerdo a la institución de donde provengan los datos
- Tabulación de datos

4.6.3 Instrumento: El Instrumento de recolección de datos contó con los siguientes apartados:

- Datos Generales:
- Tratamiento
- Toxicidad

Utilizando una tabla estandarizada con criterios que midió el grado de severidad de cualquier efecto adverso que se pudiera presentar en los

pacientes sujetos al tratamiento. Por cada efecto adverso se asignó un punteo para determinar la severidad del mismo, los cuales se ordenan en una escala de 0-4, siendo 0 la ausencia del efecto adverso y 4 representa la muerte relacionada a algún efecto adverso. La información recolectada se analizó según el puntaje que se obtuvo y de esta manera se determinó si existe o no toxicidad debida a los medicamentos administrados, de la misma manera se proporcionó una guía informativa que aportara información para el personal del área sobre la detección de signos y síntomas de toxicidad por quimioterapia según los medicamentos de su esquema de tratamiento.

4.7. Análisis y procesamiento de datos

4.7.1. Procesamiento: Los datos recolectados por medio de la encuesta y el expediente médico del paciente, fueron ingresados en una hoja electrónica en EXCEL.

Se utilizaron las siguientes variables: toxicidad, edad, sexo, tipo de toxicidad, grado de toxicidad y fármaco antineoplásico.

4.7.2 Análisis:

Se distribuyó la población a estudio según la neoplasia que padecían. Posterior a esto se describió la presencia o ausencia de toxicidad secundaria a la quimioterapia por medio de frecuencias absolutas y relativas. Luego los pacientes que presenten dichas manifestaciones se distribuyeron según los grupos etéreos establecidos y sexo. Para poder llevar a cabo la asociación que se presenta al utilizar cierto fármaco antineoplásico y la toxicidad referida por el paciente se utilizó, en epiinfo for Windows versión 3.4.3.1, las tablas de riesgo, o de doble entrada, ya que con ellas se puede obtener la relación de asociación. En estas tablas se relacionó el factor de riesgo con el evento, donde el factor de riesgo fue el fármaco antineoplásico utilizado y el evento la toxicidad presentada con el paciente. Con estos datos se obtuvieron frecuencias y porcentajes, Odds Ratios, Intervalos de confianza y

Probabilidad (p) con lo que se pudo determinar si existía estadísticamente asociación entre el fármaco y la toxicidad.

4.8. Alcances y limitaciones de la investigación:

4.8.1. **Alcances de la Investigación:** Se identificaron pacientes de manera sistemática, que al recibir cualquier esquema de quimioterapia presentaron manifestaciones de toxicidad por la misma para reevaluar el esquema administrado. Así también a través de los datos obtenidos por la encuesta se proporcionó una guía escrita que aporta información para el personal del área para la detección de signos y síntomas de toxicidad por quimioterapia.

4.8.2. **Límites de la investigación:** Por razones de normas en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social solamente se pudieron estudiar niños menores de 5 años, o niños que empezaron el tratamiento en dicha institución desde antes de los 5 años hasta los 15 años de edad

4.9 Aspectos éticos de la investigación:

Por medio del consentimiento informado se dio a conocer a la población en estudio que su participación en el mismo era de carácter voluntario. Se les explicó a las personas que decidieron participar en dicho estudio que los datos brindados son confidenciales y que su uso es únicamente con fines científicos.

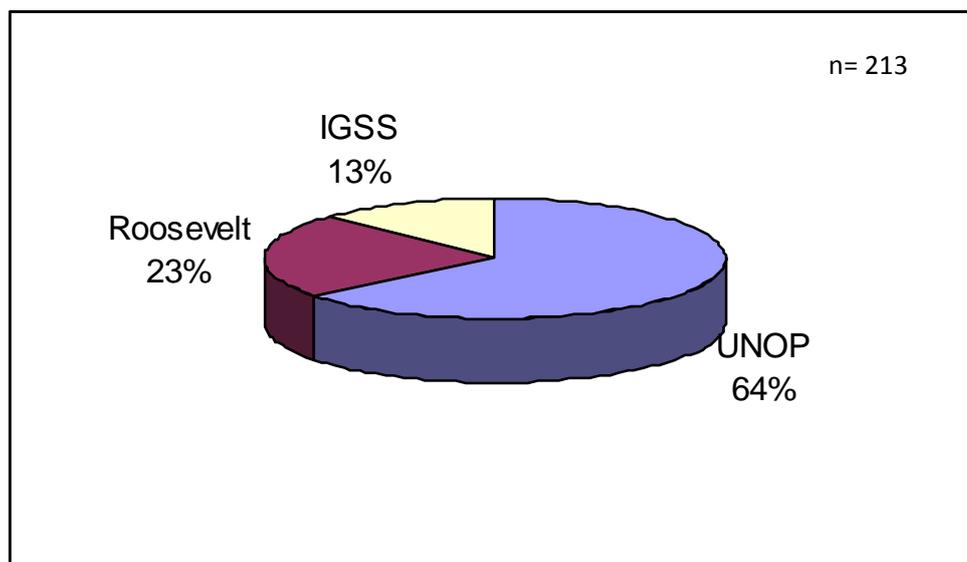
Este estudio se considera de categoría I (sin riesgo), ya que se utilizaron técnicas observacionales, no utilizando ni realizando ninguna intervención o modificación intervencional. Los pacientes que participaron en este estudio tuvieron como beneficio directo la detección temprana de signos y síntomas de toxicidad; y las instituciones participantes recibieron una guía que facilita la detección de signos y síntomas de toxicidad. Los beneficios indirectos fueron para los familiares, ya que contaron con mayor información acerca de los posibles signos y síntomas que pueden presentar los pacientes tratados con quimioterapia.

5. RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos luego de realizar una entrevista a pacientes con leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. En tal entrevista cada paciente refería los síntomas presentados durante o después de la administración con quimioterapia, luego ésta información se complementó con resultados de laboratorio tanto de hemograma, química sanguínea, tiempos de coagulación y uroanálisis, dichos resultados fueron analizados en base a una tabla estandarizada por el National Cancer Institute (NCI), con lo que se pudo determinar el tipo y grado de toxicidad que presentó cada paciente. Estos resultados se analizaron estadísticamente utilizando el programa epiinfo, y se obtuvieron los siguientes resultados:

Gráfica 5.1

Distribución de pacientes según institución hospitalaria. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, abril a mayo 2011
Guatemala, junio 2011



Fuente: Boletas de recolección de datos, ver tabla No 5 de anexos.

Tabla 5.1

Distribución de neoplasias según presencia de toxicidad en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, abril a mayo 2011
Guatemala, junio 2011

Diagnóstico	Toxicidad				Total	%
	No	%	Si	%		
Leucemia linfocítica aguda	16	10	151	90	167	78
Leucemia mielocítica aguda	1	4	27	96	28	13
Linfoma de Hodgkin	3	28	8	72	11	6
Linfoma no Hodgkin	1	14	6	86	7	3
Total	21	10	192	90	213	100

Fuente: Boletas de recolección de datos

Tabla 5.2

Distribución del tipo y grado de toxicidad manifestado en pacientes de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, abril a mayo 2011
Guatemala, junio 2011

TIPO/GRADO DE TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	Pacientes con toxicidad
GASTROINTESTINAL						
Estomatitis	134	45	21	13	0	79
Diarrea	150	28	25	8	2	63
Vómitos	136	45	20	10	2	77
METABÓLICA						
Hipercalcemia	209	4	0	0	0	4
Hipocalcemia	206	3	3	1	0	7
Hipomagnesemia	210	3	0	0	0	3
HEMATOLÓGICA						
Leucopenia	116	39	25	15	18	97
Neutropenia	123	21	23	14	32	90
Trombocitopenia	171	7	17	12	6	42
Hemoglobina	161	16	23	9	4	52
Linfopenia	89	38	32	27	27	124
HEPÁTICA						
Transaminasas	196	10	6	1	0	17
Bilirrubina total	210	0	0	1	2	3
RENAL						
Hematuria	210	2	0	0	1	3
Proteinuria	209	3	1	0	0	4
COAGULACIÓN						
TP	210	1	1	0	0	2
TPT	210	1	1	0	0	2
OTROS						
Dermatológica	160	44	8	1	0	53
Alérgica	190	17	5	1	0	23
Alopecia	122	56	15	20	0	91

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 5.3

Distribución por rango de edades de acuerdo a toxicidad presentada por los pacientes de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, abril a mayo 2011
Guatemala, junio 2011

Edad	Toxicidad				Total	%
	No	%	Si	%		
0-5	6	12	43	88	49	23
6 – 10	7	9	72	91	79	37
11-15	5	15	29	85	34	16
16-20	0	0	20	100	20	9
21-25	0	0	8	100	8	4
26-30	1	20	4	80	5	2
31-35	0	0	0	0	0	0
36-39	2	11	16	89	18	9
Total	21	10	192	90	213	100

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 5.4

Distribución de los pacientes quienes presentaron toxicidad de acuerdo al sexo de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, abril a mayo 2011
Guatemala, junio 2011

Sexo	Toxicidad				Total	%
	No	%	Si	%		
Femenino	6	8	71	92	77	36
Masculino	15	11	121	89	136	64
Total	21	10	192	90	213	100

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Tabla 5.5

Riesgo de toxicidad presentada por medicamentos utilizado en la quimioterapia en pacientes de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, abril a mayo 2011
Guatemala, junio 2011

Alopecia			
Medicamento	OR	IC 95%	p
Doxorrubicina	5.87	2.47 – 14.35	0.000009
Vincristina	2.23	1.23 – 4.03	0.006
Estomatitis			
Medicamento	OR	IC 95%	p
Doxorrubicina	1.92	0.89 – 4.12	0.03
L-asparaginasa	1.91	0.94 – 3.89	0.03
Vincristina	1.83	0.99 – 4.12	0.04
Vómitos			
Medicamento	OR	IC 95%	p
Doxorrubicina	2.01	0.99 – 4.10	0.02
Vincristina	1.59	0.87-2.71	0.04
Dermatológico			
Medicamento	OR	IC 95%	p
Metotrexato	2.6	1.37 – 4.94	0.001
Linfopenia			
Medicamento	OR	IC 95%	p
L-asparaginasa	3.90	1.63-9.34	0.0005
Daunorrubicina	2.70	0.85-8.51	0.04
Metotrexato	1.99	1.13-3.49	0.007

Trombocitopenia			
Medicamento	OR	IC 95%	<i>p</i>
Daunorrubicina	8.31	2.99-23.11	0.00003
Metotrexato	1.87	0.94-3.71	0.03
Leucopenia			
Medicamento	OR	IC 95%	<i>p</i>
L-Asparaginasa	4.3	1.96-9.41	0.00006
Metotrexato	1.55	0.90-2.67	0.03

Fuente: Boletas de recolección de datos.

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron a 213 pacientes menores de 40 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas, de los cuales el 64% correspondía a la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP), el 23% correspondía al Hospital Roosevelt y el 13% restante al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) (tabla 5.1). La razón masculino/femenino fue de 3:2. A todos los pacientes se les realizó una entrevista donde referían los síntomas presentados durante o después de la administración de la quimioterapia, dicha información se complementó con resultados de laboratorio, tanto de hemograma, química sanguínea, tiempos de coagulación y uroanálisis, estos resultados fueron analizados en base a una tabla estandarizada por el National Cancer Institute, con lo que se pudo determinar el tipo y grado de toxicidad de los pacientes.

Sabiendo que los pacientes presentaban más de una manifestación de toxicidad al administrarse quimioterapia, se pudo observar que la toxicidad hematológica fue la que presentó mayor prevalencia, con 48%, seguido por la de tipo gastrointestinal con 26%, alopecia con 11%, afecciones de tipo dermatológico con 6%, y el resto (alérgico, hepático, metabólico, coagulación y urinario) corresponde a 9%. Lo anterior difiere de los datos obtenidos por Philip e Iliescu en un estudio realizado en Francia en el año 2001 ya que reportaron que la quimioterapia se asocia más a toxicidad gastrointestinal, manifestándose la estomatitis como su principal síntoma. Philip e Iliescu asociaron la toxicidad al uso de doxorubicina en 87% seguido por metotrexato con 31%. (32). Sin embargo en el presente estudio la toxicidad gastrointestinal no fue significativa con el uso de metotrexato, sino que fue asociada a L-asparaginasa, doxorubicina y vincristina, encontrando que la estomatitis se presentó en 37% de los casos, seguido de vómitos con 36% y diarrea 29%.

Infanti L, Silvestre y Salmaso demostraron en Italia durante el año 1996 que la toxicidad por quimioterapia fue más frecuente en el sexo masculino lo cual difiere con nuestro estudio donde el sexo femenino presentó mayor toxicidad (92%) en comparación con el sexo masculino en el que se presentó 88%. (7)

En cuanto a la edad, el 100% de los pacientes de 16 a 25 años mostraron manifestaciones tóxicas, esto puede ser debido a que 64% utilizó vincristina y 36% doxorubicina, los cuales fueron considerados como fármacos con mayor toxicidad. Los

pacientes dentro de las edades de 26 a 30 años presentaron el menor porcentaje de toxicidad (80%). Lo anterior difiere con lo encontrado por Daniel, Sargent y Richard, quienes realizaron un estudio en el año de 2002 en Madrid, España en el que se evaluó a pacientes menores de 70 años a los que se les aplicó el mismo esquema de quimioterapia, encontrando que no existe diferencia significativa de los efectos tóxicos según la edad. (33)

La toxicidad hematológica evidenció un mayor porcentaje (45%), la linfopenia ocupó el primer lugar con 58%, el 30% presentó grado 1 de toxicidad, y solamente 21% presentó grado 4. La leucopenia se presentó en 45%, de estos el 40% presentó grado 1, el 12% presentó grado 2, el 8% grado 3 y 7% grado 4. La neutropenia se presentó en 42%, el 23% presentó toxicidad grado 1, el 25% grado 2, el 16% grado 3 y el 36% grado 4. Dichos resultados difieren de los obtenidos en un estudio realizado en Venezuela en el año 2005 donde reporta que la neutropenia fue la mayor manifestación de toxicidad con 54%, sin evidencia de afectación en otra línea celular. (34) Otro estudio realizado en Santiago, Chile en el año 2004 reporta de la misma manera la neutropenia como principal manifestación de toxicidad, siendo esta severa en 13%. (35) Estas diferencias pueden deberse al uso de diversos esquemas dentro de las instituciones, así como las dosis que se utilizan. Se debe tener en cuenta que el mecanismo de acción de los medicamentos de quimioterapia consiste básicamente en actuar sobre las células que están en división por lo que la medula ósea es especialmente susceptible, este efecto suele ser limitante de la dosis.

Los medicamentos que causaron mayor toxicidad fueron doxorrubicina, vincristina, L-asparaginasa, daunorrubicina y metotrexato, estos se relacionaron con cada uno de los síntomas presentados por los pacientes. Se demostró que existe un riesgo 5 veces mayor de presentar alopecia con el uso de doxorrubicina (OR = 5.87, IC= 2.47-14.35, $p=0.000009$) y 2 veces mayor con el uso de vincristina (OR = 2.23, IC= 1.23-4.03, $p=0.006$); lo cual coincide con los resultados de un estudio realizado en Italia durante el año de 1996 en pacientes con linfoma no Hodgkin que recibían un esquema que incluía daunorrubicina y vincristina en el que se encontró que 100% de los pacientes presentaron alopecia. (7)

En cuanto a la toxicidad hematológica, la linfopenia se relacionó al uso de L-asparaginasa, metotrexato y daunorrubicina, de los anteriores, la L-asparaginasa no tuvo mayor efecto sobre trombocitopenia sin embargo este efecto al igual que la leucopenia fue relacionado al uso de metotrexato.

La toxicidad dermatológica se presentó en 25% de los pacientes, de estos el 83% presentaron toxicidad grado 1, lo cual se asoció al uso de metotrexato.

En los hallazgos metabólicos no se presentó ningún paciente con toxicidad 3 o 4 sin embargo 2% presentó grado 1. La toxicidad hepática se evaluó basándose en los valores de las transaminasas ya que era la única prueba de función hepática con la que contaban la mayoría de pacientes (77%), de estos 8% presentó algún grado de toxicidad. Únicamente se encontraron tres pacientes que contaban con tiempos de coagulación de los cuales un paciente presentó toxicidad grado 1, otro grado 2 y el tercer paciente no presentó toxicidad. De la misma manera la toxicidad urinaria no pudo ser evaluada en todos los pacientes ya que solo 15 contaban con uroanálisis, de los cuales 4 presentaron proteinuria y 3 presentaron hematuria. Una limitación similar a las anteriores ocurrió al evaluar la toxicidad metabólica ya que únicamente 108 pacientes contaban con niveles de calcio, 80 con niveles de magnesio, 31 con niveles de glicemia y ninguno con niveles de amilasa, de estos, 4 pacientes presentaron hipercalcemia, 7 hipocalcemia y 3 hipomagnesemia.

En general se identificó un número menor de casos con toxicidad grado 4; son escasos los pacientes que no presenten ningún grado de toxicidad, lo importante es identificarla tempranamente para evitar su progresión.

Los vómitos no se reportaron en un número elevado de pacientes debido a que en las instituciones donde se llevó a cabo el estudio se administran antieméticos, en la mayoría de pacientes se utiliza antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como granisetron, ondasetron y tropisetron para disminuir estos síntomas. No se encontró ningún paciente que presentara flebitis, insuficiencia renal aguda o necrosis tisular local, lo que probablemente se deba a medidas como adecuado acceso vascular e hidratación del paciente. Cabe mencionar que efectos como psicosis e íleo paralítico no fueron encontrados en ningún paciente.

