

16
2 ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**"FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA:
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA EL
TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
EN NIÑOS DE RIESGO ESTÁNDAR EN MÉXICO"**

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A:
SANTIAGO CRUZ QUINTERO**

ASESOR: Q. F. B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

2586-87

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉX.

ENERO DE 1998.

**TRABAJOS CON
FALLA EN EL CONTENIDO**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN
P R E S E N T E .

AT'N: ING. RAFAEL RODRIGUEZ CEBALLOS
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria" "Criterios de Selección de Medicamentos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, en niños con riesgo estandar en México".

que presenta el pasante: Santiago Cruz Quintero,
con número de cuenta: 7855642-1 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, a 11 de diciembre de 1997.

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
<u>1o.</u>	<u>QFB. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	
<u>2o.</u>	<u>QFB. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	
<u>4o.</u>	<u>QFB. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	

DEP/YOBOSFM

A mi esposa por su paciencia y apoyo.

A mis hijos ALÍ y DZOARA por el tiempo que les robé.

Con profundo cariño y agradecimiento

a mi familia, a mis maestros y amigos,

a todos: GRACIAS.

Quiero agradecer muy especialmente al profesional grupo de profesores que impartió el Primer Seminario de Titulación en la carrera de Q.F.B. de la F.E.S.

Cuautitlán, por su incansable labor a favor de la superación moral, ética y científica de sus alumnos, tan necesaria en estos tiempos de desintegración

filantrópica en México:

Q.F.B. Beatriz de Jesús Maya Monroy

Q.F.B. Cecilia Hernández Barba

Q.F.B. Eugenia R. Posada Galarza

Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo

ÍNDICE

	Página
ABREVIATURAS.	
I. TÍTULO	1
II. OBJETIVO	2
III. INTRODUCCIÓN	3
IV. GENERALIDADES	5
4.1 Antecedentes	5
4.2 Definición	8
4.3 Clasificación	10
4.4 Epidemiología	12
4.5 Cuadro clínico	13
4.6 Diagnóstico	15
4.7 Factores pronósticos	17
V. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	19
5.1 Conceptos importantes de la selección de medicamentos .	22
5.2 Criterios de selección de medicamentos en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	25
5.3 Características del tratamiento farmacológico en niños con LLA	27
5.4 Fases en la farmacoterapia de la LLA	28
5.5 Protocolos terapéuticos comúnmente usados en el tratamiento de la LLA	30

		Página
5.6	Sistema de notificación Multiuso, Eficacia, Costo, Inocuidad, Disponibilidad "M.E.C.I.D." Una propuesta para la selección de medicamentos en el tratamiento de la LLA en niños con riesgo estándar	31
5.7	Selección del mejor esquema terapéutico conforme a los criterios de selección de medicamentos	71
VI.	CONCLUSIONES	72
VII.	BIBLIOGRAFÍA	73

ABREVIATURAS

ADH	hormona antidiurética
Aprox.	aproximadamente
Ara-C	arabinósido de citocina o citarabina
AU	ácido úrico
BD	bilirrubina directa
BH	biometría hemática
bhe	barrera hematoencefálica
BI	bilirrubina indirecta
BT	bilirrubina total (BD + BI)
BUN	nitrógeno ureico en sangre
Ca	calcio
C. de M.	cáncer de mama
C. de P.	cáncer de pulmón
C. de T.	cáncer de testículo
C.V.	cardiovasculares
CASDN	cloroacetosterasa de naftol
DNA	ácido desoxirribonucleico
DRTP	pérdida de los reflejos tendinosos profundos
E. de H.	enfermedad de Hodgkin
EGO	examen general de orina
F. alc.	fosfatasa alcalina
F.P.	factores pronósticos
FTM en MyP	falta de tensión muscular en muñeca y pie
GI	gastrointestinal
GU	genitourinario
Hb	hemoglobina
HLA	antígeno de leucocitos humanos

Hrs	horas
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva
IH	insuficiencia hepática
im	intramuscular
IR	insuficiencia renal
ISA	insuficiencia suprarrenal aguda
iv	intravenosa
K	potasio
LA	leucemia aguda
LC	leucemia crónica
LCR	líquido cefalorraquídeo
LDH	deshidrogenasa láctica
LGA	leucemia granulocítica aguda
LLA	leucemia linfocítica aguda
LLC	leucemia linfocítica crónica
LMA	leucemia mieloblástica aguda
LMC	leucemia mielocítica crónica
LNLA	leucemia no linfocítica aguda
LSC	linfoma
M.E.C.I.D.	multifactorial, eficacia, costo, inocuidad, disponibilidad
m.o.	médula ósea
MCP	mercaptopurina
min.	minuto (tiempo)
MM	mieloma múltiple
NBT	normoblastoma
NyN	normocítica y normocromica
OONG	ojos, oídos, nariz y garganta
PAS	ácido peryódico de Schiff
PCV	parálisis de cuerdas vocales
PFH	pruebas de funcionamiento hepático
PMN	polimorfonucleares

PNC	parálisis de nervios craneales
pvim	por vía intramuscular
pvit	por vía intratecal
pviv	por vía intravenosa
pvo	por vía oral
pvsc	por vía subcutánea
QS	química sanguínea
R	refrigeración
RC	remisión completa (ausencia de enfermedades)
Ref	referencia bibliográfica
RNA	ácido ribonucleico
SNC	sistema nervioso central
SSF	solución salina fisiológica (solución normal)
t.a.	temperatura ambiente
TB	tuberculosis
TdT	desoxinucleotidil transferasa
TGO	transaminasa glutámica oxalacética
TGP	transaminasa glutámica pirúvica

I. TÍTULO

I. TÍTULO

PROTOCOLO:

**CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS
PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA
LINFOCÍTICA AGUDA EN NIÑOS DE RIESGO
ESTÁNDAR EN MÉXICO.**

II. OBJETIVO

II. OBJETIVO

SELECCIONAR EL MEJOR ESQUEMA
TERAPÉUTICO PARA LOS NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOCÍTICA AGUDA CON RIESGO ESTÁNDAR EN
BASE A LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN DE
MEDICAMENTOS.

III. INTRODUCCIÓN

III. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA), es una enfermedad oncohematológica sanguínea donde hay una rápida proliferación desordenada de células hematopoyéticas inmaduras (LINFOBLASTOS), por fallas en el mecanismo de control del crecimiento clonal, lo que conduce a la sobreproducción sin sentido de células incapaces de madurar y funcionar normalmente, ocasionando graves problemas a los niños que en la mayoría de los casos son fatales.

En México, la leucemia linfocítica aguda es la neoplasia más frecuente en la niñez y el principal motivo de atención en niños con cáncer. Se han comunicado en la literatura diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma.⁽²⁾

En el mundo la primera causa de cáncer en niños es la leucemia; en Estados Unidos de Norteamérica (E.U.A.), ocupa el 30% de todos los cánceres y la leucemia linfoblástica aguda ocupa el 85% de todas ellas, y aunque en México no se conoce bien la frecuencia de esta neoplasia, se sabe por reportes de algunos hospitales que la leucemia es la principal causa de atención en niños con cáncer.⁽²⁾

En México no existen estudios que señalen si los factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia se encuentran presentes en la población pediátrica.⁽²⁾ El

conocimiento en la literatura médica de niños mexicanos con LLA, su incidencia, prevalencia y demografía es muy limitada, especialmente debido a la falta de un registro nacional de la LLA, el cual se ha creado recientemente.⁽³⁾

Las enfermedades neoplásicas se han ido incrementando en nuestra población. Se ha reportado que la tasa en la población general en el año de 1950 fue de 28.8 y en el año 1982 de 40.4 (tasa por cada 10,000 habitantes), asimismo se ha señalado que actualmente las tasas muestran elevaciones del 200 al 300% en comparación con las que se tenían hace 60 años.⁽²⁾ De estas neoplasias la que más incidencia tiene en la población infantil es la LLA. De ahí pues, la importancia que reviste la LLA en los niños de México. Es imprescindible por lo tanto tomar medidas urgentes para poderla diagnosticar a tiempo y ofrecer un tratamiento farmacológico basado en la selección de medicamentos antileucémicos que sean acordes con las necesidades terapéuticas de curación para cada grupo de niños, ofreciendo así, el mayor beneficio, mejoramiento de la supervivencia, y al menor costo posible.

IV. GENERALIDADES

IV. GENERALIDADES

4.1 ANTECEDENTES

Las leucemias probablemente son tan viejas como la humanidad misma. A continuación se resumen algunas de las aportaciones que han hecho numerosas personalidades a través del tiempo para el mejor conocimiento y tratamiento de estas enfermedades oncohematológicas. ^(22, 19)

1845 David Craige describe y publica un padecimiento muy parecido a lo que hoy conocemos como leucemia, al cual él le da el nombre de "leucocitemia".

Por estas mismas fechas el médico Rudolph Virchow introduce por primera vez en un trabajo publicado el término "LEUCEMIA"

1846 Fuler, describe el primer caso en vida de un paciente leucémico.

1857 Friedrich define la primera leucemia aguda.

1877 Paul Ehrlich descubre que con los colorantes de la anilina se pueden contrastar las células, iniciándose así la clasificación morfológica de las leucemias.

- 1900 El Dr. Otto Neageli describe al mieloblasto como célula precursora del tejido granulocítico, y posteriormente describe la leucemia mielomonocítica.
- 1908 Belclere utiliza por primera vez las radiaciones ionizantes como terapéutica en los procesos oncológicos.
- 1913 Reschad y Schilling-Torgau describen la leucemia monoblástica.
- 1920 Di Guglielmo describe la eritroleucemia.
- 1934 Epstein y Godel describen el cuadro de la leucemia megaloblástica, y en este mismo año Litz y Dustin observan en la colchicina un efecto antimitótico.
- 1943 Dougherty y White describen la acción linfopénica de los corticosteroides.
- 1944 Waksman descubre la actinomicina y la estreptomycin, empezando así la quimioterapia.
- 1947 Wagner y Casal descubren la tinción de PAS y peroxidasas.
- 1948 Rheingold y Wisloki describen la tinción de sudan negro B.
- 1949 Farber describe los efectos de los antimetabolitos en los niños con LLA.

- 1953 Kidd descubre la acción de la L-asparaginasa sobre los linfosarcomas.
- 1957 *Por esta fecha se estudian clínicamente las acciones de la 6-mercaptopurina y tioguanina sobre la inducción a la remisión de las leucemias agudas.*
- 1958 Brook, Wilmanns y Goggins publican los primeros ensayos con ciclofosfamida
- 1959 *Walwick sintetiza algunos metabolitos, entre ellos el arabinósido de citosina.*
- 1960 Nowell y Hungerford descubren una anomalía cromosómica muy característica de los pacientes leucémicos a la cual llamaron "cromosoma filadelfia".
- Por estas fechas también Johnson y Boble aislaron la vincristina y la vinblastina a partir de la Vinca rosae.*
- 1965 En Francia Marcel Bessis publica sus primeras observaciones en microscopía electrónica, demostrando la utilidad del método en las leucemias, con lo que mejora casi en un 100% el diagnóstico cuando se acompaña de la citomorfología citoquímica y citogenética
- 1966 Umezarxa descubre la bleomicina.
- 1969 Di Marco descubre la adriamicina.

- 1975 Greaves en Inglaterra prepara el primer antisuero para identificar el antígeno común a la LLA, lo que permite junto con otros marcadores para linfocitos B y T realizar el fenotipo inmunológico en las LLA mejorando sustancialmente el diagnóstico.
- 1976 Y posteriormente en 1981 se reúne el grupo Franco Americano Británico (F.A.B.) para establecer los criterios plenos que dan las pautas para unificar y mejorar la clasificación citomorfológica de las leucemias agudas con lo que se favorece notablemente el diagnóstico y consecuentemente también el tratamiento de estas enfermedades liquido-neoplásicas.

4.2 DEFINICIÓN

Las leucemias son un grupo heterogéneo de neoplasias líquidas, hematológicas, de origen medular y linfoide que se caracterizan por la proliferación anormal de las células de la sangre (linfocitos, granulocitos, monocitos, megacariocitos y eritrocitos) en su etapa primitiva de blastos, por fallas en los mecanismos de control clonal celular, por lo que las células no llegan a madurar ni a diferenciarse. ⁽⁴⁸⁾

La producción descontrolada de estos blastos en médula ósea, el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de los órganos de la economía son los mecanismos principalmente responsables de los efectos desbastadores de la enfermedad. ⁽⁴⁸⁾

Las células malignas individuales maduran con lentitud y de manera incompleta, el tiempo de su ciclo celular a menudo es prolongado y la mayoría de esas células incompetentes sobrevive más que las normales sin cumplir con su misión ordinaria. ⁽⁴⁸⁾

Estas enfermedades son neoplasias (neoformaciones), y en la mayoría de los pacientes se desconoce el estímulo que produce la proliferación. Los trastornos generalmente son progresivos hasta la muerte del paciente, aunque pueden ocurrir remisiones temporales. La evolución de la enfermedad en ocasiones es muy rápida (aguda y maligna), o puede ser muy lenta (crónica o benigna) ⁽⁶⁰⁾

El porcentaje mínimo de infiltración blástica medular necesario para utilizar el término leucemia aguda es el 30%. ⁽⁵⁰⁾

El Dr Rudolph Virchow fue el primero en dar el nombre de "leucemia" a este mal, debido al aspecto blanquesino de la sangre que obedece a la cantidad aumentada de leucocitos en la circulación sanguínea. Leucocitemia sería un mejor término, pero el nombre de leucemia está firmemente establecido y se utiliza no sólo para incluir los casos donde hay concentración elevada de leucocitos, sino también aquéllos en los que no se encuentran aumentadas las cantidades de éstos. ⁽⁶⁰⁾

4.3 CLASIFICACIÓN

4.3.1 Clínicamente se clasifican como: ⁽⁶⁰⁾

- Leucemias agudas
- Leucemias subagudas
- Leucemias crónicas

4.3.2 Por el número de leucocitos/mm³ en sangre periférica

Leucosis Aleucémica	≤ 6,000	leucosis subleucémica	≤ 20,000	leucosis leucémica
------------------------	---------	--------------------------	----------	-----------------------

4.3.3 Por el tipo de célula afectada

La clasificación de la leucemia aguda se basa en el tipo de célula predominante, que se supone refleja el linaje de la célula que ha proliferado en forma anormal. Las características empleadas para hacer esta diferenciación incluyen el tamaño, proporción nucleocitoplásmica, características de la cromatina, número, tamaño y aspecto de los nucleolos, propiedades de tinción del citoplasma, contenido citoplásmico, marcador inmunológico de la membrana celular, tinción citoquímica y alteraciones citogenéticas. ⁽⁴⁵⁾

En 1976 y posteriormente en 1981 fueron propuestos por un grupo internacional de investigadores (franceses, americanos, británicos) los criterios para realizar la

clasificación morfológica de las leucemias agudas. Dividiéndola en once grupos, tres de estirpe linfoide, y ocho de estirpe mieloide.⁽⁴⁸⁾ El desarrollo de esta clasificación Franco-Amerco-Británica (F.A.B) fue estimulado por la necesidad de un esquema que unificara los criterios morfológicos y sirviera para correlacionarlos con el pronóstico de la enfermedad.⁽⁴⁸⁾

A continuación los once tipos de leucemia aguda que en la actualidad reconoce el grupo F.A.B. Esta clasificación es la única que debe considerarse actualmente.⁽⁴⁸⁾

LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS

- L₁ linfoblástica típica
- L₂ linfoblástica atípica
- L₃ parecida al linfoma de Burkitt

LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS

- M₀ mieloblástica indiferenciada
- M₁ mieloblástica inmadura
- M₂ mieloblástica madura
- M₃ promielocítica
- M₄ mielomonoblástica
- M₅ monoblástica pura
- M₆ eritroleucemia
- M₇ megacarioblástica

La clasificación finalmente se basa en la tinción característica de cada célula blástica en las preparaciones de médula ósea y sangre periférica, teñidos con colorantes de Romanowsky, Wright o Giemsa, suplementados con métodos citoquímicos, inmunológicos, citogenéticos y de microscopía electrónica.⁽¹⁾

La citoquímica aplicada a la clasificación de las células blásticas de la leucemia aguda ha podido hacer diferenciaciones más precisas. Pero sin embargo en

algunos casos muy indiferenciados la clasificación exacta se dificulta o es imposible incluso usando los métodos citoquímicos y citomorfológicos más modernos. Pero el margen de seguridad para clasificarla adecuadamente aumenta si se acompaña de la inmunofenotipificación, citogenética y microscopía electrónica. ⁽⁴⁶⁾

Cuando se emplea la morfología panóptica convencional como medio único para efectuar la clasificación de las leucemias agudas se pueden cometer **errores diagnósticos y en consecuencia terapéuticos** en aproximadamente 20% de los casos de leucemia aguda ⁽⁴⁸⁾

4.4 EPIDEMIOLOGÍA (1, 20, 27, 28, 29, 37, 45)

4.4.1 Etiología

A la fecha se desconocen la(s) causa(s) que producen la LLA. Pero se sabe que los principales factores que podrían desencadenarla son:

FACTORES FÍSICOS: radiaciones ionizantes, agentes causales;

FACTORES QUÍMICOS: sustancias mielosupresoras (tolueno, benceno, cloranfenicol, fenilbutazona, melfalan, clorambucil, ciclofosfamida, entre otros);

FACTORES BIOLÓGICOS: enfermedades congénitas, alteraciones cromosómicas, inmunosupresión, cambios hormonales y metabólicos, virus RNA, etc

4.4.2 Frecuencia e Incidencia

La frecuencia con que se presenta la LLA en los niños es ligeramente mayor que con las niñas (5/4).

La raza blanca es poco más susceptible que la raza negra aproximadamente en una proporción de (4/3).

La LLA es la principal enfermedad neoplásica en los niños de México, principalmente entre los 2 y 5 años de edad.

Los niños con mayor susceptibilidad son:

1. Niños familiares de individuos leucémicos.
2. Niños con alteración en sus cromosomas.
3. Niños expuestos a las radiaciones.
4. Niños expuestos a sustancias cancerígenas.

Existen aproximadamente un niño leucémico por cada 10,000 habitantes en México.

El 80% de la LLA se presenta en niños, y el 20% en adultos y ancianos.

4.5 CUADRO CLÍNICO

Casi todos los niños con LLA se presentan con una enfermedad aguda generalizada. Las molestias más comunes son las debidas a la disfunción de la médula ósea y de los otros órganos infiltrados por las células leucémicas, como el hígado, bazo, ganglios linfáticos, sistema óseo, cerebro, pulmón, ojo y testículo principalmente. El metabolismo de estos niños se encuentra aumentado y sufren de pérdida de peso.

Las principales manifestaciones clínicas por infiltración leucémica en los diferentes órganos se muestran en el siguiente cuadro:

SIGNOS Y SÍNTOMAS	
Leucemia Medular	Leucemia Extramedular
TROMBOPENIA	Meningosis leucémica
Epistaxis	Infiltración de glándulas lagrimales, salivales y encías
Gingivorragias	
Petequias, equimosis	Adenopatías
Melena, hematuria	
Púrpura	Hipertrofia tímica
Hemorragia	Adenopatías
Hematomesis	
Enterorragia	Infiltración pulmonar
NEUTROPENIA	Cardiomegalia
<i>Fiebre o febrícula</i>	
Ulceración mucosa	Hepatomegalia
Amigdalitis	
Enfermedades infecciosas de mala evolución	Esplenomegalia
Sepsis	
Sudoración	Infiltración renal (nefromegalia)
Irritabilidad	
Cefalea	Infiltración testicular u ovárica
ERITROPENIA	
Anemia	Afectación osteoarticular
Palidez	
Astenia	Infiltraciones cutáneas
Anorexia	
Edema	
Soplo	
Hipoxia	
Disnea	
Fatiga y cansancio	
	Ref. (1, 10, 28, 45, 48, 51)

4.6 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en el niño tiene por objeto la identificación de la enfermedad fundamentándose en los signos, síntomas y pruebas de laboratorio basadas en análisis clínicos cuantitativos, morfológicos, citoquímicos, citogenéticos, inmunológicos y de microscopía electrónica.

Es importante hacer un diagnóstico exacto, porque existe una correlación significativa entre el tipo de leucemia y la respuesta al tratamiento. ⁽¹⁷⁾

Hay que tener en cuenta que el proceso de las maduraciones es progresivo e incesante, por lo que en un examen de médula ósea o sangre periférica se pueden observar formas transicionales en maduración. Todo dependerá del porcentaje de blastos existentes en médula ósea o sangre periférica con respecto al tiempo para considerar o no un problema patológico. ⁽³⁴⁾

4.6.1 Bases para el diagnóstico de LLA ⁽⁵¹⁾

- a) Citopenia o pancitopenia.
- b) Insuficiencia de médula ósea.
- c) Más del 30% de blastos en médula ósea

Es conveniente diferenciar entre una médula ósea desviada a la izquierda que se recupera de una agresión física, química o microbiológica, de la LLA. ⁽⁴⁵⁾

Si hay duda y si las características clínicas del niño lo permiten, se repite el estudio de médula ósea varios días después, para ver si se ha llevado a cabo la maduración ⁽⁵¹⁾

La observación de frotis de sangre periférica y médula ósea teñidos con Wright o Giemsa tiene limitaciones importantes y no permiten el diagnóstico preciso de algunas células poco diferenciadas. La microscopía electrónica, la citoquímica, la citogenética y las técnicas inmunológicas permiten hacer el diagnóstico exacto.

4.6.3 Diagnóstico de LLA en sangre periférica

Hb (gr. / dl) en pacientes con LLA	25%	7.0	70%	12.0	5%
------------------------------------	-----	-----	-----	------	----

Plaquetas (por mm ³) en pacientes con LLA	70%	150,000	25%	450,000	5%
---	-----	---------	-----	---------	----

Leucocitos (por mm ³) en pacientes con LLA	25%	5,000	25%	10,000	50%
---	-----	-------	-----	--------	-----

4.6.4 Los análisis de laboratorio

% de blastos	Ane- mia	Coombs directo	Tiempos de coagulación	TGO	TGP	LDH	Crea- tinina	A U	K	Crioglo- bulinas	Ca
↑	N y N	(-)	Normales o Altos	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓

4.6.4 Diagnóstico citoquímico

	Peroxi- dasa	Negro Sudan B	PAS	T d T	CASDN	Gránu- los	Bastones de Aver
LINFOBLASTOS	-	-	+	98%	2%	-	-
MIELOBLASTOS	+	+	-	2%	98%	+	+
ERITROBLASTOS	+	+	+	-	+	+	+

4.6.5 Otros estudios contemplan el examen de LCR, radiografías, ecografías, tipaje HLA y el diagnóstico diferencial

Ref. (1, 11, 17, 34, 40, 45, 47, 51)

4.7 FACTORES PRONÓSTICOS

Se denominan factores pronósticos (FP) a aquellos datos que suministran información sobre la evolución de una enfermedad, son un conjunto de sistemas, signos, hechos o fechas que informan sobre el posible futuro de un enfermo, futuro referido a la supervivencia global, a la respuesta terapéutica, al intervalo libre de recaída o a una complicación ⁽²⁰⁾

Aplicando estos conceptos a nuestros pacientes, podemos decir que el conocimiento de los factores pronósticos de la LLA en niños, nos permiten seleccionar el tratamiento personalizado. De hecho, es el conjunto de los factores

pronósticos de un paciente determinado lo que nos ayudará a elegir entre las diferentes alternativas terapéuticas que a ese enfermo en concreto se le pueden aplicar. ⁽²⁰⁾

Nunca se llegará a diseñar un tratamiento específico para cada paciente (¿sería una meta inalcanzable?), pero sí se irá adecuando el de cada subgrupo, para no caer en un "tratamiento tipo" que en muchas ocasiones no llega a ser eficaz y en otros produce demasiada toxicidad ⁽²⁰⁾

Seis factores pronósticos valorados al ingreso de los niños con LLA contribuyen en el 97% a la predicción del pronóstico, los cuales influyen: ⁽²⁰⁾

- Cuenta inicial de leucocitos
- Crecimientos ganglionares
- Edad
- Hemoglobina
- Sexo
- Plaquetas

**V. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO**

V. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La leucemia linfocítica aguda (LLA) ha llegado a ser una enfermedad curable, las etapas del tratamiento (inducción, consolidación, mantenimiento) han sido fundamentales para lograr remisiones importantes. Las estrategias de tratamiento se han adaptado a los grupos de riesgo (alto riesgo y riesgo estándar o alto, intermedio y bajo riesgo), con el fin de adaptar la estrategia terapéutica y aumentar el porcentaje de curaciones sin secuelas. ⁽²⁰⁾ (Ver Cuadro N° 1)

Aproximadamente el 70% de los niños con LLA se curan con tratamientos basados en protocolos actuales que incorporan terapia sistémica (p. ejem. quimioterapia de combinación) y terapia preventiva específica del SNC (p. ejem. quimioterapia intratecal y/o radiación craneal). ⁽⁴³⁾ La intensidad y el éxito terapéutico dependen del grupo de riesgo o pronóstico al que pertenezca el niño leucémico. ⁽⁵⁴⁾

Cuadro N° 1

Inducción de Remisión por Quimioterapia en Niños con
Leucemia Linfoblástica Aguda

Tratamiento	N° de pacientes	% de Remisión Completa
FÁRMACOS ÚNICOS:		
Metotrexato	48	21
Prednisona	72	57
Mercaptopurina	43	27
Ciclofosfamida	44	18
Vincristina	119	55
Daunorrubicina	32	33
Ara-C	10	30
L-Asparaginasa	21	67
FÁRMACOS COMBINADOS:		
Prednisona + MCP	154	82
Prednisona + Vincristina	63	84
Prednisona + Vincristina + Daunorrubicina	33	97
Prednisona + Vincristina + Metotrexato	35	94
Prednisona + Vincristina + L-Asparaginasa	582	93

Ref. ⁽⁵³⁾

Se reconoce bien que los niños con LLA tienen mejores pronósticos cuando son tratados con pruebas clínicas establecidas (protocolos).⁽⁵²⁾

Los pacientes con LLA por lo general se tratan según grupos de riesgo definidos por características tanto clínicas como de laboratorio. La estratificación de pacientes con LLA depende de las características relacionadas con el paciente; clínicas, histoquímicas, morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y bioquímicas de las células leucémicas del paciente

Una variedad de características clínicas y de laboratorio han demostrado tener valor pronóstico para niños con LLA. Entre estas características se encuentra la edad al momento del diagnóstico, recuento de leucocitos al momento del diagnóstico, sexo, presencia de leucemia en SNC al momento del diagnóstico, presentación linfomatosa (masa mediastínica, orgnomegalia masiva y/o adenopatía masiva), recuento de plaquetas, nivel de hemoglobina sérica, sangre periférica y respuesta de la médula ósea al tratamiento Tasa de citorreducción morfológica de blastos (FAB), inmunofenotipo, contenido de DNA (ploidea) y algunas traslocaciones cromosómicas.^(18, 25, 55, 56)

El cromosoma filadelfia t (9, 22) está presente en cerca del 5% de los pacientes pediátricos de la LLA y tiene un pronóstico desfavorable.⁽¹⁶⁾

La t (12, 21) está asociada a un excelente pronóstico.⁽³⁵⁾

En pacientes con LLA de las células T, el CD₂ parece ofrecer un pronóstico favorable⁽⁴⁹⁾

El orden relativo de importancia y la interrelación de las variables a menudo dependen del tratamiento y requieren análisis múltiples para determinar cuáles factores operan independientemente como variables pronósticas. ⁽⁵⁷⁾

Sólo la edad, el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico y el cromosoma filadelfia han sido asociados consistentemente con el resultado, independientemente del tratamiento. ⁽⁴³⁾

5.1 CONCEPTOS IMPORTANTES DE LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Hoy en día debido al avance tecnológico y de investigación respecto a la producción de nuevos medicamentos que salen al mercado a competir para tratar un mismo padecimiento, se hace necesaria la participación responsable, ética y profesional del farmacéutico para dar una respuesta óptima de selección a los mismos. De esta manera se garantiza una mejor calidad de vida para el paciente y su familia.

Esta metodología de estudio se apoya en la SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS la cual garantiza un mejor servicio en cuanto al riesgo costo y beneficio de la utilización de los fármacos.

De ahí pues, la necesidad de contar con una adecuada selección de medicamentos para el tratamiento de la LLA en niños.

Algunas preguntas que se tendrían que considerar en tal situación serían:

¿Cuáles son los fármacos más frecuentemente empleados en el tratamiento de la LLA en niños?.

Según los criterios de selección de medicamentos, ¿cuáles son los mejores?.

¿Qué importancia tiene la selección de medicamentos en la terapéutica medicamentosa de la LLA?.

Para poder dar respuesta a cada una de estas preguntas se empezará a definir primero en qué consiste el tratamiento de la LLA y los conceptos generales para la selección de los medicamentos.

La Farmacia Clínica es una ciencia de la salud cuya responsabilidad es asegurar mediante la aplicación de conocimientos y funciones relacionados con el cuidado de los pacientes, que el uso de los medicamentos sea seguro y apropiado, y que se necesita de una educación especializada y adiestramiento actualizado. ⁽⁹⁾ Requiere además que la recolección e interpretación de los datos sea juiciosa, que exista motivación por el paciente y que existan interacciones profesionales para beneficio del paciente. ⁽⁴¹⁾

Desde el momento en que la Farmacia Clínica se define como la ciencia de la salud, quienes la aplican son profesionales de la salud, es decir, compartirán con los profesionales de esas mismas áreas la responsabilidad del cuidado de la salud, del individuo y de la sociedad. ⁽⁴¹⁾

En este sentido, la responsabilidad de la selección de medicamentos deberá ser desde todos los ámbitos (internacional, nacional y regional), a través de programas de acción conjunta cooperativa y multidisciplinaria enfocada a hacer

uso racional de los medicamentos. Así por ejemplo, los acuerdos para la selección de medicamentos deben enfocarse a: elegir solamente aquellos medicamentos de efectividad comprobada, seleccionando el número mínimo de medicamentos requeridos para tratar las enfermedades predominantes, evaluar los medicamentos que tienen efectividad conocida con los de introducción reciente, incluir productos de combinación sólo cuando ofrezcan ventajas sobre cada componente en forma individual (como es el caso de los antineoplásicos), y ante diversas alternativas disponibles, elegir la de preferencia. ⁽⁴¹⁾ Evaluar el impacto administrativo y de costos de los productos en términos de facilidad de compra; almacenamiento, distribución, dosis, riesgo costo y beneficio. ⁽⁴¹⁾

Los aspectos que se mejorarían bajo estos términos son:

1. Racionalización del uso de los medicamentos.
2. Disminución de costos de los tratamientos.
3. Mayor control del uso de medicamentos.

Dentro de las acciones que apoyan la selección adecuada de los medicamentos se tiene la realización de estudios de consumo y revisión de la utilización de medicamentos por la sociedad y consecuentemente el establecimiento de medidas de control en el uso de los medicamentos; así como también la realización de actividades educativas de actualización para profesionales y técnicos que participen en la prescripción, dispensación y administración de medicamentos. ⁽⁴¹⁾

Los métodos utilizados en la selección de medicamentos involucran a los métodos cualitativos y cuantitativos. Los métodos cualitativos consideran la eficacia, seguridad, biodisponibilidad, farmacocinética, costos (preparación,

enfermería, administración, almacenamiento, vía de administración, materiales utilizados, etc.).⁽⁴¹⁾

Los métodos cuantitativos consideran: costo total del tratamiento, consultas científicas en el Drug Utilitation Review (DUR); Drug Use Evaluation (DUE); sistema informático de decisión Formulary Decision Support System (F.D.S.S.), así como también el costo efectividad entre uno o más medicamentos. Este último punto compara las alternativas terapéuticas de un medicamento o de varios como mejor terapia. El riesgo costo y beneficio se mide por los años de supervivencia, tiempo de morbilidad, y mejora en la calidad de vida.⁽⁴¹⁾

Aunado a todo lo antes expuesto los criterios de selección de medicamentos mediante el sistema de "Notificación" proporcionan las pautas para la selección de el mejor esquema terapéutico, como a continuación se explica

5.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS EN LLA

El sistema de notificación que se usa en este trabajo es el siguiente: si se considera como base de selección (por criterio), una notificación de 10 puntos para un medicamento ideal* en el tratamiento de la LLA en niños, se tiene entonces que:

* "El medicamento ideal" es aquél que puede ser 100% efectivo (debe destruir solamente las células leucémicas, como agente único o combinado con otros agentes), servir para todos los niños con LLA, no ser tóxico ni a corto ni a largo plazo, ser de única dosis, de fácil administración, encontrarse disponible en cualquier momento, y ser barato

SISTEMA DE NOTIFICACIÓN "MECID"

Nota Máxima

Multiuso del fármaco	1.0	puntos
Efectividad "	3.0	puntos
Costo "	2.0	puntos
Inocuidad "	3.0	puntos
Distribución "	1.0	puntos
Total	10.0	puntos (medicamento ideal) *

En donde "MECID" significa: (M = Multiuso; E = Efectividad; C = Costo; I = Inocuidad; D = Disponibilidad) de los medicamentos anti-LLA.

MULTIUSO: significa que el medicamento puede ser empleado en diferentes padecimientos.

EFFECTIVIDAD: significa que el medicamento cumple con la finalidad propuesta, es decir, da solución satisfactoria al padecimiento para el cual es utilizado.

COSTO: es el valor en que se estima el producir y colocar en el mercado un medicamento

INOCUIDAD. es la mínima capacidad del medicamento de producir daño (efectos adversos y complicaciones).

DISPONIBILIDAD: es la posibilidad de adquirir el medicamento cuando sea necesario.

En este sistema "MECID" se asigna un puntaje comparativo a criterio, a los medicamentos antileucémicos, basados en el conocimiento (Eficacia, Inocuidad, Costo, Distribución y Multiusos) de cada uno de los fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento de la LLA en niños.

Este sistema de notificación es la base de los estudios para la selección de medicamentos antileucémicos en este trabajo.

5.3 CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN NIÑOS CON LLA

El tratamiento farmacológico de la LLA para los niños no es nada fácil debido a las características específicas que esta enfermedad presenta frente a un grupo de niños en particular, es decir la enfermedad es heterogénea y variable en presentación, morfología, inmunología, citogenética, bioquímica, etc. ⁽⁴⁸⁾ Estas mismas características iniciales del niño enfermo con LLA permiten predecir con cierta seguridad la respuesta a la terapéutica y las posibilidades de supervivencia prolongada o "curación". Todo depende del grupo de riesgo al que pertenezca el niño. ⁽⁴⁸⁾

GRUPOS DE RIESGOS EN NIÑOS CON LLA. ⁽⁴⁸⁾

1. LLA de células T, con hiperleucositosis mal pronóstico.
2. LLA de células B, con comportamiento agresivo mal pronóstico.
3. LLA con marcadores linfoides y mieloides mal pronóstico.
4. LLA con antígeno CALLA/CD10 positivo buen pronóstico.

Al cuarto grupo pertenecen los niños de riesgo habitual o estándar (bajo riesgo), tienen de 2 a 10 años de edad, menos de 30,000 leucocitos/mm³, ausencia de translocaciones o marcadores mieloides, carencia aparente de infiltración al SNC y contenido euploide o hiperdiploide de DNA. ⁽⁴⁸⁾

5.4 FASES EN LA FARMACOTERAPIA DE LA LLA

El tratamiento de la LLA en niños generalmente se hace en cuatro fases cuyos objetivos se muestran en el Cuadro N° 2, y debe ser conducido por un hematólogo u oncólogo debidamente capacitado. ⁽⁴⁸⁾

Cuadro N° 2

**FASES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
DE LA LLA Y OBJETIVOS****Primera Fase:**

Inducción de la remisión*.- El objetivo es destruir las células leucémicas sistémicas, recuperar la hematopoyesis normal y el bienestar del niño. La masa tumoral se logra reducir de aproximadamente 10 billones a mil millones, lográndose una R.C. en el 90% de los niños. Los fármacos que se utilizan son aquéllos que no afectan la médula ósea, no afectan la síntesis de DNA, y actúan rápidamente y se utilizan a corto plazo.

Segunda Fase:

Profilaxis del SNC o tratamiento preventivo de la leucemia meníngea.- Se aplican fármacos intratecalmente y/o radioterapia; el objetivo es prevenir o atacar las células neoplásicas en "santuario", porque los medicamentos en sangre no traspasan la barrera hematoencefálica. Se utilizan fármacos que afectan la síntesis de DNA y RNA.

Tercera Fase

Consolidación de la remisión.- El objetivo es destruir las células leucémicas residuales que hayan sobrevivido a la etapa anterior. Se utilizan medicamentos que afectan la síntesis de DNA y RNA y células dentro y fuera del ciclo celular. En algunos autores esta fase es distinta de la cuarta fase.

Cuarta Fase

Mantenimiento, continuación o sostén de la remisión.- El objetivo es la destrucción de blastos que no hayan sido destruidos por las fases anteriores. Se utilizan fármacos que afectan la síntesis de DNA, RNA y células dentro y fuera de su ciclo celular, en algunos autores esta fase es indistinta de la anterior.

* Remisión Completa (RC), se define como el estado alcanzado por un tratamiento farmacológico para obtener una médula ósea normal, o cercana a la normal (95% o más normal), en donde la hematopoyesis es aproximadamente normal y no hay leucemia detectable en sangre, médula ósea y LCR

5.5 PROTOCOLOS TERAPÉUTICOS COMÚNMENTE USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LLA

Cuadro N° 3

Vincristina	1 4	1 3	1 4	1 4	1 4	1 2	1 4	1 3	1	1 4	1 4	1 4	1 4	1 4	1 4	1 3	1	1	
Vinblastina																			
Vindesina				3														1	
Prednisona	1 4	1 3	1 4	1 4	1 4	1 2	1 4	1 3	1	1 4	1 4	1 4	1 4	1 4	1 4	1 4	1 3	1	1
L-asparaginasa	1 3		1 4	1 4	1	1	1	1	1	1 3	1 4		1	1	1	1		2	
Daunomicina	1 3		1 4		1	1		1		1 4	R		•		1			4	R
Adriamicina				1				4											R
Idarrubicina													•						
Ciclofosfamida						R						1		1					
Metotrexato	2 4	2 4	2 3	2 4	2 4	2 3	2 4	2 3	2 4	2 4	2 4	2 4	2 4	2 4	2 4	2 4	2 4	2 4	2 4
Ara-c				2 3	2 3	R		4	3	3	2 4	2 4		R	2			4	R
Dexametasona															2				
Radioterapia		2	2	2	2	2	2	2	2						2	2	2		2
Mercaptopurina	4	4	3	4	4	2	3	4	3	4	4	1	4	4	3	4	4	4	4
Mitoxantrona				3							•			R					2
Etopoxido VP-16						3								R					2
Hidrocortisona				2		2				2			2		2				
Teniposido VM-26						R													2
Tioguanina				3						•									1
Hidroxiurea								3											
Alopurinol																			
Ácido Folínico														2 4					
Ref. Bibliográfica	5	6	10	12	14	15	24	27	33	39	40	44	48	51	53	58	59		

1, 2, 3, 4 corresponden a PRIMERA, SEGUNDA, TERCERA, CUARTA fase del tratamiento farmacológico de la LLA (ver Cuadro N° 2)

• Puede ser usada una u otra, o ambas.

R Usada en formas resistentes, recaídas o reinducción.

5.6 SISTEMA DE NOTIFICACIÓN "MECID". UNA PROPUESTA PARA LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LLA EN NIÑOS CON RIESGO ESTÁNDAR (BAJO RIESGO)

En este subcapítulo se sustentan los criterios definidos en el subcapítulo (5.2) para la selección de los medicamentos más adecuados en el tratamiento de la LLA en los niños con riesgo estándar, cuyas características de estos niños son:

- 1 Tienen menos de 30,000 leucocitos/mm³
- 2 Tienen entre 2 y 10 años de edad.
- 3 Ausencia de translocaciones.
- 4 Ausencia de marcadores mieloides.
- 5 Ausencia aparente de infiltración a SNC.
- 6 Muestran contenido euploide o hiperdiploide de DNA.

Se expone en lo sucesivo algunos conceptos básicos que apoyan y fundamentan los criterios de selección de los medicamentos anti-LLA.

La frecuencia de los fármacos empleados en las diferentes fases del tratamiento de la LLA en niños, conforme a los protocolos del Cuadro N° 3 se muestra a continuación:

Cuadro N° 4

Terapia Fármacos	Primera Fase	Segunda Fase	Tercera Fase	Cuarta Fase
Vincristina	17	1	3	10
Vinblastina	0	0	0	1
Vindesina	1	0	1	0
Prednisona	17	1	3	9
Asparaginasa	13	1	2	3
Daunomicina	10	0	1	3
Adriamicina	1	1	0	1
Idarrubicina	1	0	0	0
Ciclofosfamida	2	0	4	5
Metotrexato	2	17	5	16
Ara-c	0	5	3	5
Dexametasona	0	1	0	0
Mercaptopurina	2	2	6	14
Metoxantrona	0	1	1	0
Etoposido	0	1	0	0
Teniposido	0	1	2	0
Hidrocortisona	0	5	0	0
Tioguanina	1	0	1	0

El criterio de selección de medicamentos para el tratamiento de la LLA en niños con riesgo estándar, es hecho en base al conocimiento* de los fármacos comúnmente utilizados en las diferentes fases del tratamiento de la LLA (ver Cuadro N° 3). Por ejemplo:

Primera Fase:

INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN.- Vincristina, Vindesina, Prednisona, L-Asparaginasa, Daunomicina, Adriamicina, Idarrubicina, Ciclofosfamida, Metotrexato, Mercaptopurina, Tioguanina, Ara-C.

Segunda Fase:

PROFILAXIS DEL SNC.- Metotrexato, Ara-C, Hidrocortisona, Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona, L-Asparaginasa, Adriamicina, Dexametasona, Metoxantrona, Etopósido, Tenipósido, Ácido folínico.

Tercera Fase:

CONSOLIDACIÓN DE LA REMISIÓN.- Mercaptopurina, Metotrexato, Ciclofosfamida, Ara-C, Vincristina, Prednisona, L-Asparaginasa, Tenipósido, Vindesina, Daunomicina, Metoxantrona, Tioguanina.

* Conocimiento referido a mecanismos de acción, dosis, reacciones adversas, interacciones farmacológicas, usos, disponibilidad y costo de los medicamentos.

Cuarta Fase:

MANTENIMIENTO O SOSTÉN DE LA REMISIÓN.- Metotrexato, Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida, Ara-C, Daunomicina, L-Asparaginasa, Vinblastina, Adriamicina.

5.6.1 Mecanismos de acción de los fármacos anteriores ^(26, 31)

<u>GRUPOS / FÁRMACOS</u>	<u>MECANISMO DE ACCIÓN</u>
Alcaloides: VINCRISTINA VINBLASTINA VINDESINA ETOPÓSIDO VP-16 TENIPÓSIDO VM-26	Detienen la mitosis en la metafase (los tres primeros dañan las fibras del uso mitótico, los dos últimos no), bloqueando la división celular en la fase M (mitosis). También actúan en la fase G ₂ del ciclo celular (síntesis proteica). Todas son drogas específicas del ciclo o fase específicas.
Corticosteroides: PREDNISONA DEXAMETAXONA HIDROCORTISONA	Ejercen una acción activa en el metabolismo: inducen la glucogénesis, lipogénesis y la gluconeogénesis. Tienen acción antilinfocítica, antiinflamatoria e inmunosupresora.
Enzimas: L-ASPARAGINASA	La L-Asparaginasa destruye al aminoácido asparagina, indispensable para la síntesis proteica en la LLA. Esto conduce a la destrucción de la célula leucémica.

GRUPOS / FÁRMACOSMECANISMO DE ACCIÓN

Antibióticos:

DAUNORRUBICINA O
DAUNOMICINA O
RUBIDOMICINA.
ADRIAMICINA O
DOXORRUBICINA.
IDARRUBICINA.
MITOXANTRONA.

Tienen la propiedad de unirse al ácido (DNA) formando un complejo que impide la acción enzimática de la RNA polimerasa que normalmente produce la síntesis del RNA. Al bloquearse dicha síntesis, sobre todo del RNAm, se impide la síntesis proteica con la consiguiente lesión y muerte celular.

Alquilantes:

CICLOFOSFAMIDA O
ENDOXAN

Actúan en todas las fases del ciclo celular excepto en la fase G_0 o de reposo. Los agentes alquilantes se transforman en compuestos muy reactivos, que tienen la propiedad de unir grupos alquilo a las proteínas, al DNA y al RNA; dicha unión se realiza por enlaces covalentes irreversibles, lo que conduce a la muerte de las células.

Antimetabolitos:

METOTREXATO O
AMETOPTERINA.
CITARABINA, ARA-C,
ARABINÓSIDO DE
CITOCINA (Aracytin).
MERCAPTOPURINA.
TIOGUANINA.

Debido a que son análogos químicos de los metabolitos esenciales para la formación del ácido nucleico interfieren en su síntesis y se interrumpe la multiplicación celular. Actúan solamente en la fase S del ciclo celular o mitótico.

Adyuvantes:	Fija la Xantinaoxidasa, por lo tanto, la xantina e hipoxantina no forman ácido úrico, eliminándose ambas por la orina.
ALOPURINOL O (Zyloric)	
ÁCIDO FOLÍNICO (Leucovorina)	Previene la intoxicación con Metotrexato porque la célula neoplásica es menos permeable al ácido folínico que las normales.

5.6.2 Aspectos farmacológicos imprescindibles de los medicamentos Anti-LLA

VINCRISTINA, SULFATO DE Oncovin

Indicaciones y dosificación:

Leucemia linfoblástica aguda y otras leucemias, enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma, sarcoma de células de retículo, neuroblastoma, rabdomiosarcoma, tumor de Wilms, sarcomas osteogénicos y otros, cáncer pulmonar y mamario:

Niños: 1.5-2 mg/m² por vía intravenosa, a la semana.

Efectos adversos:

Hemáticos: anemia leve rápidamente reversible y leucopenia.

SNC: neuropatía periférica, pérdida de sensibilidad, pérdida del reflejo tendinoso profundo, parestesia, falta de tensión muscular en muñeca y pie, ataxia, parálisis de nervios craneales (cefalea, dolor de mandíbula, ronquera, parálisis de cuerdas vocales, trastornos de la visión), debilidad y calambres musculares, depresión, agitación, insomnio; la neurotoxicidad puede ser permanente.

OONG: diplopia, neuropatía óptica y extraocular, ptosis.

GI: estreñimiento, calambres, ileo que imita al abdomen quirúrgico, vómito, anorexia, estomatitis, pérdida de peso, disfagia.

GU: retención urinaria.

Locales: flebitis, celulitis.

Otros: alopecia reversible (hasta en el 71% de los pacientes).

Interacciones y consideraciones especiales

Sin interacciones importantes. Úsese con cuidado en ictericia o disfunción hepática, enfermedad neuromuscular, infección o con otros medicamentos neurotóxicos. A causa de su neurotoxicidad el medicamento no debe darse más de una vez a la semana. Los niños son más resistentes a la neurotoxicidad que los adultos. Deberá administrarse directamente en la vena o en un tubo de venoclisis con solución corriente, con lentitud, más de un minuto. También puede administrarse en 50 ml. de dextrosa en agua o en solución salina normal y transfundirse en 15 minutos. Si el medicamento se infiltra, aplíquense bolsas de hielo, retirándolas cada 2 horas, durante 24 horas. Compruébense depresión del reflejo del tendón de aquiles, entumecimiento, hormigueo, falta de tensión muscular en pie o muñeca, dificultad para caminar, ataxia, marcha vacilante, y habilidad para caminar sobre los talones. El paciente necesitará apoyo cuando camine. Vigílese la función intestinal. Antes de administrar la dosis deberá darse un suavizador de heces, laxante o suficiente cantidad de agua. El estreñimiento puede ser el signo inicial de neurotoxicidad. El medicamento deberá reconstituirse con inyección de cloruro de sodio, solución salina fisiológica o agua estéril. La solución reconstituida deberá refrigerarse y se descartará después de 14 días. La alopecia puede presentarse, casi siempre es reversible. La Vincristina no deberá confundirse con la Vinblastina o con la Vindesina, fármacos usados aún en investigación. ⁽²⁶⁾

VINBLASTINA (VLB), SULFATO DE Velvan, Velbe

Indicaciones y dosificación:

Cáncer mamario o testicular, enfermedad generalizada de Hodgkin, coreocarcinoma, linfosarcoma, neuroblastoma, micosis fungoide, histiocitosis.

Adultos y niños: 0.1 mg/kg, ó 3.7 mg/m² por vía intravenosa a la semana.
La dosis no deberá aumentarse si los leucocitos bajan de 4000/mm³

Efectos adversos:

Hemáticos: leucopenia y trombocitopenia.

SNC: depresión, parestesias, neuropatía, neuritis periférica, entumecimiento, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, dolor y debilidad muscular.

OONG: faringitis.

GI: náusea, vómito, estomatitis, úlcera y hemorragia, estreñimiento, íleo, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal.

GU: oligospermia, retención urinaria.

Piel: dermatitis, vesiculación.

Locales: irritación, flebitis, celulitis y necrosis si la infusión intravenosa se infiltra.

Otros: alopecia reversible en 5-10% de los pacientes; dolor en el sitio del tumor, febrícula.

Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes. Contraindicada en leucopenia profunda y en infección bacteriana. Uséese con cuidado en ictericia o disfunción hepática. Deberá administrarse un antiemético antes del medicamento para reducir la náusea. La Vinblastina deberá suspenderse si se presenta estomatitis. Si es necesario, se administrarán laxantes para profilaxis, pueden usarse suavizadores de heces. Menos neurotóxico que la Vincristina. Deberá inyectarse directamente en la vena o en el tubo de venoclisis durante un minuto o más. También puede administrarse en 50 ml. de dextrosa en agua, ó 50 ml. de SSF, y la solución se pasará en 15 min. aproximadamente. Si hay infiltración, el medicamento deberá suspenderse. Pueden aplicarse bolsas de hielo en el sitio y retirarse cada dos horas durante 24 horas, la alopecia es un efecto secundario muy común. En muchos casos es reversible. Un curso adecuado dura 12 semanas; la respuesta terapéutica no es inmediata. La solución reconstituida deberá refrigerarse y se descartará después de 30 días. La Vinblastina no deberá confundirse con la Vincristina o con la Vindesina, agente que se utiliza en investigación. ⁽²⁶⁾

**VINDESINA, SULFATO DE
Eldesina, DAVA****Indicaciones y dosificación:**

Leucemia linfoblástica aguda, cáncer mamario, melanoma maligno, linfosarcoma, carcinoma pulmonar diferente al de células pequeñas. Adultos: 3-4 mg/m² por vía intravenosa, cada 7 a 14 días; o infusión intravenosa continua en 1.2 - 1.5 mg/m²/día, por 5 días cada 3 semanas.

Efectos adversos:

Hemáticos. leucopenia, trombocitopenia.

SNC: parestesia, disminución del reflejo tendinoso profundo, debilidad muscular.

GI: estreñimiento, calambres abdominal, náusea, vómito.

Locales: flebitis, necrosis en el sitio de infiltración.

Otros: alopecia, dolor en mandíbula, fiebre

Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes. No debe darse el medicamento en infusión continua a menos que el paciente tenga cateter venoso central, deberá ingerirse muchos líquidos, aumentar los movimientos ambulatorios, usar suavizadores de heces, cuidar la neurotoxicidad, checar la BH, evitar la infiltración, la solución preparada es estable 14 días si se refrigera, no debe mezclarse con otros medicamentos, es un agente en fase experimental. ⁽²⁶⁾

ETOPÓSIDO (VP-16)

Indicaciones y dosificación:

Carcinoma de células pequeñas de pulmón, leucemia no linfocítica aguda, linfosarcoma, enfermedad de Hodgkin, carcinoma testicular. Adultos: 45-75 mg/m²/día por vía intravenosa por 3-5 días, repetidos cada 3-5 semanas ó 200-250 mg/m² por vía intravenosa a la semana; ó 125-140 mg/m²/día por vía intravenosa, tres veces a la semana, cada 5 semanas.

Efectos adversos:

Hemáticos: mielosupresión (limitante de la dosis), leucopenia y trombocitopenia.

CV: hipotensión si la infusión es rápida.

GI: náusea y vómito.

Locales: flebitis (poco frecuente).

Otros: cefalea y fiebre ocasionales, alopecia, anafilaxis (rara).

Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes. El medicamento deberá en infusión lenta intravenosa. No debe diluirse con dextrosa 5% en agua, solamente en SSF. Las soluciones de 1 mg/ml son estables 30 min., las que contienen 0.4 mg/ml por 3 hrs. y las que contienen 0.2 mg/ml por seis hrs. Deberá disponerse de difenhidramida, hidrocortisona, adrenalina y la posibilidad de abrir una vía aérea para el caso de una reacción anafiláctica. Checar la BH, es posible una depresión de m.o. Es un medicamento usado en investigación. ⁽²⁶⁾

TENIPÓSIDO (VM-26)

Indicaciones y dosificación:

Linfomas de Hodkin y otros, LLA, carcinoma vascular. Adultos: 50-100 mg/m² por vía intravenosa, una o dos veces a la semana por 4-6 semanas; ó 40-50 mg/m²/día por vía intravenosa, por 5 días repetidos cada 3-4 semanas.

Efectos adversos:

Hemáticos: mielosupresión (limitante de la dosis), leucopenia y cierta trombocitopenia.

CV: hipotensión en infusión rápida.

GI. náuseas y vómito.

Locales: flebitis extravasación.

Otros: alopecia (rara), anafilaxis (rara).

Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes. La infusión deberá ser lenta. Las soluciones que contienen 0.5-2 mg/ml son estables 4 hrs., las de 0.1-0.2 mg/ml son estables por 6 hrs. Deberá evitarse la infiltración, y estar preparado para una posible reacción anafiláctica. El medicamento puede administrarse por instalación vesical local, como tratamiento para el cáncer de vejiga. Es un agente en vías de investigación. ⁽²⁶⁾

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (Prednisona, Dexametasona, Hidrocortisona) son hormonas producidas en forma natural por la corteza suprarrenal. También se pueden producir sintéticamente.

Los glucocorticoides producen efectos orgánicos que regulan el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas; también tienen actividad antiinflamatoria.

Los glucocorticoides tienen diversos usos: tratamiento de insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), tratamiento de hipercalemia producida por cáncer mamario, mieloma múltiple, sarcoidosis o intoxicación con vitamina D (pero no en el hiperparatiroidismo), tratamiento tópico de inflamaciones dermatológicas y oculares, como dermatitis oxfoliativa, eccema, sarcoidosis cutánea y síndrome de Stevens-Johnson, terapéutica general o por inhalación para enfermedades respiratorias, incluyendo condición asmática, asma bronquial refractaria, beriliosis, síndrome de Loffer y neumonitis lipídica, alivio de inflamación de fiebre reumática, artritis reumatoide, enfermedades de colagena (lupus eritematoso diseminado, dermatomiositis y pericarditis nodular y síndrome nefrótico, suprimen la reacción inflamatoria en dermatosis alérgica por alimentos y medicamentos, asma, colitis ulcerativa y vasculitis. Diagnóstico de trastornos endócrinos como el síndrome de Cushing y ciertos tumores

de la corteza suprarrenal. Tratamiento de urgencia del choque y reacciones anafilácticas. Inmunosupresión en trasplantes de órganos y tejidos para prevenir el rechazo. Tratamiento auxiliar de leucemia, linfomas y mielomas. Alivio de edema cerebral resultante de procedimientos neuroquirúrgicos o de tumores cerebrales ⁽²⁶⁾

PREDNISONA

Colisona, Deltasona, Fernisona, Meticorten, Orasona,
Prednicen-M, SK-Prednisona, Esterapred

Indicaciones y dosificación:

Inflamación grave o inmunosupresión Adultos: 2.5 a 15 mg por vía oral, 2 a 4 veces al día. La dosis de mantenimiento se administra una vez al día o cada tercer día. Niños: 0.14 a 2 mg/kg al día por vía oral divididos 4 veces al día.

Efectos adversos:

La mayor parte de los efectos de los corticosteroides dependen de la dosis o de la duración del tratamiento.

SNC: euforia, insomnio, conducta psicótica, seudotumores cerebrales.

CV: ICC, hipertensión, edema.

OONG: cataratas, glaucoma.

GI: úlcera péptica, irritación gastrointestinal, aumento de apetito.

Metabólicos: posible hipopotasemia, hiperglucemia e intolerancia a carbohidratos, supresión de crecimiento en niños.

Piel: retardo de curación de heridas, acné, erupciones cutáneas diversas.

Otros: debilidad muscular, pancreatitis, hirsutismo, susceptibilidad a infecciones. Puede ocurrir ISA si aumenta la tensión (infección, cirugía,

traumatismo) o si se suspende el medicamento en forma abrupta después del tratamiento prolongado.

Síntomas del retiro:

recurrencia de inflamación, fatiga, debilidad, artralgia, fiebre, mareo, hipotensión ortostática, letargo, depresión, desvanecimiento, disnea, anorexia, hipoglucemia. La suspensión repentina puede ser mortal.

Interacciones y consideraciones especiales:

Barbituratos (fenitoina, rifampicina) disminuyen el efecto del corticosteroide. Es posible que necesite aumentarse la dosis de éste. Con Indometacina y aspirina aumenta el riesgo de malestar y hemorragia GI. Dénsese juntas con precaución. Uséese con cuidado en ulceración GI, IR, hipertensión, osteoporosis, varicela, vaccinia, exantema, diabetes mellitus, síndrome de Cushing, tromboembolias, ataques, miastenia gravis, cáncer metastásico, ICC, TB, herpes simple ocular, hipoalbuminemia, inestabilidad emotiva o tendencias psicóticas.

La dosis del medicamento deberá reducirse gradualmente después de tratamientos prolongados (comunicarlo al paciente). Siempre deberá titularse la dosis más baja eficaz. Vigilar el peso, la presión, K, la infección, la tensión, fatiga, debilidad muscular, dolor articular, fiebre, anorexia, crecimiento, dieta e inmunidad. ⁽²⁶⁾

DEXAMETASONA

Decadron, Dexasona, Dezona, Hexadrol SK-Dexametasona

DEXAMETASONA, ACETATO DE

Decadron-LA, Decameth-LA, Dexacen-LA, Dexasona-LA

DEXAMETASONA, FOSFATO SÓDICO DE

Fosfato de Decadron, Decaject, Decameth, Dexacen-4, Dexasona, Dexona, Dezona, Fosfato de Hexadrol, Savacort-D, Solurex

Indicaciones y dosificación:

Edema cerebral.- Adultos: inicialmente 10 mg (fosfato) por vía intravenosa, después 4-6 mg pvim cada 6 hrs por 2-4 días. Entonces disminuir paulatinamente a lo largo de 5-7 días. Niños 0.2 mg/kg pvo. diariamente, en dosis divididas.

Condiciones inflamatorias, reacciones alérgicas y neoplasias:

Adultos: 0.25 mg a 4 mg pvo. 2, 3 ó 4 veces al día; ó 4 a 16 mg (acetato) pvim en articulaciones o tejido blando cada una a tres semanas.

Estado de choque:

Adultos: 1-6 mg/kg (fosfato) pviv en dosis sencillas, o 40 mg pviv cada 2 a 6 hrs.

Prueba de supresión de Dexametasona:

0.5 mg pvo cada 6 hrs durante 2 días. Los efectos adversos, interacciones y las consideraciones especiales son exactamente las mismas que para la Prednisona. ⁽²⁶⁾

HIDROCORTISONA
Cortef, Hidrocortona

HIDROCORTISONA, ACETATO DE
Acetato de Cortef, Acetato de Cortril, Acetato de HHidrocortona

HIDROCORTISONA, ENEMA DE RETENCIÓN DE
Cortenema, Rectoid

HIDROCORTISONA, FOSFATO SÓDICO DE
Fosfato de Hidrocortona

HIDROCORTISONA, SUCCINATO SÓDICO DE
A-Hidrocort, S-Cortilean, Solu-Cortef, Solu-Ject

Indicaciones y dosificación:

Inflamaciones graves e insuficiencia suprarrenal. Adultos: 5-30 mg pvo 2 a 4 veces al día (pueden administrarse hasta 80 mg pvo 4 veces al día en situaciones agudas), o inicialmente 100 a 250 mg (succinato) pvim o pviv; después 50-100 mg pvim (según se indique) ó 15 a 240 mg (fosfato) pvim cada 12 hrs.; ó 5-75 mg (acetato) en articulaciones y en tejido blando. La dosis varía con el tamaño de la articulación. A menudo se inyectan anestésicos locales junto con la dosis.

Estado de choque:

Adultos: 0.5 - 2 g (succinato) cada 2-6 hrs. Niños 0.16 a 1 mg/kg (fosfato o succinato), pvim o pviv 2 ó 3 veces al día. Los efectos adversos, interacciones y consideraciones especiales son exactamente las mismas que para la Prednisona. ⁽²⁶⁾

ASPARAGINASA (L-ASPARAGINASA) Elspar

Indicaciones y dosificación:

LLA (cuando se emplea con otros medicamentos); Adultos y niños: 1000 UI/kg pviv diario por 10 días, inyectada en un periodo de 30 min o por bolo intravenoso lento; ó 6000 UI/m² pvim, a intervalos especificados en el protocolo. Como agente de inducción único: 200 UI/kg/día pviv, por 28 días.

Efectos adversos:

Hemáticos: hipofibrinogenemia y depresión de otros factores de la coagulación; trombocitopenia, leucopenia, depresión de albumina sérica.

GI: vómito (puede durar hasta 24 hrs.), anorexia, náusea, calambres, pérdida de peso.

GU: azoemia, IR, nefropatía por AU, glucosuria, poliuria.

Hepáticos: elevación de TGO y TGP, hepatotoxicidad

Metabólicos: elevación de F. alc. y BT, aumento o disminución de lípidos totales, hiperglucemia, aumento del radical amonio en sangre.

Piel: erupción, urticaria.

Otros: pancreatitis hemorrágica, anafilaxis (relativamente común).

Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes. Contraindicada en pancreatitis e hipersensibilidad previa. Usése con cuidado en disfunción hepática, preexistente. Deberá administrarse en un hospital bajo supervisión estrecha. No se usará como agente único para inducir remisión a menos que la terapéutica combinada no sea la correcta. No se recomienda para

terapéutica de mantenimiento. El riesgo de hipersensibilidad aumenta con la repetición de dosis. El paciente puede ser desensibilizado pero esto no descarta el riesgo de reacciones alérgicas. La administración rutinaria de la dosis de prueba de dos unidades vía intravenosa, puede identificar a pacientes de alto riesgo. La administración intravenosa de asparaginasa con Vincristina y/o Prednisona puede aumentar el riesgo de toxicidad. La inyección intravenosa deberá administrarse en un periodo de treinta min. a través de venoclisis con infusión circulante de solución salina normal o de Dextrosa al 5%. Será posible recomendar: líquidos, BH, alopurinol, antianémicos, QS, EGO, no sacudir el frasco ampola reconstituido porque pierde potencia, y desecharlo si está turbio, los frascos sin abrir guardarse en el refrigerador la solución reconstituida es estable por 6 hrs a temperatura ambiente y por 24 hrs. si se refrigera. Disponer de adrenalina, difenhidramina y corticosteroides intravenosos para tratar posible anafilaxis. ⁽²⁶⁾

ANTRACICLINAS ANTI-LLA

Las antraciclinas actualmente disponibles -doxorrubicina y daunorrubicina tratan en forma eficaz: leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, linfomas, cáncer mamario, sarcomas. Pero desafortunadamente, estos medicamentos son corrosivos cuando se infiltran y pueden presentar efectos adversos como: supresión hematopoyética, náusea, vómito, alopecia, y lo más grave cardiopatía. La cardiopatía es la intoxicación que limita el tratamiento asociado con la terapéutica con antraciclinas. Mientras mayor sea la dosis total de antraciclina dada, más elevada es la probabilidad de que se produzca intoxicación. Así, el médico tiene que escoger entre afrontar el riesgo de intoxicación cardiaca o suspender la terapéutica contra el cáncer. ⁽²⁶⁾

Sin embargo, recientemente se han renovado los esfuerzos para buscar una última antraciclina que actúe en forma eficaz y muestre efectos adversos reducidos, en particular, menos toxicidad cardiaca. Aunque se han investigado cientos de antraciclinas, ninguna de las probadas hoy en día ha logrado alcanzar ese ideal. Sin embargo, de un momento a otro, algunas como la Aclacinomicina y la Zorubicina de uso experimental podrán estar disponibles para los pacientes. ⁽²⁶⁾ Estas representan menor toxicidad cardiaca y mutagénica que la Doxorubicina y la Daunorrubicina en dosis equivalentes. ⁽²⁶⁾

DAUNORRUBICINA, CLORHIDRATO DE Cerubidine

Indicaciones y dosificación:

La dosificación y las indicaciones pueden variar según el paciente. Es usada para inducir remisión en LNLA (mielogena, monocítica, eritroide) en adulto. Como agente único: 60 mg/m²/día pviv, días 1, 2, 3 cada 3-4 semanas. En combinación 45 mg/m²/día pviv en días 1, 2, 3 del primer curso, y en días 1 y 2 de los cursos subsecuentes con infusiones de Ara-C. La dosis deberá reducirse si hay disfunción hepática.

Efectos adversos:

Hematológicos: depresión de M O.

CV: cardiopatía (según la dosis), cambios en el ECG, arritmias, pericarditis, miocarditis.

GI: náusea, vómito estomatitis, esofagitis, anorexia, diarrea.

Piel: erupción.

Locales: celulitis importante o descamación tisular si el medicamento se infiltra.

Otros: alopecia generalizada, escalofríos, fiebre.

Interacciones y consideraciones especiales:

Con heparina no debe mezclarse (forma precipitado). Usése con cuidado en mielosupresión y cardiopatías, administrarla sólo pviv, nunca pvim o pvsc. Checar BH y la función hepática. El vómito puede ser intenso (hasta por 24 hrs.). La solución reconstituida es estable 36 hrs. en refrigeración y 8 hrs. a temperatura ambiente. Su color rojizo la hace muy parecida a la Doxorubicina (adriamicina), no deben de confundirse estos dos medicamentos. ⁽²⁶⁾

**DOXORRIBICINA, CLORHIDRATO DE
Adriamicina****Indicaciones y dosificación:**

La dosificación y las indicaciones pueden variar según el paciente. Es usada en los siguientes cánceres (vejiga, mamario, de cuello uterino, cabeza, cuello, hígado, pulmón, ovárico, prostático, de estómago, testicular y tiroideo), enfermedad de Hodgkin, LLA, LMA, tumor de Wilms, neuroblastoma, linfomas y sarcomas. En adulto 60-75 mg/m² pviv en una sola dosis diaria, los días 1-3 de cada 4 ciclos semanarios. La dosis máxima acumulativa es de 550 mg/m².

Efectos adversos:

Hematológicos: leucopenia, en especial agranulocitosis y trombocitopenia.

CV: cardiopatía.

GI: náusea, vómito, diarrea, estomatitis, esofagitis.

GU: aumenta el daño vesical inducido por ciclofosfamida, orina roja.

Cutáneos: hiperpigmentación de la piel en particular en áreas previamente irradiadas.

Locales. celulitis intensa o escaras, tisulares si el medicamento se extravasa.

Otros: Hiperpigmentación de uñas y de los pliegues dérmicos, alopecia completa en 3-4 semanas, es reversible después que se retira el medicamento.

Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes Usé con cuidado en disfunción cardíaca y mielosupresión. Un pulso acelerado indica efectos colaterales cardíacos. En general, prácticamente las mismas que las indicadas con la Daunorrubicina ⁽²⁶⁾

AGENTES ALQUILANTES

Los agentes alquilantes son medicamentos anticancerosos o antitumorales, desarrollados a partir de la mostaza nitrogenada o de sus derivados, como consecuencia de investigaciones militares. A causa de estos compuestos producen depresión de m.o. y atrofia del tejido linfoide. Se usaron en un principio para tratar linfomas malignos y leucemias. Los agentes alquilantes actúan durante cualquier fase de la actividad celular, lo que les da una ventaja sobre los demás antineoplásicos. Su toxicidad es inespecífica. Sus usos principales son: en carcinomas, sarcomas, linfomas, leucemias y policitemia vera. Los agentes alquilantes producen enlaces cruzados en las cadenas del DNA de las células, causando un desequilibrio del crecimiento lo cual conduce a la muerte celular. ⁽²⁶⁾

CICLOFOSFAMIDA Cytosan, Procytox

Indicaciones y dosificación:

Cáncer de mama, cabeza, colon, cuello, pulmón, ovario y próstata; enfermedad de Hodgkin, LLC, LMC, LLA, neuroblastoma, retinoblastoma, linfomas diferentes al de Hodgkin, mieloma múltiple, micosis fungoide, sarcomas. Adultos 40-50 mg/kg por vía oral o intravenosa en una sola dosis, o en 2-5 dosis al día. Entonces ajustar para mantenimiento, 2-4 mg/kg pvo diarios por 10 días; después, ajustar para mantenimiento. La dosis de mantenimiento es 1.5-3 mg/kg/día pvo, ó 10-15 mg/kg cada 7-10 días pviv, ó 3-5 mg/kg dos veces a la semana, pviv. Niños. 2-8 mg/kg/día, ó 60-250 mg/m² día pvo o pviv por 6 días (la dosis depende de la susceptibilidad del neoplasma); dividir las dosificaciones orales, dar medicaciones iv una vez a la semana. Dosis de mantenimiento: 2-5 mg/kg ó 50 a 150 mg/m² dos veces a la semana pvo.

Efectos adversos:

Hemáticos: leucopenia, trombocitopenia y anemia.

CV: cardiotoxicidad (con dosis muy altas y en combinación con Doxorubicina).

GI: anorexia, náusea y vómito que comienza a las 6 hrs con duración de 4 hrs, estomatitis, mucositis.

GU: supresión gonadal (puede ser irreversible), cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, esterilidad, nefrotoxicidad.

Metabólicos: hiperuricemia, síndrome de secreción inadecuada de ADH (con dosis alta).

Otros: alopecia en el 50% de pacientes, especialmente en dosis altas, neoplasmas secundarios, fibrosis pulmonar (por dosis altas).

Interacciones y consideraciones especiales:

Corticosteroides, cloranfenicol: reducen la actividad de la ciclofosfamida. Usé con precaución. Alopurinol. puede aumentar el efecto de la ciclofosfamida por lo que se tiene que vigilar el aumento de toxicidad. Usé con cuidado en. leucopenia, trombocitopenia, infiltración de m.o., terapia con radiación, quimioterapia, IR o IH, tratamientos de fertilidad. Medir: AU, BH, QS. Administrar antiemético, ingerir muchos líquidos, no dormir después del tratamiento. Reconstituido es estable por 6 días en R, y 24 hrs. a t.a. Administrarse pviv de preferencia o infusión. Prevenir nefropatía por hiperuricemia con hidratación y alcalinización orina. Es probable la alopecia. Anticoagulantes usarse con precaución por la posible hemorragia. ⁽²⁶⁾

ANTIMETABOLITOS

ANTI-LEUCÉMICOS

CITARABINA, HIDROXIUREA, MERCAPTOPURINA,
METOTREXATE, TIOGUANINA

Los antimetabolitos, primer grupo de antineoplásicos designados específicamente como antitumorales, actúan en una de dos formas: como reemplazo de componentes celulares o como inhibidores de enzimas. (Ambos mecanismos bloquean la reproducción celular).

Los antimetabolitos pueden agruparse como antagonistas del ácido fólico (metotrexate), antagonistas de las purinas (mercaptopurina y tioguanina), y por último antagonistas de la pirimidina (citarabina). La hidroxiurea también actúa como antimetabolito pero no puede asignarse a ninguno de los grupos anteriores. Todos los antimetabolitos interfieren en la síntesis de DNA. ⁽²⁶⁾

CITARABINA, ARA-C, ARABINÓSIDO DE CITOSINA Cytosar-U

Indicaciones y dosificación:

LLA, LMA, y otras leucemias agudas: Adultos y Niños: 2 a 3 mg/kg (100 mg/m²) pviv o pvsc, 2 veces al día, por 7 días, 2 a 3 mg/kg/día (100 mg/m²/día) por 7 días en infusión continua por 24 hrs. ó 10 a 30 mg/m² pvit, hasta 3 veces a la semana. Dosis de mantenimiento: 2 a 3 mg/kg pviv o pvsc 2 veces al día por 5 días.

Efectos adversos:

Hematológicos: leucopenia, anemia y trombocitopenia.

GI: náusea, vómito, diarrea, disfagia, irritación y úlceras orales en 5-10 días, las dosis altas pviv rápida pueden causar vómito intempestivo.

Hepáticos: *hepatotoxicidad (por lo general leve y reversible).*

Otros: síndrome catarral.

Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes. Contraindicada en reserva escasa de m.o., IR, IH, radioterapia e infecciones. Se recomienda: aseo oral, tomar líquidos, aplicar alopurinol, realizar BH, y cuenta de plaquetas, realizar PFH, aplicar por infusión continua, agua estéril para uso intratecal, aplicar antieméticos antes del tratamiento, guardar el polvo seco en R (la solución reconstituida es estable 12 hrs en R), descartar las soluciones turbias. Evitar las inyecciones pvim cuando exista trombocitopenia (para evitar hemorragias), suspender la terapia si la cuenta de PMN está por abajo de 1000/mm³ o si las plaquetas están por abajo de 50,000/mm³. ⁽²⁶⁾

HIDROXIUREA Hydrea

Indicaciones y dosificación:

Melanoma; LMC refractaria; cáncer ovárico recurrente metastásico e inoperable. Adultos: 80 mg/kg pvo, en una sola dosis cada 3 días; ó 20-30 mg/kg pvo al día.

Efectos adversos:

Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia, megaloblastosis, depresión de m.o.

SNC: somnolencia.

GI: anorexia, náusea, vómito, diarrea y estomatitis.

GU: aumento de BUN y de creatinina sérica.

Metabólicos: hiperuricemia.

Piel. erupción, prurito.

Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes. Usar con cuidado después de quimioterapia, y en IH. Retirarlo cuando la cuenta de plaquetas esté por abajo de $100,000/\text{mm}^3$ y de leucocitos sea menor de $2,500/\text{mm}^3$. En casos necesarios vaciar la cápsula en agua, darla a tomar inmediatamente. Tener al paciente hidratado. Vigilar BH, BUN, AU y creatinina sérica. La hidroxiiurea atraviesa la BHE. En IR pueden presentarse alucinaciones auditivas visuales e intoxicación hemática. Evitar las inyecciones pvm cuando las plaquetas estén bajas. ⁽²⁶⁾

MERCAPTOPURINA Purinethol

Indicaciones y dosificación:

LLA (en niños), LMA, LMC. Adultos: 80-100 mg/m² pvo al día, en una sola dosis; o hasta 5 mg/kg/día. Niños: 70 mg/m² pvo al día. La dosis habitual de mantenimiento para niños y adultos es de 1.5 - 2.5 mg/kg/día.

Efectos adversos:

Hematológicos: disminución de la eritrocitopenia; leucopenia, trombocitopenia, hipoplasia de m.o.

GI: náusea, vómito, anorexia en 25% de los pacientes y úlceras orales dolorosas.

Hepáticos: ictericia y necrosis hepática.

Metabólicos: hiperuricemia.

Interacciones y consideraciones especiales:

El alopurinol aumenta la actividad de la mercaptopurina por lo que deberá reducirse la dosis de mercaptopurina a 1/4 ó 1/3 de la dosis normal. úsese con precaución después de otra quimioterapia o de tratamiento con radiación, en cuenta de neutrófilos o plaquetas bajas, y disfunción hepática o renal. Son posibles hemorragias e infección. La disfunción hepática es reversible al suspender el medicamento. El enfermo puede desarrollar ictericia, heces coloreadas tipo arcilla, orina oscura y espumosa. El medicamento debe de suspenderse si el hígado se muestra hipersensible. Deberán registrarse cuentas hemáticas semanarias; son posibles las caídas bruscas. Deberán vigilarse ingestión y excreción y se obligará al paciente a ingerir suficientes líquidos (3 litros al día). La mejoría puede tomar de 2-4 semanas o más. Los efectos secundarios GI: son menos

comunes en niños que en adultos. Deberán evitarse las inyecciones intramusculares cuando la cuenta de plaquetas sea mínima. ⁽²⁶⁾

METOTREXATE
METOTREXATE SÓDICO
Mexate

Indicaciones y dosificación:

Tumores trofoblásticos (coriocarcinoma, mola hidatiforme), LLA y leucemia linfática: la dosis para estas últimas son: Adultos y niños. 3.3 mg/m² pvo, pvim, pviv diarios por 4-6 semanas o hasta que se produzca la remisión, después 20-30 mg/m² pvo o pvim dos veces a la semana.

Leucemia meníngea.- Adultos y niños: 0.2 - 0.5 mg/kg intratecalmente cada 2-5 días hasta que el líquido cefalorraquídeo se normalice. Úsense sólo frascos ampolla de 20, 50 ó 100 mg sin preservativos y dilúyase a concentración de 1 mg/ml con SSF sin preservativos. Úsense sólo frascos recientes del medicamento y diluyente. Adminístrese de inmediato.

Metotrexate es usado también para linfoma de Burkitt (etapas I, II, III), LSC, micosis fungoide y psoriasis.

Efectos adversos:

Hematológicos: anemia, leucopenia, trombocitopenia.

SNC: aracnoiditis, neurotoxicidad subaguda que comienza a las pocas horas; unos años más tarde puede producirse leucoencefalopatía desmielinizante, necrotizante.

GI: estomatitis (común); diarrea que conduce a esteritis hemorrágica y a perforación intestinal.

GU: necrosis tubular.

Hepáticos: disfunción hepática que puede llegar a ser cirrosis o a fibrosis hepática.

Metabólicos: hiperuricemia.

Piel: la exposición al sol puede agravar las lesiones psoriaticas, erupción, fotosensibilidad.

Otros: alopecia; infiltrados intersticiales en pulmón; el uso prolongado en niños puede producir osteoporosis.

Interacciones y consideraciones especiales:

El alcohol aumenta la hepatotoxicidad; probenecid, fenilbutazona, salicilatos, sulfonamidas: aumentan la toxicidad del metotrexato.

Úsese con precaución en funcionamiento hepático o renal alterado, depresión de m.o., aplasia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, en infección, úlcera péptica, colitis ulcerativa, y en pacientes muy jóvenes, ancianos o debilitados. El enfermo evitará la concepción durante e inmediatamente después del tratamiento a causa de posibles abortos o anomalías congénitas. Los efectos adversos GI¹ pueden obligar a suspender el tratamiento. Los efectos adversos como la erupción, enrojecimiento o ulceraciones en la boca o pulmonares pueden significar complicaciones graves. Debe vigilarse la concentración de ácido úrico (AU), la ingestión y excreción se registran diariamente; es necesario reforzar la administración de líquidos (2-3 litros al día). Verificar la sed y la frecuencia urinaria. La orina deberá alcalinizarse mediante tabletas de NaHCO_3 para prevenir precipitación del medicamento, especialmente con dosis altas. El pH de la orina deberá mantenerse por arriba de 6.5. La dosis del medicamento deberá disminuirse si la urea sanguínea y la creatinina se salen de su valor normal y suspenderse si se elevan. Es frecuente la elevación de TGO, TGP y F. alc. Vigílense las concentraciones, pues es posible que señalen disfunción hepática El

paciente puede tener hemorragia (especialmente GI) e infección. Los pacientes deben de protegerse de los rayos del sol. La temperatura se tomará diariamente, debe cuidarse la presencia de tos, disnea y cianosis; los corticosteroides pueden ayudar a reducir los efectos secundarios pulmonares. Rescate con leucovorina: la leucovorina cálcica (ácido folínico) se administra dentro de las 4 hrs. siguientes a la ingestión de metotrexato y por lo general se continúa de 24-72 hrs. No debe confundirse con el ácido fólico. Esta técnica de rescate es eficaz contra la intoxicación general. Las inyecciones pvim deberán evitarse en pacientes con trombocitopenia ⁽²⁶⁾.

TIOGUANINA Lanvis

Indicaciones y dosificación:

LA, LGA, Adultos y niños: inicialmente 2 mg/kg día, pvo (por lo general se calcula una cantidad cercana a 20 mg), después se aumenta gradualmente a 3 mg/kg/día si no se producen efectos tóxicos.

Efectos adversos:

Hematológicos: leucopenia, anemia, trombocitopenia (ocurre lentamente en el curso de 2-4 semanas).

GU: náusea, vómito, estomatitis, diarrea, anorexia.

Hepáticos: hepatotoxicidad, ictericia.

Metabólicos: hiperuricemia

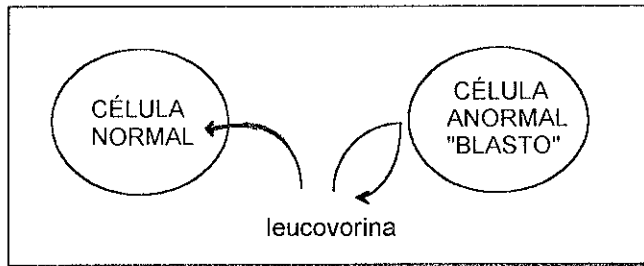
Interacciones y consideraciones especiales:

Sin interacciones importantes. Úsese con precaución en trastornos renales o hepáticos. El medicamento deberá suspenderse si hay hepatotoxicidad o

aumenta la sensibilidad dolorosa del hígado. Puede presentarse ictericia; que remite rápidamente si el medicamento se retira. La biometría hemática deberá hacerse diariamente durante la inducción; después cada semana en terapéutica de mantenimiento. Vigílese el ácido úrico (AU) en suero. Deberán evitarse las inyecciones intramusculares cuando las plaquetas estén bajas. ⁽²⁶⁾

ANTAGONISTAS DE LOS ANTIFÓLICOS LEUCOVORINA O ÁCIDO FOLÍNICO

Para prevenir y tratar la intoxicación con los fármacos antifólicos, como el metotrexato, es eficaz el empleo de su antagonista, la leucovorina o ácido folínico. Llamado también factor citrovorum o CVF constituye un metabolito del ácido fólico, formado en el organismo y que actualmente se prepara por síntesis. El antidotismo de la leucovorina frente al metotrexato a dosis elevadas, sin que se pierda la acción antineoplásica del antimetabolito (metotrexato). Se acepta que la célula neoplásica, a la inversa de lo que sucede con la célula normal (ver figura abajo) es poco permeable a la entrada de la leucovorina en su interior, no evitando su acción antagonista con el metotrexato, mientras que las células normales del organismo son permeables a ella



Toxicidad:

La leucovorina al igual que el ácido fólico está contraindicada en anemia perniciosa porque precipita las alteraciones neurológicas.

Interacciones farmacológicas:

No tienen importancia

Dosis:

Las dosis administradas son equivalentes a las del antagonista administrado.

Efectos adversos:

Piel: reacciones alérgicas (erupción, prurito, eritema).

Otros: broncoespasmos alérgicos

Consideraciones especiales:

Contraindicado en el tratamiento de anemia sin diagnosticar, ya que enmascara a la anemia perniciosa. Úsese con cuidado en anemia perniciosa; puede aparecer una remisión hemolítica en tanto que las manifestaciones neurológicas progresan. No se debe confundir con el ácido fólico. El rescate con leucovorin programado y con protocolo se debe seguir al pie de la letra para hacer máxima la respuesta terapéutica. Por lo general, el leucovorin, no se administra en forma simultánea con metotrexato sistémico. El tratamiento a la sobredosis de los antagonistas del ácido fólico se trata dentro de las primeras 4 hrs. Por lo general el tratamiento con leucovorina resulta ineficaz después de transcurridas 4 hrs. Se debe proteger de la luz, en especial las preparaciones parenterales reconstituidas. Ya que existen reportes de reacciones alérgicas con el

ácido fólico, se debe tener presente la posibilidad de reacciones alérgicas con leucovorin, por ser este último un derivado del primero. ⁽²⁶⁾

INHIBIDOR DE LA XANTINOXIDASA EL ALOPURINOL

El alopurinol (Zyloric) es un compuesto de origen sintético, cuya estructura química es muy semejante a la hipoxantina. Es así como el alopurinol, puede fijar la enzima xantinoxidasa que normalmente transforma la hipoxantina en xantina y esta última en ácido úrico. Por lo tanto la acción fundamental del alopurinol es la reducción de la síntesis del ácido úrico en el organismo. Como reacciones adversas, la droga es capaz de producir principalmente trastornos GI, hematológicos (depresión medular) y alérgicos.

Toxicidad:

Trastornos GI: náusea, vómito, cólico y diarrea.

Trastornos hepáticos: hepatitis con ictericia que puede ser grave.

Trastornos hemáticos: leucopenia, trombocitopenia, pudiendo llegar a agranulocitopenia excepcional.

Manifestaciones alérgicas: erupciones cutáneas, fiebre y prurito, alergia tipo I y IV. Las reacciones adversas ceden rápidamente al suspender o disminuir el medicamento.

Interacciones farmacológicas:

Drogas uricosúricvas alargan su vida media y aumentan la excreción renal del oxipurinol (metabolito activo del alopurinol). Anticoagulantes orales: el alopurinol puede inhibir su metabolismo, y por lo tanto aumentar sus acciones, lo que obliga a disminuir la dosis de los anticoagulantes

Antibióticos: con ampicilina se aumentan las erupciones cutáneas con mayor frecuencia para ambas. Antineoplásicos con ciclofosfamida se aumenta la toxicidad en m.o. Con mercaptopurina, como es metabolizada por la xantinaoxidasa, al ser inhibida esta última por el alopurinol, aumenta la acción y toxicidad de la mercaptopurina. Por lo tanto disminuir la dosis de mercaptopurina. Con drogas inmuno supresivas: análogamente el alopurinol al inhibir la xantinaoxidasa, disminuye la metabolización de la mercaptopurina, metabolito de la azatioprina, con aumento de la toxicidad El alopurinol también es llamado Lopurin o Zylprim.

Indicaciones y dosificación:

Gota primaria, o secundaria debida a trastornos como: LLA, otras leucemias, policitemia vera, mieloma múltiple, y psoriasis. La dosis para niños con LLA de 6-10 años, es de 300 mg pvo al día y para niños menores de 6 años 150 mg pvo al día. ⁽²⁶⁾

COSTO DE LOS PRINCIPALES MEDICAMENTOS ANTI-LLA

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Forma Farmacéutica	Precio al Público* (en pesos)
Adriamicina	Adriablastina RD	1 fco. amp 10 mg	164 00
		1 fco. amp 50 mg	665 00
Ácido fólico	Leucovorina	6 amp de 3 mg c/u	114 00
Alopurinol	Atisuril 100	50 tabletas 100 mg c/u	31 10
	Unizuric 300	30 tab de 300 mg c/u	31.10
	Zyloprim 100	50 tab. de 100 mg c/u	46 20
Asparaginasa	Leunase	1 fco amp 1000 U	400 00
Ciclofosfamida	Genoxal	30 brag 50 mg c/u	81 00
	Genoxal	5 amp de 200 mg c/u	132.00
	Genoxal	2 amp de 500 mg c/u	116.00
	Genoxal F A	1000 mg	101.00
Citarabina	Cytosar	1 fco. amp. 500 mg	334.00
Daunomicina	Rubilem	1 fco amp 20 mg	150 00
Dexametasona	Alin	30 tab. 5 mg c/u	12.20
	Decadron	30 tab 5 mg c/u	12 90
	Decadronel F A.	16 mg	35 80
	Alin depot F.A		26 00
Etoposido VP-16	Vepesid	10 amp 100 mg c/u	712 00
Hidrocortisona	Nositrol	1 fco. amp. 100 mg	17.00
	Flebocortid	100 mg	38 50
Idarubicina	Idamicyn	1 fco amp 5 mg	1,265 00
Mercaptopurina	Purinethol	25 tab. 50 mg c/u	166 00
Metotrexato	Ledertrexate F.A	Fco. amp. 500 mg	750.00
		50 mg	117 00
		100 tab 2 5 mg c/u	150 00
Prednisona	Meticorten	30 tab 5 mg c/u	34 00
		20 tab 50 mg c/u	141.00
		30 tab. 20 mg c/u	50 00
Teniposido VM-26	Vumon	5 ámpulas 50 mg c/u	370 00
Vinblastina	Velvan o velbe	1 fco amp 10 mg	126 00
Vincristina	Oncovin	1 ámpula 1 mg	133 00
Vindesina	Eldesina, DAVA o Enison	?	?

* Noviembre de 1997

5.6.5 Sistema de notificación "MECID" en la selección de medicamentos anti-LLA para niños con riesgo estándar

Los criterios de evaluación para dar puntuación a cada uno de los medicamentos anti-LLA se establecen tomando como base un medicamento hipotéticamente ideal anti-LLA, cuyos conceptos de notificación para este sistema (M.E.C.I.D.) fueron definidos en la página 26, es decir, para la fase de inducción de la remisión un fármaco "x", puede obtener la siguiente notificación en los sucesivos conceptos:

<u>CONCEPTO</u>	<u>NOTIFICACIÓN</u>	<u>EJEMPLOS (ver Cuadro N° 7)</u>
MULTIUSO	0 a 1	Vincristina, prednisona y metotrexato aparecen con una nota de 1 porque tienen un amplio uso en los procesos neoplásicos, en contraste con la L-asparaginasa que aparece con una nota de 0.1 porque sólo es usada específicamente para LLA.
EFFECTIVIDAD	0 a 3	En este concepto la puntuación dada es basada en el Cuadro N° 1. Se multiplica el porcentaje de remisión de los diferentes fármacos por la máxima nota de efectividad (3.0). Por ejemplo en el Cuadro N° 1 L-asparaginasa aparece con un porcentaje de remisión del 67% por lo tanto su nota de efectividad será de $0.67 \times 3 = 2.01$ y así sucesivamente para los demás fármacos.

<u>CONCEPTO</u>	<u>NOTIFICACIÓN</u>	<u>EJEMPLOS (ver Cuadro N° 7)</u>
COSTO	0 a 2	En el caso de la L-asparaginasa, Dauno-adriamicina, Idarrubicina, éstas aparecen con una notificación de 0 porque son sumamente caras, en contraposición con la Prednisona que es relativamente barata, por lo que se le asigna una nota de 2 (ver página N° 64).
INOCUIDAD	0 a 3	En este concepto se da una nota de 1 a todos los fármacos anti-LLA porque todos producen reacciones adversas muy semejantes de consecuencias considerables para la salud de los enfermos a excepción del "Fármaco Ideal" que tiene una notificación de 3, el cual, hipotéticamente por definición (para comparación o referencia) no produce ningún daño.
DISPONIBILIDAD	0 a 1	A excepción de la Vindesina todos los fármacos se encuentran fácilmente disponibles en las farmacias de especialidades farmacéuticas de México, por lo que se asigna una nota de 1.0 a todos los fármacos.

De forma análoga se emplea este criterio para las demás fases de la quimioterapia anti-LLA.

Cuadro N° 7

Primera Fase: Inducción de la Remisión
(Ver Cuadros 1, 3, 4, 5)

Fármaco	Multi- usos	Efectivi- dad	Costo	Inocuidad	Disponi- bilidad	Nota máx.
Vincristina	1.0	1.65	1	1	1	5.65
Vindesina	0.5	1.00	1	1	0	4.00
Prednisona	1.0	1.71	2	1	1	6.71
Asparaginasa	0.1	2.01	0	1	1	4.11
Daunomicina	0.7	0.99	0	1	1	3.69
Adriamicina	1.0	0.99	0	1	1	3.99
Idarrubicina	0.5	1.00	0	1	1	3.50
Ciclofosfamida	1.0	0.54	1	1	1	4.54
Metotrexato	1.0	0.63	1	1	1	4.63
Mercaptopurina	1.0	0.81	1	1	1	4.81
Tioguanina	0.8	0.80	1	1	1	4.60
Ara-C	1.0	0.90	1	1	1	4.90
Fármaco Ideal*	1.0	3.00	2	3	1	10.00

* Ver página N° 26.

Cuadro N° 8

Segunda Fase: Terapia Intratecal

(Ver Cuadros 1, 3, 4, 5)

Fármaco	Multi- usos	Efectivi- dad	Costo	Inocuidad	Disponi- bilidad	Nota máx.
Metotrexato	1.0	2.9	1	1	1	6.9
Ara-C	1.0	1.5	1	1	1	5.5
Hidrocortisona	1.0	1.5	2	1	1	6.5
Mercaptopurina	1.0	0.5	1	1	1	4.5
Vincristina	1.0	0.5	1	1	1	4.5
Prednisona	1.0	0.0	2	1	1	5.0
Asparaginasa	0 1	0.5	0	1	1	2.6
Adriamicina	1.0	0.5	0	1	1	3.5
Dexametasona	1.0	1.0	2	1	1	6.0
Etoposido	0.5	1.0	1	1	1	4.5
Teniposido	1.0	1.0	1	1	1	5.0
Fármaco Ideal*	1.0	3.0	2	3	1	10.0

* Ver página N° 26.

Cuadro N° 9

Tercera Fase: Consolidación de la Remisión

(Ver Cuadros 1, 3, 4, 5)

Fármaco	Multi- usos	Efectivi- dad	Costo	Inocuidad	Disponi- bilidad	Nota máx.
Mercaptopurina	1.0	2.8	1.8	1	1	7.6
Metotrexato	1.0	2.7	1.0	1	1	6.7
Ciclofosfamida	1.0	2.0	1.5	1	1	6.5
Ara-C	1.0	1.5	1.0	1	1	5.5
Vincristina	1.0	1.5	0.5	1	1	5.0
Prednisona	1.0	1.5	2.0	1	1	6.5
Asparaginasa	0.1	1.0	0.0	1	1	3.1
Teniposido	1.0	1.0	0.7	1	1	4.7
Vindesina	0.5	1.0	0.6	1	0	3.1
Daunomicina	0.7	1.0	0.2	1	1	3.9
Metoxantrona	1.0	1.0	0.2	1	1	4.2
Tioguanina	0.8	1.0	1.0	1	1	4.8
Fármaco Ideal*	1.0	3.0	2.0	3	1	10.0

* Ver página N° 26.

Cuadro N° 10

Cuarta Fase: Mantenimiento o Sostén de la Remisión
(Ver Cuadros 1, 3, 4, 5)

Fármaco	Multi- usos	Efectivi- dad	Costo	Inocuidad	Disponi- bilidad	Nota máx.
Metotrexato	1.0	2.8	1.0	1	1	6.8
Mercaptopurina	1.0	2.7	1.8	1	1	7.5
Vincristina	1.0	2.0	0.5	1	1	5.5
Prednisona	1.0	2.0	2.0	1	1	7.0
Ciclofosfamida	1.0	2.0	1.5	1	1	6.5
Ara-C	1.0	2.0	1.0	1	1	6.0
Daunomicina	0.7	1.0	0.2	1	1	3.9
Asparaginasa	0.1	0.5	0.0	1	1	2.6
Vinblastina	0.8	0.5	0.3	1	1	3.6
Adriamicina	1.0	0.5	0.2	1	1	3.7
Fármaco Ideal*	1.0	3.0	2.0	3	1	10.0

* Ver página N° 26.

5.7 SELECCIÓN DEL MEJOR ESQUEMA TERAPÉUTICO CONFORME A LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Del análisis de los Cuadros 7, 8, 9 y 10 se recomiendan los siguientes fármacos para tratar la LLA en niños con riesgo estándar.

Primera Fase: Inducción de la Remisión

VINCRISTINA + PREDNISONA + L-ASPARAGINASA + DAUNORRUBICINA

Segunda Fase: Terapia Intratecal

METOTREXATO + HIDROCORTISONA + RADIACIÓN

Tercera Fase: Consolidación de la Remisión

MERCAPTOPURINA + METOTREXATO + DEXAMETASONA +
CICLOFOSFAMIDA + ARABINOSIDO DE CITOSINA

Cuarta Fase: Mantenimiento o Sostén de la Remisión

MERCAPTOPURINA + METOTREXATO + PREDNISONA + VINCRISTINA

La dosis, intervalos de aplicación, ciclicidad de administración y combinación de los fármacos, vías de administración y recomendaciones especiales, van a estar en función de las características específicas de cada niño y de cada uno de los medicamentos

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

El cáncer en niños es poco común. Para asegurarse que los pacientes reciban el tratamiento óptimo que los ayude a lograr una supervivencia y calidad de vida óptima, es imperativo que haya un equipo multidisciplinario intercomunicativo de especialistas en las diferentes facetas que están involucradas en esta enfermedad.

Los criterios para la selección de medicamentos a través de la comparación y evaluación de los mismos en las diferentes fases del tratamiento anti-LLA, nos permite hacer un uso más racional de los fármacos, para beneficio del paciente y su familia

El empleo en lo futuro de los criterios de selección de medicamentos, aplicado no sólo a los esquemas terapéuticos para LLA en niño, sino también para muchas otras enfermedades, contribuirá sin duda alguna a una mejor terapéutica y consecuentemente a una mejor calidad de vida para los pacientes.

El tratamiento de la LLA no es nada fácil, debido a que la enfermedad es variable y heterogénea biológicamente, por lo que no es posible establecer o definir un esquema terapéutico absoluto. Es por esto que el tratamiento deberá ser establecido de ser posible para cada caso en particular, bajo la supervisión de todo el equipo médico comprometido profesionalmente con la salud.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bello, Abel: *HEMATOLOGÍA BÁSICA*; Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 2ª edición 1988, p.p. 151-152.
2. Boletín Médico: *HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO*, Volumen 50 - N° 4, Abril 1993, p.p. 248-257.
3. Boletín Médico: *HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO*; Volumen 53 - N° 12, Diciembre 1996, p.p. 598-605.
4. Bowman: *FARMACOLOGÍA BASES BIOQUÍMICAS Y PATOLÓGICAS. APLICACIONES CLÍNICAS*; Ed. Interamericana, 2ª edición 1985, p. 318.
5. Cocil: *COMPENDIO DE MEDICINA INTERNA*; Ed Interamericana, Mc Graw-Hill, 2ª edición 1991, p.p. 424-430.
6. Cecil: *TRATADO DE MEDICINA INTERNA*; Ed Interamericana, 18ª edición Tomo I, 1991, p.p. 1111-1117.
7. Clark: *FARMACOLOGÍA MÉDICA*; Ed. Mosby, 13ª edición 1992, p.p. 712-715.
8. Craig: *FARMACOLOGÍA MÉDICA*, Ed. Interamericana, 1ª edición 1989, p.p. 770-827.

9. Cruz Gallegos, R: *POSADA GALARZA M.E.R. TESIS PROFESIONAL, ESTUDIO DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS EMPLEADOS EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, FES-C, U.N.A.M., 1995.*
10. Cruz H. M.: *TRATADO DE PEDIATRÍA*; Publicaciones Médicas Barcelona, 7ª edición 1994, p.p. 1586-1596.
11. Deska Pagana, K.: *GUÍAS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y DE LABORATORIO*; Ediciones Mosby, 1ª edición 1994
12. Ellen Avery Mary: *LA PRÁCTICA DE LA PEDIATRÍA*; Ed. Médica Panamericana, 1991, p.p. 511-515.
13. Falconer, Mary W. et. al.: *FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA*; Ed. Interamericana, 6ª edición 1993, p.p. 172-173.
14. Farreras; Rosman: *MEDICINA INTERNA*; Vol. II, Ed. Mosby-Doyma, 13ª edición 1995, p.p. 1698-1699.
15. Fleisher, G. R.: *TRATADO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS*; Ed. Interamericana, 1ª edición 1986, p.p. 728-740.
16. Fletcher, J. A. Lynch E.A., Kimbal VM et. al.: Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 77(3): 435-439, 1991.
17. Fudenberg H., Hugh; et. al.: *INMUNOLOGÍA CLÍNICA*, Ed. El Manual Moderno, 3ª edición 1982, p. 493.
18. Gajjar, A. Ribeiro R., Hancock ML, et. al.: Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 86(4): 1295, 1995.

19. González Barón, M.: *FUNDAMENTOS DE ONCOLOGÍA MÉDICA*, Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, 1ª edición 1989, p.p. 3, 7.
20. González Barón, M. et. al.: *FACTORES PRONÓSTICOS EN ONCOLOGÍA*; Ed. Panamericana, Mc Graw-Hill, 1ª edición 1994, p. 431.
21. Goodman y Gilman: *LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA*; Ed. Médica Panamericana, 8ª edición 1991, p.p. 1162-1217.
22. Gutiérrez R.M.: *EL DIAGNÓSTICO DE LAS LEUCEMIAS A TRAVÉS DEL TIEMPO*; Rev. Med Hospital General S.S. 1986. 49(3): p.p. 129-130.
23. Hamilton: *CLÍNICA Y TERAPÉUTICA*; Ed, Interamericana, 1ª edición 1986, p.p. 310-311.
24. Harrison: *PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA*; Vol. II, Ed. Interamericana, Mc Graw-Hill, 13ª edición 1995, p p 2034-2036.
25. Heerema N.A. Arthor DC, Sather H, et.al.: Cytogenetic features of infants less than 12 months of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. impa of the 11q 23 breakpoint on outcome a report of the chilfrens cancer grup, Blood 83(8): 2274-2284, 1994.
26. Helen Klwsek H.: *GUÍA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS*; Ed. El Manual Moderno, 2ª edición 1984, p.p. 545-588.
27. Hossfeld D.K., et al. U.I.C.C.: *MANUAL DE ONCOLOGÍA CLÍNICA*; Ediciones Doyma, 5ª edición 1992, p.p. 393-396.
28. I. Rapaport Samuel: *INTRODUCCIÓN A LA HEMATOLOGÍA*; Ed. Salvat, 2ª edición 1988, p.p 286-316.

29. Leavell Bird S.: *HEMATOLOGÍA CLÍNICA*; Ed. Interamericana, 4ª edición 1988.
30. Lichman M.A.: *HEMATOLOGÍA CLÍNICA*; Ed. Interamericana, 1ª edición 1983.
31. Litter M.: *FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL Y CLÍNICA*, Ed. El Ateneo, 7ª edición 1986, p.p. 1737-1793.
32. Litter M.: *MANUAL DE FARMACOLOGÍA*; Ed. El Ateneo, 4ª edición, Argentina 1991.
33. Loredó Abdela A.: *MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA*; Ed. Interamericana, Mc Graw-Hill, 2ª edición 1992, p.p. 601-603.
34. Mc. Donald George A. et. al.: *ATLAS DE HEMATOLOGÍA*; Ed. Médica Panamericana, 5ª edición 1991.
35. Mc Lean TW. Ringold S. Neuberg D. et. al.: *TEL/AML-1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood 88(11): 4252-4258, 1996.
36. Martínez y Martínez R. Fundación de Pediatría Centro Occidente de México: *LA SALUD DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE*; Ed. Salvat, 2ª edición 1989, p.p. 856-859.
37. M. G. Ángel: *INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL LABORATORIO*; Ed. Médica Panamericana, 4ª edición 1993.
38. Mota Rodríguez C.: *FARMACOLOGÍA CLÍNICA*; Ediciones Científicas y Técnicas, 1ª edición 1992, p.p. 243-253.
39. M. Rodolph A., M.D.: *PEDIATRÍA*; Ed. Labor 1994, p.p. 1169-1176.

40. Nelson, Berman Richard E , M D. et. al · *TRATADO DE PEDIATRÍA*; Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, 13ª edición 1989, p.p. 1167-1176
41. Notas del Primer Seminario de Titulación: *FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA*, FES-C, U.N.A.M., 1997.
42. P. Browman George; B, Peter; Neame; et al : *THE CONTRIBUTION OF CITOCEMISTRI AND INMUNOPHENOTYPING TO REPRODUCIBILITY OF THE FAB CLASIFICACION IN ACUTE LEUKEMIA*, Blood, Vol. 68, N° 4, Oct. 1996, p.p. 900-905
43. Pui Ch, Crist WM: *BIOLOGY AND TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA*; Journal of Pediatric 124(4): 491-503, 1994.
44. Restrepo A. Campuzano. G.: *HEMATOLOGÍA*; 4ª edición, Colombia, 1992.
45. Rifkind R. A., A Bank, et. al.: *HEMATOLOGÍA CLÍNICA*; Ed. Interamericana, 3ª edición 1988, p.p. 119-125.
46. Ríos A, Rozman C. del Cañizo, M. C et. al.: *ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA MORFOLOGÍA CELULAR EN LA OBTENCIÓN DE LA REMISIÓN COMPLETA EN 99 CASOS DE LAM*; Sangre 29(3): 273-279, 1984.
47. Rubin E, Farber J. L. et. al.: *PATOLOGÍA*; Ed. Médica Panamericana, 1990, p. 967.
48. Ruiz Argüelles G. J.: *FUNDAMENTOS DE HEMATOLOGÍA*; Ed. Médica Panamericana, 1ª edición 1994, p.p. 137-145.
49. Rubnitz J. E., Shuster J. J Land V. I, et. al.: Case control study suggest a favorable impact of TEL rearrangement in patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia treated with antimetabolite -based Therapy: a pediatric oncology group study. Blood 89(4): 1143-1146, 1997.

50. Rutllan M. LL.; et. al.: *LICENCIATURA HEMATOLÓGICA*; Ed. Salvat, 1ª edición 1988, p.p. 130-137.
51. Schroeeder Steven, A., Krupp M. A. et. al.: *DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y TRATAMIENTO*, Ed. El Manual Moderno, 26ª edición 1991, p.p. 353-360.
52. Shah N. R. The community physicians involvement in clinical trials and home treatment. *Cáncer* 58(2 suppl): 504-507, 1986.
53. Smith: *HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA*; Ed. Salvat Editores, 3ª edición 1985, p.p. 677-689.
54. Smith M. Arthur D. Camita B, et. al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia, *Journal of Clinical Oncology* 14(1): 18-24, 1996.
55. Steinherz P. G., Siegal S. E., Bleyer W. A. et. al.. Lymphomatous presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. a subgroup at high risk of early treatment failure. *Cáncer* 68(5): 751-758, 1991.
56. Steinherz P. G. Gaynon P. S., Breneman J. C., et. al.: Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia -the importance of early marrow response: report from the children. Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 14(2): 389-398.
57. Uckum F. M. Steinherz P. G. Sather H, et. al.: CD2 antigen expression on leukemic cells as a predictor of event-free survival after chemotherapy for T-Lineage acute lymphoblastic leukemia: a children's cancer group study. *Blood* 88(11): 4288-4295, 1996.
58. Valenzuela R.: *MANUAL DE PEDIATRÍA*; Ed Interamericana, 10ª edición 1983, p.p. 598-606.

59. Velázquez B. Lorenzo: *FARMACOLOGÍA Y SU PROYECCIÓN A LA CLÍNICA*; Ed. Oteo, 15ª edición 1987, p.p. 917-942.
60. Woodliff H. J.: *HEMATOLOGÍA CLÍNICA*; Ed. El Manual Moderno, 1ª edición 1981, p.p. 118-136

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA