

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

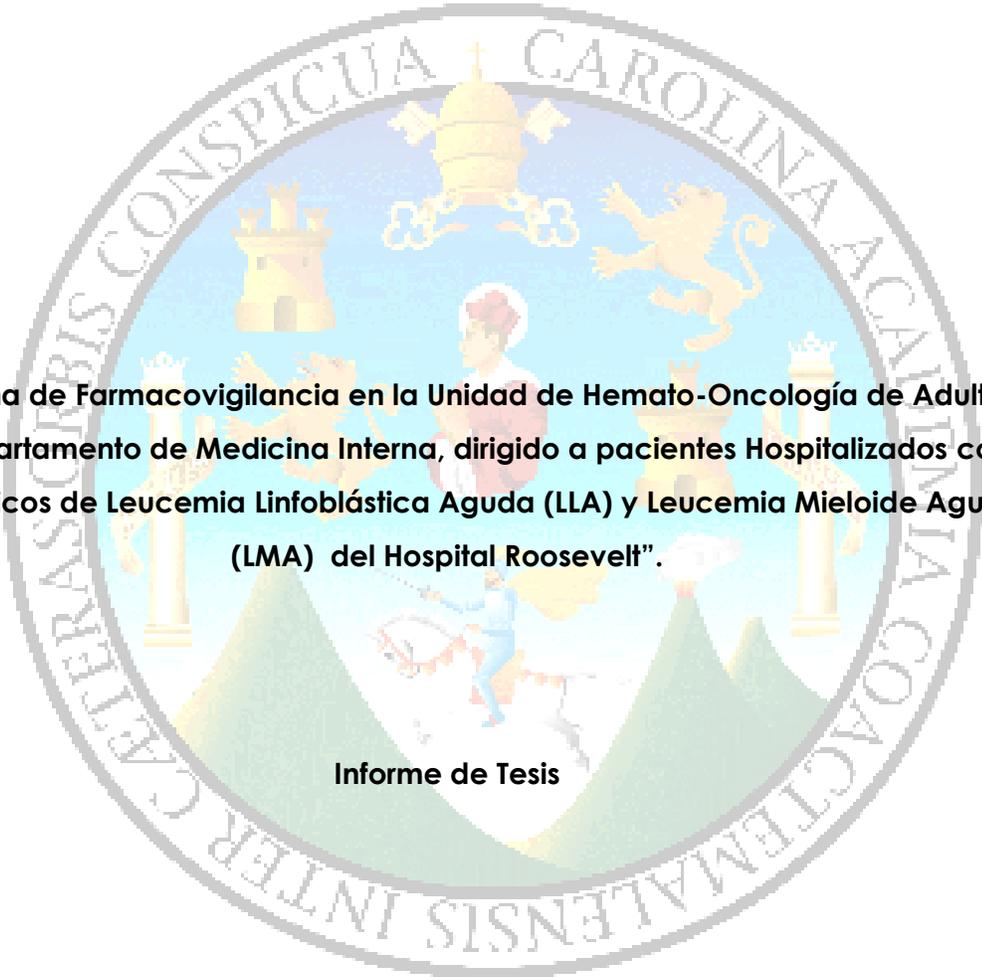
**“Programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología de Adultos,  
del Departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes Hospitalizados con  
diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda  
(LMA) del Hospital Roosevelt”.**

**Gilda Roxana Aroche Sandoval**

**Química Farmacéutica**

**Guatemala, Agosto de 2012**

**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 robe and white hat, holding a staff. Above him is a golden dome with a cross. To the left is a golden castle tower, and to the right is a golden lion rampant. Below the central figure is a white horse. The entire scene is set against a blue sky and green hills. The seal is surrounded by a grey border with Latin text: "ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CETERAS SCIBIS CONSPICUA CAROLINA".

**“Programa de Farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología de Adultos,  
del Departamento de Medicina Interna, dirigido a pacientes Hospitalizados con  
diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda  
(LMA) del Hospital Roosevelt”.**

**Informe de Tesis**

Presentado por

**Gilda Roxana Aroche Sandoval**

**Química Farmacéutica**

Guatemala, Agosto de 2012

## JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar 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. Fausto René Beber García	Vocal IV
Br. Carlos Francisco Porras López	Vocal V

## ACTO QUE DEDICO

**A Dios y a La Virgen María:** Por haberme dado ésta familia que tengo, gozar de buena salud, guiarme siempre por el buen camino y por haberme dado la sabiduría y fuerzas para culminar ésta carrera universitaria.

**A mi Papá; Carlos Aroche:** Por haberme dado todo su apoyo para poder lograr tener una carrera universitaria, que sin duda alguna es la mejor herencia que me pudo haber dado. Gracias por todo el esfuerzo que hizo para lograr sacarnos adelante a los 3 hijos. Así que éste logro es suyo también. Y ahora me toca a mi trabajar para ustedes.

**A mi Mamá; Albertina Sandoval:** Por estar siempre pendiente de mí, por darme la fortaleza y palabras de ánimo en los tropiezos que tuve y lograr comprender que las cosas siempre pasan por algo. Gracias por siempre estar ahí pendiente de TODOS y gracias por la familia que somos!!!

**A mis Hermanos; Iris y Carlitos:** Por todo su apoyo incondicional, son parte importante en mi vida!! Y no podía dejar de decir esto.... Carlitos.... Te gané!!!

**A mis abuelitos; Victor Sandoval, Hortencia Aguilar y Jesus Aroche:** Que ya no están con migo físicamente, pero si en mis oraciones y corazón. Y a mi abuelita María del Carmen Morales por sus consejos y apoyo incondicional.

**A los pacientes con Cáncer:** Porque a todos nos puede tocar, silenciosamente, sin avisar.. algunos pudieron, otros pelearon y fueron vencidos, pero todos, sin distinción, lucharon incansablemente.

## AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que fueron parte importante en mi vida y en la carrera y que aún lo siguen siendo, pero si quisiera agradecer en particular a:

**Licda. Eleonora Gaitán:** Gracias por su apoyo, dedicación y asesoría que me brindo para realizar éste trabajo de investigación. Gracias por sus muestras de cariño y por los momentos tan agradables en el Hospital Roosevelt. Y recordar la anécdota de que “Ahora los zanates le tiran a las escopetas”.

**Dra. Silvana Torselli:** Gracias por sus muestras de confianza, apoyo y por permitirme realizar tanto el -EPS- como el trabajo de tesis, en la unidad de Hemato-Oncología. Fue un gusto conocerla y trabajar en un ambiente tan agradable con todos.

**Dra. Amarillis Saravia:** Por ayudarme y brindarme su apoyo incondicional en el trabajo de tesis, pero sobre todo por sus enseñanzas.

**Universidad de San Carlos de Guatemala:** Por permitirme formar parte de ésta casa de estudios, y ser una profesional más, egresada de tan distinguida universidad.

**A mis amigos:** Todos tenemos un amigo que: nos hace reír mucho, que es un dulce, que te conoce hace más de 10 años, que te entiende mejor que nadie, que te acompaña a todas partes, que es muy fiestera, con quien hablar horas, que contagia su alegría y su forma de ser, que está siempre ahí, que se adopta, que te lo encuentras por casualidad. Así que cada uno de ustedes: Delia, Dolly, Ale, Denisse, Anna, Ivan, Jenny, Hari, Mariale, Mildred, Claudia, Andrea, Catty, Wellinton, Tello, Tuliana, Macario; creo que ya saben quien es cada uno verdad... todos ustedes forman parte de éste gran grupo de amigos que tengo la fortuna de tener, los quiero mucho y gracias por tantos momentos de alegría, tristezas, enojos, y sobre todo estudio que pasamos juntos.

## INDICE

Contenido	Página
1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes.....	5
4. Justificación.....	45
5. Objetivos.....	46
6. Hipótesis.....	47
7. Materiales y métodos.....	48
8. Resultados.....	50
9. Discusión de resultados.....	59
10. Conclusiones.....	66
11. Recomendaciones.....	68
12. Referencias.....	69
13. Anexos.....	73

## 1. RESUMEN

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública que tiene por objetivo la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos. (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002; Impacto de Implementación, 1996) Por lo que a pesar de que la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) son un tipo de cáncer, en el cual el tratamiento son medicamentos sumamente tóxicos (citostáticos), es de gran importancia evaluar los efectos adversos que éstos medicamentos pueden causar a la población guatemalteca; además de que no se cuenta con un registro de efectos adversos en nuestra población.

Por lo que el objetivo general de ésta investigación fue detectar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda con los esquemas y protocolos de tratamiento a las dosis usualmente utilizadas para tratar estas enfermedades; obteniéndose para la LLA, náuseas (54%), vómitos (42%) y dolor abdominal (33%), éstos presentados en la fase de inducción del protocolo, mientras que en la fase de consolidación se presentó alopecia (38%) y náuseas (33%). Sin embargo los porcentajes son similares para la LMA, en las distintas fases de tratamiento, presentándose náuseas (45%), vómitos (31%) y diarrea (28%) en la fase de inducción, mientras que en la fase de consolidación tanto las náuseas y vómitos con un 37%. Y por consiguiente se clasificó por grado de severidad los efectos adversos según grado I, II, III y IV, aprobados internacionalmente por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC); obteniéndose tanto para la LLA como para la LMA las náuseas (58% LLA), cansancio (21% LLA y 28% LMA) y alopecia (75% LLA y 100% LMA) presentándose con un grado I de severidad, que quiere decir leve, pues no interfiere con las actividades normales. Mientras que la fiebre y escalofríos (21% LLA y 19% LMA) con un grado II de severidad, que quiere decir una reacción moderada, debido a que interfiere con la realización de ciertas

actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo. Y el mayor grado que describieron los pacientes fue la diarrea (17% LLA y 37% LMA), siendo ésta severa, pues limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia. Todas éstas reacciones ya reportadas en la literatura.

La leucemia es una enfermedad que se presenta en niños; sin embargo en los pacientes que se analizaron corresponde a la población adulta; por lo tanto la edad promedio en que se presentaron los casos de LLA fue de 12-18 años (16% femenino y 20% masculino). Mientras que para la LMA, la edad promedio fue de 33-39 años (10% femenino y 20% masculino).

De acuerdo al grado de causalidad de las reacciones adversas, se analizaron todos los medicamentos por separado (doxorubicina, vincristina, citarabina, idarrubicina, ciclofosfamida) según el algoritmo de naranjo. Obteniéndose que la doxorubicina es el posible medicamento que provoca las náuseas y vómitos en la fase de inducción de la LLA, mientras que a la vincristina se le atribuye el dolor abdominal y a la citarabina (utilizada en el tratamiento para LLA y LMA) la cefalea. Todo esto mediante una serie de preguntas de las cuales se obtuvo un puntaje y en base a éste se determinó si era realmente el medicamento el causante de tal efecto presentado. Si La Reacción Adversa al Medicamento (RAM) es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0. Del cual se obtuvo un puntaje entre 5 y 8 para las reacciones presentadas, lo cual quiere decir que es probable que el medicamento sea el causante de tal efecto.

Se llegó a la conclusión que la procedencia geográfica fue mayoritaria para el departamento de Quetzaltenango (20% LLA y 11% LMA) y además se logró tener un registro sobre los efectos adversos que provocan los citostáticos en el tratamiento de LLA y LMA, de acuerdo a las notificaciones en la Boleta Amarilla que fueron reportadas al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt. Estas notificaciones se realizaron a cada paciente, y se reportaron según los requerimientos de la boleta amarilla.

## 2. INTRODUCCIÓN

Se denomina cáncer a un proceso maligno celular caracterizado por la pérdida de los mecanismos de control normales y que tiene como resultado un crecimiento sin regulación, ausencia de diferenciación y con la capacidad de invadir los tejidos locales. El objetivo primario del tratamiento es la destrucción o control del crecimiento de las células cancerosas, reduciendo al mínimo los efectos sobre células normales. Otro objetivo importante del tratamiento es aliviar el dolor y los síntomas asociados con la enfermedad, con la finalidad de mejorar en lo posible la calidad y duración de la vida del paciente. Sin embargo este tipo de tratamiento se lleva a cabo en un prolongado tiempo y por consiguiente se presentan varias reacciones adversas asociadas a los medicamentos administrados, por lo que es de vital importancia llevar un seguimiento farmacoterapéutico de cada paciente, para poder darle una mejor atención y lograr con esto mejorar el estilo de vida del paciente.

Este seguimiento farmacológico se realiza a través de farmacovigilancia, que es la ciencia de recolectar, monitorear, investigar, estimar y evaluar información sobre las reacciones adversas que se presentan por el uso de los medicamentos, productos biológicos o medicina tradicional y herbaria, con el fin de identificar nueva información sobre los riesgos y asumir medidas orientadas a su control y prevención. El objetivo general de la farmacovigilancia es el de contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, a través de la detección precoz de las reacciones adversas a los mismos.

La Farmacovigilancia se lleva a cabo por medio de notificaciones de casos clínicos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, así como la reunión de series de pacientes que presentan una patología y una exposición farmacológica previa común como en éste caso, pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) debido a que de ésta manera suelen ser los medios más rápidos para generar hipótesis de

relaciones causales entre la administración de un fármaco y la aparición de un determinado efecto adverso el cual consiste en cualquier respuesta no deseada.

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 FARMACOVIGILANCIA**

##### **3.1.1 RESEÑA HISTÓRICA:**

La historia de la farmacovigilancia internacional comenzó hace más de treinta años, cuando la vigésima Asamblea Mundial de la Salud acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas de los medicamentos. Esta resolución fue la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002)

En este momento, más de cincuenta países participan en este programa. Los cambios del mundo de hoy reclaman nuestra atención, requieren una reacción adecuada y surgen nuevas preguntas sobre el seguimiento de la eficacia y seguridad de los medicamentos. En 1998 se crea en Guatemala el Programa Nacional de Farmacovigilancia el cual tiene respaldo legal por medio del Acuerdo Gubernativo Número 712-99 en 1999. (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002)

##### **3.1.2 DEFINICIÓN:**

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública que tiene por objetivo la notificación, el registro y la evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos. (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002; Impacto de Implementación, 1996)

Los ensayos clínicos a los que son sometidos los medicamentos antes de su comercialización no pueden detectar aquellas reacciones adversas de rara aparición no aquellas asociados a la administración de los medicamentos durante largo tiempo. Debe considerarse además el carácter restrictivo que normalmente tienen los ensayos clínicos en cuanto

a la selección del paciente lo que hace imposible conocer el efecto de los fármacos sobre poblaciones muy jóvenes o ancianas o con situaciones patológicas que pueden alterar el efecto de dichos fármacos, la insuficiencia renal e insuficiencia hepática, etc. (Impacto de Implementación, 1996)

Por todo ello es imprescindible someter a los medicamentos a una vigilancia después de su comercialización con el fin de delimitar de una forma más precisa la seguridad de su utilización. La OMS creó a nivel internacional, el programa de Farmacovigilancia que fue definido como la "notificación, el registro y la evaluación sistemática de las Reacciones Adversas de los Medicamentos que se surten con o sin receta".

La OMS y los Organismos Sanitarios relacionados con los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan. (Impacto de Implementación, 1996)

La información sobre las Reacciones Adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistémica de diversas fuentes. (Impacto de Implementación, 1996)

El farmacéutico hospitalario en particular debe conocer y dispensar hoy en día medicamentos de complejidad creciente y a él se le pedirá también cada día asesoramiento sobre los aspectos concernientes a la dosificación, vía de administración, farmacocinética, biodisponibilidad y farmacodinamia. (Gaitán, 2002)

### 3.1.2.1 DEFINICIÓN Y ACTIVIDADES QUE ENGLOBA LA FARMACOVIGILANCIA:

La farmacovigilancia es la ciencia y la práctica de la detección, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Notificación, registro y evaluación sistemática de las reacciones adversas a los medicamentos administrados con o sin receta, así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre los medicamentos y las reacciones adversas (Del Valle, 2008).

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:

- A. Detección temprana de las reacciones adversas e internacionales desconocidas hasta ese momento.
- B. Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas.
- C. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- D. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación riesgo beneficio y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos (Del Valle, 2008).