No se encontró ningún paciente a quien en su esquema de quimioterapia se le administrara algún anticuerpo monoclonal Rituximab debido a que este se utiliza en su mayoría para el tratamiento de tumores sólidos.

7. CONCLUSIONES

1. La toxicidad presentada por quimioterapia en pacientes menores de 40 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), Hospital Roosevelt y Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) fue en su mayoría de tipo hematológico con un 48%, seguido por tipo gastrointestinal con 26% y alopecia con 11%.
2. Los pacientes con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda presentaron mayor prevalencia de toxicidad (96%) luego del tratamiento con quimioterapia.
3. El grado I de toxicidad fue presentado en la mayoría de pacientes luego del tratamiento con quimioterapia.
4. Todos los pacientes que se encontraban entre 16-25 años presentaron toxicidad luego del tratamiento con quimioterapia, por lo que se pudo establecer como el rango de edad con mayor toxicidad.
5. La toxicidad se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino en 92% de los casos.
6. De acuerdo al tipo de toxicidad manifestada por los pacientes se concluyó que la manifestación clínica presentada con mayor frecuencia fue:
Tipo hematológico: linfopenia
Tipo gastrointestinal: estomatitis
Tipo dermatológico: erupción macular
Tipo metabólico: hipocalcemia
7. Los medicamentos en los cuales se estableció mayor riesgo de toxicidad fueron doxorubicina, vincristina, L-asparaginasa, daunorrubicina y metotrexato.

8. RECOMENDACIONES

A la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y Hospital Roosevelt:

1. Realizar estudios de función hepática, renal, pancreática, metabólica y uroanálisis a todos los pacientes que son sometidos a quimioterapia para facilitar la detección de toxicidad y su progresión.
2. Profundizar en la información brindada a los pacientes y sus familiares acerca de la patología de base, su tratamiento y la aparición de efectos tóxicos.
3. Contar con un área más amplia y especial para los pacientes hemato-oncológicos para mejorar su tratamiento, recuperación y evitar el contagio de enfermedades oportunistas.
4. Instruir a todo el personal médico y de enfermería acerca de la identificación de toxicidad a través de la guía proporcionada por este estudio.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala:

1. Incentivar a las posteriores promociones de estudiantes de medicina a realizar el seguimiento de este estudio o extenderlo a otras poblaciones.

9. APORTES

Con la presente investigación se pudo profundizar a cerca de los efectos tóxicos que producen los diferentes fármacos antineoplásicos en pacientes con leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas del Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Se elaboró una guía que ayudará a la identificación de los principales signos, síntomas y hallazgos de laboratorio que indican toxicidad.

Esta guía fue distribuida en las tres instituciones donde se realizó este estudio para que el personal médico y de enfermería puedan de esta manera detectar tempranamente cualquier signo de toxicidad y así evitar su progresión.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chabner BA, Amrein PC, Druker BJ, Michaelson MD, Mitsiades CS, Goss PE. et al. Fármacos antineoplásicos. En: Laurence LB, Lazo JS, Parker KL. editores Goodman & Gilman las Bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. México: Mc Graw Hill; 2007. p. 1315-1403.
2. Xavier AC, Tabú JW. Acute leukemia in children with Down syndrome. Hematol J. [en línea] 2010 [accesado 2 Mar 2011]; 95(7): Disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/reprint/95/7/1043>
3. Vega ME, De Juan A, García A, López JM, López C, López A. et al. Aspectos psicológicos de la toxicidad de la quimioterapia. Psicooncología (España) [en línea] 2004 [accesado 12 Feb 2011]; 1 (2-3). Disponible en: <http://revistas.ucm.es/psi/16967240/articulos/PSIC0404120137A.PDF>
4. National Cancer Institute. Common toxicity criteria manual. [en línea] Bethesda, MD: NCI; 1999. [accesado 3 Nov 2010]. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf
5. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. Oncología clínica. 3 ed. Madrid: Elsevier; 2005.
6. Atallah E, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Ríos MB, Estey E. et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. Blood [en línea] 2007 Ago [accesado 16 Feb 2011] 110 (10) Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/110/10/3547.full.pdf+html>
7. Infanti L, Silvestre R, Salmaso F. et al. The F-MACHOP regimen in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a single center experience in 72 patients. Haematologica [en línea] 1996 [accesado 06 Mar 2011] disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/content/abstract/81/6/521>
8. Instituto Nacional de Estadística. [en línea]. 2002. [accesado 3 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.ine.gob.gt/index.php/demografia-y-poblacion/42-demografiaypoblacion/207-infodemo2010>
9. Fundación Ayúdame a Vivir. [en línea]. Guatemala: La Fundación; 2009; [accesado 7 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.ayuvi.org.gt/es/index.php>
10. Hospital Roosevelt de Guatemala. Historia [en línea]. Guatemala: El Hospital; 2009. [accesado 7 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.hospitalroosevelt.gob.gt/HospRoosevelt/inicio.htm>
11. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Historia [en línea]. Guatemala: IGSS; 2011 [accesado 7 de febrero 2011]. Disponible en <http://www.igssgt.org/>

