

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man in a red and white robe, possibly a saint or scholar, holding a book. Above him is a golden crown. To the left is a golden castle, and to the right is a golden lion rampant. Below the central figure is a landscape with green hills and a white path. The entire scene is set against a light blue background. The seal is surrounded by a grey border containing the Latin text "ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CETERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA".

Estudio del uso justificado de medicamentos Hematológicos y Oncológicos de alto costo y monitoreo de la seguridad (aparición de efectos adversos) en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios

Sandra Janneth Castillo Domínguez
Química Farmacéutica

Guatemala, Octubre de 2011

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Estudio del uso justificado de medicamentos Hematológicos y Oncológicos de alto costo y monitoreo de la seguridad (aparición de efectos adversos) en el Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios

Informe de Tesis

Presentado por

Sandra Janneth Castillo Domínguez

Para optar al título de
Química Farmacéutica

Guatemala, Octubre de 2011

JUNTA DIRECTIVA

Óscar Cobar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. José Roy Morales Coronado	Vocal IV
Br. Cecilia Liska de León	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A Dios primero, por su amor tan grande e infinito, por darme la gran bendición, la satisfacción y la alegría de cumplir una de mis metas, por guiarme y llevarme en todo momento de su mano.

A mi papá y mi mamá, por ser los dos ejemplos más grandes que tengo de lucha, dedicación y de amor, por procurarme siempre y darme lo mejor, porque más que ser este un logro para mí, sé que es un logro para ustedes y no encuentro palabras para agradecer lo maravillosa que ha sido mi vida gracias a ellos.

A mis hermanos, Daniel y Jorge, por todo el apoyo, la incondicionalidad y el amor que me han dado en cada momento y paso que doy. ¡Este logro es para ustedes!

A mis abuelitos, porque los cuatro han sido para mí ejemplo y amor, porque cada consejo me ha motivado para llegar hasta aquí.

A mi familia, tíos y primos, porque con cada uno he compartido tantas alegrías, y cada uno de ustedes me ha dado todo el apoyo, consejos y cariño que me han ayudado a llegar hasta este momento.

A Carlos Estrada, porque ha sido esa persona tan importante para mí desde pequeños, por todo su apoyo, comprensión y consejos, gracias por su incondicionalidad y paciencia. Gracias por todas las alegrías y por tanto amor.

A mis amigos y amigas, por todas las alegrías y tristezas compartidas a lo largo de mi vida, porque ustedes pueden comprender bien lo que significa lograr esta meta que todos nos propusimos en algún momento, nos lo merecemos.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, por ser mi lugar de estudios, por formarme con principios, valores y amor tanto a mi carrera como a la Institución.

A mi asesora, Licda. Wendy Carolina Flores Barrios, por todo su apoyo, paciencia, y entusiasmo en la realización de mi trabajo de tesis, y durante mi tiempo de estudio.

A mi co – asesor, Lic. José Miguel Estrada Solares, por sus consejos, apoyo y paciencia en la elaboración del presente trabajo.

A mi revisora, Licda. Lorena Cerna, por su valioso aporte y apoyo en la realización de mi trabajo de tesis.

A mi amiga, Sidney Romero, por todas las alegrías, preocupaciones, enojos, y tristezas compartidas, por todos los desvelos y consejos que han logrado que estemos hoy donde estamos, te quiero mucho.

ÍNDICE

	Tema	Página
I.	Resumen	1
II.	Introducción	2
III.	Antecedentes	4
IV.	Justificación	28
V.	Objetivos	29
VI.	Hipótesis	30
VII.	Materiales y Métodos	31
VIII.	Resultados	35
IX.	Discusión de Resultados	42
X.	Conclusiones	45
XI.	Recomendaciones	46
XII.	Referencias	47
XIII.	Anexos	50

I. RESUMEN

Hoy en día las enfermedades Hemato – Oncológicas son de las enfermedades de mayor estudio e interés a nivel mundial. Éstas afectan a cualquier persona sin distinción de edad, género, etc. Sin embargo, el cáncer infantil especialmente, ha tomado mayor importancia, ya que en América Latina, por ejemplo, es la segunda causa de mortalidad en niños (edades entre 1 y 14 años). Existen diferentes tratamientos para tratar el cáncer pero es la quimioterapia el tratamiento de mayor uso.

Se realizó un estudio de dos fases, una retrospectiva, en la cual se recolectó datos acerca de las enfermedades Hemato – Oncológicas de mayor incidencia en la Unidad de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital San Juan de Dios y los medicamentos de mayor costo prescritos para el tratamiento de esas patologías durante el año 2009. La segunda fase fue la fase descriptiva, en la cual se monitoreó en los pacientes que ingresaron a la Unidad de Hemato – Oncología pediátrica del Hospital General San Juan de Dios, a los cuales se les prescribió medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo, la incidencia de efectos adversos, tomando en cuenta las variables descritas mediante la metodología de la investigación.

Este tipo de tratamientos afectan en mayor porcentaje a niños en edades comprendidas entre 1 y 4 años, siendo el género masculino el más afectado. La Leucemia Linfoblástica Aguda –LLA-, fue la patología que más incidencia tuvo dentro de la Unidad en el tiempo de realización del estudio, coincidiendo así con el medicamento quimioterápico Vincristina como el más prescrito, ya que es uno de los medicamentos de elección para tratar esta enfermedad. Siendo los 10 medicamentos de mayor costo para tratar enfermedades Hemato – Oncológicas los monitoreados en el estudio, los efectos adversos encontrados, a corto plazo, fueron náuseas, vómitos, cefalea y hematuria los de mayor prevalencia en los pacientes. Aunque se encontraron efectos adversos de importancia como la Mielosupresión, que deben de ser tomados en cuenta por los Médicos especialistas de la Unidad.

II. INTRODUCCIÓN

Los órganos del cuerpo están formados por tejidos. Los tejidos se componen de conjuntos de células y las células son las responsables del crecimiento, la evolución, y la renovación de los órganos y tejidos. Cuando existe una alteración en una célula, o esta ha cumplido su objetivo y ha respondido a la demanda de órganos y tejidos, esta debe morir^(Stein,1988). Si la célula sobrevive, originará células iguales a ella, distintas de las normales y, escapando a los mecanismos normales de control, se proliferará originando un conjunto de células "enfermas" y anormales que se localizará en tejidos o en órganos, pudiendo viajar por la sangre a otros órganos o tejidos, causando tumores de muchos tipos y en localizaciones muy diferentes. Al crecer descontroladamente, la célula adquiere tamaños y morfologías anormales, algunas veces estas destruyen células vecinas, órganos y huesos, consumiendo parte de los nutrientes y de la energía del cuerpo, provocando un debilitamiento y en consecuencia una disminución de las defensas del organismo, en estos casos, a estas células enfermas se les llama cáncer^(Harrison,2006).

El cáncer no es una enfermedad transmisible, es una propagación incontrolada de células en cualquier órgano o tejido^(Harvey,2006).

En América Latina, el cáncer infantil es la segunda causa más frecuente de mortalidad infantil en niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años. Las estadísticas muestran que cada año más de 160 mil niños son diagnosticados con cáncer, aunque se ignora el número exacto de casos nuevos al año, ya que en muchos países no existe registro de pacientes con cáncer^(Zimmerman,2010).

El cáncer infantil es diferente del cáncer del adulto. Muchos cánceres de la niñez se manifiestan raramente en los adultos^(Diario Femenino,2009). Además, a diferencia de muchos cánceres del adulto, el cáncer infantil se puede tratar mejor si es detectado a tiempo. Tres cánceres infantiles relativamente frecuentes la leucemia, el linfoma, y los tumores cerebrales^(Guyton,2001).

Uno de los tratamientos más utilizados hoy en día para la cura del cáncer es la quimioterapia, la cual consiste en el uso de fármacos anticancerígenos para tratar las células cancerosas. En la mayoría de los casos, la quimioterapia actúa interfiriendo con la capacidad de crecimiento o de reproducción de las células cancerosas^(GeoSalud,2010). Distintos grupos de medicamentos actúan en forma diferente para combatirlos. A menudo, se utiliza una combinación de medicamentos quimioterapéuticos para combatir una clase específica de cáncer^(Beers,1999).

Si bien la quimioterapia puede ser bastante eficaz en el tratamiento de ciertos cánceres, los medicamentos quimioterapéuticos afectan todas las células del cuerpo, no sólo las células cancerosas. Por este motivo, es posible que surjan diversos efectos adversos durante el tratamiento. Más aún si la terapia administrada es combinada^(Health System,2010).

Un estudio del uso justificado de medicamentos Hemato – Oncológicos en Pediatría y el monitoreo de efectos adversos permitirá conocer que fármacos son posiblemente los más adecuados para utilizar ya sea en monoterapia o en terapia combinada obteniéndose mayor beneficio que riesgo durante y después de su uso.

III. ANTECEDENTES

A. ESTUDIOS RELACIONADOS REALIZADOS EN GUATEMALA

En Guatemala no se han realizado estudios donde se evalúe el uso justificado de medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo y el monitoreo de su seguridad en niños. Sin embargo, se han realizado estudios que evalúan el costo – efectividad de otros grupos terapéuticos y guías de educación para los pacientes que reciben tratamiento Hemato – Oncológico. A continuación se describen estos estudios:

1. Sandra Hidalgo (2003): Señala que los efectos adversos que el paciente oncológico experimenta durante o al final de cada ciclo de quimioterapia son los vómitos, alopecia, disminución en el peso por la pérdida del apetito, dolor de cabeza, nerviosismo, mareos y náuseas^(Hidalgo,2003).
2. Edgar Salazar (2003): Guía informativa sobre el conocimiento del cáncer y de los medicamentos oncológicos dirigida a los padres de los pacientes de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, determinó que los padres de los pacientes necesitan tener conocimientos acerca de las características básicas del cáncer, sobre todo de la leucemia, los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer, especialmente la administración de los mismos, y además, todo lo referente a la terapia de sostén^(Salazar,2003).
3. Mariela Duarte (1999): Importancia de la participación del paciente oncológico que asiste a la unidad de Hematología Oncología del Hospital Roosevelt en la toma de decisiones en su tratamiento antiemético, se determinó que el esquema de quimioterapia fue parte fundamental en cuanto a la frecuencia, intensidad y severidad de las náuseas y vómitos así como de otros efectos adversos^(Duarte,1999).

B. ETIOLOGÍA DEL CÁNCER:

Debido a que el cáncer es un trastorno del crecimiento y del comportamiento celular, el estudio de los patrones de cáncer en las poblaciones contribuye de forma sustancial para conocer los orígenes del mismo. Se pueden lograr importantes

conocimientos respecto a la etiología del cáncer por medio de estudios epidemiológicos que relacionen influencias ambientales, raciales, hereditarias y culturales concretas con la aparición de neoplasias malignas^(Izaguirre,1998).

Se acepta que el 90% de los cánceres humanos están provocados por factores ambientales o nutricionales. Éstos incluyen el hábito de fumar, ciertos hábitos dietéticos y la exposición a la luz solar, a productos químicos y a fármacos. Se estima que el 10% restante se debe a factores genéticos, víricos y a las radiaciones, la identificación de los carcinogénicos es difícil^(Guyton,2001).

La edad ejerce una influencia importante sobre la probabilidad de sufrir cáncer. Como todo el mundo conoce, la mayoría de los carcinomas ocurren en los últimos años de la vida, sin embargo, es importante observar que el grupo de niños menor de 15 años no es inmune. De hecho, el cáncer es la causa de más del 10% de todas las muertes en este grupo en los Estados Unidos. La leucemia aguda, las neoplasias del sistema nervioso central son responsables del 60 al 75% de estas muertes. Las neoplasias comunes de la infancia y de la niñez incluyen el neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, leucemias agudas y rhabdomioblastoma^(Izaguirre,1998).