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- A. El uso racional y seguro de los medicamentos
- B. La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- C. La educación y la información a los pacientes. (Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos, 2001; Ruano, 2003)

### **3.1.2.2 LOS PROFESIONALES SANITARIOS Y LA FARMACOVIGILANCIA:**

Los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria son la fuente preferida de información en Farmacovigilancia, por ejemplo: Médicos, Farmacéuticos, Enfermeras Profesionales, Auxiliares y otros profesionales sanitarios. (Velásquez, 2004)

Actualmente, los médicos se encuentran sorprendidos porque el uso de fármacos con mayor poder terapéutico está produciendo una gran variedad de condiciones enfermizas que no se pueden planear, son inesperados y en ocasiones imposibles de evitar diversos autores realizaron un estudio para analizar las causas de admisión de pacientes a los hospitales y los resultados indican que de 1 al 15% en algunos casos y del 10 al 18% en otros, determinan que los pacientes que ingresan a un hospital, lo hacen como resultado de una reacción adversa o la manifestación durante su estancia hospitalaria. (Velásquez, 2004)

### **3.1.2.3 NOTIFICACIÓN ESPONTÁNEA DE RAM:**

Es el método recomendado por la OMS, en su programa internacional con participación de 45 países, que deber ser utilizado por todos los profesionales sanitarios: médicos, farmacéuticos, veterinarios, enfermeros, etc. Se desarrolla en cuatro fases:

1. Recolección de la información enviada por los profesionales sanitarios.
2. Procesamiento de la información en intercambio con los diversos centros de Farmacovigilancia.
3. Evaluación y valoración de la información obtenida.
4. Retroinformación a los notificadores. (Velásquez, 2004)

### 3.1.2.4 BOLETA AMARILLA:

La boleta amarilla de notificación es un instrumento sencillo y fácil de llenar, que le permite al profesional que notifica reportar fallos terapéuticos y reacciones adversas de los medicamentos. La notificación para ser de utilidad debe contener información completa que incluye:

1. Datos del paciente:
  - 1.1 Apellidos, nombres.
  - 1.2 Género.
  - 1.3 Edad.
  - 1.4 Historia clínica.
2. Información sobre los Medicamentos:
  - a. Nombre comercial.
  - b. Dosis diaria y vía de administración.
  - c. Fecha.
  - d. Motivo de prescripción.
3. Reacciones:
  - 3.1 Fecha.
  - 3.2 Desenlace.
4. Datos del notificador:
  - 4.1 Notificador, (o servicio de salud, debido a que es muy importante informarle el seguimiento dado a su notificación) (Programa Nacional de Farmacovigilancia, 2002)

### **3.1.3 PROGRAMA DE DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. MÉTODOS Y RESULTADOS DE LA FASE PILOTO**

En los últimos años se han desarrollado nuevos métodos para la detección de efectos indeseables producidos por medicamentos, especialmente las reacciones adversas agudas graves y las reacciones adversas que aparecen tras la administración prolongada. (Campos, 1997)

El método básico para valorar los efectos de la administración de un medicamento en la especie humana es el ensayo clínico controlado. Las reacciones adversas agudas graves son poco frecuentes y por otro lado, se reconoce cada vez más la importancia de las que aparecen tras exposiciones prolongadas a dichas sustancias. Los programas de detección de reacciones adversas en la monitorización de pacientes hospitalizados intentan analizar el problema mediante la valoración limitada a una población enferma y a una situación en la que se conocen con exactitud los medicamentos administrados, con lo que se obtiene un volumen de datos manejable. (Campos, 1997)

#### **3.1.3.1 DEFINICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:**

Según la OMS es" Todo efecto perjudicial e indeseado que aparece con las dosis utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica". Algunos autores diferencian entre reacciones adversas y efecto secundario de un medicamento. Considerando que un efecto secundario es un efecto generalmente nocivo, pero que en ocasiones puede utilizarse en terapéutica, que se deriva de la acción farmacológica conocida del medicamento y que es previsible, no suele exigir ni interrupción de la administración del medicamento, sino en todo caso solo reducción de la dosis. Los programas de Farmacovigilancia suelen abarcar un concepto amplio englobando ambas definiciones. (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia, 1996)

### **3.1.3.2 MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS:**

Se han establecido métodos de valoración de la apreciación subjetiva al momento de relacionar un fármaco con una reacción adversa en particular mediante la utilización de algoritmos, éstos consisten en una serie de preguntas que deben contestarse de acuerdo a lo obtenido en las hojas de comunicación y recogida de datos de sospecha de aparición de reacción adversa. Para ello es imprescindible que las hojas de recogida de datos se diseñen teniendo en cuenta las preguntas que se formulan en el algoritmo que posteriormente se va a utilizar para la valoración de las reacciones adversas. (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia, 1996)

Son varios algoritmos existentes, entre ellos:

- 3.1.3.2.1 Algoritmo de Naranjo.
- 3.1.3.2.2 Algoritmo de Kramer.
- 3.1.3.2.3 Algoritmo de Karch y Lasagna.
- 3.1.3.2.4 Algoritmo de Venullet.

Todos ellos difieren en algunas características y en complejidad, pero todos están encaminados, como se ha dicho antes, a intentar objetivar al máximo la información obtenida. (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia, 1996)

Según los resultados de la aplicación del algoritmo, las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a su grado de probabilidad en:

1. Definida: Reacciones comúnmente conocidas, con clara relación de asociación temporal, prueba de reexpresión positiva o confirmación del laboratorio.
2. Probable: Reacciones comúnmente conocidas, con clara relación de asociación temporal y mejora tras la suspensión del fármaco.

3. Posible: Reacciones conocidas, la relación temporal es menos clara y existen otras etiologías posibles.
4. Dudosa: Existen otros factores más fuertemente relacionados que el fármaco con la reacción adversa. (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia, 1996)

### **3.1.3.3 UTILIZACIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS EN EL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA DE LA OMS**

El programa de farmacovigilancia de la OMS es coordinado por el Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia a nivel Internacional de UPPSALA (Suecia). Este centro fue fundado en 1978 y cuenta con tres farmacéuticos una secretaria. La base de datos contiene más de 800,000 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos. En la actualidad participan en el programa 26 países. Durante estos nueve años se ha presenciado, en primer lugar, un interés creciente por otros métodos de farmacovigilancia, pero en los últimos años se ha vuelto a despertar el interés por la notificación espontánea como método útil para identificar señales de reacciones adversas nuevas previamente conocidas. Los principales países notificadores son Estados Unidos con unas 30,000 notificaciones al año y el Reino Unido con unas 12000. (Velásquez, 2004)

### **3.1.3.4 FUNCIONES DEL CENTRO COLABORADOR UPPSALA:**

Uno de los principales objetivos del Programa Internacional era detectar rápidamente nuevas reacciones adversas. Generalmente esta actividad se denomina Sistema de alerta precoz. Revisores de los centros nacionales hacen seguimiento de las señales, agrupadas por aparatos y órganos, y las comparan con su propia experiencia y con los datos publicados. Si se encuentran nuevas señales de interés se escribe un pequeño resumen que es enviado a los demás centros nacionales, y si se considera que la reacción tiene interés para la

comunidad médica, se publica una comunicación en una revista médica. (Velásquez, 2004)

La nueva publicación se distribuye a los centros nacionales en documentos trimestrales. Esta información también se incluye en un documento de publicación anual, una especie de lista de teléfonos en el que se presentan tipos y cantidades de asociaciones fármaco-reacción existente en la base de datos. En determinados casos por ejemplo cuando existe un problema con un fármaco en un país, éste puede pedir al centro más información sobre esta reacción, en general, esta actividad se denomina reforzamiento de la señal. Si se observa que se ha registrado el mismo tipo de reacción en otros países, es más probable que la señal constituya realmente una reacción adversa. (Velásquez, 2004)

El centro actúa como archivo de información sobre reacciones adversas para los países participantes y facilita los contactos y el intercambio de informaciones entre estos países. Una manera de hacerlo es mediante la publicación WHO adverse Reaction Newsletter. Que se publica cuatro veces al año. (Velásquez, 2004)

### **3.1.4 ORGANIZACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA:**

La Farmacovigilancia en España se articula en torno a dos instituciones básicas, como son el Sistema Español de Farmacovigilancia (que agrupa los esfuerzos de las Comunidades Autónomas y de la Agencia Española del Medicamento en esta materia) y el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMUH), un órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento. Para tener una idea completa acerca del panorama habría que agregar a estos resortes las variadas proyecciones internacionales que la Farmacovigilancia realiza en España, en especial el ámbito europeo. (Grupo IFAS, 1998)

El Comité de Seguridad de medicamentos de Uso Humano es un órgano colegiado, que asesora a la Agencia Española del Medicamento (AEM) en materia de seguridad de medicamentos. Está formado por 15 vocales: 3 por razón del cargo (Director y Subdirectores Generales de Evaluación y Seguridad de la Agencia Española del Medicamento), 6 nombrados por las administraciones sanitarias de las Comunidades Autónomas y 6 de libre designación. En su seno se evalúan los problemas de seguridad que surgen con los medicamentos comercializados, proponiendo medidas encaminadas a reducir el riesgo detectado. Para cada uno de los temas se designa a un ponente, (experto que puede ser miembro del Comité o ajeno al mismo), quien elabora un informe de evaluación que expone en el seno del Comité para su discusión. Tal como establece el Estatuto de la AEM, cuando el Comité recomienda que se lleve a cabo una modificación sustancial, revocación o suspensión de la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica, es competencia de la Secretaría el informar de oficio al laboratorio farmacéutico interesado sobre su derecho a audiencia ante el Comité. En caso de que el laboratorio farmacéutico desee ejercer este derecho es convocado a la reunión del Comité, en la que debe realizar una exposición oral sobre el asunto objeto de debate. Los acuerdos que se hayan alcanzado en el seno del Comité, una vez adoptados por la dirección de la Agencia Española del Medicamento, se notifican por escrito a los laboratorios farmacéuticos afectados para su ejecución. Además de la evaluación de la relación beneficio riesgo de medicamentos motivada por problemas de seguridad, el Comité tiene otras funciones entre las que pueden citarse proponer estudios e investigaciones en materia de Farmacovigilancia, colaborar en la coordinación, planificación y desarrollo del Sistema Español de Farmacovigilancia y en la evaluación de estudios post-autorización y prestar asesoramiento técnico a los representantes de la AEM que asisten a los grupos de trabajo y reuniones de la Unión Europea sobre asuntos de Farmacovigilancia. (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, 2000)

#### **3.1.4.1 La integración internacional**

España, como miembro de la Unión Europea, debe hacer partícipe a los demás Estados miembros de todos aquellos problemas de seguridad relacionados con medicamentos en los que pueda verse involucrado al menos otro país de la Unión. Existen foros de discusión el ( Pharmacovigilance Working Party), constituido por expertos en alcance comunitario, los procedimientos elaborados para tal finalidad y se viene desarrollando un marco legal cada vez más preciso.

#### **3.1.4.2 Generación de una alerta.**

Alerta o señal se define como “información comunicada de una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta”. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, 2000).

Las señales de alarma surgen de la acumulación, en número mayor al esperado, de notificaciones espontáneas sobre algún medicamento o problema concreto, y también de la aparición de fenómenos nuevos o graves. Para detectar estas circunstancias, la información contenida en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia es evaluada periódicamente por los técnicos del Sistema Español de Farmacovigilancia con el fin de identificar, de forma precoz, posibles problemas de seguridad derivados del uso de los medicamentos (generación de señales de alerta). Dichas señales son discutidas en las reuniones del Comité Técnico de Farmacovigilancia, donde también se debe valorar la pertinencia de proponerlas, como asunto para discusión, en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Cuando un Centro Autonómico de Farmacovigilancia considera que la señal que ha generado constituye un problema inminente de salud pública, debe ponerlo en conocimiento inmediato de todos los Centros Autonómicos y de la Agencia

Española del Medicamento (AEM) a través de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, 2000)

#### **3.1.4.2 ANÁLISIS DE LA CONTRIBUCIÓN DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA A LA FARMACOVIGILANCIA EN ESPAÑA (1989-2001 hasta octubre)**

En el periodo desde 1989 al 2001 (octubre), la contribución de los Servicios de Farmacia al SEFV fue de un total de 4.204 notificaciones de sospechas de RAM, sobre el total de 65.122 notificaciones registradas en el Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) (6,45%). De ellas, 1.535 (37%) fueron evaluadas como "leves", 1.855 (44%) como "moderadas", 721 (17%) como "graves" y 93 (2%) como "mortales". En cuanto al grado de conocimiento en la literatura de la asociación medicamento-reacción, 3.479 (83%) fueron conocidas, de 293 (7%) existían referencias de casos, 428 (10%) eran desconocidas en el momento de la notificación y en 4 la información farmacológica estaba en contra de dicha asociación.

En cuanto a la procedencia de las notificaciones por Comunidades Autónomas destaca el dato que el 62% del total fue notificado por tres Comunidades: Andalucía, Cataluña y Comunidad Autónoma Vasca. El Servicio de Farmacia es muchas veces el inductor de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y en estas ocasiones su papel no está reflejado, puesto que no se puede introducir en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) dos notificadores para una misma notificación. Debería existir un registro en los Servicios de Farmacia para poder contabilizar estas aportaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia. (Gamundi, 2011)

### **3.1.5 FARMACOVIGILANCIA A NIVEL DE LATINOAMÉRICA:**

A lo largo de la historia de la humanidad, se han utilizado diferentes sustancias como principios activos con el fin de mitigar los síntomas y signos de las enfermedades y su empleo se ha asociado a la aparición de efectos no deseados en grupos poblacionales en particular. Entre los efectos más desastrosos está la llamada "Tragedia de la Talidomida", presentada en 1961. Este medicamento se prescribió como hipnótico y antiemético en las mujeres embarazadas y su empleo se asoció con graves deformaciones en manos y brazos en la población Europea y Japonesa expuesta (Aldana, 2006).

A raíz del desastre causado por la Talidomida los gobiernos mundiales adoptaron una nueva actitud en relación con el riesgo del uso de productos farmacológicos y fue así como en la 16ª Asamblea Mundial de la Salud en 1963 se reafirmó la necesidad de socializar rápidamente la información sobre reacciones adversas a fármacos. En 1964 y 1965 se iniciaron programas de Farmacovigilancia en Inglaterra y Suecia, respectivamente. En 1968 fue elaborado el Proyecto Internacional Piloto para Monitorización de Medicamentos bajo la orientación de la Organización Mundial de la Salud, que desde entonces ha recomendado la creación de sistemas nacionales e internacionales de Farmacovigilancia para la identificación de los problemas relacionados con medicamentos y la manera de prevenirlos. Según búsqueda realizada por Medline y documentos OMS, en Latino América la implementación de programas de Farmacovigilancia es relativamente reciente: en Argentina en los años 1970 a 1975 se formularon algunos programas de búsqueda de efectos adversos, pero solo fue a mediados de 1992 cuando se creó la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y se implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, concretado en septiembre de 1993, por Resolución Ministerial No 706, siendo el país del área, que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT y el programa de la provincia Corrientes (Aldana, 2006).

En Venezuela el programa, comenzó a implementarse de una manera incipiente hace 14 años, en México, Chile y Argentina hace 12 años; en Bolivia y Brasil, por intermedio de la respectiva Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; en Costa Rica, con la Dirección de Registros y Controles; en Panamá a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) y los Centros Regionales o Institucionales de Farmacovigilancia (CRFV y CIFV); y en Paraguay.

En Ecuador, Salvador y Guatemala las normas sobre Farmacovigilancia se están estableciendo. En Guatemala se menciona que esta función se encuentra a cargo del Ministerio de Salud, en Honduras está a cargo de la secretaría de Salud y del Colegio Químico Farmacéutico y en Colombia por medio de la división de Regulación y Vigilancia de Medicamentos del INVIMA. También existen normas de Farmacovigilancia en Guyana y Jamaica. En Perú la Farmacovigilancia se realiza con base en la información publicada por la OMS y la FDA. En Uruguay y Venezuela los Ministerios de Salud están refinando normas y programas para tal efecto. En México, Nicaragua y República Dominicana se practica la Farmacovigilancia, si bien en los documentos consultados no se especifica su contenido. No se encontró, en las fuentes consultadas, las disposiciones de Farmacovigilancia de Bahamas, Barbados ni Belice. Existe la obligación de comunicar los efectos adversos a medicamentos en Argentina, Bolivia. (Aldana, 2006).

La evolución de los programas de farmacovigilancia es variada. Cuba cuenta con los mayores y más contundentes avances. La red cubana de farmacovigilancia se soporta en profesionales especializados en farmacoepidemiología, quienes reciben, analizan y filtran los reportes realizados por los reportantes primarios y los envían a la unidad provincial, donde son consolidados y enviados al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF). Dicho centro realiza la retroalimentación con el centro de Uppsala desde 1994 y orienta las actividades en la materia.

Cuba es el país de la región con el mayor número de notificaciones (16500/año) y el único que hace parte de la lista de 20 países con la mayor tasa de reportes por millón de habitantes, establecida por Vigibase (Uppsala Reports 3, 2006)

Otro país destacado por sus avances es Brasil, vinculado como el país número 62 al programa de monitorización de Uppsala en el año 2001. A la fecha cuenta con nueve centros regionales y mas de 29000 reportes, de los cuales el 27.2% son reacciones graves. Desde sus inicios, el ANVISA ha expedido cerca de 50 alertas nacionales y traducido 290 alertas internacionales. Para el fortalecimiento del reporte se ha puesto en marcha un programa de farmacias notificadoras y uno de hospitales centinelas con la vinculación de 104 hospitales y 1655 farmacias, respectivamente. La evolución del programa Brasileño ha permitido la realización de 8 investigaciones epidemiológicas formales. Para el desarrollo de capacidades y divulgación de información, la entidad ha traducido al portugués los principales documentos de la OMS sobre el tema.