12. Beutler E, Lichtman M, Coller Barry, Kipps T. Williams hematology. 6 ed. Estados Unidos: McGraw-Hill; 2000.
13. Tojo Castro M. Valor de la técnica FISH para la detección de traslocaciones en linfomas no Hodgkin, linfoma folicular y linfoma de células del manto y linfomas B de células grandes. [en línea]. [tesis Doctor en Biología]. Santiago: Universidad de Santiago de Compostela, Departamento de Anatomía Patológica y Ciencias Forenses; 2009. [accesado el 11 Feb 2011]. Disponible en: http://books.google.com/books?id=7R2ZpPZjTM0C&pg=PA5&dq=neoplasias+linfoides+definicion&hl=es&ei=PblFTemHMIOklweVyfwd&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q&f=false
14. García V. Actualidades en linfomas y mielomas. Gaceta Med de México. 2002; mar-abr; 138(1):67-72
15. Aster Jon C. Enfermedades de los leucocitos, los ganglios linfáticos el bazo y el timo. En: Kumar V, Abbas A. Fausto, N. editores. Patología estructural y funcional, 7 ed. Madrid: Elseiver;2005:p.665-713
16. Vela Casas F. Linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin. [en línea]. Sevilla: Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Virgen de la Macarena; 2004 [accesado el 5 Feb 2011]. Disponible en: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/ USER /Linfomas_no_hodgkin_hodgkin\(2\).pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/ USER /Linfomas_no_hodgkin_hodgkin(2).pdf)
17. Sánchez G. Fundamentos de oncología. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 1991.
18. Cisneros D. Comportamiento de linfomas en pacientes ingresados en el Hospital Roberto Calderón Gutiérrez. [en línea] Managua. MINSA; 2000 [accesado el 5 Feb 2011]. Disponible en: http://www.minsa.gob.ni/bns/monografias/Full_text/otras/Hematologia/linfomas.pdf
19. Centro de Cáncer Emma Romero de Callejas. Registro hospitalario de cáncer 1998-2003. [en línea] Honduras: El Centro de Cáncer, 2004. [accesado el 11 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.ccancer.hn/IndiceRPC.htm>
20. Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle S. Registro hospitalario año 2006. [en línea].Guatemala: INCAN; 2008. [accesado el 26 Feb 2011]. Disponible en: <http://regcangua.zzl.org/boletin/reghosp2006.pdf>
21. Vento Cruz S, López Benítez H, Vento Valdés Y, Sánchez Azcuy Y, González Carmon Y. Linfoma no Hodgkin paranasal de células tipo B: presentación de un caso. Rev CCMM Pinar del río (Cuba). [en línea] 2006 oct-dic 2010 [accesado el 3 de febrero 2010]; 14(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S156131942010000400012&script=sci_arttext
22. Guzmán L, Ocquetau M. Linfoma no Hodgkin [en línea] .Chile: Temas de Medicina Interna; 2001 [accesado el 10 de febrero 2011] disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/temasmedicinainterna/linfoma.html>

23. Pérez JCJ, Gómez Almaguer D. Hematología la sangre y sus enfermedades. México: McGraw Hill; 2001.
24. Behrman E. Tratado de Pediatría. 17 ed. Barcelona: Elsevier; 2004.
25. Mejía J, Ortega M, Gutiérrez A. Epidemiología del las leucemias agudas en niños. Rev Medica IMSS (Mexico) 2005; 43(5): 401-406.
26. World Health Organization. Stop Global Epidemic Chronic Disease. [en línea] 2005 [accesado el 12 de febrero 2011] Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/15/es/index.html>.
27. Perry C. The chemotherapy source book. 4a ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2008.
28. Sierra D. Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de pacientes con leucemia mieloide aguda. [en línea] 2006 [accesado el 29 de diciembre 2010] [25 pantallas] Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cimel/v11_n2/pdf/a06v11n2.pdf.
29. Kasper D. Manual de medicina interna. 16 ed. Barcelona: McGraw Hill; 2005.
30. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK. et al, Diagnosis and management acute myeloid leukemia adults [en línea] 2009 [accesado el 29 diciembre 2010]; [20 pantallas] disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880497>.
31. Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología. Efectos secundarios de la quimioterapia [en línea] Madrid, España: ECO, 2009 [accesada el 28 enero 2011]; [20 pantallas]. Disponible en: <http://www.fundacioneco.es/images/stories/ECO/AsistenciaAlPaciente/Informacion Tumores/3.Toxicidad de Quimioterapia.pdf>.
32. Philip T, Iliescu C, Demaille M, Pacquement, Gent J, et al. High-dose methotrexate and HELP [HoloXan (ifosfamida), Eldesine. (vindesine), platinum] - doxorubicin in non-metastatic osteosarcoma of the extremity. Annals of Oncology [en línea] 2011 [accesado el 18 may 2011]; 10(9): [10 pantallas]. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/10/9/1065.short>
33. Medicina.edu. La edad avanzada no constituye una contraindicación para la administración postoperatoria de quimioterapia en pacientes con cáncer de colon. [en línea] Madrid: medicina.edu; 2002 [accesado 20 may 2011] Disponible en: <http://www.ucm.es/info/fmed/medicina.edu/Oncologia/avanzada.htm>
34. Agüero Parra, M. Frecuencia de complicaciones en pacientes con leucemia aguda en presencia de neutropenia febril como consecuencia del tratamiento con quimioterapia durante el año 2004-2005 [tesis de postgrado] Venezuela: Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado, 2005.

35. Hormaechea A, Martínez P, Zolezzi P, Folatre I, Cruz M, et al. Neutropenia febril en menores con Leucemia Linfoblástica aguda. Rev Chilena de Pediatría [en línea] 2004 [accesado el 20 may 2011]; 75(n2): [4 pantallas]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062004000200006&script=sci_arttext&tlng=en.
35. National Cancer Institute. Common toxicity criteria. [en línea] Estados Unidos: NCI; 1999 [accesada 28 Dic 2010]; [35 pantallas] Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf.