C. TRATAMIENTO DEL CÁNCER:

El tratamiento actual del cáncer depende fundamentalmente de la cirugía, la radiación y la quimioterapia; sin embargo, la evolución en los conocimientos de la biología de la transformación cancerosa y las diferencias en el control de la proliferación de células normales y neoplásicas ha señalado innumerables opciones para el tratamiento de este trastorno. Como punto fundamental, en dichos conocimientos ha estado el dilucidar fenómenos en el ciclo celular que vigilen la integridad de ADN^(Robbins,1997).

Las enfermedades neoplásicas y sus complicaciones constituyen la segunda causa de muerte en Estados Unidos después de las enfermedades cardiovasculares. El

enfoque clínico del tratamiento del cáncer dependerá de las siguientes características: órgano de origen, histología y estadio, síndromes paraneoplásicos, edad del enfermo, presencia de enfermedades acompañantes y el objetivo último del tratamiento es intentar curar la enfermedad o paliarla^(Goodman y Gilman,2000).

Para que el tratamiento del cáncer tenga éxito deben eliminarse todas las células cancerosas, tanto en la localización primaria como en las áreas de extensión locorregional o metastásicas en otras regiones del organismo. Como ya se mencionó, las principales modalidades terapéuticas son la cirugía y la radioterapia (para la enfermedad local y locorregional) y la quimioterapia (para las localizaciones sistémicas). Otros métodos importantes son la hormonoterapia (para cánceres seleccionados, p. ej., próstata, mama, endometrio o hígado), la inmunoterapia (modificadores de la respuesta biológica que favorecen la destrucción celular mediante mecanismos inmunitarios endógenos y vacunas antitumorales) y la termoterapia (crioterapia y calor). La politerapia combina las ventajas de cada una de las modalidades anteriores^(Guyton,2001).

D. QUIMIOTERAPIA:

El fármaco quimioterapéutico ideal sólo debería tener como objetivo destruir las células cancerosas sin mostrar efectos adversos ni toxicidad sobre las células normales. Por desgracia, no existen tales fármacos, ya que el margen terapéutico entre la muerte de células cancerosas y la de células normales es estrecho. A pesar de este hecho, la quimioterapia, incluso con fármacos aislados, logra la curación en determinados cánceres (p. ej., coriocarcinoma, leucemia de células peludas y leucemia linfocítica crónica). Con mayor frecuencia, las pautas que emplean varios fármacos con mecanismos, lugares de acción intracelular y efectos tóxicos diferentes (para reducir el posible componente de toxicidad) deparan tasas de curación significativas (p. ej., leucemia aguda, cáncer de vejiga y testículo, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer nasofaríngeo)^(Guton,2001).

En la actualidad la quimioterapia coadyuvante es el método que complementa sistemáticamente el tratamiento local de los cánceres de mama, colon y recto, y la modalidad de dosis altas suele aplicarse en sujetos con sarcoma de tejidos blandos, así como en niños. La naturaleza del tratamiento oncológico y sus métodos cambian constantemente. Al mismo tiempo, pocas categorías de medicamentos de uso común tienen un índice terapéutico más estrecho y una mayor probabilidad de ocasionar efectos adversos dañinos, que los que muestran los fármacos antineoplásicos^(Robbins,1997).

E. EFECTOS SECUNDARIOS QUE PRODUCE LA QUIMIOTERAPIA:

Por desgracia, además de destruir células cancerígenas y algunas células normales, todos los agentes antineoplásicos producen efectos secundarios adversos. Los más habituales son las náuseas, vómitos, la supresión de la médula ósea o la alopecia (pérdida de cabello). Además, cada producto tiene sus propios efectos secundarios. La inhibición de la médula ósea es responsable de la susceptibilidad a las infecciones ocasionales de los pacientes en tratamiento con quimioterapia (infecciones por hongos, tuberculosis o enfermedades parasitarias)^(Izaguirre,1998).

Las náuseas y los vómitos, la fatiga y la caída del cabello son los efectos secundarios que más afectan la calidad de vida del paciente. Algunos medicamentos pueden producir efectos que el paciente no nota, tales como la disminución del número de los glóbulos blancos, rojos y plaquetas en la sangre. Los exámenes frecuentes de sangre y otros tipos de exámenes permiten que el médico esté alerta a los cambios que ocurren durante el tratamiento^(Stein,1988).

F. CÁNCER EN NIÑOS:

La frecuencia del cáncer infantil puede estimarse a partir de varias fuentes: certificaciones de defunción, tabulaciones de hospitales generales y oncológicos, publicaciones oficiales y/o trabajos científicos. Se calcula que el cáncer infantil ocurrirá entre 13 y 15 por 100.000 niños. El cáncer ocupa el segundo lugar como

causa de muerte en niños, después de los accidentes, sin embargo, es una enfermedad poco frecuente. Un pediatra tendrá oportunidad de ver tan sólo unos pocos tumores durante su carrera médica. En un centro oncológico pediátrico es donde se concentra el mayor número de casos: después de las leucemias, los tumores del sistema nervioso central siguen siendo los tumores sólidos más frecuentes, seguidos por los linfomas, nefroblastomas, neuroblastomas, retinoblastomas, sarcomas óseos y de partes blandas, germinales, carcinomas de cavum, tumores de tiroides e histiocitosis^(Florez,2004).

La cura del cáncer en un niño es un triunfo de particular significado cuando se considera salvación a largo plazo. El ascenso del índice de supervivencia trae connotado un daño no despreciable. El niño es un ser en crecimiento y todo lo que se haga en la terapia antitumoral repercutirá en su desarrollo tanto orgánico como psicológico. Desde hace tiempo se ha dado la voz de alarma. La cirugía, las radiaciones, la quimioterapia, aún la hormono e inmunoterapia, pueden provocar lesiones irreparables. Los efectos adversos tardíos del tratamiento no sólo están relacionados a alteraciones funcionales del crecimiento y desarrollo de distintos órganos, a daño del sistema nervioso central y trastornos gonadales sino que también están vinculados a la oncogénesis^(Katzung,2007).

Los niños pueden tener cáncer en las mismas partes del cuerpo que los adultos, pero existen diferencias. Los cánceres de la niñez pueden ocurrir repentinamente, sin síntomas precoces, y tienen un índice de curación elevado^(Schwartz,1990).

Muchos de los niños que lo padecen pueden recibir tratamiento y curarse. En algunos casos, como en el de la leucemia, es posible realizar un trasplante de médula ósea o de células madre para ayudar a que el niño recupere la salud.

A continuación, se enlistan algunos tipos de cáncer que afectan a los niños:

La leucemia, es el tipo más común de cáncer en los niños, pero aun así, es muy poco frecuente. Los niños que padecen leucemia producen grandes cantidades de glóbulos blancos anormales en la médula ósea^(MedlinePlus,2010).

El Cáncer cerebral, un tumor cerebral, es un conjunto o agrupación de células que crecen de manera anormal y que se encuentra dentro del cerebro o sobre éste. Son muy poco frecuentes en los niños. De un total de 73 millones de niños y adolescentes en Estados Unidos, aproximadamente 3.100 reciben un diagnóstico de cáncer cerebral por año.

Por último, un Linfoma es aún menos común en niños^(Alex's Lemonade Stand Foundation,2010).

G. MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN ENFERMEDADES HEMATO – ONCOLÓGICAS:

A continuación se encontrará información acerca de los medicamentos hemato – oncológicos más utilizados en el Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios:

1. Ciclofosfamida^(Taketomo,2008).
 - a. *Categoría Terapéutica:* Agente antineoplásico alquilante (mostaza nitrogenada)
 - b. *Uso:* Tratamiento de enfermedad de Hodgkin, linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, sarcomas, micosis fungoides, neuroblastoma, carcinoma ovárico y mamario, otros tumores; parte del régimen de acondicionamiento para trasplante de médula ósea; síndrome nefrótico, lupus eritematoso, artritis reumatoide grave y vasculitis reumatoide.
 - c. *Mecanismo de Acción:* Interfiere en la función normal de ADN por alquilación y formación de enlaces cruzados entre sus cadenas, y por posible modificación de proteínas.
 - d. *Farmacocinética:*
Absorción: 75 a 95% con dosis bajas

Distribución: atraviesa la placenta; aparece en la leche materna; se distribuye en todo el cuerpo, incluidos encéfalo y líquido cefalorraquídeo, pero en concentraciones que no son lo suficientemente altas para tratar la leucemia meníngea.

Unión a proteínas: 20%; metabolito: 60%

Metabolismo: el profármaco inactivo debe hidroxilarse para formar mostazas alquilantes activas; su oxidación ulterior conduce a formación de metabolitos inactivos.

Vida media: 3 a 12 h

Niños: 4 h

Adultos: 6 a 8 h

Eliminación: se excreta en la orina como fármaco original (< 20%) y como metabolitos (85 a 90%)

e. *Dosificación Usual*: Consultarse protocolos individuales.

Niños sin problemas hematológicos:

Inducción:

Oral, IV: niños: 2 a 8 mg/kg o 60 a 250 mg/m²/día

IV: 40 a 50 mg/kg (1.5 a 1.8 g/m²) en dosis divididas en un lapso de dos a cinco días

Mantenimiento:

Oral: niños: 2 a 5 mg/kg o 50 a 150 mg/m² dos veces por semana

f. *Reacciones Adversas*:

Cardiovasculares: cardiotoxicidad con dosis altas, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva.

Dermatológicas: alopecia, exantema, pigmentación de la piel, cambios en las uñas, síndrome de Stevens-Johnson (raro), necrólisis epidérmica tóxica (rara).

Endocrinas y metabólicas: hipopotasemia, amenorrea, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiperuricemia, hiperpotasemia,

hiponatremia, oligospermia, infertilidad (interfiere en la ovogénesis y la espermatogénesis) que puede ser irreversible.

Gastrointestinales: náusea, vómito, disgeusia, anorexia, diarrea, mucositis.

Hematológicas: leucopenia con cifras mínimas en 8 a 15 días, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipotrombinemia.

Hepáticas: hepatotoxicidad dependiente de la dosis, ictericia

Renales: nefrotoxicidad

Respiratorias: fibrosis pulmonar intersticial, congestión nasal

- g. *Interacciones Medicamentosas*: Sustrato de las isoenzimas CYP2B6, CYP2D6 y CYP3A3/4 del citocromo P450.

Alopurinol (aumenta la mielotoxicidad de ciclofosfamida); fenobarbital, fenitoína e hidrato de cloral pueden acelerar la conversión de ciclofosfamida en metabolitos activos; cloranfenicol, fenotiazinas e imipramina pueden inhibir el metabolismo del citotóxico (la supresión de médula ósea se intensifica); la ciclofosfamida puede prolongar la actividad de bloqueo neuromuscular de succinilcolina.

- h. *Precauciones*: Usar con cautela en personas con supresión de médula ósea y decremento de la función renal o hepática; modificar la dosis en sujetos con disfunción renal o compromiso de la función de médula ósea. En los pacientes con este último problema puede ser necesario disminuir 33 a 50% la dosis inicial.