De otro lado Uruguay con un incipiente desarrollo en el tema, ha realizado esfuerzos por establecer una regulación que motive y garantice al Ministerio de Salud impulsar la farmacovigilancia en su territorio en el marco de la política farmacéutica nacional. El centro de farmacovigilancia es operado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Uruguay, el cual se inscribe en las actividades del centro de información de medicamentos. El centro desde 1997, ha recibido más de 1000 notificaciones, la mayoría de la ciudad de Montevideo. El 16.7% de los reportes se refieren a reacciones graves.

Finalmente, destacar que la contribución de América Latina a la farmacovigilancia ha sido documentada recientemente (González, 2006) En la publicación se referenciaron los artículos publicados por investigadores de la región. Se hallaron 195 artículos de 13 diferentes países, 51 relacionados con las actividades de los centros de farmacovigilancia, 89 estudios farmacoepidemiológicos de reacciones adversas y 55 sobre asuntos teóricos,

conceptuales o de capacitación en farmacovigilancia, la mayoría. El incremento en la publicación fue exponencial desde la década de los ochenta, coincidiendo con la dinámica descrita anteriormente. Cinco países (Argentina, Brasil, Chile, Venezuela y Costa Rica) publicaron artículos de los centros de farmacovigilancia, mientras que no se encontraron estudios de República Dominicana, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Paraguay o Uruguay. Por lo menos tres artículos colombianos fueron hallados. El estudio concluye que a pesar de los pocos recursos de estos países el aporte es destacado, aunque considera necesario un incremento en la realización de estudios de farmacovigilancia usando los modelos y herramientas metodológicas sólidas de la farmacoepidemiología.

México inició el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en 1989, con la notificación voluntaria de los laboratorios productores y la implementación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (FV) por la Secretaría de Salud (SSA) a través de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. De la misma manera, se establecieron los aspectos relacionados con la implementación de Centros Institucionales y Estatales. El Centro Coordinador se encontraba ubicado en la subdirección de la Farmacopea (Autores Varios, 1995).

En relación a la Ley, en 1997 se reforma la Ley General de Salud: Capítulo IV, artículo 58 fracción V bis, relacionado con la notificación de RAM. En 1998 se reforma el Reglamento de Insumos para la Salud, Título segundo, Capítulo I, sección quinta, artículo 38. Mientras que la Norma Oficial Mexicana entró en vigor el 16 de noviembre del 2004, en la cual se establece la instalación y operación de la FV (NOM 220-SSA1- 2002). Actualmente, en México el número de RAM reportadas es bajo: entre 1990 y 1997 era menos de 100, en 1999 aproximadamente 500, en el 2000 fueron 800, en el 2002 cerca de 2200 y para el 2004 se reportaron 5200 aproximadamente (Programa Nacional de FV, 2005). La meta actual es alcanzar un número de reportes de RAM semejantes a los estándares internacionales en un lapso de 5 años a partir del 2005.

### **3.1.6 FARMACOVIGILANCIA A NIVEL DE CENTRO AMÉRICA Y REPÚBLICA DOMINICANA:**

Las Autoridades Sanitarias de los países de Centroamérica y República Dominicana, conscientes que los medicamentos deben ser tratados como un bien público y que debe garantizarse la seguridad, calidad y eficacia de los mismos, se encuentra realizando esfuerzos para desarrollar los componentes de la Política Subregional de Medicamentos, la cual fue aprobada en la XXIII Reunión del Sector salud de Centroamérica y República Dominicana (RESSCAD).

El quinto componente de la Política Subregional de Medicamentos, hace referencia al Uso Racional de Medicamentos, teniendo dentro de una de sus líneas estratégicas la Farmacovigilancia.

La Comisión Técnica Subregional de Medicamentos estableció dentro de su plan de trabajo, elaborar un Programa de Farmacovigilancia armonizado de acuerdo a los lineamientos de la OMS, el cual debe contener los componentes que fortalezcan y desarrollen la vigilancia de la seguridad de los medicamentos que se comercializan en la subregión.

Para elaborar el Programa Subregional, se realizó un diagnóstico situacional de los Programas de Farmacovigilancia en los países de la subregión, utilizando como instrumento de captación de información, una encuesta semiestructurada, a la cual respondieron los funcionarios de los ministerios de salud y de la seguridad social de los países. La encuesta permitió conocer que siete países, cuentan con un Programa de Farmacovigilancia, a excepción de Belice (Gaitán,. Cerna, 2010)

### 3.1.7 FARMACOVIGILANCIA EN GUATEMALA:

En el año de 1986 se estableció un programa de Farmacovigilancia terapéutica computarizada en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, con apoyo técnico y financiero de OPS/OMS y AID. Este programa aborda principalmente el aspecto de calidad de la Terapia Medicamentosa. El comité de terapéutica central estableció que podía ser conformado de forma multidisciplinaria y con carácter permanente. Más dicho comité sólo estaba formado por médicos y un farmacéutico.

Otro antecedente es el trabajo que se realizó en la Farmacia del Sanatorio Nuestra Señora del Pilar, el cual se titula: Riesgos y Beneficios de Interacciones Medicamentosas de Significancia Clínica; En esta investigación, la metodología consiste en recibir las solicitudes de medicamentos; se evalúa si son de riesgo o no para el paciente y si tiene significancia clínica. Si la reacción medicamentosa no puede ser controlada, se redacta una nota de alerta al médico tratante o jefe de enfermería y se evalúa la respuesta. (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia 2ª parte, 1996)

Se estableció de acuerdo a las órdenes atendidas, que las categorías farmacológicas de medicamentos que generan con mayor frecuencia interacciones son los siguientes: Diuréticos, Cardiotónicos, Antiácidos, Antibióticos, Inhibidores de Receptores H<sub>2</sub>, Hipoglucemiantes, Tranquilizantes y Analgésicos. (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia 2ª parte, 1996)

A nivel del Hospital Roosevelt, en el estudio de Farmacovigilancia realizado en mayo de 1996 por los estudiantes del Subprograma de EDC Hospitalario en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los Servicios de Medicina B y D primera parte se concluyó que:

- 1) El grupo de médicos estableció la importancia de implementar un programa de Farmacovigilancia a nivel hospitalario.
- 2) La combinación de varios fármacos para el tratamiento de afecciones es beneficiosa para el paciente siempre y cuando se tomen las precauciones necesarias para evitar cualquier interacción medicamentosa.
- 3) El notificar RAM e interacciones al cuerpo médico es importante para que se tome en cuenta en la terapia medicamentosa y lograr así efectividad en los tratamientos. (Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia 1ª parte, 1996)

El Hospital Roosevelt para el año 2008 cuenta:

1. Con 791 camas.
2. Atendió 241,227 consultas a nivel de la Consulta Externa.
3. Atendió 42,963 Emergencias a nivel de la Emergencia de Adultos y de Pediatría.

De conformidad al acuerdo gubernativo número 712-99, se crea el Programa Nacional de Farmacovigilancia en el año 1999. La definición de Farmacovigilancia contenida en el acuerdo 712-99, incluye actividades relacionadas no sólo con la seguridad de medicamentos, sino también a eficacia y efectividad clínicas, calidad, conveniencia, uso racional y criterios éticos de promoción (Acuerdo Gubernativo, 712-99).

De acuerdo a la investigación realizada sobre los estudios relacionados con el tema en discusión, se presentan varias tesis con valiosa información para la realización del tema en estudio:

Salazar R. E. L. en el 2003, elaboró una Guía informática sobre el conocimiento del cáncer y de los medicamentos oncológicos dirigido a los pacientes de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. En éste estudio se 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 cáncer y administración de los mismos.

Velásquez L. N. en el 2004, realizó la Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Medicina interna del Hospital Nacional Juan de Dios Rodas de Sololá. Con el cual se obtuvieron las patologías de mayor frecuencia, medicamentos mayormente automedicados, y la reacción adversa de los mismos.

Del Valle M. B. M. en el 2008, realizó Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo 2004-2007). Según el estudio, se encontró en su mayoría reacciones de grado II, obteniéndose un 73.6% con Nifurtimox y un 71.4% con Benznidazol, indicando que los pacientes pueden tolerar el medicamento bajo una supervisión médica directa durante su terapia.

### **3.2 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA):**

La leucemia mieloide aguda, que también se conoce como leucemia aguda no linfocítica, es una neoplasia de células mieloides que se produce por transformación y proliferación clonal de progenitores inmaduros que desplazan e inhiben el crecimiento de la hematopoyesis normal. Esta patología relativamente rara, se presenta en alrededor de 2.5 pacientes, por 100.000 habitantes por año en Estados Unidos. La LMA afecta a personas mayores, con una edad media de diagnóstico de 65 años. El origen de la LMA es en parte desconocido, pero hay factores identificados como predisponentes. Estos factores son haber estado expuesto de forma accidental a radiaciones, los supervivientes de bombas atómicas, la exposición a benceno o derivados, los fumadores de cigarrillos, algunas etiologías víricas, la herencia y algunos fármacos (fenilbutazona, cloranfenicol, hidroxurea, etopósido y agentes alquilantes) se han asociado a leucemogénesis. (Lowenberg, 1999)

#### **3.2.1 Patofisiología:**

La patofisiología de la LMA es por transformación de una célula hematopoyética mieloide en maligna y la consiguiente expansión clonal de células con supresión de la hematopoyesis normal. La investigación de anomalías en los cromosomas clónicos ha ayudado a entender las bases genéticas de la leucemia. En un 65% de las leucemias agudas (LA) se han identificado inversiones o translocaciones cromosómicas adquiridas. Estas reorganizaciones estructurales afectan la expresión genética y alteran el funcionamiento normal de la proliferación celular, diferenciación y supervivencia. (Lowenberg, 1999)

##### **3.2.1.1 Características clínicas y pronóstico**

La LMA se manifiesta con signos y síntomas relacionados con la ineficacia de la hematopoyesis (infección, hemorragia y alteración de la capacidad del transporte de oxígeno). Los signos y síntomas corrientes en las LA (ya sea mieloblástica o linfoblástica) son dolor óseo, cansancio, fatiga, acortamiento de la respiración, mialgias y sangrado de encías. En la LMA los datos de laboratorio

incluyen un hemograma completo que presenta anemia, trombocitopenia, leucocitosis o neutropenia. Una coagulopatía parecida a la intravascular diseminada, que se manifiesta con bajo fibrinógeno y elevación del tiempo de tromboplastina parcial activado. En el examen de sangre periférica se observan mieloblastos con bastones de Auer, que son piezas alargadas de cromatina. El diagnóstico de la LMA comprende una valoración del estado físico, los datos del hemograma, el aspirado de la médula ósea y la biopsia. El examen de la morfología de la médula nos permite calcular el porcentaje de blastos en el espacio medular y datos morfológicos que distinguen entre los blastos linfoides y mieloides. Se hacen tinciones específicas, inmunofenotipos y análisis citogenéticos para confirmar el diagnóstico.

El análisis citogenético nos permite examinar los cromosomas de las células leucémicas para las anomalías genéticas. Las lesiones genéticas responsables de la forma de crecimiento aberrante del clon leucémico incluyen pérdidas o ganancias cromosómicas, dando lugar a un hiperdiploide o hipodiploide; las translocaciones cromosómicas que llevan a la formación de genes de fusión transformados o disregulación de la expresión genética; y a la inactivación de la función del gen supresor de tumores. (Lowenberg, 1999)

### **3.2.1.2 Tratamiento de la LMA:**

El tratamiento estándar para la LMA es la poliquimioterapia inmediatamente después del diagnóstico. El tratamiento se divide en dos fases: inducción a la remisión, seguido por el de post-remisión (consolidación). El objetivo del tratamiento es erradicar el clon leucémico y así alcanzar la RC, que se manifiesta por el recuento normal de sangre periférica y por la celularidad normal de la médula ósea, con menos de un 5% de mieloblastos. Esto no demuestra que haya leucemia en sangre y el estadio de remisión debe mantenerse durante 4 semanas. La remisión con quimioterapia de inducción, en las LMA, es del 60-70%. A pesar del estado de remisión aparente, pueden encontrarse células leucémicas indetectables, que forman lo que se denomina

enfermedad residual mínima, que necesitará ciclos posteriores de consolidación para alcanzar la curación. (Evans, 1988)

#### **3.2.1.2.1 Tratamiento de inducción:**

La citarabina (arabinosido de citosina: Ara-C) es el principal citostático utilizado en la quimioterapia de inducción a la remisión. Las dosis de citarabina son de 100-200 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa y en infusión continua durante 7 días. A ésta se añade una antraciclina: la daunorubicina a dosis de 30-60 mg/m<sup>2</sup> o la idarubicina (Lowenberg, 1999) 12 mg/m<sup>2</sup>, por vía intravenosa los primeros 3 días, siguiendo el acrónimo 7+3. La antraciclina óptima aún no se sabe cuál es, ya que estudios randomizados que comparaban daunorubicina e idarubicina sugieren que esta última es más eficaz en pacientes jóvenes; pero que la duración de la aplasia de la idarubicina, es más prolongada que con daunorubicina (Lowenberg, 1999). También se ha utilizado el mitoxantrone, una antracenediona, pero aún no hay estudios que definan su papel real. La adicción a la citarabina de otros citostáticos como la 6-tioguanina, etopósido y mitoxantrone no mejora la supervivencia si se compara con el 7+3. (Evans, 1988)

#### **3.2.1.2.2 Tratamiento post-remisión:**

El tratamiento de inducción no produce la muerte celular total, no consiguiéndose la curación, por este motivo se han desarrollado varias estrategias para intensificar la quimioterapia y así eliminar las células leucémicas que sobreviven a la inducción. De forma similar a la inducción, la citarabina es el principal citostático de la terapia post-remisión de la LMA, si comparamos con la inducción que utiliza dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>, en el tratamiento post-remisión se administran dosis del orden de 2-3 g/m<sup>2</sup>, en combinación con una antraciclina o etopósido durante dos ciclos sucesivos para alcanzar la erradicación de la patología residual mínima y alcanzar la curación. Esta hipótesis fue valorada por un estudio del grupo cooperativo CALGB (Cancer and Leukemia Group B), que mostró una supervivencia libre de enfermedad (Buenas prácticas de

Farmacovigilancia, 2000) de un 40% de pacientes, durante 4 años, comparado con el 20% usando dosis más bajas de citarabina. (Fenaux, 1997)

### **3.2.1.2.3 Tratamiento de la recaída de la LMA:**

Los pacientes con LMA que recaen, tienen un pronóstico pobre. La reinducción con citarabina y otros citostáticos a dosis convencionales no producen la curación. El alo y auto TMO son los estándares del tratamiento y han demostrado largos periodos de supervivencia sin enfermedad, en alrededor de un 30-40% de pacientes. Se están investigando nuevas estrategias como utilizar fármacos nuevos que actúan inhibiendo la resistencia a multifármacos (MDR) expresados en las células leucémicas. Los genes MDR-1 producen una proteína transmembrana (P-glucoproteína), que disminuye las concentraciones intracelulares de algunos de los fármacos quimioterápicos, tales como el etopósido, antraciclina y taxanos. Fármacos como la ciclosporina, quinina y verapamil inhiben la actividad de la P-glucoproteína. Más de un 70% de pacientes que recaen o presentan enfermedad refractaria tienen blastos leucémicos con el fenotipo MDR. El grupo Southwest Oncology Group (SWOG) presentó un estudio de evaluación en que el hecho de añadir ciclosporina a un tratamiento de reinducción para recaídas de LMA producía una supervivencia de dos años, en el brazo de ciclosporina, a pesar de que no haber diferencia en la RC. En estos momentos hay varios fármacos que son inhibidores de la MDR y que están en estudio para ver si mejoran la eficacia de la quimioterapia en la LA. (Evans, 1988)

Los pacientes con edad inferior a los 40 años tuvieron una supervivencia sin enfermedad mayor y experimentaron menor toxicidad. Las dosis altas de citarabina, se asocian con toxicidad mayor respecto a las dosis bajas de inducción. Esta toxicidad incluye efectos cerebelosos, conjuntivitis química, náuseas y vómitos, diarrea, descamación palmar y alteración hepática. Si la

toxicidad cerebelosa es irreversible se ha de suspender el fármaco. La toxicidad es más frecuente en personas mayores. La citarabina a dosis altas se acompaña de un aumento de la neurotoxicidad cuando se administra con anfotericina- B u otros fármacos que alteran la función renal, a pesar de ajustar las dosis. La conjuntivitis puede prevenirse con la administración de colirio de dexametasona en cada ojo cada 6-8 horas. Si hay alteración hepática ajustaremos la dosis de citarabina.

#### **3.2.1.2.4 Tratamiento de soporte:**

La importante toxicidad de la poliquimioterapia necesita de una aproximación multifactorial a la hora de aplicar medidas de soporte. Las medidas para evitar el riesgo de aplasia incluyen la transfusión de concentrados de hematíes y plaquetas para evitar el sangrado y la hipoxia. La clínica marca una cifra de hemoglobina inferior a 8 g/dl y plaquetas inferiores a 10000/mm<sup>3</sup> para transfundir concentrados de hematíes y plaquetas. La eritropoyetina-alfa no se utiliza, ya que en estos pacientes es urgente la transfusión. Para mujeres en edad fértil, la supresión de la menstruación está indicada por el riesgo de trombocitopenia, esto se obvia con la administración diaria de anticonceptivos orales o estrógenos conjugados por vía intravenosa. La práctica habitual es monitorizar el tiempo de protrombina (PT) periódicamente (por ejemplo: cada semana), para valorar el efecto potencial de una hipoprotrombinemia. Estos pacientes reciben tratamientos con antibióticos que alteran la flora gastrointestinal y esto altera la absorción de la fitomenadiona (Hughes, 1999) (vitamina K). La administración de fitomenadiona exógena, evita la vía intramuscular, que puede causar sangrado y corrige rápidamente un elevación del PT debido a la deficiencia de vitamina K.

En el paciente neutropénico con fiebre, se utilizan antibióticos de amplio espectro, cubriendo especialmente a los microorganismos gram negativos, como la *Pseudomona aeruginosa*. Si la fiebre persiste, a pesar de los antibióticos, se requiere la utilización empírica de antifúngicos, generalmente anfotericina-B. Factores como la resistencia de los gérmenes, presente en los centros hospitalarios y los costes de adquisición, dictan la elección de los antibióticos que se usan como tratamiento empírico. La quimioterapia que se utiliza para la inducción y el tratamiento post-remisión puede variar de ser moderada a altamente emetógena; por este motivo los pacientes deben recibir profilaxis con antagonistas de los 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrón, granisetron) u otros antieméticos que precisen para evitar las náuseas y los vómitos. La dexametasona, un antiemético eficaz, se utiliza con precaución en pacientes con periodos prolongados de aplasia, para evitar enmascarar la fiebre que se presenta durante el periodo de neutropenia y para no producir un riesgo añadido de infección fúngica.

Una complicación durante la quimioterapia inicial en los pacientes a los que se les acaba de diagnosticar una leucemia aguda es el síndrome de lisis tumoral, que se presenta en pacientes con cifras altas de leucocitos. Este síndrome es una urgencia oncológica y requiere una intervención rápida y adecuada. La muerte rápida de las células leucémicas inducida por la quimioterapia da lugar a la liberación del contenido intracelular en la circulación sistémica, aumentando de forma importante el ácido úrico, potasio y fosfato. El ácido úrico se deposita en las articulaciones dando lugar a artritis gotosa o bien se deposita en el parénquima renal produciendo fallo renal. El riesgo más grave es que se produzca el síndrome de lisis tumoral en las primeras 48 horas de haber iniciado la quimioterapia. Durante las 24 horas de la primera dosis de quimioterapia es fundamental una buena hidratación para mantener la producción de orina por encima de 150 ml/h, otro factor a tener en cuenta es la alcalinización de la orina con bicarbonato para favorecer la eliminación de fármacos y la administración de alopurinol (300-900 mg/día).

El aumento rápido del potasio sérico puede inducir disritmias y el aumento del fosfato que se une al calcio produciendo un precipitado de fosfato cálcico en los riñones y causando fallo renal. La administración de poliestireno sulfonato cálcico que se une al potasio o la administración de 1 g de gluconato cálcico, 10 unidades de insulina rápida y una ampolla de glucosa al 50% (25 g de glucosa en 50 ml) para reintroducir el potasio intracelularmente, se administran si se producen cambios en el electrocardiograma (ECG).

El calcio o el aluminio, por vía oral, se unen al exceso de fósforo, dando lugar a una hiperfosfatemia que es de corta duración en ausencia de fallo renal. Los pacientes con LPA y en menor grado otros subtipos de LMA, presentan un riesgo elevado de presentar episodios de sangrado debidos a la coagulopatía DIC. La patofisiología de este síndrome se produce por la liberación de factores procoagulantes, como el tromboxano que se libera de los gránulos de los promielocitos, esto se acompaña de trombocitopenia. La monitorización de este síndrome incluye valores de tiempo de protrombina (TP), INK, tiempo de trombolastina parcial activado (aPTT), fibrinógeno y productos derivados de la fibrina. La mayoría de centros evitan la utilización de heparina y en cambio confían en la utilización de plaquetas, crioprecipitados y plasma fresco. Cuando se inicia el tratamiento contra los promieloblastos el síndrome empieza a solucionarse. (Mayer, 1994)

La introducción de la utilización clínica de los factores de crecimiento mieloides (CSFs) ha dado lugar a la investigación de su uso en la LMA tanto como tratamiento de soporte como para potenciar los efectos de la quimioterapia. La administración de los factores de crecimiento antes de la quimioterapia para estimular el reclutamiento de blastos leucémicos de la fase G0 y G1 de los ciclos celulares en la fase S. El aumento del número de células en fase S podría optimizar teóricamente la incorporación intracelular del ara-CTP dentro de los blastos leucémicos, resultando en un incremento de la citotoxicidad. Otros beneficios de esta aproximación incluyen el promover la apoptosis inducida por

quimioterapia, un aumento de la expresión de la Topoisomerasa II y la infra regulación del gen MDR-1. Varios grupos cooperativos han llevado a cabo estudios randomizados para valorar el beneficio del filgrastín en el acortamiento de la duración de la neutropenia, durante el tratamiento de inducción de la LMA. (Mayer, 1994)

### **3.3 LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA):**

La LLA es una proliferación neoplásica clónica de células linfoides inmaduras del sistema hematopoyético. La incidencia de la LLA es de 1,3 casos por 100.000 habitantes y año, o de alrededor de 4.000 pacientes por año en USA. Es una enfermedad básicamente infantil, con una edad media de diagnóstico de 10 años; la LLA puede presentarse a cualquier edad en los adultos y tiene un pequeño aumento de incidencia en personas de más de 70 años. (Pui, 1998)

#### **3.3.1 Características clínicas y pronóstico:**

La presentación clínica de la LLA es similar a la LMA, pero la infiltración en diferentes tejidos, la invasión del sistema nervioso central (SNC), masa mediastínica o líquido pleural, y la implicación testicular son características de la LLA. De forma similar a los linfomas, la LLA puede presentarse en el momento del diagnóstico con esplenomegalia y linfadenopatía en la mitad de los pacientes. El diagnóstico de LLA requiere una valoración similar a la de la LMA respecto al examen físico, pruebas de laboratorio, aspirado medular y biopsia. En la LLA el inmunofenotipo es el principal medio de diagnóstico debido a la falta de distinción citoquímica y morfológica. En la LLA de células pre-B, el subtipo más frecuente, con un 70% de pacientes. El nombre de pre-B se refiere al hecho que el clon de células leucémicas está destinado al linaje de células B, como se pone de manifiesto por los marcadores tempranos, CD10 (el antígeno común de la LLA: CALLA) y el CD19, y reagrupaciones genéticas de inmunoglobulinas de superficie. La LLA de células -T es el segundo subtipo de LLA. Esta patología no se distingue del linfoma linfoblástico, un linfoma no Hodgkin (LNH) de grado alto. Los pacientes con menos del 30% de médula ósea se clasifican como estadio IV del linfoma linfoblástico. Inversamente, una implicación medular de más del 30% le confiere la

designación de LLA de células T. El último subtipo de LLA es el de célula B madura que representa un 5% de las LLA del adulto. Esta enfermedad se clasifica como linfoma de Burkitt, en ausencia de implicación medular, mientras cualquier implicación de médula le confiere la designación de LLA de células B maduras. (Pui, 1998)

Las características morfológicas e inmunofenotípicas se utilizan para clasificar a los pacientes con LLA. La FAB las clasifica en tres subtipos: L1, L2 y L3. El subtipo L1 está formado por linfoblastos pequeños y uniformes y es el más corriente en niños, si bien un 25-30% de casos de adultos son clasificados como L1. El subtipo L2 consta de grandes linfoblastos pleomórfos, es el más corriente en adultos e implica a un 70% de casos. El subtipo L3, cuya estructura es similar al linfoma de Burkitt, es la LLA de células B cuyos blastos expresan inmunoglobulinas de superficie. El pronóstico de las LLA es diferente según nos refiramos a niños o adultos. La quimioterapia actual proporciona una curación de casi el 80% de niños, mientras que los adultos se curan en un 25%. El análisis citogenético de los blastos linfoides da anomalías en un 60-75% de pacientes con LLA. Estas alteraciones cromosómicas se utilizan para investigar la patogénesis de la enfermedad y dar información respecto al pronóstico. En adultos, la diferencia en supervivencia resulta de la presencia de citogenética de riesgo bajo. Las anomalías citogenéticas asociadas con un pobre pronóstico incluyen LA con T(9;22) (cromosoma Filadelfia), hecho que se observa en un 30% de pacientes L2, t(4;11) y (8;14) diagnosticado como L3. Otros indicadores de pobre pronóstico para la LLA incluyen un recuento de leucocitos superior a 30.000/mm<sup>3</sup> en el momento del diagnóstico, edad superior a 35 años, inmunofenotipo de células B maduras y un largo periodo de tiempo para alcanzar a remisión completa. (Pui, 1998)

### **3.3.2 Tratamiento de la LLA:**

El tratamiento de la LLA se divide en cuatro fases: inducción, intensificación (consolidación), mantenimiento profilaxis del SNC. Como en la LMA, el objetivo del tratamiento e inducción es erradicar el clon leucémico y alcanzar a RC, mientras se restaura la hematopoyesis normal. a remisión se alcanza en el 98% de

niños y en el 90% de adultos. Pero en el caso de los adultos hay un riesgo importante de recaída, después de los siguientes ciclos de quimioterapia. El riesgo de recaída tiene en cuenta factores de pobre pronóstico como edad, presencia del cromosoma Filadelfia, alto recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico, inmunofenotipo e células leucémicas, tiempo para llegar a la RC, también se tendrán en cuenta estos factores para determinar el tratamiento post-remisión.

### **3.3.2.1 Tratamiento de inducción:**

El tratamiento de inducción de la LLA en adultos y niños, utiliza la vincristina más los corticoides. Esta combinación produce la RC en la mitad de los pacientes. Para aumentar la tasa de RC se han adicionado fármacos como la ciclofosfamida, antraciclinas y la L-asparaginasa. Estudios no randomizados han demostrado la superioridad de 4 versus 5 fármacos combinados que contienen vincristina y un corticoide en el tratamiento de inducción. La toxicidad más habitual con el tratamiento de inducción son la neuropatía y estreñimiento debidas a la vincristina; la hiperglicemia e hiperexcitabilidad causadas por los corticoides; la extravasación y náuseas/ vómitos debidos a las antraciclinas; la cistitis hemorrágica y náuseas/vómitos debidos a la ciclofosfamida; la DIC y pancreatitis debidos a la L-asparaginasa. La monitorización de la lipasa, amilasa, fibrinógeno, PT, y el aPTT son los que garantizan la duración del tratamiento con L-asparaginasa. La L-asparaginasa puede dar lugar a reacciones anafilácticas, por lo que antes de iniciarla administraremos una dosis test al paciente por vía intradérmica. Para casos de intolerancia importante, se puede cambiar de L-asparaginasa, derivada de *Escherichia coli* (*E. coli*), a pegasparaginasa que es un conjugado de polietilenglicol y asparaginasa y tiene menos potencial inmunogénico. La asparaginasa, derivada de la *Erwinia carotovora*, puede utilizarse en pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas debidas a la L-asparaginasa de *E. coli*. (Scheinberg, 2000)

Los pacientes que reciben tratamiento con corticoides durante largo tiempo, se aconseja que reciban profilaxis para la prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con cotrimoxazol, dapsona o pentamidina dependiendo de las alergias de los pacientes y del protocolo del centro. Los suplementos con calcio deben tenerse en cuenta para prevenir la necrosis aséptica inducida por corticoides. (Scheinberg, 2000)

### **3.3.2.2 Tratamiento de intensificación:**

La fase de intensificación de la quimioterapia de la LLA es esencial para exponer a las células leucémicas que quedan, a dosis altas de citostáticos con varios mecanismos de acción antineoplásica, para superar la resistencia a los fármacos que está presente en un 10-25% de pacientes tratados con vincristina y prednisona. La utilización de dosis altas de citarabina o metotrexato (Evans, 1988) se combina con antimetabolitos como la 6-mercaptopurina o 6-tioguanina, L-asparaginasa, ciclofosfamida o antraciclinas. La dosis de metotrexato es del orden de 1 a 5 g/m<sup>2</sup> y requiere rescate con ácido fólico, para evitar la toxicidad que suele ser fatal. La retención de fluidos (ascitis, líquido pleural, edema) enlentece el aclaramiento de metotrexato del compartimento central, debido a su distribución al agua corporal extracelular. La alteración renal produce una alta exposición al metotrexato, dando toxicidades como citopenias o mucositis importantes. La monitorización seriada de los niveles de metotrexato y la administración de ácido fólico están justificadas. Las dosis altas de citarabina necesitan un control especial como ya se observaba en la LMA. (Scheinberg, 2000)

### **3.3.2.3 Tratamiento de mantenimiento:**

El tratamiento de la LLA es único por su prolongada administración de dosis bajas de quimioterapia para optimizar la oportunidad de curación. Mientras la patofisiología que requiere tratamiento de mantenimiento es desconocida, la

corriente racional es que la constante exposición a los agentes quimioterápicos de las células leucémicas sinergizará con el sistema inmune del huésped para inducir apoptosis. El tratamiento de mantenimiento durante periodos de más de 2 años con mercaptopurina diaria y metotrexato semanal es estándar. Se aconseja la monitorización de metotrexato para evitar la toxicidad hepática que produce.

Algunos pacientes tienen una deficiencia de la enzima tiopurina s-metiltransferasa, que es el responsable de catalizar la inactivación de la mercaptopurina. En niños con una deficiencia de esta enzima, la dosis estándar de mercaptopurina causa una toxicidad hematológica mayor, que puede ser mortal. La identificación prospectiva de estos niños permitirá reducir la dosis y evitar la toxicidad. Si bien en niños es importante seguir con el tratamiento de mantenimiento, la eficacia del mismo es menos clara en adultos. Las poblaciones adultas difícilmente se beneficiarán del tratamiento de mantenimiento, incluyendo pacientes con LLA de células-B maduras y pacientes con el cromosoma Filadelfia. (Pérez, 2008)

### **3.4 NOCIONES SOBRE EL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO:**

Se denomina cáncer a un proceso maligno celular caracterizado por la pérdida de los mecanismos de control normales y que tiene como resultado un crecimiento sin regulación, ausencia de diferenciación y con la capacidad de invadir los tejidos locales (Berkow, 1994). Es un grupo de más de 300 tipos diferentes de enfermedades caracterizadas por crecimiento celular anormal o por formación de tumores. Además de producir daño al tejido en el sitio de origen, el cáncer puede extenderse a distintas partes del cuerpo formando metástasis (Hunt, 1990).

Los cánceres o neoplasias se dividen en benignos y malignos. La neoplasia benigna es aquella que generalmente tiene un buen pronóstico, con grandes posibilidades de curación a través de un procedimiento quirúrgico sencillo, y no

constituye peligro para la vida del paciente (Farmacia Hospitalaria, 1992). Los cánceres malignos tienen peor pronóstico, requieren procedimientos terapéuticos más complejos y agresivos y pueden causar la muerte del individuo. La diferenciación entre ambos procesos se realiza en base a criterios histológicos y biológicos. Estas diferencias no son absolutas, lo que marca la línea entre ambos tipos es la capacidad de invasión de los tejidos circundantes al tumor y la posibilidad de producir metástasis (Farmacia Hospitalaria, 1992).

Existe una gran variedad de cánceres con comportamiento biológico, pronóstico y tratamiento diferentes (Farmacia Hospitalaria, 1992). El nombre de los cánceres deriva, en general, de las células o tejidos donde se originan. Los cánceres que nacen en el tejido mesenquimatoso se denominan genéricamente sarcomas, y los originados en las células epiteliales, carcinomas. Dentro de estos últimos se distinguen los adenocarcinomas, cuyas células presentan un patrón de crecimiento glandular, y los carcinomas epidermoides o escamosos que contienen células escamosas. Para definir el diagnóstico se agrega el nombre del órgano donde se ha originado el proceso, por ejemplo: adenocarcinoma de mama, carcinoma epidermoide de esófago, etc (Farmacia Hospitalaria, 1992).

La diseminación de los cánceres se produce, en general, por tres vías: por contigüidad a tejidos circundantes, por vía linfática a los ganglios linfáticos y por vía hematogena a otros órganos a distancia. Estas tres vías de diseminación forman la base para el sistema de clasificación del cáncer en estadios conocido por las siglas T N M. La letra T describe el tamaño del tumor primario, N (del inglés Node) la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y la M para la existencia de metástasis distantes. Estos símbolos se cuantifican para el tumor primario, de menor a mayor tamaño tumoral, como T1, T2, T3 y T4; para la afectación ganglionar creciente como N0, N1, N2 y N3 y para la ausencia o presencia de metástasis como M0 y M1. Basados en estos datos se han desarrollado dos sistemas paralelos de estadios clínicos, el de la Unión Internacional contra el Cáncer- U.I.C.C. y el de la American Joint Committee for

Cancer Staging and End Result Reporting- A.J.C. (Berkow, 1994; Farmacia Hospitalaria, 1992).

### **3.4.1 Tratamiento del cáncer:**

El objetivo primario del tratamiento es la destrucción o control del crecimiento de las células cancerosas, reduciendo al mínimo los efectos sobre células normales. Otro objetivo importante del tratamiento es aliviar el dolor y los síntomas asociados con la enfermedad con la finalidad de mejorar en lo posible la calidad y duración de la vida del paciente (Berkow, 1994; Hunt,1990).

Para el tratamiento del cáncer se emplean tres métodos: la cirugía, la radioterapia y el tratamiento farmacológico. Cada método tiene su indicación específica dependiendo del tipo, localización y estadio de cada cáncer en particular. Cada método puede utilizarse en forma individual o en combinación con los otros, dependiendo también del estado clínico del enfermo (Hunt,1990).

La cirugía se indica para tumores que pueden ser separados del tejido circundante normal y la radioterapia en ciertos tipos de cáncer que están confinados en un área localizada. Los fármacos anticancerosos se indican para algunos cánceres localizados, para los que se han diseminado, tal como la leucemia y para aquellos que han hecho metástasis en otros órganos. Algunas hormonas y algunos fármacos que modifican la respuesta inmune del cuerpo también están categorizados como anticancerosos. Sin embargo, la mayoría de los fármacos anticancerosos son agentes citotóxicos que preferentemente matan células de rápido crecimiento. Los términos fármaco anticanceroso, agente citotóxico y medicamento citostático suelen utilizarse indistintamente (Hunt,1990).

### **3.4.2 Tratamiento farmacológico:**

Los medicamentos citostáticos actúan alterando la capacidad de división celular. En general, aquellos tumores que presentan una mayor fracción de crecimiento responden mejor al tratamiento farmacológico (Berkow, 1994; Farmacia Hospitalaria, 1992). El estrecho margen terapéutico de los medicamentos citostáticos se debe a que éstos no actúan de forma selectiva sobre las células tumorales sino que también interfieren en los circuitos bioquímicos de las células sanas, en especial los tejidos con mayor velocidad de división celular, como por ejemplo, la piel, la médula ósea, el epitelio del tracto gastrointestinal, los folículos pilosos y otras estructuras embrionarias (Berkow, 1994; Farmacia Hospitalaria, 1992).

La mayoría de los tratamientos incluyen varios agentes combinados ya que con un sólo agente son raramente curativos. La mayor eficacia de esta modalidad terapéutica se explica por el efecto sinérgico de los diferentes citostáticos activos, la posibilidad de asociar fármacos con diferente toxicidad dosis limitante y por la menor posibilidad de resistencias (Farmacia Hospitalaria, 1992). A pesar del estrecho margen terapéutico de los fármacos antineoplásicos, en algunos pacientes es posible el tratamiento e incluso la curación de las neoplasias (Berkow, 1994).

### **3.5 INDICACIONES Y TIPOS DE INTERACCIÓN AL PACIENTE**

Los medicamentos que se utilizan para el tratamiento del cáncer pueden ser indicados con fines curativos, paliativos o como coadyuvante o complementaria de otras terapias (Berkow, 1994; Hunt, 1990; Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1994).

Los pacientes con tratamiento oncológico pueden recibir medicación citostática en tres modalidades diferentes de internación: hospitalizado, en

internación ambulatoria o también denominado Servicio de Hospital de Día y en internación domiciliaria. Esto dependerá del estado general del paciente, de las patologías concomitantes y del tipo de medicación a recibir. Existen pacientes que dada la índole de su enfermedad necesitan hospitalización y otros que no precisan de la infraestructura del hospital para llevar a cabo el tratamiento oncológico. A estos últimos los denominamos ambulatorios y pueden, si la terapia indicada lo permite, recibir la administración de medicamentos citostáticos en el Servicio Hospital de Día o en su domicilio. (Solano, 2000)

### **3.5.1 Clasificación:**

Los medicamentos citostáticos, según la *European Pharmaceutical Marketing Research Association*, se pueden clasificar en varios grupos de acuerdo al mecanismo de acción o estructura química (Berkow, 1994; Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1994):

1. Agentes alquilantes
  - 1.1. Mostazas nitrogenadas: Ciclofosfamida, Clorambucilo, Estramustina, Ifosfamida, Mecloretamina, Melfalán.
  - 1.2. Etileniminas: Tiotepa
  - 1.3. Alquilsulfonatos: Busulfano
  - 1.4. Nitrosureas: Carmustina
  - 1.5. Hidrazinas: Dacarbazina
2. Antimetabolitos
  - 2.1. Antagonista de folatos: Metotrexato
  - 2.2. Antagonistas de las pirimidinas: Citarabina, 5-Fluorouracilo
  - 2.3. Antagonistas de las purinas: 6-Mercaptopurina
3. Productos naturales
  - 3.1. Alcaloides de la vinca: Vinblastina, Vincristina, Vindesina
  - 3.2. Derivados del podófilo: Etopósido, Tenipósido
  - 3.3. Derivados del Taxus: Paclitaxel
  - 3.4. Enzimas: Asparaginasa
4. Antibióticos citotóxicos

- 4.1. Cromomicinas: Mitomicina, Mitramicina
- 4.2. Naftacénicos: Amsacrina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Epirubicina
- 4.3. Glucopéptidos: Bleomicina
- 4.4. Cromopéptidos: Dactinomicina
- 5. Hormonas
  - 5.1. Tamoxifeno
  - 5.2. Futamida
- 6. Otros citostáticos
  - 6.1. Complejos de metales pesados: Carboplatino, Cisplatino
  - 6.2. Derivados antraquinónicos: Mitoxantrona
  - 6.3. Irinotecan
- 7. Medicamentos citoprotectores
  - 7.1. Mesna
  - 7.2. Leucovorina
  - 7.3. Fludarabina

### **3.5.2 Mecanismo de acción:**

Los mecanismos de acción de muchos de los agentes antineoplásicos no son totalmente conocidos. Lo más común es que afecten una o más fases del crecimiento celular o replicación (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, 2000).

Algunos actúan en fases específicas del ciclo celular y sólo actúan contra las células que se encuentran en proceso de división. A éstos se les denomina *agentes cicloespecíficos*. La mayor parte de los medicamentos antineoplásicos actúan sobre procesos como la síntesis de ADN, la transcripción y la función del huso mitótico. Se les denomina *agentes específicos de fase* (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, 2000).

### **3.5.3 Efectos adversos:**

Los agentes antineoplásicos pueden producir efectos adversos y toxicidad. La toxicidad dependerá de diversos factores: la dosis, el protocolo de administración, vía de administración y factores intrínsecos del paciente (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1994). Los efectos adversos más frecuentes son: mielosupresión; náuseas y vómitos; mucositis, estomatitis y alopecia (Berkow, 1994; Hunt, 1990; Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1994).

Los medicamentos que producen toxicidad con más frecuencia son:- los alcaloides de la vinca, producen neurotoxicidad; - Ciclofosfamida e Ifosfamida, producen cistitis hemorrágica; las antraciclinas, cardiomiopatías; Bleomicina, fibrosis pulmonar y la Asparaginasa, reacciones alérgicas (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1994).

### **2.5.4 Estabilidad:**

Para la administración de un medicamento antineoplásico se requiere, generalmente en forma previa, la reconstitución de la presentación farmacéutica (en polvo o solución) y la posterior dilución (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1993).

El trabajo del farmacéutico en la Unidad de Reconstitución de Citostáticos requiere el entrenamiento y conocimiento adecuado de las condiciones óptimas de estabilidad de las soluciones preparadas (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1993; Ordovás, 1988). Para esto debe contar con una bibliografía básica de fuentes terciarias para evitar incompatibilidades y establecer condiciones de estabilidad (Ordovás, 1988).

La estabilidad de una mezcla intravenosa, en este caso de un medicamento citostático, es el tiempo durante el cual permanece apta para su administración al enfermo. Por otro lado, se denomina incompatibilidad, cuando por diversas causas físico-químicas se producen productos inadecuados para la administración al enfermo (Ordovás, 1988). La estabilidad de un medicamento (t90%) se expresa en unidades de tiempo y es el período en el cual la pérdida de actividad del principio activo nunca es superior al 10% de la prevista. A este período se le denomina período de validez desde el punto de vista de la eficacia. En el caso que los productos de la degradación sean tóxicos, no se acepta ningún porcentaje de pérdida de actividad, por razones de seguridad (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1993; Ordovás, 1988).

La pérdida de actividad puede producirse por cambios químicos o físicos. Las reacciones químicas son: pérdida de actividad, formación de productos tóxicos y modificaciones en la presentación farmacéutica. Las vías de degradación química más frecuentes son la hidrólisis, decarboxilaciones, reacciones de óxido/reducción, racemizaciones, etc. Los cambios físicos que contribuyen a la pérdida de actividad son: alteraciones en la solubilidad y fenómenos de adsorción y absorción de fármacos a las paredes de los envases (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1993).

Los factores que determinan la estabilidad de los citostáticos son (Ordovás, 1988):

1. *La naturaleza del medicamento citostático:* Existen algunos citostáticos que se alteran con facilidad, tales como las nitrosureas y otros que son más estables, como el fluorouracilo.
2. *El tipo de diluyente empleado:* En general se emplea Solución Fisiológica, Dextrosa 5%, Solución de Ringer, Ringer Lactato, etc. Cada principio activo debe diluirse en un fluido específicamente recomendado para evitar alteraciones. Por ejemplo, el Cisplatino es más estable cuando se

incrementa la concentración de cloruro de sodio. Por este motivo la reconstitución de Cisplatino debe realizarse en Solución Fisiológica (NaCl 0,9%) en lugar de agua. En cambio, el Carboplatino se degrada a mayor velocidad en presencia de NaCl (Ordovás, 1988).

3. *La concentración de la solución:* Los medicamentos citostáticos poco solubles en agua necesitan la adición de otros solventes para permanecer en solución. Por ejemplo, el etopósido es más estable durante más tiempo a concentraciones bajas (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1993; Ordovás, 1988).
4. *La naturaleza del envase y condiciones de envasado:* vidrio, cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP), etilvinil acetato (EVA), polietileno (PE): Según el tipo de envase se puede producir la adsorción y/o absorción de medicamento al recipiente que lo contiene (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1993; Ordovás, 1988).
5. *Las condiciones ambientales:* La temperatura acelera la degradación de fármacos, por ejemplo, las soluciones de Mitoxantrona, Cisplatino y Etopósido no deben mantenerse en el refrigerador. Las radiaciones de luz también aceleran la degradación y ejemplo de esto son, la Doxorubicina, Daunorrubicina, Cisplatino, etc (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales, 1993; Ordovás, 1988)

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El efecto terapéutico de los fármacos está unido al riesgo de aparición de efectos indeseables, y éstos aún utilizados correctamente, pueden causar problemas de seguridad en varios pacientes. Estos problemas suelen ser muchas veces peligrosos para los pacientes, lo cual obliga a la reducción de la dosis o a la interrupción de la administración del fármaco. Además la falta de conocimiento y comprensión de los distintos tratamientos contra el cáncer, aumenta el riesgo de abandono del mismo esto por temor a los efectos adversos y a las complicaciones derivadas de la quimioterapia que los pacientes reciben. Por lo tanto es necesario lograr la participación activa de los pacientes en la recuperación de su salud, con el fin de producir cambios en los estilos de vida y promover estrategias de auto cuidado y auto control en la evolución de la enfermedad.

El cambio puede surgir por medio de la implementación de programas que busquen educar a los pacientes y familiares sobre la importancia del auto cuidado y sobre la necesidad de adoptar comportamientos sanitarios responsables. En este caso, la presencia de una enfermedad crónica como lo es el cáncer, es una de las razones que permite caracterizar la salud como un bienestar individual debido a que promueve en los pacientes, la necesidad de lograr un nivel de conocimiento elevado, mayor preocupación por la evolución de la enfermedad, un mejor cumplimiento terapéutico y un seguimiento y control más apropiado en relación a los síntomas derivados de los tratamientos.

Con ésta investigación se logró difundir el concepto de Farmacovigilancia, que es el prevenir todo aquel problema que surja de la prescripción, distribución y almacenaje no adecuado de los medicamentos. Y así mismo se ayudó a la detección de las distintas reacciones adversas que presentaron la mayoría de los fármacos citostáticos de acuerdo al grado de gravedad y se logró el mejor bienestar del paciente.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. General:

Detectar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda con los esquemas y protocolos de tratamiento a las dosis usualmente utilizadas para tratar estas enfermedades.

### 5.2. Específicos

- 5.2.1. Determinar el lugar de mayor procedencia, género y edad de los pacientes hospitalizados con diagnósticos de LMA y LLA.
- 5.2.2. Establecer los signos y síntomas más comunes de los pacientes con diagnósticos de LLA y LMA.
- 5.2.3. Identificar el tipo de reacciones adversas que presentan los pacientes diagnosticados con LLA y LMA al utilizar los protocolos de tratamiento.
- 5.2.4. Notificar las reacciones adversas, al Sub-comité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.
- 5.2.5. Clasificar por grado de severidad los efectos adversos según grado I, II, III y IV, aprobados internacionalmente por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).
- 5.2.6. Determinar de acuerdo al grado de causalidad, por medio del algoritmo de naranjo; el medicamento responsable de la reacción adversa.

## 6. HIPÓTESIS

Debido a que el estudio es de análisis descriptivo, no lleva hipótesis.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1 Universo:**

El universo de estudio lo constituyeron 35 pacientes hospitalizados con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que se encontraban en el Hospital Roosevelt, durante un periodo de 4 meses, que correspondieron al mes de Febrero a Mayo del año 2012.

### **5.2 Materiales:**

7.2.1. Para la realización de este estudio se utilizaron las historias clínicas de pacientes internados en el Hospital Roosevelt con diagnósticos de LLA y LMA.

7.2.2. Además se diseñó una hoja de recolección de datos (Anexo No. 1) que contenía todos los parámetros a evaluar durante el estudio.

7.2.3. Computadora.

7.2.4. Implementos de oficina (lapiceros, hojas bond).

### **7.3 Metodología:**

El enfoque metodológico estuvo determinado por el tipo de investigación, el cual tuvo un muestreo por cuota es decir, se tomaron los primeros 35 casos de pacientes a partir de la fecha de febrero hasta mayo del 2012 lo que nos lleva a un diseño no probabilístico, pues se determinó la frecuencia de efectos adversos en la muestra (estudio descriptivo).

7.3.1. Se realizó una revisión de material bibliográfico: Sobre las patologías de LLA y LMA, tratamiento y posibles efectos adversos. Así mismo información acerca de la farmacovigilancia en Guatemala y otros países.

7.3.2. Se consideró importante la revisión del expediente del paciente, por medio de la visita a pisos.

7.3.3. La recolección de datos se llevó a cabo de la siguiente manera:

7.3.3.1. Se llenó la hoja de recolección de datos de cada paciente, (ver anexo No. 1) y con esto se logró analizar y discutir la presencia de efectos adversos de los medicamentos y así mismo el grado de severidad de éstos.

7.3.3.2. Dada la importancia de los efectos adversos presentados, se clasificó por grado de severidad las reacciones adversas según grado I, II, III y IV, aprobados internacionalmente por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

7.3.3.3. Por medio del algoritmo de naranjo se determinó el medicamento que provoca la reacción adversa en el paciente.

7.3.3.4. Además se realizaron pláticas con los pacientes, para interactuar paciente-farmacéutico y con esto se determinaron las reacciones adversas que presentó cada paciente y así mismo, se resolvieron las dudas e inquietudes que el paciente tenía sobre la enfermedad y los medicamentos.

Luego de la recolección de datos se procedió al análisis e interpretación de resultados. Utilizando para ello un estudio cualitativo en el cual se incluyeron los tipos de reacciones adversas, los datos generales de los medicamentos; mientras que para el estudio cuantitativo se realizó mediante gráficas indicando los valores porcentuales de las variables a medir (edad, género, causalidad y grado de severidad de las reacciones, etc).

## 8. RESULTADOS

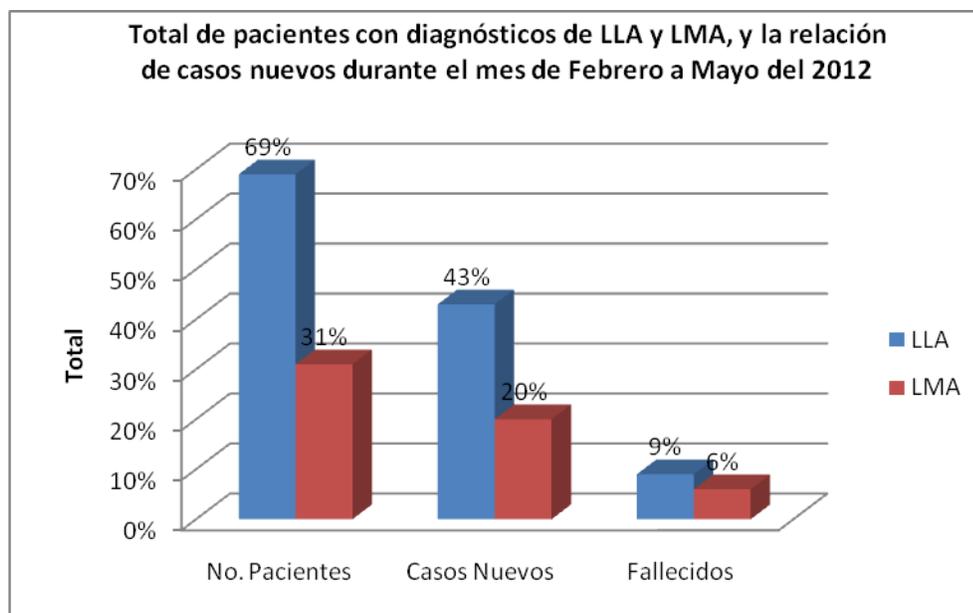
Luego de realizar un estudio prospectivo en las instalaciones del Hospital Roosevelt, específicamente en las medicinas, A, y E que eran los servicios en donde se encontraban los pacientes con diagnósticos de LLA y LMA que corresponden a la Unidad de Hemato-Oncología; se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla No. 1** "Total de pacientes con diagnósticos de LLA y LMA, y la relación de casos nuevos durante el mes de Febrero a Mayo del 2012".

Patología	No. Pacientes	% (Frecuencia)	Casos nuevos	% (Frecuencia)	Fallecidos	% (Frecuencia)
LLA	24	69 %	15	43 %	3	9 %
LMA	11	31 %	7	20 %	2	6 %
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>100 %</b>	<b>22</b>	<b>63 %</b>	<b>5</b>	<b>15%</b>

Fuente: Datos experimentales, Febrero-Mayo 2012

**Gráfica No. 1** "Total de pacientes con diagnósticos de LLA y LMA, y la relación de casos nuevos durante el mes de Febrero a Mayo del 2012".

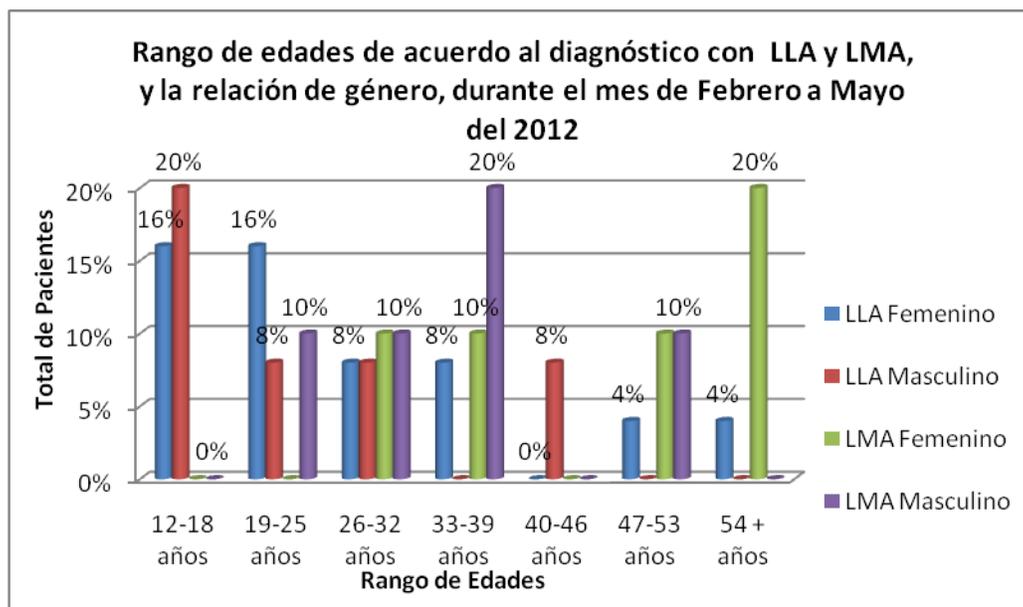


**Tabla No. 2** “Rango de edades de pacientes diagnosticados con LLA y LMA, y la relación de género, durante el mes de Febrero a Mayo del 2012”.

Edad	LLA Femenino	% (Frecuencia)	LLA Masculino	% (Frecuencia)	LMA Femenino	% (Frecuencia)	LMA Masculino	% (Frecuencia)
12-18 años	4	16%	5	20%	0	0%	0	0%
19-25 años	4	16%	2	8%	0	0%	1	10%
26-32 años	2	8%	2	8%	1	10%	1	10%
33-39 años	2	8%	0	0%	1	10%	2	20%
40-46 años	0	0%	2	8%	0	0%	0	0%
47-53 años	1	4%	0	0%	1	10%	1	10%
54 + años	1	4%	0	0%	2	20%	0	0%
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>56%</b>	<b>11</b>	<b>44%</b>	<b>5</b>	<b>50%</b>	<b>5</b>	<b>50%</b>

Fuente: Datos experimentales, Febrero-Mayo 2012

**Gráfica No. 2** “Rango de edades de acuerdo al diagnóstico con LLA y LMA, y la relación de género, durante el mes de Febrero a Mayo del 2012”.

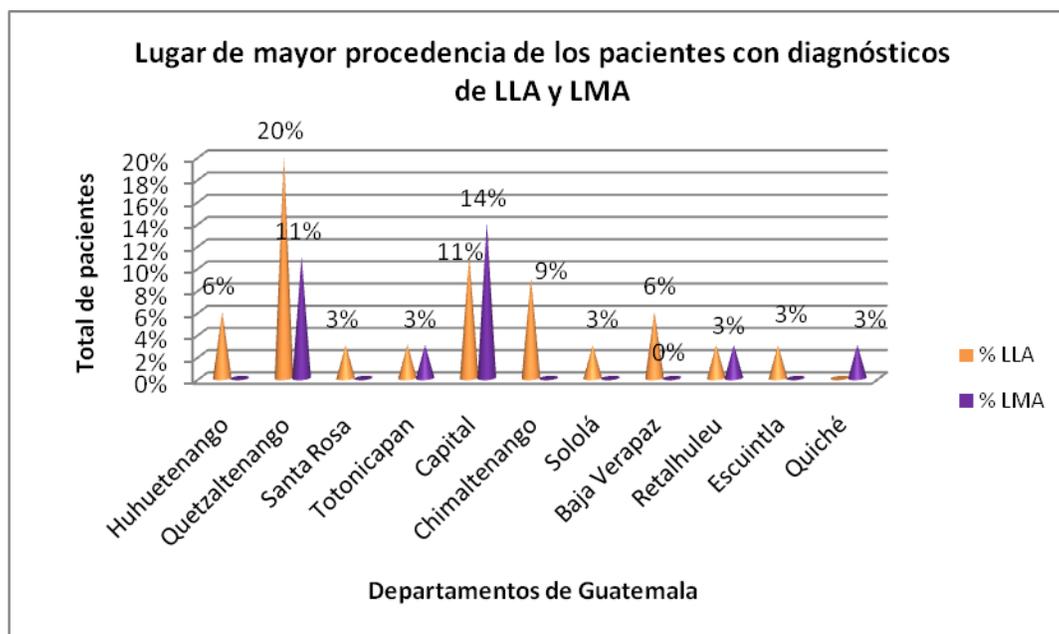


**Tabla No. 3** “Lugar de mayor procedencia de los pacientes de acuerdo al diagnóstico de LLA y LMA, que se encontraban ingresados en el periodo de Febrero-Mayo 2012 en el Hospital Roosevelt”.

Departamento	LLA	%	LMA	%
Huehuetenango	2	6%	0	0%
Quetzaltenango	7	20%	4	11%
Santa Rosa	1	3%	0	0%
Totonicapán	1	3%	1	3%
Capital	4	11%	5	14%
Chimaltenango	3	9%	0	0%
Sololá	1	3%	0	0%
Baja Verapaz	2	6%	0	0%
Retalhuleu	1	3%	1	3%
Escuintla	1	3%	0	0
Quiché	0	0	1	3%
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>66%</b>	<b>12</b>	<b>34%</b>

Fuente: Datos experimentales, Febrero-Mayo 2012

**Gráfica No. 3** “Lugar de mayor procedencia de los pacientes de acuerdo al diagnóstico de LLA y LMA, que se encontraban ingresados en el periodo de Febrero-Mayo 2012 en el Hospital Roosevelt”.

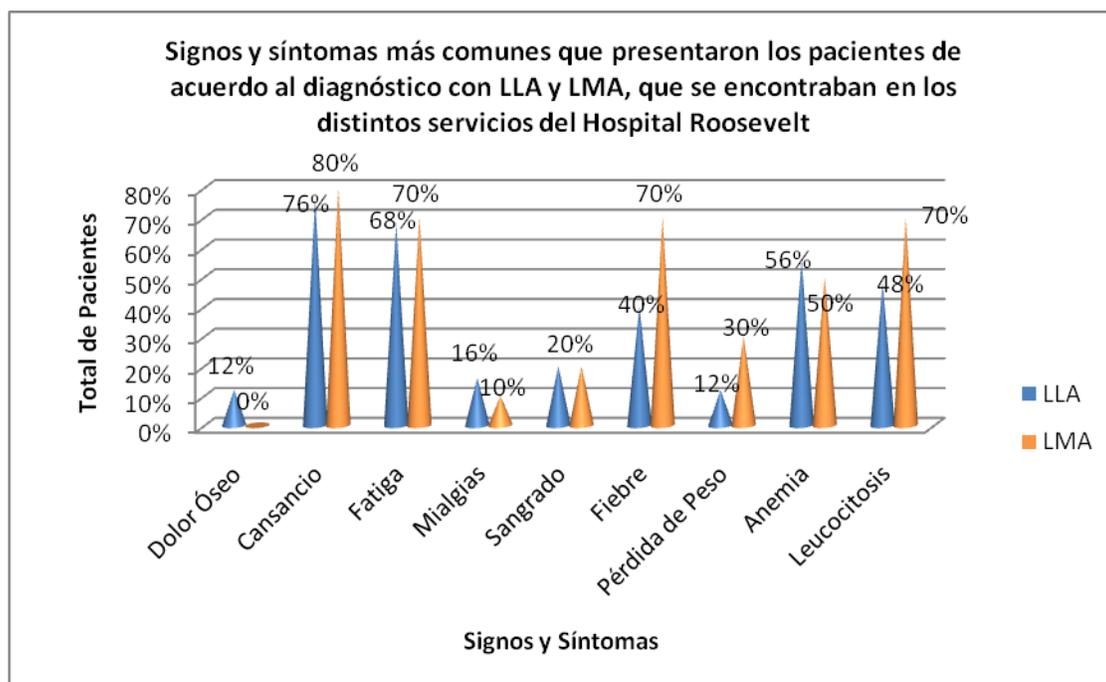


**Tabla No. 4** "Signos y síntomas más comunes que presentaron los pacientes de acuerdo al diagnóstico con LLA y LMA, que se encontraban en los distintos servicios del Hospital Roosevelt".

Signos y síntomas	LLA	% (Frecuencia)	LMA	% (Frecuencia)
Dolor Óseo	3	12%	0	0%
Cansancio	19	76%	8	80%
Fatiga	17	68%	7	70%
Mialgias	4	16%	1	10%
Sangrado	5	20%	2	20%
Fiebre	10	40%	7	70%
Pérdida de Peso	3	12%	3	30%
Anemia	14	56%	5	50%
Leucocitosis	12	48%	7	70%

Fuente: Datos experimentales, Febrero-Mayo 2012

**Gráfica No. 4** "Signos y síntomas más comunes que presentaron los pacientes de acuerdo al diagnóstico con LLA y LMA, que se encontraban en los distintos servicios del Hospital Roosevelt".

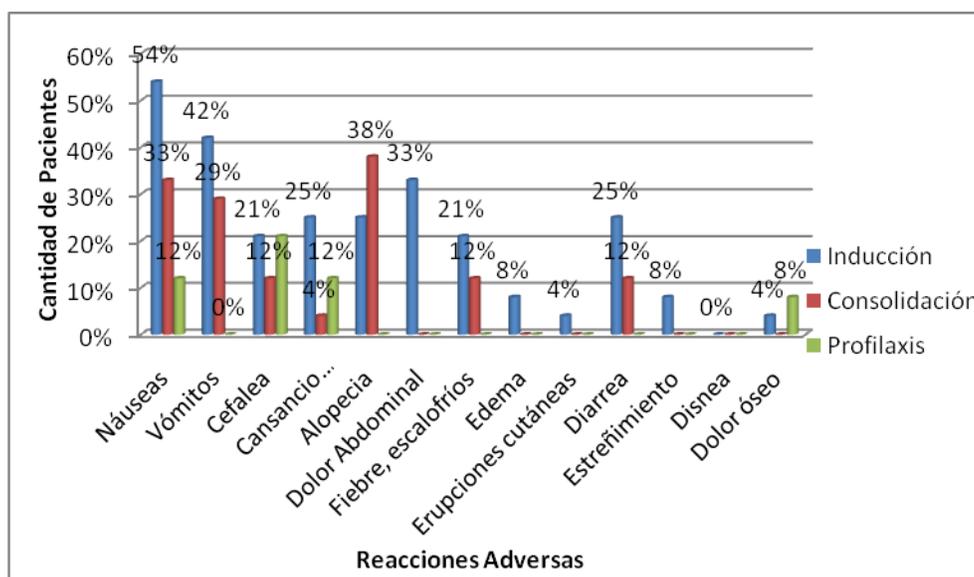


**Tabla No. 5** "Cantidad de pacientes con diagnóstico de LLA, que manifestó ciertas reacciones adversas, de acuerdo a la fase de tratamiento según el protocolo establecido".

Diagnóstico de LLA	Fase de Tratamiento					
	Inducción	% (Frecuencia)	Consolidación	% (Frecuencia)	Profilaxis	% (Frecuencia)
Náuseas	13	54%	8	33%	3	12%
Vómitos	10	42%	7	29%	0	0%
Cefalea	5	21%	3	12%	5	21%
Cansancio Generalizado	6	25%	1	4%	3	12%
Alopecia	6	25%	9	38%	0	0%
Dolor Abdominal	8	33%	0	0%	0	0%
Fiebre, escalofríos	5	21%	3	12%	0	0%
Edema	2	8%	0	0%	0	0%
Erupciones cutáneas	1	4%	0	0%	0	0%
Diarrea	6	25%	3	12%	0	0%
Estreñimiento	2	8%	0	0%	0	0%
Disnea	0	0%	0	0%	0	0%
Dolor óseo	1	4%	0	0%	2	8%

Fuente: Datos experimentales, Febrero-Mayo 2012

**Gráfica No. 5** "Cantidad de pacientes con diagnóstico de LLA, que manifestó ciertas reacciones adversas, de acuerdo a la fase de tratamiento según el protocolo establecido".

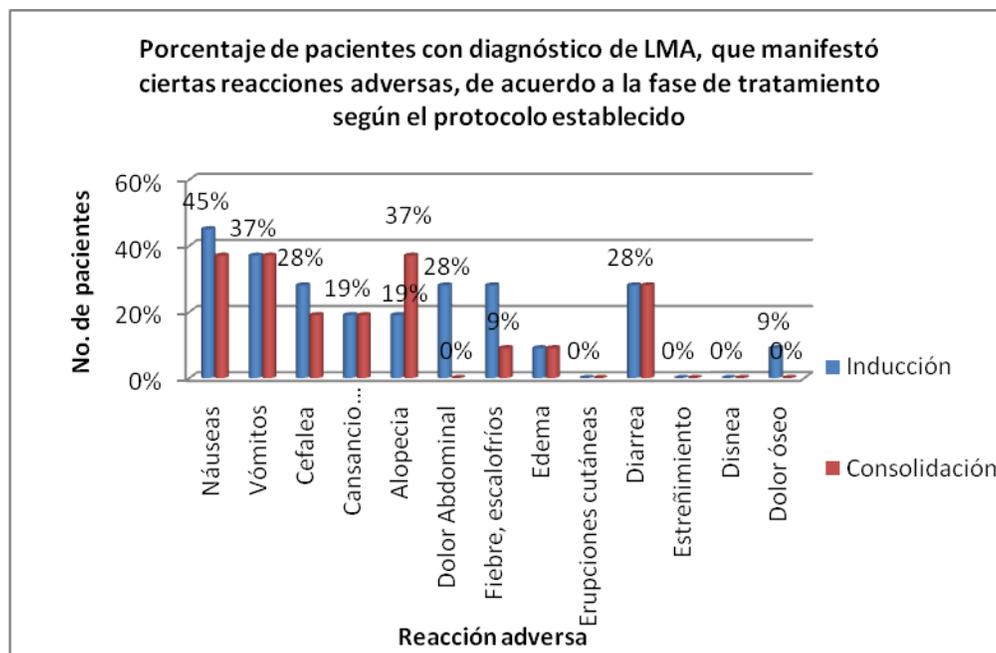


**Tabla No. 6** “Cantidad de pacientes con diagnóstico de LMA, que manifestó ciertas reacciones adversas, de acuerdo a la fase de tratamiento según el protocolo establecido”.

Diagnóstico de LMA	Fase de Tratamiento			
	Inducción	% (Frecuencia)	Consolidación	% (Frecuencia)
Náuseas	5	45%	4	37%
Vómitos	4	37%	4	37%
Cefalea	3	28%	2	19%
Cansancio Generalizado	2	19%	2	19%
Alopecia	2	19%	4	37%
Dolor Abdominal	3	28%	0	0%
Fiebre, escalofríos	3	28%	1	9%
Edema	1	9%	1	9%
Erupciones cutáneas	0	0%	0	0%
Diarrea	3	28%	3	28%
Estreñimiento	0	0%	0	0%
Disnea	0	0%	0	0%
Dolor óseo	1	9%	0	0%

Fuente: Datos experimentales, Febrero-Mayo 2012

**Gráfica No. 6** “Porcentaje de pacientes con diagnóstico de LMA, que manifestó ciertas reacciones adversas, de acuerdo a la fase de tratamiento según el protocolo establecido”.



**Tabla No. 7** “Reacción adversa presentada por los medicamentos, de acuerdo al grado de causalidad, según el algoritmo de naranjo (Ver anexo No. II)

Posibles medicamentos implicados para LLA que presentan los efectos adversos.	Efectos adversos presentados
Doxorrubicina	Náuseas, vómitos y alopecia = Probable
Vincristina	Náuseas, dolor abdominal = Probable
Citarabina	Náuseas, vómitos, alopecia, cefalea= Probable

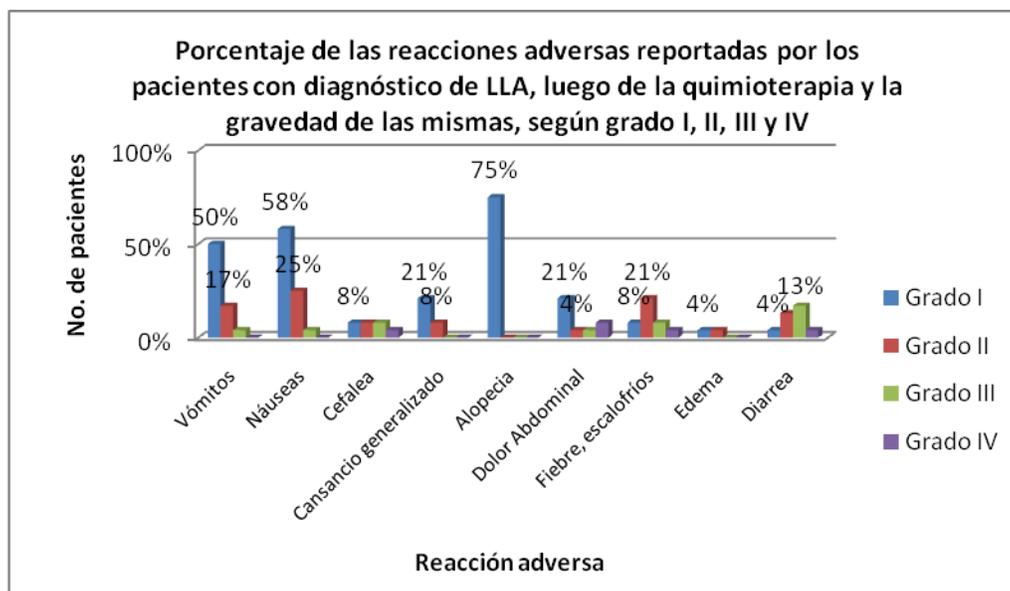
Posibles medicamentos implicados para LMA que presentan los efectos adversos.	Efectos adversos presentados
Idarrubicina	Náuseas, vómitos, diarrea, fiebre y alopecia = Probable
Citarabina	Cefalea, sepsis, diarrea= Probable

**Tabla No. 8** "Porcentaje de las reacciones adversas reportadas por los pacientes con diagnóstico de LLA, luego de la quimioterapia y la clasificación de las mismas según grado I, II, III y IV".

Diagnostico de LLA	Grado de severidad de reacciones adversas							
	Grado I	% (Frecuencia)	Grado II	% (Frecuencia)	Grado III	% (Frecuencia)	Grado IV	% (Frecuencia)
Vómitos	12	50%	4	17%	1	4%	0	0%
Náuseas	14	58%	6	25%	1	4%	0	0%
Cefalea	2	8%	2	8%	2	8%	1	4%
Cansancio generalizado	5	21%	2	8%	0	0%	0	0%
Alopecia	18	75%	0	0%	0	0%	0	0%
Dolor Abdominal	5	21%	1	4%	1	4%	2	8%
Fiebre, escalofríos	2	8%	5	21%	2	8%	1	4%
Edema	1	4%	1	4%	0	0%	0	0%
Diarrea	1	4%	3	13%	4	17%	1	4%

Fuente: Datos experimentales, Febrero-Mayo 2012

**Gráfica No. 8** "Porcentaje de las reacciones adversas reportadas por los pacientes con diagnóstico de LLA, luego de la quimioterapia y la clasificación de las mismas, según grado I, II, III y IV".

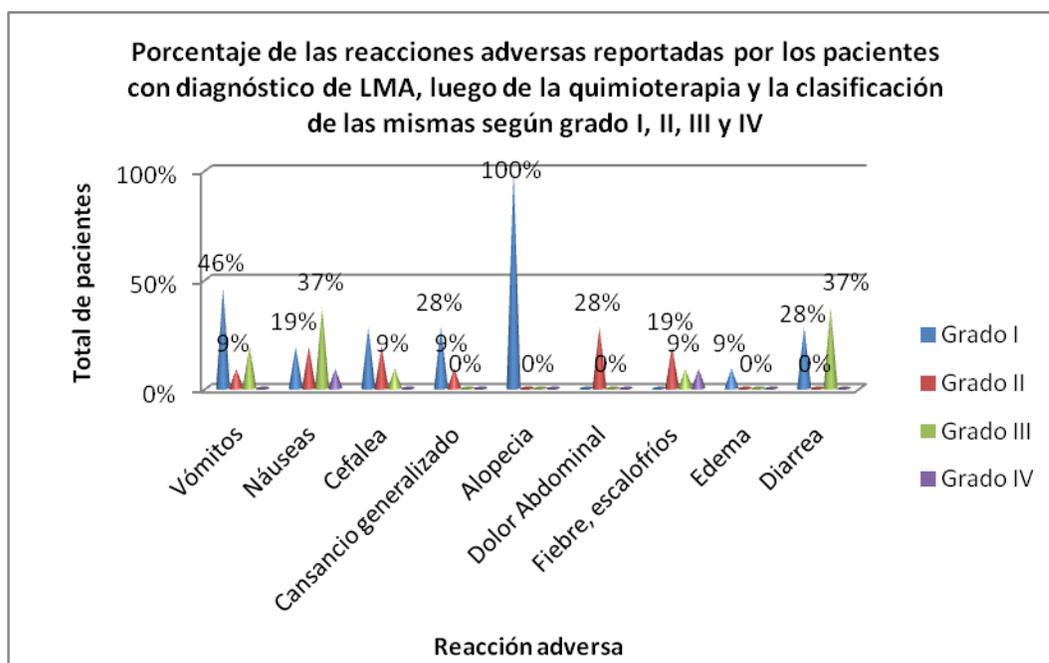


**Tabla No. 9** “Porcentaje de las reacciones adversas reportadas por los pacientes con diagnóstico de LMA, luego de la quimioterapia y la clasificación de las mismas según grado I, II, III y IV”.

Diagnóstico de LMA	Grado de severidad de reacciones adversas							
	Grado I	% (Frecuencia)	Grado II	% (Frecuencia)	Grado III	% (Frecuencia)	Grado IV	% (Frecuencia)
Vómitos	5	46%	1	9%	2	19%	0	0%
Náuseas	2	19%	2	19%	3	37%	1	9%
Cefalea	3	28%	2	19%	1	9%	0	0%
Cansancio generalizado	3	28%	1	9%	0	0%	0	0%
Alopecia	11	100%	0	0%	0	0%	0	0%
Dolor Abdominal	0	0%	3	28%	0	0%	0	0%
Fiebre, escalofríos	0	0%	2	19%	1	9%	1	9%
Edema	1	9%	0	0%	0	0%	0	0%
Diarrea	3	28%	0	0%	3	37%	0	0%

Fuente: Datos experimentales, Febrero-Mayo 2012

**Gráfica No.9** “Porcentaje de las reacciones adversas reportadas por los pacientes con diagnóstico de LMA, luego de la quimioterapia y la clasificación de las mismas según grado I, II, III y IV”.



## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron recolectados en un periodo de 4 meses, comprendidos desde el 1 de Febrero al 29 de Mayo del año 2012. Los datos se adquirieron de acuerdo a varios criterios, que en éste caso fueron: Pacientes diagnosticados con LLA y LMA, que se encontraban internados en los diferentes servicios del Hospital Roosevelt, siguiendo la ficha de recolección de datos (ver anexo No.1), la cual contenía todos los parámetros de interés a ser evaluados.

La muestra total fue de 35 pacientes, de los cuales el 69% corresponde a la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y el 31% corresponde a la Leucemia Mieloide Aguda (Ver Gráfica No.1). Del total de pacientes en estudio el 63% corresponde al número de casos nuevos que se presentaron en un periodo de 4 meses; con lo cual se logra evidenciar que existe un gran porcentaje de casos nuevos en la Región Guatemalteca con Leucemia. Según estudios de Estados Unidos, la incidencia de LLA es de 1.3 casos por 100,000 habitantes al año y de 2.5 pacientes por 10,000 habitantes por año de LMA; sin embargo los datos obtenidos a nivel de cierta población guatemalteca varían un poco en relación a otros países como es el caso de Estados Unidos, esto es debido a que los estilos de vida son muy diferentes y además el país de Guatemala se caracteriza por ser multiétnico lo cual puede influenciar en la presencia o no de ciertas enfermedades.

Durante los 4 meses que duró el estudio, se determinó el porcentaje de mortalidad, obteniéndose un valor relativamente bajo pero de gran ayuda, éstos casos son de 9% para LLA y 6% para LMA, que correspondieron a los pacientes con leucemia de alto riesgo. Cuando decimos alto riesgo nos referimos al grado de madurez de las células, pues se cataloga como LMA M0 a M5 y LLA L1, L2, etc. Lo cual llega a provocar una lisis tumoral severa luego de administrada la primera dosis de quimioterapia y por consecuencia llega a la muerte por las complicaciones que se presentan en los pacientes, pues además el sistema

inmunológico se encuentra deficiente, debido a que la quimioterapia no solo elimina las células malas, sino también las buenas.

La edad y género son otros factores muy importantes pues de acuerdo a éstos se puede determinar el tipo de Leucemia que puede presentar el paciente, los cuales son unos indicios para el diagnóstico. Sin embargo el diagnóstico definitivo y confirmatorio tanto para la LLA y LMA es mediante el análisis de médula ósea, debido a que es en la médula ósea donde se forman las células, y de acuerdo a éste resultado se puede observar la morfología y madurez de las células y con esto dar el diagnóstico definitivo. Éste diagnóstico es de gran ayuda, debido a que la LLA y LMA a pesar de ser ambas leucemias, se tratan de diferente forma, en cuanto a medicamentos y protocolos establecidos. Según el estudio realizado la edad de mayor incidencia para la LLA es de los 12-18 años tanto para mujeres como para hombres obteniéndose un 16% en mujeres y un 20% en hombres (Ver tabla No. 2); según la literatura la LLA es característica de niños, sin embargo, según los resultados obtenidos vemos que se da el mayor % en las edades de 12-18 años la LLA; aunque también se puede presentar a cualquier edad en los adultos. Además la LMA, es más común en adultos, con una edad promedio de 65 años, sin embargo en nuestra población en estudio los porcentajes de mayor diagnóstico se dieron en las edades comprendidas entre 33-39 años y de los 54 años tanto para hombres como para mujeres. Las causas de esta enfermedad, como en otros procesos cancerosos, no se ubican en un factor desencadenante concreto. Cada persona está hecha con unos "planos" distintos, que son los genes, y todos tenemos en ellos escrita una susceptibilidad diferente y variable para la mayor parte de las enfermedades existentes. De tal manera que determinados factores ambientales ó incidentes podrían estimular tarde o temprano el desarrollo de tal enfermedad.

La procedencia geográfica fue mayoritaria para el departamento de Quetzaltenango (20% LLA y 11% LMA), seguido de Chimaltenango (9% LLA) y los departamentos de Huehuetenango y Baja Verapaz (6%) (Ver gráfica No. 3); teniendo siempre en cuenta que el Hospital Roosevelt atiende a la región Noreste del país.

La leucemia aguda es una enfermedad de la médula ósea que consiste en una multiplicación rápida y descontrolada de leucocitos malignos, muy inmaduros, llamados blastos, que no sirven para realizar ninguna función y que van invadiendo el espacio natural del resto de las células normales de la médula ósea. Hay ciertos signos y síntomas característicos de las leucemias, los cuales son de gran ayuda para hacer un diagnóstico diferencial y sobre todo seguro; de acuerdo a las preguntas que se le realizaron a los pacientes internados se logró obtener que la mayoría de pacientes presenta leucocitosis (48% LLA y 70% LMA), seguido de cansancio (76% LLA y 80% LMA), fatiga (68% LLA y 70% LMA) y anemia (56% LLA y 50% LMA) (Ver gráfica No. 4). Estos valores se encuentran muy relacionados, debido a que la persona con leucemia aguda tiene síntomas propios de la anemia, como el cansancio, y una menor tolerancia al esfuerzo físico, debido a la disminución del transporte de oxígeno, además un aspecto pálido y gran tendencia a la somnolencia. Para los pacientes en estudio el sangrado también fue de gran importancia, presentándose en un 20% de los pacientes en estudio; que se debe a la escasez de plaquetas que conduce a la aparición de hematomas en las piernas o en los brazos y hemorragias en distintos puntos del organismo como las encías o la nariz.

Los medicamentos citostáticos son utilizados para procesos neoplásicos. El mecanismo de acción no es conocido totalmente, sin embargo se sabe que actúan en una o más fases del ciclo celular. La mayoría actúa sobre procesos como la síntesis de ADN y la transcripción. Estos medicamentos se utilizan de acuerdo a la patología y al protocolo de tratamiento establecido para la misma.

En el caso de los pacientes que se utilizaron para el estudio se aplicaron varios protocolos; para la LLA se utilizó:

<b>Inducción (HOP)</b>			
Medicamento	Doxorrubicina día 1	Vincristina día 1, 8, 15, 21, 28	Prednisona día 1-28
<b>Consolidación (COAP)</b>			
Ciclofosfamida Día 1	Vincristina día 1	Citarabina Día 1-5	Prednisona día 1-5
<b>Profilaxis</b>			
Medicamento	Metotrexate IV	Citarabina	Dexametasona

Y para la LMA 5+2 (Idarrubicina + Citarabina), COAP.

<b>Inducción 5+2</b>			
Medicamento	Idarrubicina día 1-2	Citarabina Día 3-7	
<b>Consolidación (COAP)</b>			
Ciclofosfamida Día 1	Vincristina día 1	Citarabina Día 1-5	Prednisona día 1-5

Ver anexo No. 1

Los agentes antineoplásicos pueden producir efectos adversos y toxicidad. La toxicidad dependerá de diversos factores: la dosis, el protocolo de administración, vía de administración y factores intrínsecos de cada paciente. Por lo mismo en el estudio el objetivo primordial era analizar los efectos adversos que presentan estos medicamentos; obteniéndose que el mayor porcentaje de efecto adverso que reportaron los pacientes con LLA de acuerdo a la fase de tratamiento es: **Fase de inducción:** Las náuseas se presentaron en el 54% seguido de vómitos con un 42% y alopecia con un 25%. A diferencia de la **Fase de consolidación:** En la cual el mayor porcentaje fue de alopecia con un 38%, seguido de náuseas con un 33%; mientras que en la **Fase de profilaxis:** Los efectos adversos se vieron disminuidos debido a que los medicamentos que se

administran son levemente tóxicos (ver tabla No. 5), pues se encuentra en un proceso en el cual la médula ósea está produciendo las nuevas células "buenas", es decir se encuentra en remisión completa. Sin embargo en los medicamentos utilizados para la LMA: **Fase de inducción:** Las náuseas y vómitos siguen siendo el mayor porcentaje de los efectos adversos (45% y 37% respectivamente), seguido de diarrea con 28%; mientras que en la **Fase de consolidación:** Al administrarse los mismos medicamentos que se utilizan en la LLA, los porcentajes en cuanto a las reacciones adversas son muy similares, obteniéndose un 37% de alopecia y náuseas. Estos efectos se deben a que la quimioterapia afecta a todas las células del cuerpo, no sólo a las células cancerosas, y el cabello por estar en constante crecimiento se debilitan los folículos capilares y se cae. El tejido que recubre las paredes de la boca y del estómago, son especialmente sensibles, por cuanto son células que se multiplican rápidamente, como las células cancerosas lo cual provoca la náusea y los vómitos. La diferencia es que las células normales se reparan a sí mismas, lo que hace que estos efectos secundarios sean temporales. El cansancio y debilidad se asocian a la muerte de las células no solo cancerosas si no también las normales "buenas".

El algoritmo de naranjo (ver anexo No. II), es una herramienta que se utilizó en éste estudio para determinar si la probabilidad de una RAM (Reacción Adversa al Medicamento) es realmente debida al medicamento en sí o más bien a otros factores. La probabilidad se determinó de acuerdo a un punteo obtenido: > 9: Seguro; 5-8: Probable; 1-4: Posible; 0: Improbable. Se procedió a evaluar a cada medicamento por separado y de acuerdo a éste algoritmo se determinaron que reacciones adversas corresponden a cierto medicamento, esto debido a que en los protocolos de tratamiento para estos dos tipos de leucemia (LLA y LMA), se administran dos o más medicamentos un mismo día, y de forma continúa uno del otro; debido a que éstos medicamentos actúan en diferente fase del ciclo celular y por lo tanto se deben de administrar conjuntamente para lograr el efecto deseado; y por lo mismo era necesario evaluar el medicamento causante de la reacción. Se obtuvo que todos los medicamentos implicados para

ambas leucemias causan el mismo efecto adverso, esto es debido a que se trata de medicamentos citostáticos que actúan en receptores comunes, lo cual hace que se presenten los mismos efectos adversos; sin embargo sí hay ciertos medicamentos como la citarabina que es característico de presentar cefalea, al igual que la vincristina que es la que presenta el dolor abdominal (ver tabla No. 7)

Teniendo en cuenta los signos y síntomas reportados como Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM), la gravedad de las mismas y según la clasificación aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la cual se utilizó en la Unidad de Hemato-Oncología del Hospital Roosevelt, para clasificar por grado de severidad las reacciones adversas que presentaron los pacientes que se estudiaron; se describe a continuación la gravedad de las reacciones adversas reportadas por los pacientes con diagnósticos de LLA y LMA.

En la gráfica No. 8, se indican los signos y síntomas que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con diagnóstico de LLA luego de administrada la quimioterapia. Obteniéndose: en la mayoría de pacientes un grado I de severidad en cuanto a náuseas 58%, vómitos 50%, cansancio generalizado 21%, alopecia 75% y dolor abdominal 21%; lo cual se cataloga como leve, que quiere decir que no interfiere con las actividades normales del paciente, pues los efectos no son severos; mientras que para la fiebre y escalofríos el 21% de los pacientes manifestó un grado II de severidad, que quiere decir moderado, pues interfiere con la realización de ciertas actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo. Y un 17% de los pacientes manifestó a la diarrea como grado III, que quiere decir severa, pues limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas. Y en relación a los pacientes con LMA tanto las náuseas, como la cefalea, alopecia y cansancio generalizado lo reportan como grado de severidad I, debido a que al igual que en la LLA, ésta sintomatología es leve y no interfiere con las actividades normales. Y al igual que en la LLA, la fiebre presentada en un 19% y diarrea en un 37% se manifiesta como grado II y III

respectivamente, con lo cual confirmamos que los efectos adversos presentados por ambas patologías son similares en cuanto al grado de severidad de las reacciones adversas. La diarrea es un efecto colateral común de la quimioterapia y se produce cuando ésta afecta las células que recubren el intestino, y ocasionan una evacuación acuosa o laxa. Como consecuencia, se pierde la capacidad de absorber agua y distintos nutrientes, y da lugar a la aparición de la diarrea.

En Guatemala no hay ningún estudio sobre los efectos adversos que pueden presentar los medicamentos citostáticos en pacientes con diagnósticos de LLA y LMA, por lo tanto para ayudar a tener registros de éstos efectos adversos, se realizaron varias notificaciones de efectos adversos que reportaron los pacientes con diagnósticos de LLA y LMA que se encontraban internados en el Hospital Roosevelt, haciendo uso de la Boleta Amarilla; la cual se entregó y reportó al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt, con lo cual se logró tener un aporte y registro para futuros estudios. Y así mismo se logró colaborar con el Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; pues se hará entrega de una copia de los resultados reportados en éste estudio.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 La procedencia geográfica fue mayoritaria para el departamento de Quetzaltenango (20% LLA y 11% LMA), seguido de la ciudad Capital (11% LLA y 14% LMA).
- 10.2 La edad de mayor incidencia de los casos de leucemia en los pacientes con diagnóstico de LLA que encontraban internados en los meses de Febrero-Mayo del 2012 es de los 12-18 años tanto para mujeres como para hombres con un 16% y 20% respectivamente. Mientras que para la LMA es de los 33-39 años en un 10% en hombres y un 20% en mujeres.
- 10.3 Los signos y síntomas más comunes de los pacientes con diagnósticos de LLA y LMA fueron: Cansancio (76% LLA y 80% LMA); fatiga (68% LLA y 70% LMA); y anemia (56% LLA y 50% LMA).
- 10.4 El mayor porcentaje de reacciones adversas de acuerdo a la fase de tratamiento en la que se encontraban fueron: en la fase de inducción las náuseas se presentaron en un 54% para LLA y en un 45% para la LMA, mientras que en la fase de consolidación en un 33% para la LLA y un 37% para la LMA. Mientras que la diarrea presentada en la LLA fue de un 28% tanto en la fase de inducción como en la de consolidación y en un 25% en la fase de inducción de la LMA.
- 10.5 El grado de severidad de los efectos adversos aprobados internacionalmente por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) fue en mayor porcentaje grado I para las náuseas (58% LLA), vómitos (50% LLA y 46% LMA), cansancio (21% LLA y 28% LMA) y alopecia (75% LLA y 100% LMA). Mientras que con grado II tanto para la LLA como para la LMA en

fiebre y escalofríos (21% LLA y 19% LMA) y con un grado III presentado en la diarrea (17% LLA y 37% LMA).

- 10.6 La doxorubicina es la causante de las náuseas, vómitos y alopecia en la fase de inducción del tratamiento para LLA. Mientras que a la vincristina se le asocia el dolor abdominal y la cefalea a la citarabina en la fase de consolidación de la LLA. Mientras que para la LMA a la idarrubicina se le asocia náuseas, vómitos y diarrea. Todo esto de acuerdo al grado de causalidad del algoritmo de Naranjo.
- 10.7 Se logró tener un registro sobre los efectos adversos que provocan los citostáticos en el tratamiento de LLA y LMA, de acuerdo a las notificaciones realizadas en la Boleta Amarilla que fueron reportadas al Subcomité de Farmacovigilancia del Hospital Roosevelt.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Continuar con la farmacovigilancia en la Unidad de Hemato-Oncología, enfocada a otras patologías, para que poco a poco se tenga un registro, de los efectos adversos que presenta la población Guatemalteca a los medicamentos citostáticos, debido a que actualmente no se cuenta con ningún estudio en nuestra población.
- 11.2 Mantener datos actualizados de farmacovigilancia en medicamentos antineoplásicos para el tratamiento de cáncer a nivel de la población Guatemalteca.
- 11.3 Reportar y dar a conocer por medio de la Boleta Amarilla los datos generales de los medicamentos, como número de lote, casa farmacéutica, fecha de vencimiento, etc. para dar soporte evidente de las reacciones adversas que provocan éste tipo de medicamentos.
- 11.4 Concientizar en todo personal de salud, la importancia de notificar cualquier tipo de reacción adversa a los medicamentos oncológicos, para lograr con esto darle al paciente la calidad de vida que se merece.
- 11.5 Mantener actualizado al Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio, sobre los trabajos de investigación realizados en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

## 12. REFERENCIAS

Aldana, J. (Noviembre 2006). Programas de Farmacovigilancia en América Latina. Disponible en: <http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/datafile/cimun/boletines/BOL-ETIN%2014.pdf>

Acuerdo Gubernativo, 712-99. Gobierno de Guatemala.

Autores Varios: Introducción a la Farmacovigilancia. Secretaria de Salud, Dirección General de Control de Insumos para la salud, Centro Nacional de FV. México, enero de 1995, pp 14.

Campos, A. et. al. (1997). Programa de Detección de Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Hospitalizados. Métodos y Resultados de la Fase Piloto. España. Pág. 15.

Del Valle, M. (2008). Farmacovigilancia del Tratamiento Etiológico de la Enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al. (1988) Conventional with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med; 338: 499-505.

Farmacia Hospitalaria, Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales,(1992). Edita Lab.Glaxo. Pág. 91-95; 780-783.

Fenaux P, Chomienne C, Degos L. (1997) Acute promyelocytic leukemia: biology and treatment. Semin Oncol; 24:92-102.

Gamundi, M. (2011) Farmacia Hospitalaria. 1032-1041.

Gaitán, E. (2002.) Cursos de Farmacia Hospitalaria Antología. Guatemala. Pág. 104

Gaitán G, Cerna L. (2010). Implementación del Programa de Farmacovigilancia en el Servicio de Consulta Farmacoterapéutica y Toxicológica –SECOTT- en el Hospital Roosevelt. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala.

Grupo IFAS. (1998) Nuevas perspectivas de la Farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Jarpyo. Madrid.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey G, et al. (1999) Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis; 25:551-73.

Hunt, M.L., (1990), Training Manual for Intravenous Admixture Personnel, 6th Edition Baxter Healthcare Corporation, USA.

Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los Servicios de Medicina B y D. 1996. Primera parte. Guatemala. Pág.66.

Impacto de Implementación de un Programa de Farmacovigilancia en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en los Servicios de Medicina B y D. 1996. Segunda parte. Guatemala.

Lowenberg B, Downing J, Burnett A. (1999) Acute myeloid leukemia. NEngl J Med; 341:1051-62.

Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al.(1994) Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med; 331:896-903.

Ministerio de Sanidad y Consumo. (2000) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid.

Ordovás, B. JP, Jiménez Torres, V. (1988), Estabilidad y Compatibilidades de las Mezclas Intravenosas. En Mezclas Intravenosas y Nutrición Parenteral (Jiménez Torres, V.), Cap. 11, 3ra. Edición, De. NAU llibres, Valencia, p. 172-203.

Programa Nacional de Farmacovigilancia. 2002. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala Pág. 1

Programa Nacional de Farmacovigilancia. México 2005.

Pui Ch, Evans We. (1998) Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med; 339:605-15.

Ruano, Y. (2003). Reseña Histórica del Programa Nacional de Farmacovigilancia de Guatemala. Ministerio de Salud. Guatemala. Página 4.

Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. (2000) Leucemias agudas. En: Cáncer. Principios y Práctica de Oncología. Editores: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S. 5ª ed. Madrid.

Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. (1993) Medicamentos Citostáticos. Guía de utilización. Segunda Edición.

Solano S. (2000) Leucemias agudas. En: Oncología Clínica Básica. Editores  
Díaz-Rubio E, García-Conde J. 1ª ed. Madrid.

Uppsala Monitoring Centre. Organización Mundial de la Salud (2001).  
Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la  
instalación y puesta en funcionamiento de un centro de  
Farmacovigilancia. Páginas 2-18

Uppsala Reports 3, 2006. [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org).

Velásquez, I. (Junio 2004) Implementación de un Programa de  
Farmacovigilancia en el servicio de Medicina Interna del Hospital  
Nacional Juan de Dios de Sololá. Química Farmacéutica.

Universidad de San Carlos de Guatemala  
 Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
 Unidad de Hemato-oncología  
 Departamento de Medicina Interna  
 Hospital Roosevelt

**Anexo No. 1**

**"Ficha de Recolección de Datos"**

**Ficha de Farmacovigilancia**

Fecha de toma de datos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**I. Datos Generales**

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_ **Género** \_\_\_\_\_ **Sabe leer** \_\_\_\_\_  
**Dirección:** \_\_\_\_\_ **Grado de Escolaridad** \_\_\_\_\_  
**Municipio:** \_\_\_\_\_ **Departamento:** \_\_\_\_\_ **Ocupación:** \_\_\_\_\_  
**Lugar de Trabajo:** \_\_\_\_\_ **Peso:** \_\_\_\_\_ **No. Expediente:** \_\_\_\_\_

**II. Datos Clínicos**

Signo/Síntoma	Si	No
Dolor óseo		
Cansancio		
Fatiga		
Mialgias		
Sangrado de Encías		
Esplenomegalia		
Hepatoesplenomegalia		
Linfadenopatía		
Fiebre		
Pérdida de peso		

**III. Datos de Laboratorio**

Prueba	Fecha	Resultado
<b>Hemograma</b>		
Anemia		
Trombocitopenia		
Leucocitos		
Segmentados		
Monocitos		
<b>Médula Ósea</b>		
<b>Infiltración de Tejidos</b>		
<b>Invasión del SNC</b>		
<b>Masa mediastínica o líquido pleural</b>		
<b>Implicación testicular</b>		

**IV. Diagnóstico**

Fase de la enfermedad detectada: \_\_\_\_\_

## V. Tratamiento específico

LLA Inducción (HOP)			
Medicamento	Doxorrubicina (60mg)	Vincristina (2mg)	Prednisona (100mg)
Dosis			
Consolidación (COAP)			
Ciclofosfamida (1g)	Vincristina (2mg)	Citarabina (1.5g)	Prednisona (100mg)
Dosis:			
Profilaxis			
Medicamento	Metotrexate IV (18mg I.T.)	Citarabina (60mg I.T.)	Dexametasona (6mg I.T.)
Dosis			

LMA Inducción			
Medicamento	Citarabina (200mg)	Idarubicina (30mg)	
Dosis			
Consolidación (COAP)			
Ciclofosfamida (1g)	Vincristina (2mg)	Citarabina (200mg)	Prednisona (100mg)
Dosis			
Mantenimiento			
Medicamento:	Mercaptopurina (100mg)	Metotrexate (30mg)	
Dosis:			

Rescate de LLA Pre B temprana y Tratamiento de B madura						
Metotrexate 30mg	Ciclofosfamida 1g	Vincristina 2 mg	Doxorrubicina 50 mg	Dexametasona 40mg	Metotrexate IV 1g	Citarabina 3g
Dosis						

## VI. Clasificación de la severidad de las reacciones adversas

Reacciones adversas			Fechas		Grado <sup>1</sup>			
			Comienzo	Final	I	II	III	IV
Vómitos	Si	No						
Náuseas	Si	No						
Cefalea	Si	No						
Cansancio generalizado	Si	No						
Alopecia	Si	No						
Dolor Abdominal	Si	No						
Fiebre, escalofríos	Si	No						
Edema	Si	No						
Erupciones cutáneas	Si	No						
Diarrea	Si	No						
Estreñimiento	Si	No						
Encefalopatía	Si	No						
Disnea	Si	No						
Dolor óseo	Si	No						

### Observaciones:

#### <sup>1</sup>Grado de Severidad de las Reacciones Adversas

Grado 1: Leve. No interfiere con las actividades normales.

Grado 2: Moderada. Interfiere con la realización de ciertas actividades, pero responde a la terapia sintomática o al reposo.

Grado 3: Severa. Limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas o de la terapia.

Grado 4: Muy Severa. Incapacidad del sujeto a pesar de la terapia sintomática. Requiere hospitalización.

Elaborado por: Roxana Aroche Sandoval  
Química Farmacéutica

## Anexo No. 2

Algoritmo de Naranjo:

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:  
La RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.

Gilda Roxana Aroche Sandoval

**Autora**

M.Sc. Eleonora Gaitán Izaguirre

**Asesora**

Dra. Silvana Torselli Sarmiento

**Co-asesora**

Dra. Amarillis Saravia Gómez Ph.D

**Revisora**

Licda. Lucrecia Martínez de Haase

**Directora de Escuela**

Dr. Oscar Cobar Pinto Ph.D

**Decano**