TABLA 1
Fármacos Antineoplásicos y sus Características Principales

CLASE	TIPO DE FARMACO	NOMBRE	MECANISMO DE ACCIÓN	ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN	TOXICIDAD
Fármacos Alquilantes	Mostazas Nitrogenadas	Ciclofosfamida	Forma enlaces covalentes entre sus grupos alquilo las bases nitrogenadas a nivel del ADN. También pueden reaccionar con los grupos fosfato y alquilar bases del ARN.	Buena absorción vía oral. Concentración máxima en 1 hr. Semivida en plasma 7 hrs.	Gastrointestinal Alopecia Secreción inapropiada de ADH Supresión medular
Antimetabolitos	Análogos del Ácido Fólico	Metotrexato	Inhibe la síntesis de DNA, RNA, timidinato y proteínas como resultado de la unión relativamente irreversible con la dihidrofolato reductasa; inhibe la proliferación celular en las fases S del ciclo celular. En dosis altas el metotrexato inhibe las células en la fase S y enlentece la entrada desde G1 a S.	Se obtienen concentraciones máximas en plasma con venoclisis en dosis de 1.5 a 20 g/m ² . Depuración renal Semivida de 8 a 10 hrs. Hasta 90% se excreta vía urinaria en 48 hrs.	Gastrointestinal Hepática Dermatológica Supresión medular
	Análogos de la Citidina	Citarabina	En forma de ara-CTP compete con la citosina por las ADN polimerasas, se incorpora a la cadena de ADN produciendo citotoxicidad.	Semivida de 10 mins. Menos del 10% se excreta por la orina sin modificarse en el transcurso de 12 a 24 hrs.	Gastrointestinal Hepática Fiebre Supresión medular
	Análogos de la Purina	Mercaptopurina	Inhibe el primer paso de la síntesis de purina por retroalimentación negativa al imitar un nucleósido purina. También inhibe la conversión de inosinato en xantilato, precursor del guanilato.	Semivida de 50 mins.	Gastrointestinal Supresión medular Dermatológica Hepática
Productos Naturales	Alcaloides de la Vinca	Vinblastina	Inhiben e inactivan la tubulina impidiendo así el acoplamiento de los microtubulos evitando la formación de filamentos mitóticos para la división nuclear y celular, lo que origina que las células permanezcan en la fase G2 tardía.	Metabolismo hepático, excreción biliar. Menos del 15% se observa en la orina sin modificar. Semivida de 1 a 23 hrs.	Gastrointestinal Alopecia Neurológica
		Vincristina			
	Epipodofilotoxinas	Etopósido	Forman complejos con la topoisomerasa II previniendo el sellamiento de la rotura causada por esta enzima al unirse al ADN por lo que hay acumulación de roturas de ADN y muerte celular.	Semivida de 6 a 8 hrs. Alrededor de 40% se excreta intacta en la orina.	Gastrointestinal Alopecia Dermatológica Supresión medular
	Antibióticos Antracíclicos	Doxorrubicina	Se intercalan con el ADN y afectan directamente la trascrición y replicación al formar un complejo con topoisomerasa II. Forman radicales libres con iones férricos	Metabolismo hepático, excreción biliar. Semivida de 3 a 30 hrs.	Gastrointestinal Alopecia Dermatológica Supresión medular
Daunorrubicina					
Idarrubicina					

	Enzimas	L- asparginasa	Conduce a la muerte celular mediante la catalización de la hidrólisis de asparagina, circulante en ácido aspártico y amoniaco, necesaria para la síntesis de proteínas.	Semivida de 14 a 24 hrs.	Gastrointestinal Dermatológica Hepática Neurológica
Corticosteoides	Glucocorticoides	Prednisona	Se unen a receptores nucleares, que modifican la expresión de genes de la célula diana produciendo un aumento en la síntesis de RNA y de proteínas de acuerdo al tipo de célula. Disminuyen la producción de interleucina 2 y la migración de macrófagos.	Absorción rápida y adecuada por vía oral. Concentración máxima 1 a 2 hrs. Metabolismo hepático. Excreción urinaria. Semivida plasmática 3 hr ambos. Semivida biológica de 18 a 36 hr. Prednisona y de 36 a 54 hrs. Dexametasona	Hipertensión arterial Hiperglicemia Aumento susceptibilidad a infecciones
		Dexametasona			
Modificadores De la respuesta biológica	Anticuerpos Monoclonales	Rituximab	Mediante su unión al antígeno CD 20 de células B genera señales transmembrana que produce autofosforilación y activación de cinasas de proteínas serina/tirosina e inducen la expresión del oncogén c-myc y moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad clase II.	Semivida de 32 a 153 hrs.	Síntomas constitucionales

Fuente: Brunton, Laurence L. et al. 2007. Goodman & Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 11 Edición. Mc Graw Hill Interamericana; Colombia. Capítulo 51. (1)

TABLA 2
Criterios Comunes de Toxicidad NCI

CATEGORIA	TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Dermatológica	Piel	Ninguna	Rash macular ó papular Eritema el cual es asintomático	Rash macular ó papular Eritema con prurito o algún otro síntoma	Rash macular, papular ó vesicular generalizado	Dermatitis exfoliativa ó ulcerativa
Alergia	Alergia	Ninguna	Rash transitorio	Urticaria Fiebre Broncoespasmo leve	Enfermedad del suero Broncoespasmo que requiere tratamiento parenteral	Anafilaxia
Fiebre/No infección	Fiebre/No infección	Ninguno	37.1-38.0°	38.1-40.0°	>40° por <24 horas	>40° por >24 horas ó fiebre acompañada de hipotensión
Tejido	Local	Ninguno	Dolor	Dolor. edema, inflamación o flebitis	Ulceración	Cirugía plástica
Pérdida/ganancia de peso	Pérdida /ganancia de peso	<5%	5-9.9%	10.0 -19.9%	>20%	_____
Metabólico	Hiperglicemia	<116	116-160	161-250	251-500	>500 ó cetoacidosis
	Hipoglicemia	>64	55-64	40-54	30-39	<30
	Amilasa	NL	<1.5*N	1.5-2*N	2.1-5.0*N	>5.1*N
	Hipercalcemia	<10.6	10.6-11.5	11.6-12.5	12.6-13.5	>13.5

	Hipocalcemia	>8.4	8.4-7.8	7.7-7.0	6.9-6.1	<6.0
Sangre/Médula Ósea	WBC(10000mm ³)	>4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
	PLT (1000/mm ³)	Normal	75-nl	50-74.9	25-49.9	<25
	Hgb	Normal	10-nl	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
	ANC(1000/mm ³)	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
	Linfocitos	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Médula ósea	Linfocitos (x1000/mm ³)	>2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Hemorragia	Hemorragia	Ninguno	Moderada, no tx por episodio	Franca, 1-2unidades Tx por episodio	Franca 3-4 unidades Tx por episodio	Masiva, >4 unidades Tx por episodio
Infección	Infección	Ninguno	leve	Moderada	severa	Pone en riesgo la vida
Gastrointestinal	Estomatitis	Ausente	Eritema, úlceras indoloras, leve dolor	Edema doloroso, úlceras, puede comer	Eritema doloroso, úlceras, no puede comer	Soporte enteral o parenteral
Gastrointestinal	Diarrea	Ninguno	2-3 deposiciones /día antes de Rx	4-6 deposiciones/d, cólicos moderados, diarrea nocturna	7-9 deposiciones/d, cólicos severos, incontinencia	> 10 deposiciones /día ,soporte parenteral, sangre en heces
Gastrointestinal	Vómitos	Ninguno	1 episodio/día	2-5 episodios/día	6-10 episodio/día	>10 soporte parenteral

Hepático	Clinico	----	----	----	Pre-coma	coma
Hepático	FA/ 5'nucleotidasa	Normal	< 2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-20.0 x N	>20.0 x N
Hepático	SGOT/SGPT	Normal	< 2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-20.0 x N	>20.0 x N
Hepático	Bilirrubina	Normal	----	< 1.5 x N	1.5-3.0 x N	>3.0 x N
Urinario	Hematuria	Negativa	microscópica	Macroscópica sin coágulos	Macroscópica con coágulos	Requiere Tx
Urinario	Proteinuria	Sin cambios	1+ , <3g/l	2-3+ , 3-10g/l	4+ , >10g/l	Sx. nefrótico
Urinario	Creatinina	Normal	<1.5%N	1.5-3%N	3.1-6%N	>6%N
Alopecia	Alopecia	Sin pérdida	Pérdida moderada	Pérdida severa casi total	-----	-----
Coagulación	PT	Normal	1.01-1.25%N	1.26-1.5%N	1.51-2.0%N	>2.0%N
Coagulación	TPT	Normal	1.01-1.66%N	1.67-2.33%N	2.34-3.0%N	>3.0%N

Fuente: National Cancer Institute (NCI). Disponible en :http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf (36)

Tabla 3

Tipo de toxicidad presentada en pacientes de la Unidad Nacional de Oncología
Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, abril
a mayo de 2011
Guatemala junio 2001

Tipo de Toxicidad	Total
Linfocitos	124
Leucopenia	97
Alopecia	91
Neutrófilos	90
Estomatitis	79
Vómitos	77
Diarrea	63
Dermatológica	53
Hemoglobina	52
Plaquetas	42
Alérgicas	23
TTSS	17
Hipocalcemia	7
Hipercalcemia	4
Proteinuria	4
Hipomagnesemia	3
BBSS	3
Hematuria	3
TP	2
TPT	2

Fuente: boletas de recolección de
datos.

Tabla 4

Fármaco antineoplásico utilizado en los diferentes esquemas de quimioterapia en el Hospital Roosevelt, Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) Guatemala abril a mayo de 2011

Fármaco Antineoplásico	Total
Vincristina	107
Metotrexato	95
Citarabina	66
6 Mercaptopurina	60
L-asparginasa	38
Doxorrubicina	36
Ciclofosfamida	24
Etopósido	21
Daunorrubicina	18
Leucovorina	13
Idarrubicina	9
Bleomicina	3
Vinblastina	3
Dacarbazina	3
Ifosfamida	3
Tretinoína	3
Ciclosporina	1
Mitoxantrone	1

Fuente: boletas de recolección de datos.

Tabla 5.

Distribución de pacientes según institución hospitalaria.
Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Hospital Roosevelt e Instituto Guatemalteco de
Seguridad Social, abril a mayo 2011
Guatemala, junio 2011

Institución Hospitalaria	Total	%
Unidad Nacional de Oncología Pediátrica	137	64
Roosevelt	49	23
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social	27	13
TOTAL	213	100

Fuente: Boletas de recolección de datos

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Unidad de Trabajos de Graduación



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Introducción:

Somos estudiantes del último año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Estamos realizando una investigación para determinar la toxicidad de la quimioterapia en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas en menores de 40 años de edad, ya que se ha demostrado que los medicamentos utilizados en quimioterapia actúan no solo en las células con cáncer sino también en células sanas, y esta es la razón por la que se presentan manifestaciones clínicas no deseadas como pérdida de peso, caída de pelo, úlceras bucales, etc. Por lo que nuestro estudio brindará el beneficio de reconocer tempranamente si existen manifestaciones de toxicidad causadas por la quimioterapia.

Queremos brindarle información sobre dicho estudio y a la vez invitarle para que sea parte del mismo, que no es obligatorio. Cualquier pregunta que tenga puede hacerla cuando usted lo desee.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar como si no, continuarán todos los servicios que reciba en esta institución y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más adelante y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

El procedimiento será el siguiente:

- Se realizará una encuesta que incluye datos generales, fecha de diagnóstico inicial y fecha de inicio de tratamiento quimioterapéutico.
- Como segunda parte de la encuesta, se realizarán preguntas acerca de los síntomas que presenta o ha presentado durante su tratamiento.
- Se complementará la información con datos del expediente clínico.
- Los datos recopilados serán analizados hasta terminar de recabar la información para dicho estudio.

PARTE II

He sido invitado (a) a participar en la investigación "TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA Y LINFOMAS." Comprendo que se me realizarán preguntas acerca de la presencia de síntomas o molestias padecidas durante o después de la administración de la quimioterapia

He leído y comprendido la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me han resuelto satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento.

Nombre del participante: _____

Nombre de encargado del paciente _____

Firma del participante y/o encargado: _____

Fecha _____

Para participantes analfabetas.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Huella dactilar del participante _____

Firma del testigo _____

Fecha _____

**PARTE II
PACIENTE PEDIÁTRICO**

He sido invitado (a) a que mi hijo (a) participe en la investigación: "TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA Y LINFOMAS." Comprendo que se me realizarán preguntas acerca de la presencia de síntomas o molestias que mi hijo ha padecido durante o después de la administración de la quimioterapia

He leído y comprendido la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me han resuelto satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente la participación de mi hijo(a) en esta investigación y entiendo que mi hijo(a) tiene el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento.

Nombre de la madre, padre o encargado _____

Firma de la madre, padre o cargado: _____

Fecha _____

Para participantes analfabetas.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____

Huella dactilar del encargado del participante _____

Firma del testigo _____

Fecha _____

Asentimiento de paciente mayor de 10 años

Sí acepto participar en es presente estudio

No acepto participar en es presente estudio

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Medicas
Unidad de trabajos de graduación



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hospital: IGSS: Roosevelt: UNOP:

Registro Clínico: _____

Número de Afiliación: _____

I. Datos Generales

1. Sexo:

Femenino:

Masculino:

2. Edad:

< de 1 año – 5 años	<input type="checkbox"/>
6 años – 10 años	<input type="checkbox"/>
11 años – 15 años	<input type="checkbox"/>
16 años – 20 años	<input type="checkbox"/>
21 años – 25 años	<input type="checkbox"/>
26 años – 30 años	<input type="checkbox"/>
31 años – 35 años	<input type="checkbox"/>
36 años – 39 años	<input type="checkbox"/>

3. Diagnóstico:

LLA

LMA

LH

LNH

4. Fecha de diagnóstico: _____

II. Tratamiento

5. Fecha de inicio de tratamiento: _____

6. Número de ciclo de quimioterapia: _____



1. Esquema de quimioterapia:

III. Toxicidad

Toxicidad Gastrointestinal	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
2. Estomatitis					
9. Diarrea					
10. Vómitos					
11. Náuseas					
Toxicidad Metabólica	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
12. Hiperglicemia					
13. Hipoglicemia					
14. Amilasa					
15. Hipercalcemia					
16. Hipocalcemia					
17. Hipomagnesemia					

Universidad de San Carlos de Guatemala
 Facultad de Ciencias Medicas
 Unidad de trabajos de graduación



Toxicidad Hematológica	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
18. Recuento de glóbulos blancos					
19. Neutrófilos					
20. Plaquetas					
21. Hemoglobina					
22. Linfocitos					
Toxicidad Hepática	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
23. Fosfatasa Alcalina					
24. SGOT/SGPT					
25. Bilirrubina					
Toxicidad Renal	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
26. Hematuria					
27. Proteinuria					
28. Creatinina					
Toxicidad Coagulación	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
29. TP					
30. TPT					
Otros	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
31. Dermatológica					
32. Alérgica					



**GUÍA PARA LA DETECCIÓN DE TOXICIDAD
 CAUSADA POR QUIMIOTERAPIA**

LEUCOPENIA		
G1	3.0 – 3.9	
G1	2.0 – 2.9	
G3	1.0 – 1.9	
G4	< 1.0	
NEUTROPENIA		
G1	1.5 – 1.9	
G2	1.0 – 1.4	
G3	0.5 – 0.9	
G4	< 0.5	
TROMBOCITOPENIA		
G1	75- normal	
G2	50- 74.9	
G3	25 – 49.9	
G4	< 25	
HEMOGLOBINA		
G1	10- normal	
G2	8.0 – 10.0	
G3	6.5 – 7.9	
G4	< 6.5	
LINFOPENIA		
G1	1.5 – 1.9	
G2	1.0 – 1.4	
G3	0.5 – 0.9	
G4	< 0.5	
HEMATURIA		
G1	Microscopica	
G2	Microscopica Sin coágulos	
G3	Macroscópica Con coágulos	
G4	Requiere tratamiento de soporte	
PROTEINURIA		
G1	1+, <3g/l	
G2	2-3+, 3-10g/l	
G3	4+, >10g/l	
G4	Sx nefrótico	
CREATININA		
G1	< 1.5% x N	
G2	1.5-3% x N	
G3	3-1.6% x N	
G4	>6% x N	

ESTOMATITIS		
G1	Eritema, úlceras indoloras	
G2	Úlceras dolorosas	
G3	Úlceras dolorosas, no come	
G4	Soporte enteral o parenteral	
VÓMITOS		
G1	1 al día	
G2	2-5 al día	
G3	6-10 al día	
G4	> 10 al día, soporte parenteral	
DIARREA		
G1	2-3 al día	
G2	4-6 al día, cólicos moderados	
G3	7-9 al día, cólicos severos	
G4	>10 al día, soporte parenteral	
FOSF. ALCALINA		
G1	< 2.5 x N	
G2	2.6-5.0 x N	
G3	5.1-20 x N	
G4	> 20 x N	
TRANSAMINASAS		
G1	< 2.5 x N	
G2	2.6-5.0 x N	
G3	5.1-20 x N	
G4	> 20 x N	
BILIRRUBINAS		
G1	----	
G2	<1.5 x N	
G3	<1.5-3.0 x N	
G4	> 3.0 x N	

ALOPECIA		
G1	Perdida moderada	
G2	Perdida casi total	
G3	----	
G4	----	
DERMATOLÓGICO		
G1	Rash asintomático	
G2	Rash con prupito	
G3	Rash vesicular generalizado	
G4	Dermatitis exfoliativa o ulcerativa	
COAGULACIÓN		
TP/TPT		
G1	1.01 -1.25%N	
	1.01-1.66%N	
G2	1.26-1.5%N	
	1.67-2.33%N	
G3	1.51-2% N	
	2.34-3% N	
G4	>2% N	
	>3% N	
HIPERCALCEMIA		
G1	10.6 – 11.5	
G2	11.6 – 12.5	
G3	12.6 – 13.5	
G4	> 13.5	
HIPOCALCEMIA		
G1	8.4 – 7.8	
G2	7.7 – 7.0	
G3	6.9 – 6.1	
G4	< 6.0	
AMILASA		
G1	< 1.5 x N	
G2	1.5 -2.0 x N	
G3	2.1 – 5.0 x N	
G4	> 5.1 x N	