2. Citarabina^(Taketomo,2008):

- a. *Categoría Terapéutica*: Agente antineoplásico antimetabolito
- b. *Uso*: Se utiliza en regímenes de combinación para el tratamiento de leucemias, leucemia meníngea, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.
- c. *Mecanismo de Acción*: En el interior de la célula se convierte en el metabolito activo trifosfato de citarabina; inhibe la polimerasa de ADN por competencia con el trifosfato de desoxicidina, lo que resulta en inhibición de la síntesis de ADN; su incorporación en la cadena de ADN hace que la

elongación de ésta termine; muestra especificidad para la fase S del ciclo celular.

d. *Farmacocinética:*

Distribución: penetra en líquido cefalorraquídeo en cantidades limitadas; atraviesa la placenta.

Unión a proteínas: 13%

Metabolismo: Es desactivada por la desaminasa de citidina sobre todo en hígado, pero también en riñones, mucosa del tubo digestivo y granulocitos.

Vida media terminal: 1 a 3 h

Eliminación: ~80% de la dosis se excreta en la orina como metabolitos, en 24 h; 10% se excreta sin cambios en la orina.

e. *Dosificación Usual:* Niños y adultos (consultar protocolos individuales):

Inducción de la remisión:

IV: 200 mg/m²/día durante cinco días, a intervalos de dos semanas si se usa como agente único; en quimioterapia de combinación: 100 a 200 mg/m²/día en ciclos terapéuticos de 5

a 10 días cada dos a cuatro semanas, o todos los días hasta la remisión, administrados en infusión IV continua o en dos dosis divididas/día.

Intratecal: 5 a 75 mg/m² cada dos a siete días hasta normalizar los signos centrales.

Mantenimiento de la remisión:

IV: 70 a 200 mg/m²/ día durante dos a cinco días, a intervalos mensuales.

IM, SC: 1 a 1.5 mg/kg en dosis única como fármaco de mantenimiento, a intervalos de una a cuatro semanas

Intratecal: 5 a 75 mg mg/m² cada dos a siete días, hasta que los signos centrales se normalicen.

< 1 año: 20 mg

1 a 2 años: 30 mg

2 a 3 años: 50 mg

>3 años: 70 mg

f. *Reacciones Adversas:*

Cardiovasculares: cardiomegalia, dolor torácico, pericarditis.

Sistema Nervioso Central: cefalea, malestar, confusión, convulsiones, fiebre, irritabilidad, disfunción cerebral y cerebelosa (somnolencia, cambios de personalidad, coma, ataxia)

Dermatológicas: alopecia, exantema

Endocrinas y metabólicas: hiperuricemia

Gastrointestinales: náusea, vómito, inflamación con ulceración bucal y anal, anorexia, diarrea, hemorragia gastrointestinal, mucositis

Hematológicas: mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia)

Hepáticas: disfunción hepática, ictericia, incremento de bilirrubina y enzimas hepáticas.

Locales: tromboflebitis

Neuromusculares y esqueléticas: mialgias, dolor óseo, neuropatía periférica, debilidad, alteraciones de la marcha

Oculares: conjuntivitis, conjuntivitis hemorrágica, efectos tóxicos en córnea, fotofobia, visión borrosa.

Respiratorias: con regímenes de dosis altas se informa síndrome de dificultad respiratoria aguda, que evoluciona a edema pulmonar y neumonitis intersticial difusa.

Diversas: síndrome por Ara-C (fiebre, mialgias, dolor óseo, exantema, conjuntivitis y malestar 6 a 12 h después de la administración); cefalea y vómito con administración intratecal; reacción anafilactoide.

g. *Interacciones Medicamentosas:* Disminuye la absorción de la tableta oral de digoxina.

h. *Precauciones:* La supresión intensa de médula ósea obliga a disminuir la dosis o reducir el número de días de administración; puede ser necesario disminuir la dosis en caso de disfunción hepática grave; con la terapia con dosis altas pueden presentarse síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia subsecuente; evaluar el uso de alopurinol e hidratar en concordancia.

3. Doxorrubicina^(Taketomo,2008).

- a. *Categoría Terapéutica:* Agente antineoplásico antibiótico; Agente antineoplásico antraciclínico.
- b. *Uso:* Tratamiento de diversos tumores sólidos, que incluyen neoplasias de ovario, mama y vejiga; varios linfomas y leucemias (LLA, LMA), sarcomas de tejidos blandos, neuroblastoma, osteosarcoma.
- c. *Mecanismo de Acción:* Inhibe la síntesis de ADN y ARN por intercalación entre pares de bases de ADN y mediante obstrucción estérica; produce radicales libres de oxígeno que causan desnaturalización del ADN.
- d. *Farmacocinética:*

Distribución: pasa a la leche materna; no penetra al LCR; se distribuye dentro de las células con rapidez, con concentraciones altas en pulmones, riñones, músculo, bazo e hígado.

Unión a proteínas: 75%

Metabolismo: tanto en hígado como en plasma en metabolitos activos e inactivos.

Vida Media, trifásica:

 - Primaria: 30 min
 - Secundaria: 3 a 3.5 h para sus metabolitos
 - Terminal: 17 a 30 h para doxorubicina y sus metabolitos

Eliminación: experimenta eliminación trifásica; 40 a 60% se excreta finalmente en bilis y heces; < 5% se elimina en la orina, en especial como fármaco sin modificar y metabolitos.

Depuración:

 - Lactantes: < 2 años: 813 mL/m²/min
 - Niños: >2 años 1 540 mL/m²/min
- e. *Dosificación Usual:* Para calcular el área de superficie corporal es necesario utilizar el peso ideal del paciente. Deben administrarse regímenes posológicos más bajos en individuos con disminución de la reserva de la médula ósea, radioterapia previa o infiltración medular con células malignas.

IV:

Niños: 35 a 75 mg/m² en dosis única, repetir cada 21 días; o 20 a 30 mg/m² una vez a la semana; o 60 a 90 mg/m² administrados por infusión continua durante 96 h cada tres o cuatro semanas.

f. *Reacciones Adversas:*

Cardiovasculares: ICC, cardiomiopatía, cardiotoxicidad (de tipo transitorio con ECG anormal y arritmias, o crónica acumulativa, dependiente de la dosis, que evoluciona a ICC); descompensación cardiorrespiratoria, rubor facial.

Sistema Nervioso Central: fiebre, escalofrío

Dermatológicas: alopecia, hiperpigmentación de los lechos ungueales, urticaria, fotosensibilidad, memoria de radiación

Endocrinas y metabólicas: hiperuricemia, infertilidad, falla del crecimiento prepuberal.

Gastrointestinales: estomatitis, esofagitis, náusea, vómito, mucositis, anorexia, diarrea, ulceración y necrosis del colon.

Genitourinarias: cambio de color de la orina (rojo/naranja), cistitis, hematuria, frecuencia urinaria.

Hematológicas: leucopenia (cifra mínima; 10 a 14 días), trombocitopenia, anemia.

Hepáticas: elevación transitoria de las enzimas hepáticas.

Locales: necrosis tisular en caso de extravasación, estrías eritematosas a lo largo de la vena si se administra con demasiada rapidez, flebitis.

Oculares: epifora.

Diversas: anafilaxia

g. *Interacciones Medicamentosas:* Sustrato de la isoenzima CYP3A3/4 del citocromo P450; inhibidor de la isoenzima CYP2D6.

Puede potenciar la toxicidad de ciclofosfamida y mercaptopurina; ritonavir y ciclosporina disminuyen el metabolismo de doxorubicina; la doxorubicina disminuye los niveles de carbamazepina, digoxina y fenitoína; el

paclitaxel reduce la depuración de doxorubicina e incrementa su toxicidad si se administra antes de la doxorubicina; el fenobarbital intensifica la eliminación de doxorubicina.

- h. *Precauciones*: Usar con cautela y modificar la dosis en pacientes con deterioro de la función hepática.

4. Etopósido^(Taketomo,2008).

- a. *Categoría Terapéutica*: Agente antineoplásico inhibidor de la mitosis
- b. *Uso*: Tratamiento de carcinomas testicular y pulmonar, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, leucemias (linfoblástica aguda, aguda no linfoblástica y mieloblástica aguda), neuroblastoma; terapéutica de sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, tumor de Wilms, tumores cerebrales; régimen de acondicionamiento con apoyo para células madre hemopoyéticas.
- c. *Mecanismo de Acción*: Inhibe la actividad mitótica; inhibe la topoisomerasa de ADN tipo II mediante rotura monocatenaria o bicatenaria del ADN.
- d. *Farmacocinética*:
 Absorción: oral: gran variabilidad
 Distribución: su concentración en líquido cefalorraquídeo es < 5% de la plasmática
 Unión a proteínas: 94 a 97%
 Metabolismo: hepático (con destrucción bifásica)
 Biodisponibilidad: promedio 50% (intervalo: 10 a 80%, dependiente de la dosis)
 Vida Media: terminal: 6 a 8 h en niños
 Eliminación: tanto el fármaco sin modificar como sus metabolitos se excretan en orina, y una pequeña cantidad (2 a 16%) en heces; hasta 55% de una dosis IV se elimina sin modificar por la orina en niños.
- e. *Dosificación Usual*: Consultar protocolos individuales:
 Niños: IV: 60 a 150 mg/m²/día, por dos a cinco días cada tres a seis semanas.

f. *Reacciones Adversas:*

Cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, rubor facial

Sistema Nervioso Central: somnolencia, fatiga, fiebre, cefalea, escalofrío

Dermatológicas: alopecia, exantema, urticaria, angiedema

Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, mucositis, anorexia, constipación

Hematológicas: mielosupresión, anemia (cifras mínimas de granulocitos: ~ 7 a 14 días; cifras mínimas de plaquetas: 9 a 16 días)

Hepáticas: hepatotoxicidad

Locales: tromboflebitis

Neuromusculares y esqueléticas: neuropatía periférica, debilidad

Respiratorias: broncoespasmo

Diversas: reacciones anafilactoides

g. *Interacciones Medicamentosas:* Sustrato de la isoenzima CYP3A3/4 del citocromo P450.

La ciclosporina puede incrementar los niveles de etopósido en plasma.

h. *Precauciones:* Usar con cautela y considerar disminución de la dosis en pacientes con disfunción hepática, supresión de médula ósea y disfunción renal.5. Factor VIII: Factor Antihemofílico (humano)^(Taketomo,2008).a. *Categoría Terapéutica:* Agente para tratamiento de la hemofilia; Hemoderivado.b. *Uso:* Prevención y control de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (hemofilia clásica); tratamiento perioperatorio de pacientes con hemofilia A; puede tener efectos terapéuticos en individuos con inhibidores de factor VIII adquiridos < 10 unidades Bethesda/mL.c. *Mecanismo de Acción:* El factor VIII, una proteína del plasma normal, es necesaria para la formación del coágulo y el mantenimiento de la homeostasia; activa al factor X junto con el factor IX activado; el factor X

activado convierte la protombina en trombina, que transforma el fibrinógeno en fibrina y forma un coágulo estable con el factor XIII.

d. *Farmacocinética:*

Distribución: no atraviesa la placenta con facilidad

Vida Media: 4 a 24 h; promedio 12 h (bifásica)

e. *Dosificación Usual:* Niños: IV: individualizar la dosis con base en los estudios de coagulación practicados antes del tratamiento, a intervalos regulares:

Pacientes hospitalizados: 20 a 50 U/kg/dosis; puede ser mayor en circunstancias especiales; la dosis puede administrarse cada 12 a 24 h, y con mayor frecuencia en circunstancias especiales.

f. *Reacciones Adversas:*

Cardiovasculares: rubor, taquicardia, fiebre, escalofríos, opresión torácica.

Sistema Nervioso Central: cefalea, letargo, somnolencia, mareo, nerviosismo

Dermatológicas: urticaria, exantema, prurito

Gastrointestinales: náusea, vómito, molestia gastrointestinal; sabor poco común

Locales: reacción en el sitio de la inyección, sensación punzante; flebitis

Neuromusculares y esqueléticas: parestesias

Oculares: visión borrosa

Diversas: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia; reacciones vasomotoras alérgicas, edema, formación de anticuerpos inhibidores (3 a 52%); los anticuerpos inhibidores son inmunoglobulinas IgG que neutralizan la actividad del factor VIII; se observa incremento de su concentración entre dos y siete días después de la administración, con concentraciones máximas una a tres semanas después de la terapéutica. Los niños < 5 años corren mayor riesgo; podrían requerir dosis más altas de FAH si el anticuerpo está presente; si la concentración de éste es > 10 U Bethesda/mL, los pacientes podrían no responder a dosis más altas y podría ser necesario recurrir a modalidades de tratamiento alternativas.

g. *Precauciones*: El factor antihemofílico humano se prepara con plasma obtenido de bancos de sangre, por lo que a pesar de su tratamiento con calor y otros procesos para atenuación viral el riesgo de transmisión de virus (es decir, hepatitis viral, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], parvovirus B19 y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob) no se erradica por completo. Se recomienda vacunación contra hepatitis B en todos los pacientes que reciben factor antihemofílico humano, y contra hepatitis A en pacientes seronegativos. Es posible que ocurran anemia y hemólisis progresivas en personas con grupos sanguíneos A, B y AB que reciben dosis altas o frecuentes de factor antihemofílico humano, debido a que contienen trazas de isohemaglutininas contra grupos sanguíneos A y B.

6. Filgastrim^(Taketomo,2008):

- a. *Categoría Terapéutica*: Factor estimulante de colonias.
- b. *Uso*: Disminución de la duración de neutropenia y riesgo concurrente de infección, en pacientes con afecciones malignas que reciben regímenes quimioterapéuticos mielosupresores relacionados con incidencia importante de neutropenia intensa con fiebre; pacientes con cáncer receptores de trasplante de médula ósea; neutropenia crónica intensa que incluye individuos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática; desplazamiento de células madre a sangre periférica, para reunir las mediante leucoféresis; pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que reciben zidovudina; neutropenia neonatal.
- c. *Mecanismo de Acción*: Estimula la producción, maduración y activación de neutrófilos; el factor estimulante de colonias de granulocitos activa a los neutrófilos, para incrementar tanto su migración como su citotoxicidad.
- d. *Farmacocinética*:
Distribución: V_d : 150 mL/kg
Biodisponibilidad: nula después de la administración oral

Vida Media: recién nacidos: 4.4 h

Eliminación: no hay evidencias de acumulación del fármaco durante un período de 11 a 20 días

e. *Dosificación Usual*: IV, SC (consultar protocolos individuales):

Recién Nacidos: se han administrado 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, una vez al día por tres a cinco días a recién nacidos neutropénicos con sepsis; el recuento de neutrófilos periféricos y la reserva de neutrófilos se incrementan de manera rápida y significativa

Niños: 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (~ 150 a 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$) una vez al día hasta por 14 días, hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de 10 000/ mm^3 ; podrían ser necesarios incrementos de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en algunos pacientes cuando la respuesta con d $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ no es adecuada; en estudios de fase 3 se observó eficacia con dosis de 4 a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ con quimioterapia mielosupresora

f. *Reacciones Adversas*:

Cardiovasculares: disminución transitoria de la presión arterial, vasculitis, dolor torácico

Sistema Nervioso Central: fiebre, cefalea

Dermatológicas: exacerbación de trastornos cutáneos preexistentes, alopecia, exantema, prurito.

Endocrinas y metabólicas: elevación reversible de ácido úrico

Gastrointestinales: esplenomegalia, náusea, vómito, diarrea, mucositis

Hematológicas: trombocitopenia, leucocitosis

Hepáticas: elevación de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica

Neuromusculares y esqueléticas: dolor óseo medular (24%), en general relacionado con la dosis y localizado en la porción inferior de espalda, crestas ilíacas posteriores y esternón; osteoporosis

Renales: hematuria, proteinuria

Diversas: reacción anafilactoide (rara)

g. *Precauciones*: No administrar 24 h antes de la quimioterapia o en el transcurso de 24 h de la misma; usar con cautela en cualquier afección maligna con características mieloides, por la posibilidad de que el factor estimulante de colonias de granulocitos actúe como un factor de crecimiento; emplear con precaución en pacientes con gota, psoriasis; vigilar a los individuos con padecimientos cardíacos preexistentes, porque estudios clínicos realizados antes de su comercialización informaron fenómenos cardíacos (infarto miocárdico, arritmias). Estar alerta en cuanto a la posibilidad de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes sépticos.

7. Leucovorín^(Taketomo,2008):

- a. *Categoría Terapéutica*: Antídoto para intoxicación por metotrexate; Derivado de ácido fólico.
- b. *Uso*: Reduce los efectos tóxicos del metotrexate (“rescate con leucovorín”); disminución de la toxicidad y neutralización de los efectos de la eliminación deficiente de metotrexate, o como antídoto en caso de sobredosis de ácido fólico; tratamiento de anemia megaloblástica por deficiencia de folato durante la infancia, por esprúe o por embarazo; deficiencia nutricional cuando no es posible el tratamiento oral con folato; tratamiento coadyuvante a sulfadiazina y pirimetamina para la prevención de la toxicidad hematológica; en combinación con fluorouracilo, para prolongar la sobrevivencia relacionada con el tratamiento paliativo de pacientes con cáncer colorrectal avanzado.
- c. *Mecanismo de Acción*: Es un derivado del ácido tetrahidrofólico, una variante reducida del ácido fólico; no requiere ser activado mediante reducción por la reductasa de dihidrofolato; permite la síntesis de purina y timidina, necesaria para la eritropoyesis normal; constituye el cofactor necesario ante el bloqueo por metotrexate; penetra a las células a través del mismo sistema de transporte activo que el metotrexate.

d. *Farmacocinética:*

Absorción: oral, IM: rápida

Metabolismo: se convierte con rapidez en 5-metiltetrahidrofolato (5MTHF; metabolito activo) en la mucosa intestinal y el hígado

Eliminación: principalmente en la orina (80 a 90%), con pérdidas pequeñas en heces (5 a 8%)

e. *Reacciones Adversas:*

Dermatológicas: exantema, prurito, eritema, urticaria.

Hematológicas: trombocitosis

Respiratorias: sibilancias

Diversas: hipersensibilidad, que incluye reacciones anafilactoides

f. *Interacciones Medicamentosas:* El ácido folínico aumenta la toxicidad del fluorouracilo; dosis altas de leucovorín podrían reducir la eficacia del metotrexate intratecal; el leucovorín podría disminuir el efecto terapéutico del trimetoprim.

g. *Precauciones:* El tratamiento parenteral se recomienda de preferencia a la terapia oral en casos en los que no se tolera la vía oral por la presencia de vómito. Debido a que ocurre saturación de la absorción oral con dosis > 25 mg, si éstas se utilizan se recomienda administrarlas por vía IV. Los niveles séricos de metotrexate deben vigilarse en forma estrecha para determinar la dosis y la duración del rescate con leucovorín. De acuerdo con la depuración del metotrexate, podrían incrementarse las dosis de leucovorín, modificar su frecuencia de administración o prolongar el tratamiento. La depuración de ese fármaco puede prolongarse ante la presencia de ascitis, derrame pleural, insuficiencia renal e hidratación inadecuada.

8. Inmunoglobulina (intravenosa)^(Taketomo,2008):

a. *Categoría Terapéutica:* Inmunoglobulina

b. *Uso:* Tratamiento de síndrome de inmunodeficiencia, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y leucemia linfocítica crónica (LLC) de

células B; se usa aunada a la terapéutica antiinfecciosa apropiada para prevenir o modificar infecciones bacterianas o virales agudas en pacientes con inmunosupresión iatrógena o relacionada con enfermedad; neutropenia autoinmunitaria, pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas, enfermedad de Kawasaki, infección pediátrica por VIH, trombocitopenia relacionada con VIH, síndrome de Guillain-Barré, dermatomiositis, poliomiositis, polineuropatías desmielizantes.

- c. *Mecanismo de Acción*: Terapéutica de restitución en inmunodeficiencias primarias y secundarias; interfiere con los receptores Fc de las células del sistema reticuloendotelial, y limitan las citopenias y la púrpura trombótica autoinmunitaria.
- d. *Farmacocinética*: Vida Media: 21 a 29 días
- e. *Dosificación Usual*: 400 mg/kg/dosis cada tres o cuatro semanas.
- f. *Reacciones Adversas*:
- Cardiovasculares: rubor facial, hipotensión, taquicardia, palidez, paro cardíaco, dolor precordial, embolia pulmonar tromboembolia
 - Sistema Nervioso Central: mareo, fiebre, cefalea, escalofrío, ansiedad, convulsiones, sensación de inestabilidad, malestar, irritabilidad, meningitis aséptica
 - Dermatológicas: urticaria, prurito
 - Gastrointestinales: náusea, vómito, dolor abdominal
 - Hematológicas: neutropenia transitoria, anemia hemolítica, leucopenia
 - Neuromusculares y esqueléticas: mialgias, artralgias, temblor, dorsalgia
 - Renales: insuficiencia renal aguda
 - Respiratorias: opresión torácica, disnea, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, broncoespasmo, edema pulmonar
 - Diversas: reacciones de hipersensibilidad, rigidez, diaforesis, meningitis aséptica
- g. *Interacciones Medicamentosas*: Vacunas de virus vivos (sarampión, parotiditis, rubeola).

- h. *Precauciones:* Usar con cautela en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular o episodios trombóticos, la infusión rápida de IGIV es un posible factor de riesgo de fenómenos oclusivos vasculares. No exceder la velocidad de infusión inicial recomendada por el fabricante; utilizar una concentración de IGIV más baja y aumentarla con lentitud en pacientes con riesgo. Vigilar el desarrollo de eventos adversos durante y después de la infusión. Suspender su administración si se detectan signos de reacción a la infusión (fiebre, escalofríos, náusea, vómito y, en casos aislados, choque). El riesgo de eventos adversos podría aumentar durante el tratamiento inicial, si se interrumpe la terapéutica durante > 8 semanas.

9. Mesna^(Taketomo,2008):

- a. *Categoría Terapéutica:* Antídoto para cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida; Antídoto para cistitis hemorrágica inducida por ifosfamida.
- b. *Uso:* Fármaco desintoxicante que se utiliza como protector contra cistitis hemorrágica inducida por ifosfamida y ciclofosfamida.
- c. *Mecanismo de Acción:* En la vejiga urinaria, el mesna se une con una acroleína y otros metabolitos urotóxicos de ifosfamida y ciclofosfamida mediante un grupo sulfhidrilo activo, y disminuye así su toxicidad local.
- d. *Farmacocinética:*
Distribución: no penetra en los tejidos; después de su filtración glomerular, el disulfuro de mesna se reduce nuevamente en mesna en los túbulos renales y se libera en la vejiga en la forma activa.
Vida Media: 24 min (mesna); después de la administración IV, el mesna se oxida con rapidez por vía intravascular en disulfuro de mesna (vida media: 72 min)
Eliminación: el fármaco sin modificar y el metabolito se eliminan principalmente en la orina; tiempo máximo para la excreción urinaria de mesna: 1 h después de una dosis IV y 2 a 3 h después de una dosis oral

- e. *Dosificación Usual*: la dosis de mesna depende de la dosis del fármaco antineoplásico utilizado.
- f. *Reacciones Adversas*:
 - Cardiovasculares: hipotensión
 - Sistema Nervioso Central: malestar general, cefalea
 - Dermatológicas: exantema cutáneo
 - Gastrointestinales: diarrea, náusea, vómito, disgeusia
 - Neuromusculares y esqueléticas: dolor en las extremidades
- g. *Precauciones*: Antes del tratamiento con ifosfamida o ciclofosfamida, examinar el espécimen matutino de orina en busca de hematuria; si esta última se presenta, reducir la dosis de ifosfamida y ciclofosfamida, o suspenderlas y considerar incrementar la dosis de mesna.

10. Vincristina^(Taketomo,2008):

- a. *Categoría Terapéutica*: Agente antineoplásico inhibidor de la mitosis.
- b. *Uso*: Tratamiento de leucemias, enfermedad de Hodgkin, neuroblastoma, linfomas malignos, tumor de Wilms y rhabdomioblastoma.
- c. *Mecanismo de Acción*: Se une a la proteína microtubular del huso mitótico y detiene el ciclo celular en la metafase.
- d. *Farmacocinética*:
 - Distribución: penetración deficiente al líquido cefalorraquídeo
 - Unión a proteínas: 75%
 - Metabolismo: hepático extenso
 - Vida Media, terminal: 24 h
 - Eliminación: sobre todo en la bilis (~ 80%)
 - Depuración:
 - Lactantes: la depuración de vincristina se relaciona de manera más estrecha con el peso corporal que con el área de superficie corporal
 - Niños de 2 a 18 años: 482 mL/min/m² (depuración más rápida en niños < 10 años que en adolescentes)

e. *Dosificación Usual:*

Niños ≤ 10 kg o área de superficie corporal (SC) <1 m².

Tratamiento inicial: 0.05 mg/kg una vez por semana y luego ajustar la dosis;
dosis individual máxima: 2 mg

Niños >10 kg o SC ≥ 1 m²: 1 a 2 mg/m²; puede repetirse una vez por semana durante tres a seis semanas; dosis individual máxima: 2 mg

f. *Reacciones Adversas:*

Cardiovasculares: hipotensión ortostática

Sistema Nervioso Central: neurotoxicidad, convulsiones, depresión del SNC, parálisis de pares craneales, cefalea, confusión.

Dermatológicas: alopecia, exantema

Endocrinas y metabólicas: hiperuricemia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Gastrointestinales: constipación, íleo paralítico, náusea, vómito, diarrea, estomatitis.

Locales: dolor, celulitis y necrosis de tejidos si se infiltra, flebitis

Neuromusculares y esqueléticas: dolor mandibular, dolor de piernas, mialgias, adormecimiento, dificultad motora, debilidad, caída del pie o caída de la muñeca, calambres.

Oculares: parálisis de músculos extraoculares, fotofobia

Respiratorias: disnea

g. *Interacciones Medicamentosas:* Sustrato de las isoenzimas CYP3A3/4 y CYP3A5-7 del citocromo P450.

La asparaginasa puede disminuir la depuración de vincristina; ocurren reacciones pulmonares agudas con el uso concomitante de mitomicina C; su administración concurrente con itraconazol intensifica la gravedad de sus efectos colaterales neuromusculares. Los inhibidores de la CYP3A4 (es decir, antimicóticos azoles, ciprofloxacina, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, imatinib, isoniazida, nefazodona, nicardipina,

propofol, inhibidores de la proteasa, quinidina y verapamil) pueden disminuir el metabolismo de vincristina.

- h. *Precauciones:* Se requiere modificar la dosificación en pacientes con disfunción hepática, individuos que reciben otros agentes neurotóxicos o personas con enfermedades neuromusculares preexistentes; evitar su extravasación.

IV. JUSTIFICACIÓN

La quimioterapia es una medicación que se utiliza como tratamiento para eliminar las células cancerosas en el cuerpo. Los niños o adolescentes con cáncer suelen recibir la quimioterapia por vía intravenosa u oral.

Muchos de los medicamentos que se utilizan en quimioterapia conllevan el riesgo de padecer problemas a corto y largo plazo.

El costo de este tipo de medicamentos es muy elevado y generalmente no se administra una monoterapia, sino que una terapia combinada; que además de ser de costo elevado, posee mayor probabilidad de aparición de efectos adversos severos. Es por ello que se hace necesario realizar un estudio en la Unidad de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios para evaluar el uso justificado de medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo y la posible aparición de efectos adversos derivados de su uso.

V. OBJETIVOS

A. Objetivo General:

Evaluar y justificar el uso de medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo y la aparición de efectos adversos, en los pacientes que ingresan a la Unidad de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

B. Objetivos Específicos:

1. Determinar los medicamentos Hemato - Oncológicos de alto costo que se prescriben con mayor frecuencia en el Servicio de Hemato - Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.
2. Determinar las patologías de mayor incidencia en las que se utilizan tratamientos Hemato – Oncológicos de alto costo en el Servicio de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.
3. Monitorear la eficacia del tratamiento Hemato – Oncológico utilizado en el Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.
4. Monitorear la aparición de efectos adversos en los pacientes que recibieron tratamientos Hemato – Oncológicos de alto costo en el período de Julio a Septiembre de 2010.

VI. HIPÓTESIS

El uso de medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo en los pacientes que ingresan a la Unidad de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital San Juan de Dios, está justificado debido a su efectividad.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo de Trabajo:

Pacientes que ingresaron a la Unidad de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, a los cuáles se les administró medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo, durante el período de septiembre a noviembre de 2010.

B. Muestra:

40 Pacientes con diagnóstico de patologías Hemato - Oncológicas que ingresaron a la Unidad de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, durante el período de septiembre a noviembre de 2010.

C. Recursos Humanos:

1. Autora: Br. Sandra Janneth Castillo Domínguez
2. Asesora: Licda. Wendy Carolina Flores Barrios
3. Co-Asesor: Lic. José Miguel Solares Estrada
4. Revisora: Licda. Lorena del Carmen Cerna
5. Pacientes de la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios

D. Material y Equipo:

1. Historias clínicas de cada paciente
2. Hoja de recolección de datos
3. Perfil farmacoterapéutico
4. Computadora
5. Impresora
6. Hojas de papel

E. Métodos:

La recolección de datos se realizó de la siguiente manera:

1. Se realizó la revisión de patologías más frecuentes en el Área de Pediatría, servicio de Hemato – Oncología en el año 2009 para determinar los casos a estudiar.
2. Se determinó el tamaño de la muestra a utilizar.
3. Se realizó la revisión de Historias Clínicas de los pacientes que se encontraban internados en la Unidad de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital San Juan de Dios. Los datos que se revisó fueron los siguientes:
 - a. Datos del paciente: Edad, sexo, peso.
 - b. Patología diagnosticada
 - c. Medicamentos Hemato – Oncológicos prescritos, dosis y vía de administración.
 - d. Aparición de cualquier efecto adverso derivado del uso de la terapia Hemato – Oncológica.
 - e. Evolución del paciente.

F. Diseño de Investigación:

1. El estudio se realizó en dos fases:
 - a. Estudio retrospectivo: Se determinó las patologías más frecuentes presentadas en el Servicio de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios en el año 2009.
 - b. Estudio prospectivo: Se validó la hoja de recolección de datos (Anexo No. 2) por medio de la aprobación por parte de los médicos encargados del servicio de Hemato – Oncología del área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

Se realizó el monitoreo de la seguridad y la eficacia de los tratamientos oncológicos prescritos a los pacientes de la muestra durante el período de julio a septiembre de 2010, utilizando como instrumento la hoja de recolección de datos (Anexo No. 3).

2. Población: Niños que acudieron al servicio de Pediatría al Área de Hemato – Oncología del Hospital General San Juan de Dios.
3. Muestra: Se tomó un número por conveniencia en base a la frecuencia o cantidad de niños que acudieron al servicio que cumplieron con los criterios de inclusión. El tiempo de recolección de datos fue de 3 meses.
4. Criterios de Inclusión:
 - a. Niños y niñas que ingresaron a la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios durante el período de septiembre – noviembre del año 2010, los cuales tuvieron diagnóstico de alguna de las patologías evaluadas y que tenían prescritos medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo.
5. Criterios de Exclusión:
 - a. Niños y niñas que estuvieron internados en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios pero que su ingreso fue antes del período a realización el estudio (de septiembre a noviembre de 2010).
 - b. Niños y niñas diagnosticados con alguna de las patologías a estudiar pero que no permanecieron internos en la Unidad.
 - c. Niños y Niñas a los que se les prescribió medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo, que no permanecieron internos en la Unidad.
6. Variables:
 - a. Tiempo de apareamiento de efectos adversos.
 - b. Sexo
 - c. Edad
 - d. Patología
 - e. Protocolo de tratamiento

7. Análisis: Descriptivo

- a. Se describió las características de la muestra.
- b. Se describió las variables de interés por medio de frecuencias
 - i. % o frecuencia de efectos adversos
 - ii. % o frecuencia de efectos no adversos
 - iii. Decisión Médica posterior al apareamiento de los efectos adversos indicando si es correcta o incorrecta.

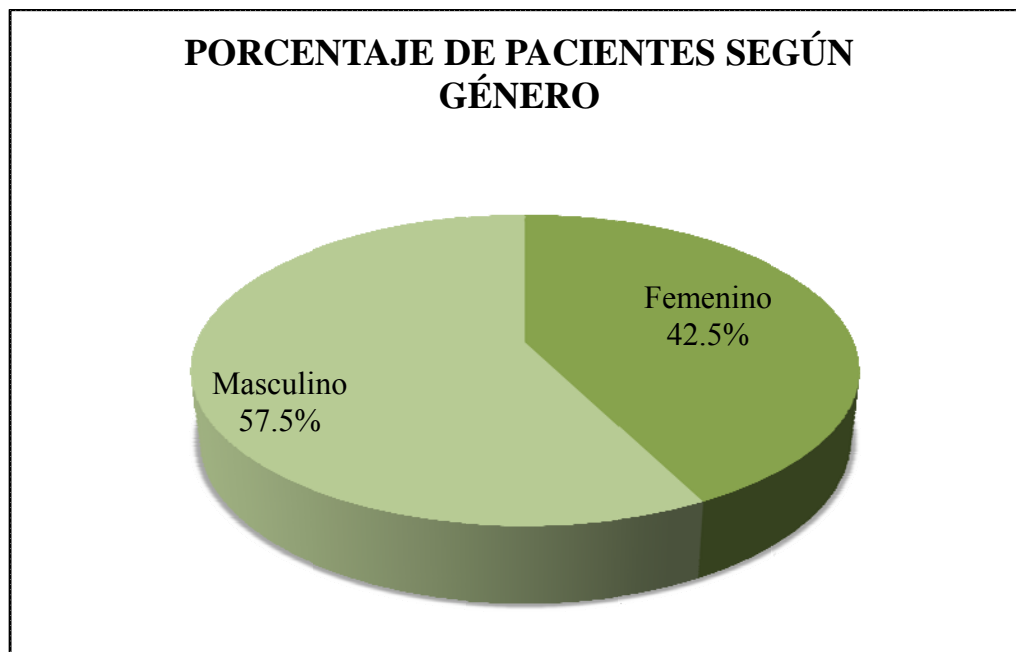
VIII. RESULTADOS

Tabla No. 1: Cantidad y porcentaje según género de pacientes atendidos durante el período de realización del estudio en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

PACIENTES ATENDIDOS	CANTIDAD	PORCENTAJE
Femenino	17	42.5%
Masculino	23	57.5%
<i>Total</i>	<i>40</i>	<i>100%</i>

FUENTE DE DATOS: datos experimentales

Gráfica No. 1: Porcentaje de pacientes según género atendidos durante el período de realización del estudio en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.



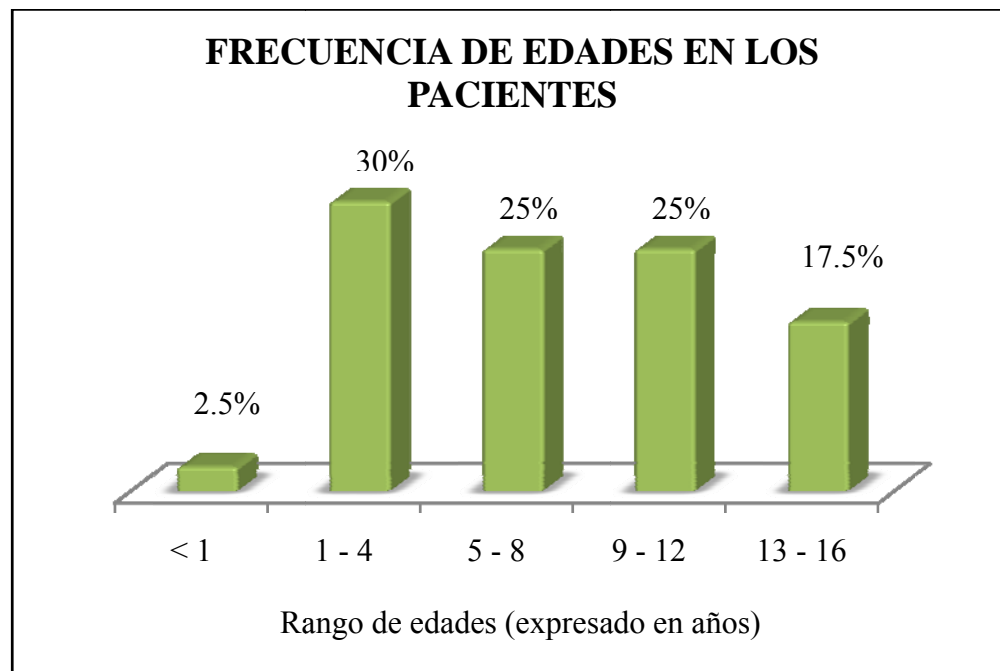
FUENTE DE DATOS: datos experimentales

Tabla No. 2: Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio según edad, en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

EDAD (en años)	CANTIDAD DE PACIENTES	PORCENTAJE
< 1	1	2.5%
1 - 4	12	30%
5 - 8	10	25%
9 - 12	10	25%
13 - 16	7	17.5%
<i>Total</i>	<i>40</i>	<i>100%</i>

FUENTE DE DATOS: datos experimentales

Gráfica No. 2: Porcentaje de pacientes incluidos en el estudio según edad, en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.



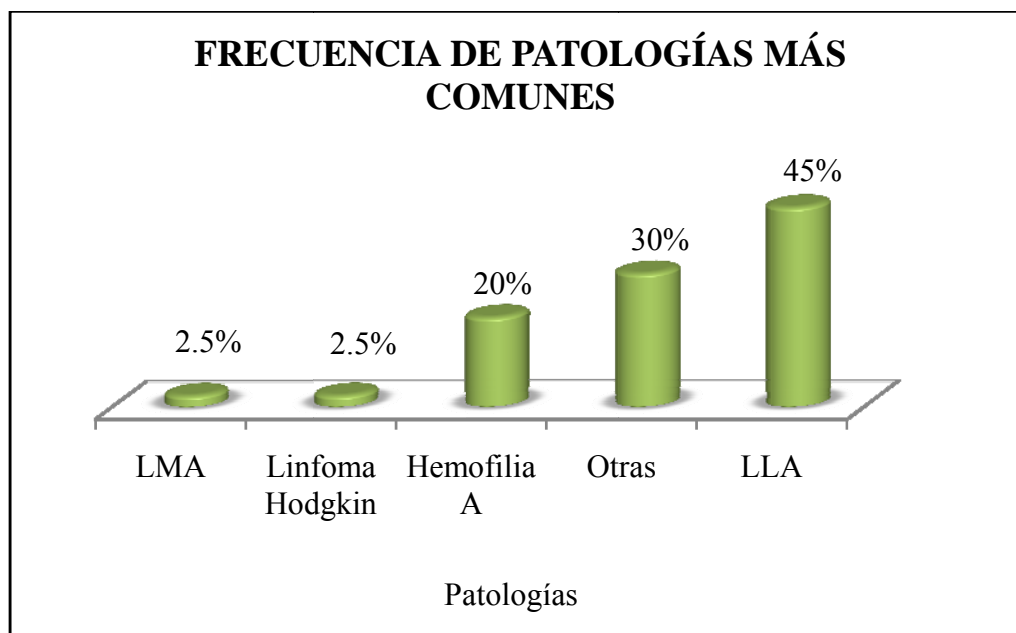
FUENTE DE DATOS: datos experimentales

Tabla No. 3: Frecuencia de patologías más comunes en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

PATOLOGÍA DIAGNOSTICADA	FRECUENCIA DE CASOS	PORCENTAJE
Leucemia Mieloblástica Aguda	1	2.5%
Linfoma Hodgkin	1	2.5%
Hemofilia A	8	20.0%
Otras	12	30.0%
Leucemia Linfoblástica Aguda	18	45.0%
<i>Total</i>	<i>40</i>	<i>100%</i>

FUENTE DE DATOS: datos experimentales

Gráfica No. 3: Frecuencia de patologías más comunes en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.



FUENTE DE DATOS: datos experimentales

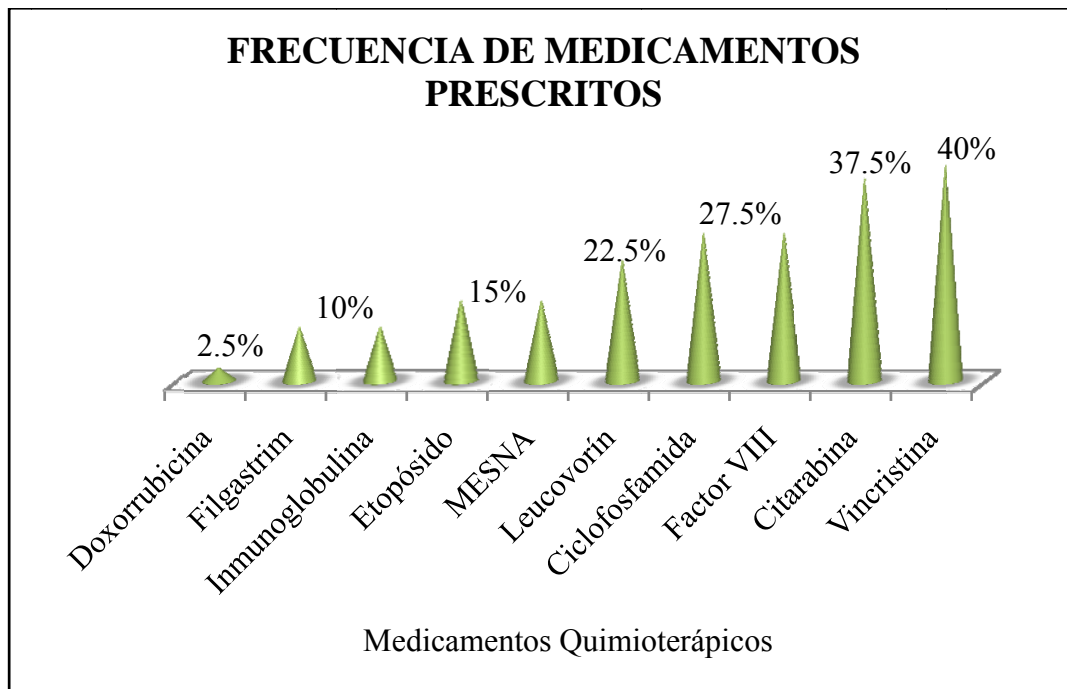
Tabla No. 4: Frecuencia del uso de medicamentos de mayor prescripción en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

MEDICAMENTO PRESCRITO	FRECUENCIA DE USO (cantidad de pacientes a los que se les administró)	PORCENTAJE
Doxorrubicina	1	2.5%
Filgastrim	4	10%
Inmunoglobulina	4	10%
Etopósido	6	15%
MESNA	6	15%
Leucovorín	9	22.5%
Ciclofosfamida	11	27.5%
Factor VIII	11	27.5%
Citarabina	15	37.5%
Vincristina	16	40%
<i>Total</i>		<i>207.5%</i>

FUENTE DE DATOS: datos experimentales

Nota: El porcentaje mayor a 100% en el uso de medicamentos se debe a que muchas veces se utilizan estos en terapias combinadas, esto hace que a un mismo paciente se le administren hasta 5 medicamentos a la vez.

Gráfica No. 4: Frecuencia del uso de medicamentos de mayor prescripción en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.



FUENTE DE DATOS: datos experimentales

Nota: El porcentaje mayor a 100% en el uso de medicamentos se debe a que muchas veces se utilizan estos en terapias combinadas, esto hace que a un mismo paciente se le administren hasta 5 medicamentos a la vez.

Tabla No. 5: Efectos adversos presentados y frecuencia o porcentaje de estos en el estudio realizado en la Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

EFEECTO ADVERSO PRESENTADO	PACIENTES DETECTADOS CON EFEECTO ADVERSO	PORCENTAJE
Taquipnea	1	2.5%
Hemorragia/hematoma	1	2.5%
Anorexia	1	2.5%
Irritabilidad	1	2.5%
Puntos sépticos	1	2.5%
Epistaxis	1	2.5%
Hipovolemia	1	2.5%
Hipercalemia	1	2.5%
Epigastralgia	1	2.5%
Otitis	1	2.5%
Edema	1	2.5%
Vesículas en abdomen	1	2.5%
Petequias	1	2.5%
Diarrea	2	5%
Esplenomegalia	2	5%
Palidez generalizada	3	7.5%
Nefrotoxicidad	4	10%
Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia)	4	10%
Alteración de conciencia	5	12.5%
Alopecia	8	20%

Dolor	8	20%
Cefalea	10	25%
Hematuria	10	25%
Vómito	13	32.5%
Náusea	13	32.5%
Fiebre	16	40%

FUENTE DE DATOS: datos experimentales.

Nota: El porcentaje mayor a 100% en la presencia de efectos adversos detectados en los pacientes se debe, a que un mismo paciente pudo presentar hasta 5 efectos adversos en un mismo tiempo, dependiendo del protocolo que se le administró a cada paciente – monoterapia o terapia combinada-.

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La Unidad de Hemato – Oncología del Área de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, atiende a pacientes que padecen alguna patología relacionada a la Unidad. Tiene una capacidad de aproximadamente 21 camas, las cuales en su mayoría del tiempo están en uso, es decir que la frecuencia de pacientes es alta. Durante el período del estudio realizado, de septiembre a noviembre de 2010, se monitoreó la aparición de efectos adversos relacionados a los protocolos quimioterápicos prescritos, tomando en cuenta principalmente los medicamentos de mayor costo y las patologías más frecuentes diagnosticadas en el año 2009.

El monitoreo realizado incluyó varios datos importantes para la realización del estudio, en total se tomó en cuenta a 40 pacientes, de los cuales 17 eran niñas y 23 niños, 42.5% y 57.5% respectivamente, (Ver tabla y gráfica No. 1), por lo que se determinó que estas patologías tienen mayor incidencia en niños que en niñas. Se puede observar también en la tabla y gráfica No. 2, que el rango de edad con mayor incidencia en enfermedades Hemato – Oncológicas es de 1 a 4 años, seguido de niños (as) con edades entre los 5 y los 12 años. Los niños (as) menores a 1 año presentan con menor frecuencia este tipo de patologías.

Después de un estudio retrospectivo de los diagnósticos patológicos y uso de medicamentos -incluyendo costos- en la Unidad, realizado con datos del año 2009; se determinó que las patologías más frecuentes diagnosticadas son las expuestas en la tabla No. 3. Observando entonces que la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la enfermedad Hemato – Oncológica de mayor incidencia en pacientes pediátricos (Ver gráfica No. 3). Cabe mencionar, que a pesar que varias enfermedades de este tipo no fueron tomadas en cuenta en el estudio por su poca incidencia en niños, al unificarlas todas dentro de “Otras” forman el segundo porcentaje más alto en la frecuencia de patologías más comunes (Ver tabla y gráfica No. 3).

Los medicamentos indicados en la tabla No. 4 son aquellos de mayor costo pero esto no indica que sean precisamente los de mayor uso en el Hospital. Sin embargo, para este estudio son útiles. Se comprende que sea Vincristina el medicamento de mayor prescripción como lo indica la gráfica No. 4, ya que según el protocolo de tratamiento para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)(Anexo No. 4) –la patología de mayor incidencia en este estudio (Ver gráfica No. 3)- debe de administrarse en toda etapa del tratamiento Vincristina. En el Hospital General San Juan de Dios, para las enfermedades Hemato – Oncológicas como la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y la Leucemia Mieloblástica Aguda (LLM), el protocolo de tratamiento generalmente utilizado es Vincristina, seguido por L- asparaginasa en combinación con citarabina, metotrexate e hidrocortisona intratecal. A los 3 ó 4 días después de empezado el tratamiento, se administra Leucovorín al paciente.

Otro de los medicamentos más utilizados en un protocolo quimioterápico para la LLA es la Citarabina –Intratecal, generalmente-, coincidiendo así con el dato de prescripción de dicho medicamento según gráfica No. 4.

Por último, describiendo los efectos adversos monitoreados el que mayor prevalece según tabla No. 5 es la fiebre, seguido por náuseas y vómitos, estos forman parte de los efectos adversos de mayor frecuencia presentados con el uso de medicamentos Hemato – Oncológicos. Sin embargo, al menos uno de los 40 pacientes incluidos en el estudio presentó efectos adversos distintos a los mencionados anteriormente, tales como mielosupresión, esplenomegalia, nefrotoxicidad, entre otros. Estos, aunque al igual que las náuseas y vómitos, son efectos adversos que se esperan por el tipo de tratamiento quimioterápico que los pacientes reciben, es necesario prestarles atención de modo que probablemente sea necesario algún cambio de dosis en el tratamiento o cambios de medicamentos en el protocolo de tratamiento para la enfermedad Hemato – Oncológica con la que el paciente fue diagnosticado.

Expuesto todo lo anterior, es importante mencionar que aunque los medicamentos Hemato – Oncológicos incluidos en este estudio son de alto costo para el Hospital, los efectos adversos presentados por los pacientes durante la administración de los mismos, son efectos que ya han sido reportados, además, pueden ser controlables y tratados con algún otro medicamento no quimioterápico. Si bien es cierto, se presentaron efectos adversos, la efectividad y el beneficio de la terapia o de cada medicamento de forma individual es mayor que el riesgo para los pacientes.

X. CONCLUSIONES

1. El uso de medicamentos Hemato – Oncológicos de alto costo en la Unidad de Hemato – Oncología en Pediatría del Hospital General San Juan de Dios si está justificado ya que aunque aparecen efectos adversos la efectividad y beneficio de la terapia es mayor que el riesgo.
2. Las enfermedades Hemato – Oncológicas en Pediatría del Hospital San Juan de Dios se presentan en mayor porcentaje en el género masculino.
3. El rango de edad de 1 a 4 años es el más afectado en cuanto a diagnóstico de enfermedades Hemato – Oncológicas en la pediatría del Hospital General San Juan de Dios.
4. Los pacientes pediátricos menores a 1 año son los menos diagnosticados con este tipo de patologías en el Hospital General San Juan de Dios.
5. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), seguida de Linfoma Hodgkin, Hemofilia A y Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) son las enfermedades Hemato – Oncológicas de mayor incidencia en el Área de Pediatría del Hospital San Juan de Dios.
6. Vincristina seguido de Citarabina, son los medicamentos de mayor prescripción en el Servicio de Hemato – Oncología, en pediatría del Hospital General San Juan de Dios, siendo estos los medicamentos utilizados mayormente en la LLA, la patología de mayor diagnóstico en el servicio.
7. Todos los efectos adversos presentados por los pacientes durante el tiempo del estudio son esperados según literatura, sin embargo, fiebre, náuseas y vómitos son los más detectados en el Servicio de Hemato – Oncología, en Pediatría del Hospital General San Juan de Dios.

XI. RECOMENDACIONES

1. Educar a los padres de los pacientes ingresados a la Unidad de Hemato – Oncología del Departamento de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios, sobre los posibles efectos adversos que aparecen con el uso de los medicamentos Hemato – Oncológicos, para que ellos den el apoyo necesario a sus hijos al momento de ser tratados con este tipo de medicamentos.
2. Explicar a los padres de los pacientes pediátricos de la Unidad de Hemato – Oncología previo a recibir estos su tratamiento, la importancia que tiene el que los pacientes sean constantes en sus terapias para que así se obtenga el beneficio deseado.
3. Realizar una evaluación periódica en los pacientes con tratamiento Hemato-Oncológico, para monitorear efectos adversos riesgosos para el paciente y cambios en la prescripción, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.
4. Mantener un abastecimiento adecuado de los medicamentos Hemato – Oncológicos en el Hospital General San Juan de Dios, para evitar fallos terapéuticos en los pacientes que reciben este tipo tratamiento medicamentoso.

XII. REFERENCIAS

1. Alex's Lemonade Stand Foundation.(2010). "Childhood Cancer Facts". Disponible en: <http://www.alexlemonade.org/resources/facts>. Consultado el: 09 de Julio de 2010.
2. Beers, M. et. al. (1999). "El manual Merck". 10ma. edición. Harcourt. Barcelona, España. 2663p.
3. Diario Femenino. (2009). "El Cáncer Infantil en los Niños". Disponible en: <http://www.guiainfantil.com/salud/enfermedades/cancer/index.htm>. Consultado el: 05 de Junio de 2010.
4. Duarte, M. (1999). "Importancia de la participación del paciente oncológico que asiste a la Unidad de Hematología – Oncología del Hospital Roosevelt en la toma de decisiones en su tratamiento antiemético". Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis ad gradum: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Junio.
5. Florez, J. (2004). "Farmacología Humana". 4ta edición. Elsevier, España.
6. GeoSalud. (2010). "Quimioterapia, Efectos Secundarios". Disponible en: <http://www.geosalud.com/Cancerpacientes/quimio.htm>. Consultado el: 10 de Junio de 2010.
7. Goodman y Gilman. (2000). "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9na. edición. Editorial Panamericana. México. Pp.1997.
8. Guyton, M. et. al. (2001). "Tratado de Fisiología Médica". 10ma. edición. Editorial McGraw Hill. México.
9. Harrison, T. et. al. (2002). "Principios de Medicina Interna". 15va. Edición. Vol 1. Editorial McGraw Hill. México. Pp. 1692.
10. Harvey, R. et. al. (2006). "Farmacología". Editorial Mc Graw Hill. 2da edición. México.
11. Health System. University of Virginia. (2010). "Cancer". Disponible en: <http://uvahealth.com/services/cancer-center/facing-her-toughest-job2014ovarian-cancer>. Consultado el: 10 de Julio de 2010.

12. Hidalgo, S. (2003). “Estado Actual de los Tratamientos antieméticos que se aplican en pacientes oncológicos adultos que asisten a la Unidad de Oncología Médica del Instituto de Cancerología Dr. Bernardo del Valle, INCAN”. Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis ad gradum: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Mayo.
13. Izaguirre, M. (1998). “Estudio de costo – efectividad de Analgésicos utilizados a nivel hospitalario”. Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis ad gradum: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Octubre.
14. Katzung, B.(2007). “Farmacología básica y clínica”. 10ma edición. Editorial El Manual moderno. México. Pp. 1182.
15. KidsHealth. Nemours Foundation. (2007). “Cáncer infantil”. Disponible en: http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/cancer_esp.html#. Actualizado y revisado por: Robin E. Miller, MD. Última revisión: junio de 2007. Consultado el: 22 de Junio de 2010.
16. KidsHealth. NemoursFoundation. (2008). “Algunos Tipos de Cáncer que afectan a los niños”. Disponible en: http://kidshealth.org/kid/en_espanol/enfermadades/cancer_kinds_esp.html. Revisado por: Andrew W. Walter, MD. Última revisión: noviembre de 2008. Consultado el: 20 de Junio de 2010.
17. Lissauer, T. et. al. (2009). “Texto Ilustrado de Pediatría”. 3ra. edición. Elsevier, España.
18. MedlinePlus. (2010). “Cáncer en Niños”. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU, Institutos Nacionales de la Salud. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/cancerinchildren.html>. Última actualización: 04 de Julio de 2010. Consultado el: 12 de Junio de 2010.
19. Robbins, L., et. al. (1997). “Patología estructural y funcional”. 5ta. edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. Madrid, España. 1533p.
20. Salazar, E. (2003). “Guía informativa sobre el conocimiento del cáncer y de los medicamentos oncológicos dirigida a los padres de los pacientes de la Unidad de

Oncología Pediátrica UNOP". Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis ad gradum: Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). Junio.

21. Schwartz, L. et. al. (1990). "Revista Medicina". Vol. 50, No. 2. Fundación Revista Medicina. Buenos Aires, Argentina. 108p.
22. Stein, J. et. al. (1988). "Medicina Interna". 2da. Edición. Tomo I. Editorial Salvat. Barcelona, España. Pp. 1547.
23. Stein, J. et. al. (1988). "Medicina Interna". 2da. edición. Tomo I. Editorial Salvat. Barcelona, España. Pp. 1547.
24. Taketomo, C. et. al. (2008). "Manual de Prescripción Pediátrica". 15va. edición. Editorial InterSistemas. México. Pp. 1531.
25. Zimmerman, J. et. al. (2010). "Cáncer: cifras alarmantes para Argentina en el 2020". Disponible en: <http://www.docmedical.com/oncologia/Cifras%20alarmantes%20para%20Argentina%20en%20el%202020.pdf>. Consultado el: 09 de Julio de 2010.

XIII. ANEXOS

Anexo No. 1: Potencial emetógeno de agentes quimioterápicos^(Taketo,2008).

Clase I – bajo (< 10%)

Asparaginasa/pegaspargasa	Hidroxiurea
Bleomicina	Melfalán (oral)
Clorambucil (oral)	Mercaptopurina
Cladribina	Metotrexate < 50 mg/m ²
Corticosteroides	Tioguanina (oral)
Ciclofosfamida (oral)	Vinblastina
Fludarabina	Vincristina

Clase II – moderadamente bajo (10 a 30%)

Citarabina < 500 mg/m ²	Lomustina
Doxorrubicina ≤ 20 mg/m ²	Metotrexate ≥ 50 a 250 mg/m ²
Etopósido	Mitomicina < 8 mg/m ²
Fluorouracilo < 1000 mg/m ²	Paclitaxel
Gemcitabina	Raltitrexed
Interferón beta	Tiotepa

Clase III – moderada (30 a 60%)

Amsacrina	Doxorrubicina > 20 mg a < 60 mg/m ²
Azacitidina	Epirubicina
Ciclofosfamida < 750 mg/m ²	Fluorouracilo ≥ 1000 mg/m ²
Citarabina 500 a 1000 mg/m ²	Idarrubicina
Daunorrubicina	Ifosfamida
Docetaxel	Irinotecán

Metotrexate $> 250 \text{ mg/m}^2$ a $\leq 1000 \text{ mg/m}^2$

Mitomicina $\geq 8 \text{ mg/m}^2$

Mitoxantona

Tenipósido

Topotecán

Tretinoína

Vinorelbina

Clase IV – moderadamente alto (60 a 90%)

Actinomicina D

Aldesleucina

Carboplatino 200 a 400 mg/m^2

Carmustina $< 250 \text{ mg}$

Cisplatino $< 50 \text{ mg/m}^2$

Ciclofosfamida 750 a 1500 mg/m^2

Citarabina $> 1000 \text{ mg/m}^2$

Dacarbazina $< 500 \text{ mg/m}^2$

Doxorrubicina $\geq 60 \text{ mg/m}^2$

Melfalán 20 a 80 mg/m^2

Metotrexate $> 1000 \text{ mg/m}^2$

Procarbazina (oral)

Clase V – alto (> 90%)

Busulfán (como parte de régimen de
trasplante de médula ósea)

Carboplatino $> 500 \text{ mg/m}^2$

Carmustina $\geq 250 \text{ mg/m}^2$

Cisplatino $\geq 50 \text{ mg/m}^2$

Ciclofosfamida $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$

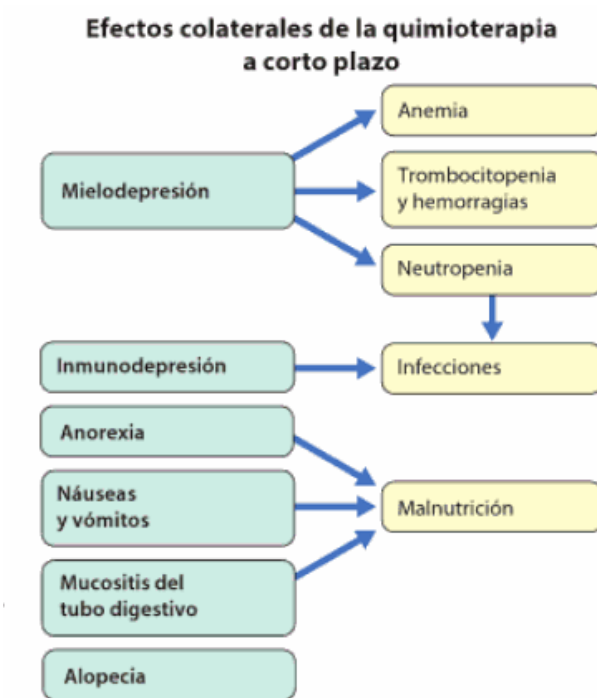
Dacarbazina $\geq 500 \text{ mg/m}^2$

Mecloretamina

Melfalán $> 80 \text{ mg/m}^2$

Pentostatina

Anexo No. 2: Efectos adversos de la quimioterapia a corto plazo^(Lissauer,2009).



Anexo No. 3: Hoja de recolección de datos.**BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

No. De registro _____

Fecha de ingreso _____

DATOS DEL PACIENTE:

Sexo: F _____ M _____

Edad: _____

Peso: _____

*Diagnóstico:*Leucemia Mielocítica Aguda Leucemia Linfoblástica Aguda Linfoma Hodgkin Hemofilia tipo A *Terapéutica iniciada:*

Si _____ No _____

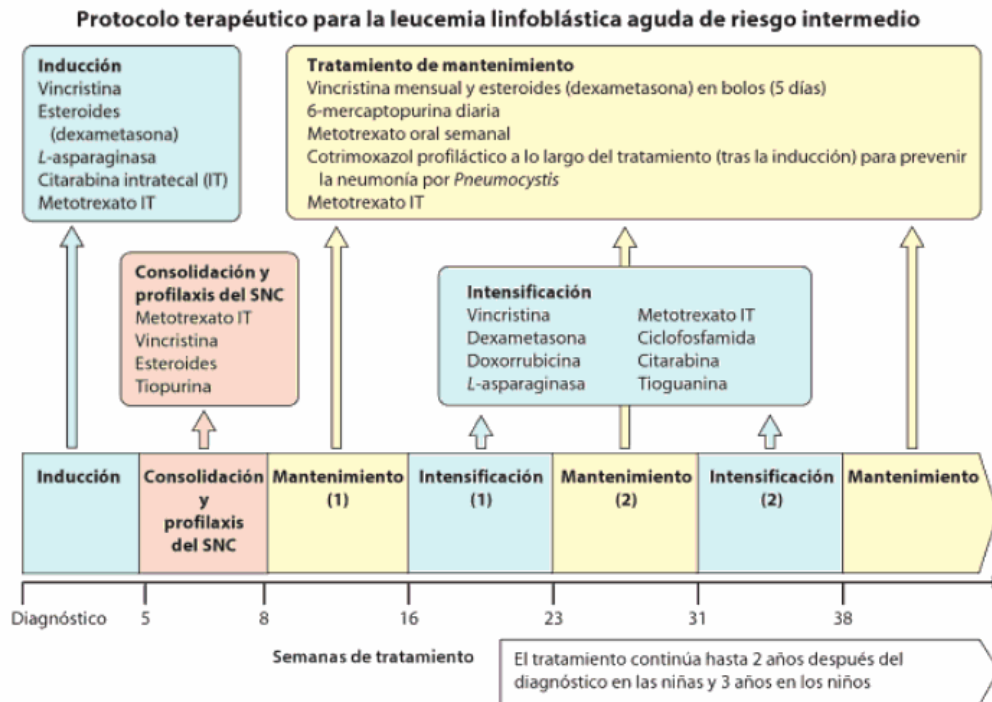
Fecha de inicio:

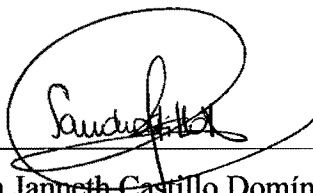
*Medicamentos prescritos:*Ciclofosfamida Citarabina Doxorrubicina Etopósido Factor VIII Filgastrim Inmunoglobulina Leucovorín MESNA Vincristina *Dosis y vía de administración:*

*Efectos adversos:*Alopecia Alteraciones de la marcha Amenorrea Anafilaxia Angiedema Anorexia Artralgias Broncoespasmo Cardiomegalia Cardiotoxicidad Cefalea Cistitis

Confusión	<input type="checkbox"/>	Incremento de bilirrubina y enzimas hepáticas	<input type="checkbox"/>
Congestión nasal	<input type="checkbox"/>	Infertilidad	<input type="checkbox"/>
Conjuntivitis	<input type="checkbox"/>	Inflamación con ulceración bucal y anal	<input type="checkbox"/>
Constipación	<input type="checkbox"/>	Insuficiencia cardíaca congestiva	<input type="checkbox"/>
Convulsiones	<input type="checkbox"/>	Irritabilidad	<input type="checkbox"/>
Debilidad	<input type="checkbox"/>	Letargo	<input type="checkbox"/>
Derrame pericárdico	<input type="checkbox"/>	Malestar	<input type="checkbox"/>
Descompensación cardiorrespiratoria	<input type="checkbox"/>	Memoria de radiación	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	Meningitis aséptica	<input type="checkbox"/>
Disfunción cerebral y cerebelosa	<input type="checkbox"/>	Mialgias	<input type="checkbox"/>
Disfunción hepática	<input type="checkbox"/>	Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia)	<input type="checkbox"/>
Disgeusia	<input type="checkbox"/>	Mucositis	<input type="checkbox"/>
Dolor óseo	<input type="checkbox"/>	Náusea	<input type="checkbox"/>
Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	Necrólisis epidérmica tóxica (rara)	<input type="checkbox"/>
Escalofrío	<input type="checkbox"/>	Necrosis del colon	<input type="checkbox"/>
Esofagitis	<input type="checkbox"/>	Necrosis tisular	<input type="checkbox"/>
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/>	Nefrotoxicidad	<input type="checkbox"/>
Estomatitis	<input type="checkbox"/>	Neuropatía periférica	<input type="checkbox"/>
Estrías eritematosas	<input type="checkbox"/>	Neurotoxicidad	<input type="checkbox"/>
Exantema	<input type="checkbox"/>	Oligospermia	<input type="checkbox"/>
Falla del crecimiento prepuberal	<input type="checkbox"/>	Parestesias	<input type="checkbox"/>
Fibrosis pulmonar intersticial	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	<input type="checkbox"/>
Fiebre	<input type="checkbox"/>	Pigmentación de la piel	<input type="checkbox"/>
Fotofobia	<input type="checkbox"/>	Prurito	<input type="checkbox"/>
Fotosensibilidad	<input type="checkbox"/>	Rubor facial	<input type="checkbox"/>
Hematuria	<input type="checkbox"/>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda	<input type="checkbox"/>
Hemorragia gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética	<input type="checkbox"/>
Hepatotoxicidad	<input type="checkbox"/>	Síndrome de Stevens-Johnson (raro)	<input type="checkbox"/>
Hiperpigmentación de los lechos ungueales	<input type="checkbox"/>	Taquicardia	<input type="checkbox"/>
Hiperpotasemia	<input type="checkbox"/>	Tromboflebitis	<input type="checkbox"/>
Hiperuricemia	<input type="checkbox"/>	Urticaria	<input type="checkbox"/>
Hiponatremia	<input type="checkbox"/>	Visión borrosa	<input type="checkbox"/>
Hipopotasemia	<input type="checkbox"/>	Vómito	<input type="checkbox"/>
Hipotensión	<input type="checkbox"/>	Otro _____	
Hipotrombinemia	<input type="checkbox"/>		
Ictericia	<input type="checkbox"/>		

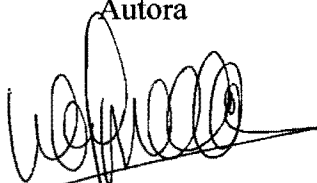
Anexo No. 4: Protocolo de tratamiento para Leucemia Linfoblástica Aguda (Lissauer, 2009).





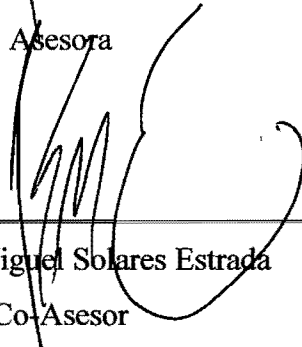
Sandra Janneth Castillo Domínguez

Autora



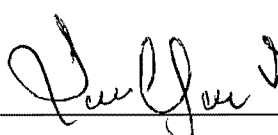
Licda. Wendy Carolina Flores Barrios

Asesora



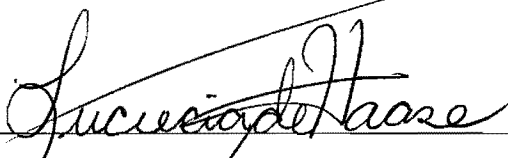
Lic. José Miguel Solares Estrada

Co-Asesor



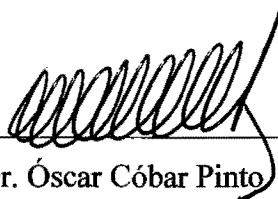
Licda. Lorena del Carmen Cerna

Revisora



Licda. Lucrecia Martínez de Haase

Directora de Escuela de Química Farmacéutica



Dr. Óscar Cobar Pinto

Decano Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia