



“ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA
DE CITARABINA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:
JAZAEL ESQUEDA LEÓN

Asesor:

M. en C. Vicente Hernández Abad

Dirigido por:

M. en C. Elizabeth Guadalupe Sánchez González





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 esta 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.

Para la realización del presente trabajo, primero le doy gracias a dios por protegérme y orientarme durante toda mi vida y por darme una familia como la mía.

A mis Padres, Emma León de Esqueda y Enrique Esqueda Pérez por todo su apoyo y comprensión durante toda mi vida, gracias a ustedes soy lo que soy, gracias por sus desvelos y sus preocupaciones, gracias por darme todo en esta vida sobre todo su amor cariño y comprensión.

A mi hermano Enrique Esqueda León por siempre estar con migo en las buenas y en las malas, por su apoyo y sus consejos.

A mi novia Ma. Esther García Montaña por su apoyo durante toda mi carrera, por sus consejos por sus aciertos y por todo el cariño que me da día a día.

A mis profesores M. en C. Elizabeth Guadalupe Sánchez González y M. en C. Vicente Hernández Abad, por su apoyo, por terminar de formar mi educación profesional, y su amistad.

A mis amigos; Gabi, Oscar, Pilar, Miguel, Israel, Bernardo por todos los buenos momentos que pasamos en nuestra facultad y fuera de ella.

Y a todas aquellas personas que ya no estan con migo pero se, que desde donde esten, les llena de felicidad este momento.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES TEÓRICOS DE LA LEUCEMIA	2
2.1 Definición	2
2.2 Diferencia entre los tipos de cáncer que afectan a los adultos y los que afectan a los niños	2
2.3 Leucemia Infantil.....	3
2.3.1 Medula ósea	4
2.3.2 Tejido linfoide	6
2.4 Tipos de leucemia infantil	9
2.4.1 Leucemia linfocítica aguda.....	10
2.4.1.2 Leucemia linfocítica aguda de células B	11
2.4.1.3 Leucemia linfocítica aguda de células T	11
2.4.2 Leucemia mielogena aguda	12
2.4.3 Leucemias de origen híbrido o mixto	14
3. ANTECEDENTES TEÓRICOS DE LA CITARABINA	15
3.1 Propiedades.....	15
3.2 Síntesis.....	15
3.3 Historia y acción terapéutica	15
3.4 Posología	16
3.5 Mecanismo de acción	18

3.6 Farmacocinética.....	20
3.7 Concentraciones y dosis terapéutica.....	21
3.8 Preparación de la solución.....	22
3.9 Interacciones medicamentosas y de otro genero	23
3.10 Reacciones adversas	24
3.11 Advertencias y toxicidad clínica.....	27
4. FARMACOVIGILANCIA.....	29
4.1 Definición	31
4.2 Importancia de la Farmacovigilancia	31
4.3 Farmacovigilancia en México	32
4.4 Clasificación de las sospechas de reacciones adversas	33
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
6. OBJETIVO	37
7. HIPOTESIS	38
8. METODOLOGIA.....	39
9. DIAGRAMA DE FLUJO	41
10. RESULTADOS Y ANALISIS	43
11. CONCLUSIONES.....	63
12. BIBLIOGRAFIA	66
13. ANEXO	68

1. RESUMEN.

Se realizó el estudio de farmacovigilancia de citarabina, con todos los pacientes de los servicios de oncología y hematología que se prestaron en el INP, que contenían en su farmacoterapia a la citarabina, se crearon los procedimientos para encuesta y recolección de datos, posteriormente se diseñaron los formatos para entrevista. Con los datos obtenidos se obtuvo la frecuencia de las reacciones adversa reportadas y la incidencia de las reacciones adversas no detectadas o no reportadas, así como los principales motivos por los cuales se presentan reacciones adversas medicamentosas, concluyendo así que se detectaron, registraron y evaluaron 332 casos de reacciones adversas provocadas por la citarabina en 35 pacientes que incluían en su farmacoterapia este medicamento. El 100% de los pacientes que en los servicios hospitalarios antes mencionados incluían citarabina en su farmacoterapia, presentaron algún tipo de reacción adversa, se detectaron la mayoría de las reacciones adversas reportadas en la literatura y se logro identificar dos reacciones adversas no reportadas.

2. ANTECEDENTES TEÓRICOS DE LEUCEMIA.

2.1 Definición.

Aunque a primera vista puede parecer que el termino leucemia es de fácil comprensión, su definición resulta ser bastante difícil. La palabra leucemia (sangre blanca) implica una condición en la sangre caracterizada por un gran aumento del número de leucocitos. Aunque esto ocurre con frecuencia, no es, ni mucho menos, un fenómeno constante. Además, la alteración fundamental que caracteriza a la leucemia no radica realmente en la sangre sino mas bien en los tejidos, tanto en los que producen las células sanguíneas, que están proliferando de forma indebidamente rápida o, cuando menos, anómala, como en aquellos otros en los que las células proliferantes exfoliadas pueden depositarse y a menudo, acumularse ¹.

2.2 Diferencia entre los tipos de cáncer que afectan a los adultos y los que afectan a los niños.

El Cáncer en los niños difiere del que se presenta en el adulto en varios aspectos. La mayor parte de los que afectan a los niños ocupan estructuras de órganos o de tejidos profundos, como medula ósea, ganglios linfáticos, encéfalo, riñón, cresta neural y células musculares, mientras que en los adultos se observan con más frecuencia en superficies expuestas a agresiones crónicas ambientales como piel, pulmones, epitelio gastrointestinal y membranas mucosas. Los síntomas que presentan los niños en comparación con los adultos también son diferentes. Entre los comunes que se ven en los adultos, son cambios en el hábito intestinal, úlceras que no se separan, indigestión o tos rebelde; rara vez se ven en niños cuyos síntomas típicos incluyen adenopatía, anemia, contusiones, pérdida de peso y cefalea persistente².

Los cánceres infantiles generalmente tienden a responder mejor a la quimioterapia. Los niños también toleran mejor la quimioterapia que los adultos. Sin embargo, debido a que la quimioterapia puede cuasar algunos efectos secundarios a largo plazo, los niños que sobreviven al cáncer necesitan atención minuciosa por el resto de su vida¹.

Los niños con cáncer y sus familias tienen necesidades especiales que pueden satisfacer mejor los centros especializados de cáncer para niños y adolescentes. El recibir tratamiento en uno de estos centros les ofrece la ventaja de tener un equipo de especialistas que conoce las diferencias entre los tipos de cáncer que ocurren en los adultos y los que ocurren en los niños y adolescentes, así como las necesidades especiales de los niños con cáncer. Este equipo generalmente incluye a pediatras oncólogos, cirujanos, radiólogos oncólogos, enfermeras pediatras oncólogas y enfermeras practicantes tituladas¹.

Desde 1970, la mayoría de los niños con cáncer han sido tratados en centros especializados que han sido diseñados para ello. Estos centros de cáncer infantil tienen psicólogos, trabajadores sociales, especialistas en vida infantil, especialistas en nutrición, terapeutas de rehabilitación, fisioterapeutas y educadores que pueden apoyar y educar a la familia completa¹.

2.3 Leucemia infantil.

La leucemia es un cáncer de las células primitivas productoras de sangre. Por lo general, la leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos, aunque también puede afectar otro tipo de células sanguíneas¹.

La Leucemia Linfocítica Aguda (LAL por sus siglas en inglés) es el cáncer más frecuente en la infancia y representa uno de los padecimientos malignos más frecuentes, aunque hay una incidencia mayor en niños que en niñas³.

Antes de la década de 1970 la leucemia linfocítica aguda era fatal y la mayoría de los niños no sobrevivían más de dos o tres meses después del diagnóstico. Actualmente la mayoría de los niños consiguen prolongar la supervivencia con la terapia antileucémica³.

Existen diferentes factores de riesgo para que éste proceso maligno aparezca, como son:

- Edad. La incidencia de LAL aumenta después del nacimiento, alcanza un pico de los tres a los cinco años de edad y después vuelve a declinar, pero la incidencia de

- LAL se presenta durante toda la infancia, mientras que la Leucemia Mielógena Aguda (LAM por sus siglas en inglés) predomina en niños menores de dos años⁴.
- Sexo: Excepto en los lactantes (menores a un año de vida), el riesgo de LAL de los varones es considerablemente más alto que el de las mujeres⁴.
- Factores genéticos. El riesgo de leucemia de los hermanos de niños con LAL o LAM es cuádruple en comparación con la población general. Además, el riesgo en gemelos idénticos es 20 veces mayor⁴.
- Anomalías hematológicas previas. Los niños con síndromes de inmunodeficiencia y aquellos medicados con agentes inmunodepresores crónicos muestran mayor incidencia de leucemia, así como la infección por el virus de la leucemia-Linfoma de células T⁴.
- Radiación. La evidencia proveniente de sobrevivientes de la bomba atómica, niños irradiados por agrandamiento del timo, espondilitis anquilosante y *tinea capitis*, y niños expuestos a radiación *in útero* dentro del primer semestre de estación indican que la radiación ionizante aumenta el riesgo de leucemia⁴.
- Agentes químicos. El tratamiento de los procesos malignos de la infancia con agentes alquilantes, así como la exposición a productos químicos industriales (como el benceno) han sido implicados en la aparición de leucemia⁴.

La leucemia comienza en la médula ósea, y luego se propaga a la sangre. De ahí puede extenderse a los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el sistema nervioso central (el cerebro y la médula espinal), los testículos u otros órganos¹

2.3.1 Médula ósea.

La médula ósea es la parte interna de los huesos. Es donde las células sanguíneas (los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas) son producidas. En los niños, la médula ósea se encuentra en casi todos los huesos del cuerpo, pero en los años de la adolescencia, se encuentra fundamentalmente en los huesos planos (el cráneo, los omóplatos, las costillas, la pelvis) y en las vértebras (la columna vertebral)¹.

La médula ósea está formada por células productoras de sangre (hematopoyéticas) y tejidos de apoyo que ayudan al crecimiento de las células productoras de sangre. Las células productoras de sangre más primitivas se llaman células madre. Estas células pueden dividirse para producir más células madre o pueden crecer hasta convertirse en otras células sanguíneas, llamadas glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas¹.

Los glóbulos rojos transportan el oxígeno desde los pulmones a todos los demás tejidos del cuerpo. Cuando la médula no produce suficientes glóbulos rojos para reemplazar los que se desgastan, puede ocurrir una condición conocida como anemia (insuficiencia de glóbulos rojos en el cuerpo). La anemia causa por lo general debilidad, palidez de la piel, cansancio y dificultad al respirar¹.

Las plaquetas son fragmentos que se desprenden de un tipo de célula de la médula ósea, llamada megacariocito, y son liberados al torrente sanguíneo. Las plaquetas son importantes para taponar áreas dañadas en los vasos sanguíneos debido a cortaduras o golpes. La disminución de plaquetas se llama trombocitopenia y puede resultar en sangrado excesivo y hematomas¹.

Los glóbulos blancos, también conocidos como leucocitos, defienden el cuerpo contra infecciones causadas por bacterias u hongos. Los tres tipos principales de glóbulos blancos son los linfocitos (tratados en la sección sobre el tejido linfoide), los granulocitos y los monocitos¹.

Los granulocitos provienen de una célula primitiva llamada mieloblasto. Ésta es la célula maligna en la leucemia mieloide aguda. Los granulocitos destruyen los microorganismos tales como las bacterias. El tipo principal de granulocito se llama neutrófilo o leucocito polimorfo nuclear. Los otros dos tipos son los basófilos y los eosinófilos. Todos ellos se distinguen por el tamaño y el color de sus gránulos (manchas vistas dentro de las células por medio del microscopio). Esos gránulos contienen compuestos químicos que ayudan a combatir los microorganismos invasores. Los granulocitos sobrellevan numerosos cambios durante el proceso de maduración, desde un mieloblasto primitivo hasta la célula que

combate las infecciones. Una vez que pasan al torrente sanguíneo como células maduras, circulan sólo durante un corto período de tiempo (por lo general, sólo unas horas), por lo que tienden a ser constantemente reemplazados¹.

Los monocitos también protegen al cuerpo contra los microorganismos. Después de circular en el torrente sanguíneo, entran en los tejidos para convertirse en macrófagos, que pueden destruir algunos gérmenes al rodearlos y digerirlos. Los macrófagos también ayudan a los linfocitos a reconocer a los gérmenes para que puedan producir anticuerpos que los combatan¹.

2.3.2 Tejido linfoide.

El tejido linfoide, también conocido como tejido linfático, es el componente principal del sistema inmunológico y está formado por varios tipos diferentes de células que trabajan juntas para resistir la infección. El tejido linfoide y el sistema inmunológico pueden participar también en la lucha contra algunos tipos de cáncer. Este sistema rechaza también a los tejidos recibidos de otras personas, tales como las transfusiones de sangre o los trasplantes de órganos¹.

El tejido linfoide se encuentra en muchos lugares del cuerpo, incluyendo los ganglios linfáticos, el timo, el bazo, las amígdalas y las adenoides, la médula ósea y también disperso dentro de otros sistemas, como el sistema digestivo y el sistema respiratorio. Hay un vasto sistema que enlaza todos los tejidos linfoides, llamado sistema linfático. Los linfocitos circulan en este sistema y eventualmente fluyen hacia el torrente sanguíneo¹.

El tipo principal de célula que forma el tejido linfoide es el linfocito, las células a partir de las cuales se origina la leucemia linfocítica aguda (LAL)¹.

Hay dos tipos principales de linfocitos:

- Linfocitos B (células B).
- Linfocitos T (células T).

Aunque ambos pueden dar lugar a una leucemia, las leucemias de células B son mucho más comunes que las leucemias de células T¹.

Las células T y las células B normales tienen diferentes funciones dentro del sistema inmunológico¹.

Las células B ayudan a proteger el cuerpo contra las bacterias y virus al madurar y convertirse en células plasmáticas y al producir inmunoglobulinas (anticuerpos). Los anticuerpos se adhieren a ciertos elementos químicos en la superficie de un germen. Esto atrae otro tipo de célula que digiere el germen cubierto por los anticuerpos. Los anticuerpos también atraen ciertas proteínas que pueden destruir las bacterias al hacer orificios en ellos¹.

Las células T ayudan al organismo contra sustancias extrañas (aquellas que normalmente no están presentes en el cuerpo). Éstas reconocen elementos químicos específicos, como los que se encuentran fuera de las células infectadas por un virus, y destruyen estas células segregando sustancias que hacen que se produzcan orificios en ellas y se vuelvan permeables. Las células T también pueden producir sustancias llamadas citocinas que atraen tipos de glóbulos blancos, como los macrófagos, los cuales rodean y digieren las células infectadas¹.

También se cree que las células T destruyen algunos tipos de células cancerosas, así como las células de los órganos trasplantados. Los pacientes con órganos trasplantados deben tomar medicamentos especiales para prevenir esta acción de las células T¹.

Las células B y las células T normales pueden ser reconocidas mediante pruebas de laboratorio que identifican elementos químicos distintivos en sus superficies. Algunas sustancias químicas sólo se encuentran en las células B, y otras sólo se encuentran en las células T¹.

En realidad hay varios tipos de células T, y cada una de éstas tiene una función especializada. También hay varias etapas de desarrollo o de maduración de las células B y

de las células T que pueden ser identificadas. Esto es importante debido a que las leucemias que se originan de estas células tienden a parecerse a un subtipo particular de linfocito normal en cierto nivel del desarrollo¹.

Los ganglios linfáticos normales son órganos del tamaño de un fríjol que están localizados en todo el cuerpo y conectados por un sistema de vasos linfáticos. Estos vasos son como venas, delgadas excepto que en vez de transportar sangre transportan linfa, un líquido claro que contiene productos de desecho y líquido sobrante de los tejidos, así como células del sistema inmunológico que viajan entre los ganglios linfáticos y otros órganos¹.

Los ganglios linfáticos aumentan de tamaño cuando combaten una infección, especialmente en infantes y niños. Los ganglios linfáticos que crecen durante la reacción a una infección se llaman ganglios reactivos o ganglios hiperplásicos. Un ganglio linfático aumentado de tamaño, por lo general, no es grave en un niño; pero un ganglio linfático agrandado, algunas veces, también puede ser un signo de leucemia¹.

El bazo se encuentra por debajo de las costillas inferiores, en el lado izquierdo del cuerpo. Es la mayor concentración de tejido linfático existente en el cuerpo. El bazo produce linfocitos y otras células del sistema inmunológico para ayudar a combatir las infecciones, almacena las células sanguíneas sanas y atrapa, mediante filtración, las células sanguíneas dañadas, las bacterias y las células muertas. Si algunas enfermedades hacen que la médula ósea deje de producir células sanguíneas, el bazo puede funcionar como apoyo para esta tarea¹.

La glándula del timo es un órgano situado frente al corazón. Antes del nacimiento, esta glándula desempeña una función vital en el desarrollo de los linfocitos T, los cuales son importantes para el sistema inmunológico. Aunque el tamaño de la glándula del timo y el papel que desempeña disminuyen con la edad, el timo continúa participando en el funcionamiento del sistema inmunológico durante toda la vida¹.

Las adenoides y las amígdalas son agrupaciones de tejido linfoide situadas detrás de la garganta. Son fáciles de ver cuando se inflaman durante una infección o si se vuelven cancerosas¹.

2.4 Tipos de leucemia infantiles

La leucemia se describe como aguda (crecimiento rápido) o crónica (crecimiento lento). Casi todas las leucemias infantiles son agudas.

La leucemia aguda se divide en dos tipos:

- Leucemia Linfocítica Aguda (LAL, también conocida como Leucemia Linfoblástica Aguda)
- Leucemia Mielógena Aguda (LAM, también conocida como Leucemia Mieloide, Leucemia Mielocítica Aguda, o Leucemia no Linfocítica Aguda [ANLL])¹

Las leucemias crónicas también pueden ser divididas en dos tipos: Leucemia Linfocítica Crónica (CLL) y Leucemia Mielógena Crónica (CML). Éstas formas de leucemias son muy poco comunes en los niños y no se discuten en este documento¹.

La mayoría de las leucemias infantiles se clasifican según su apariencia bajo el microscopio. Para ayudar a los médicos a ver las células claramente con el microscopio, las células son tratadas con una tinción, la cual cambia el color de las diferentes partes de las células. Aunque algunas leucemias pueden ser clasificadas fácilmente por medio de tinciones de rutina, la mayoría requiere una tinción citoquímica especial para ayudar a identificar ciertas sustancias dentro de las células leucémicas¹.

A menudo son necesarias pruebas más complejas para decidir el tipo exacto de leucemia que tiene el niño. Esto es importante, porque los diferentes tipos de leucemia tienen un

pronóstico diferente (perspectiva de supervivencia) y se tratan de forma distinta. Las pruebas utilizadas para clasificar las leucemias incluyen:

- Citometría de flujo: una prueba que usa anticuerpos especiales para detectar sustancias específicas en la superficie celular o dentro de la célula.
- Pruebas citogenética: estudios para detectar cambios en los cromosomas de las células.
- Pruebas de genética molecular: pruebas que muestran cambios en el ADN de las células¹.

2.4.1 Leucemia Linfocítica Aguda (LAL)

La Leucemia Linfocítica Aguda (LAL) es la consecuencia de la expansión clonal de células progenitoras linfoides. La transformación maligna ocurre en diferentes estadios de diferenciación; parece no interferir en las características fenotípicas propias de sus contrapartidas linfoides normales en cuanto a línea celular y estadio de maduración. Comparada con los blastos de la LAM, la capacidad de los blastos de la LAL de diferenciarse y madurar es muy limitada. Se puede demostrar clonalidad mediante análisis cromosómico, estudio de las proteínas de superficie de genes que codifican las inmunoglobulinas y los receptores de las células T⁵.

Las células hematopoyéticas no se ven involucradas en el proceso leucémico. Mediante mecanismos poco conocidos, la hematopoyesis va siendo progresivamente suprimida a medida que se acumulan los blastos en la medula ósea, apareciendo palidez, tendencia hemorrágica y dolor óseo. Por la infiltración de las células leucémicas, en la mayoría de los enfermos se puede detectar, linfadenopatias y hepatosplenomegalia⁵.

En el pasado, esta leucemia se dividía en tres categorías fundamentales (L1, L2 o L3), de acuerdo con su morfología (aparición bajo el microscopio)¹.

- L1 es el tipo más común en los niños. Los linfoblastos son células pequeñas.
- L2 es responsable del 10% de los casos de LAL. Las células son más grandes.

- L3 es el subtipo más raro¹.

Este sistema ya no se usa debido a que existen mejores maneras de clasificar la LAL que la manera en que luce bajo el microscopio. Se incluye esta información ya que algunos médicos pudieran seguir haciendo referencia a estas categorías¹.

En su lugar, la clasificación se basa ahora en el análisis de los marcadores de superficie, marcadores citoplasmáticos, constitución cromosómica y más recientemente, reordenamiento genético, tales estudios han revelado heterogeneidad de la LAL⁵.

2.4.1.1 Leucemia linfocítica aguda de células B.

Cerca del 85% de las leucemias linfocíticas agudas se originan de las células B. El subtipo más común de las leucemias linfocíticas agudas de células B es la leucemia linfocítica aguda precursora B temprana o leucemia linfocítica aguda pre-B temprana¹.

El segundo tipo de leucemia de células B es la forma de la leucemia linfocítica aguda "pre-B". Esta forma de leucemia linfocítica aguda se presenta en cerca del 20% al 25% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda de células B. El tercer tipo y menos común de la leucemia linfocítica aguda de células B es la leucemia de células B madura. Esta leucemia está presente en alrededor del 2% al 3% de los niños con LAL¹.

También se le llama leucemia de Burkitt. Debido a que esta enfermedad es esencialmente la misma que el linfoma de Burkitt y es tratada de una forma diferente a la mayoría de las leucemias¹.

2.4.1.2 Leucemia linfocítica aguda de células T.

Cerca del 13% al 15% de los niños con LAL tienen LAL de células T. Este tipo de leucemia afecta más a los niños que a las niñas y afecta generalmente a los niños a una edad más avanzada que la leucemia linfocítica aguda de células B. Con frecuencia está asociada con un agrandamiento del timo (que algunas veces puede causar dificultad para respirar) y

con una propagación temprana al líquido cefalorraquídeo (el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal)¹.

2.4.2 Leucemia Mielógena Aguda (LAM).

La Leucemia Mielógena Aguda resulta de la expansión clonal de una célula tronco (inmadura) hematopoyética⁵.

- mieloblastos - estas células normalmente forman granulocitos¹.
- monoblastos - estas células normalmente se convierte en monocitos¹.
- eritroblastos - estas células maduran hasta convertirse en eritrocitos¹.
- megacarioblastos - estas células normalmente se convierten en megacariocitos, las células que producen las plaquetas¹.

La transformación maligna ocurre a diferentes estadios de desarrollo de la célula tronco; puede afectar a células tronco no comprometidas (pluripotencial) o a otras mas o menos comprometidas (unipotenciales)⁵.

El bloqueo completo de diferenciación no es un dato constante en la LAM, ya que en un número significativo de LAM, las células leucémicas mantienen su capacidad de diferenciarse hacia granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos, incluso en presencia de anomalías cromosómicas. Así, la LAM puede ser definida como un tumor maligno en el que la jerarquía de diferenciación continua funcionando y en el que, sin embargo, la proporción relativa de células diferenciadas y de células tronco, está alterada⁵.

Se desconoce la causa de que la célula leucémica se diferencie hacia una u otra línea celular, durante el proceso en que los blastos leucémicos inhiben activamente la hematopoyesis normal, al principio, el enfermo no sufre anemia, neutropenia o trombocitopenia, que aparecen cuando la masa de las células leucémicas, es del orden 10^{11} o de 10^{12} . Los síntomas más comunes son palidez, infección y en raras ocasiones tendencias a la hemorragia. Una vez que se sospecha de LAM, el examen de la sangre periférica es

diagnóstico la mayoría de las veces, el recuento de los leucocitos puede ser normal pero lo eritrocitos están siempre disminuidos al mismo tiempo que las plaquetas⁵.

La leucemia mielógena aguda se divide en varios subtipos, dependiendo del tipo de estas células primitivas que se conviertan en cáncer. Aunque frecuentemente las pruebas son útiles para identificar la leucemia mielógena aguda, los subtipos de leucemia mielógena aguda se clasifican casi exclusivamente según su morfología (aparición bajo el microscopio), utilizando tinciones de rutina y citoquímicas. Sin embargo, pruebas químicas más cuidadosas pudieran ser útiles para determinar mejor el tipo de leucemia. También es útil para detectar anomalías en los cromosomas de las células leucémicas¹.

Existen ocho subtipos de leucemia mielógena aguda: de la M0 a la M7 (la "M" significa mielóide).

- M0: este subtipo de leucemia mielógena aguda se origina de células muy inmaduras. Sólo puede distinguirse de la leucemia linfocítica aguda por la citometría de flujo, debido a que las células leucémicas no tienen ninguna característica distintiva que sea evidente bajo el microscopio.
- M1, M2 y M3: estos subtipos de AML son leucemias de granulocitos y se reconocen por su apariencia bajo el microscopio, particularmente después de aplicar tinciones citoquímicas. El subtipo M3 es conocido como leucemia promielocítica aguda (APL), y el tratamiento es diferente al que se le administra a otros tipos de AML.
- M4 y M5: estas dos son formas de leucemia monocítica. Estos dos tipos de leucemia mielógena aguda también se presentan con más frecuencia en niños menores de 2 años de edad.
- M6: este subtipo de LAM es conocido como eritroleucemia. Se origina de eritroblastos, las células que normalmente maduran y se convierten en glóbulos rojos. Éste es muy poco común en los niños.

- M7: Este subtipo se origina de la leucemia de células megacariocítica y puede mostrar "protuberancias" que asemejan la manera en que se forman las plaquetas partiendo de megacariocitos normales¹.

2.4.3 Leucemias de origen híbrido o mixto.

Algunas leucemias presentan características tanto de la leucemia linfocítica aguda como de la leucemia mielógena aguda cuando se observan las células bajo el microscopio y se examinan mediante una citometría de flujo o pruebas de citogenética. Éstas son generalmente tratadas como LAL y responden al tratamiento como LAL¹.

3. ANTECEDENTES TEÓRICOS DE LA CITARABINA.

3.1 Propiedades.

La citarabina (1-β-D-arabinofuranosilcitosina, 4-amino-1-β-Darabinofuranosil-2(1H)-pirimidona), cuyo peso molecular es 243.22 g/mol. Es un polvo cristalino blanco a blanquecino, inodoro no higroscópico y estable a 40 ° C; p.f. 216° C, es fácilmente soluble en agua; ligeramente soluble en alcohol y en cloroformo, casi insoluble en éter dietílico, su estructura se presenta en la figura 1 ^{6,7}.

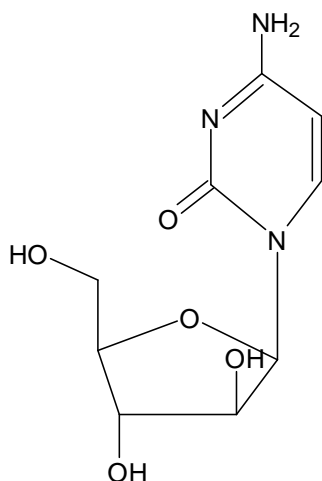


Figura 1. Fórmula estructural de la citarabina

3.2 Síntesis.

Se hace reaccionar la histidina con HNO₃ fumante, el 2', 3', 5' trinitrato de citidina resultante se calienta a reflujo usando como disolvente al etanol y con solución de hidróxido alcalino, para formar el compuesto 2-hidroxi invertido y los grupos remanentes se eliminan mediante saponificación ⁷.

3.3 Historia y acción terapéutica.

Se utiliza en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda y mielógena aguda, para la profilaxis y tratamiento de leucemia meníngea (mediante inyección intratecal). Tratamiento de eritroleucemia, de leucemia mielógena crónica, de linfomas Hodgkin y no Hodgkin, de

síndrome mielodisplásico. La citarabina es un antimetabolito de la clase de los nucleosidos de la pirimidina, citotóxico para diversos tipos de células. La incorporación de la nucleotidasa en el ADN inhibe la polimerización de este mediante la interrupción de la síntesis de cadenas. Es un fármaco específico para la fase “S” del ciclo celular. Está aprobada para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda ^{8,9}.

También es un componente de regímenes combinados de primera elección para el tratamiento de leucemias mieloblásticas agudas y crónicas y los linfomas no Hodgkin y de Burkitt. Por vía intraventricular es el agente alternativo de elección al metotrexato para el tratamiento de la metástasis leucémica en el Sistema Nervioso Central (SNC) y otras metástasis. Comparte con otros fármacos el estatus de agente alternativo para el tratamiento del linfoma histiocítico difuso ⁸.

3.4 Posología.

Se recomienda que los pacientes que reciben citarabina estén hospitalizados y bajo la supervisión de un médico experimentado en tratamiento con citostáticos. Hay evidencia limitada pero creciente de que el personal involucrado en la preparación y administración de antineoplásicos parenterales puede estar expuesto a cierto riesgo debido a la potencial mutagenicidad, teratogenicidad y/o carcinogenicidad de estos agentes, aunque el riesgo actual es desconocido. Los paneles de avisos de la United States Pharmacopeia recomiendan el manejo cuidadoso en la preparación y disposición de agentes antineoplásicos. Las precauciones que se sugieren incluyen: uso de un gabinete de contención biológica durante la reconstitución y dilución de los medicamentos parenterales y el uso de guantes y máscaras quirúrgicas disponibles. Uso de una técnica apropiada para prevenir la contaminación del medicamento, área de trabajo y operador durante la transferencia entre contenedores (incluyendo el entrenamiento adecuado del personal en esta técnica). Disposición cuidadosa y apropiada de agujas, jeringas, recipientes, ampollas y medicamentos en desuso. Se utiliza una variedad de planes de dosificación y regímenes de citarabina, sola o en combinación con otros agentes antitumorales. Para la selección de una dosis específica, el médico que la prescribe debe consultar la literatura médica así como la

de elaboración. Las dosis se deben adecuar a los requerimientos individuales de cada paciente, con base en la respuesta clínica y al grado de depresión de la médula ósea. Los pacientes generalmente toleran dosis mayores de citarabina con menor depresión hematológica, cuando la citarabina se administra mediante una inyección I.V. rápida, que cuando se administra como infusión lenta, aunque las náuseas y los vómitos pueden ser más severos y pueden persistir por varias horas después de la inyección. El desarrollo de nefropatía por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma puede prevenirse con una adecuada hidratación oral y en algunos casos, con la administración de alopurinol. Si las concentraciones de ácido úrico en sangre son elevadas, puede ser necesaria la alcalinización de la orina. Se recomienda que un programa de inducción sea continuado hasta que se produzca ya sea respuesta o toxicidad, o hasta que se aclare que el paciente no responderá. La mejoría de la médula ósea puede requerir de 7 a 64 días; el tratamiento se detiene cuando la médula ósea se vuelve hipocelular, y se reanuda cuando ésta se repone. Si el recuento de leucocitos cae por debajo de los $1000/\text{mm}^3$, o el recuento de plaquetas está por debajo de $50,000/\text{mm}^3$, puede ser necesario retirar la terapia con citarabina, hasta que aparezcan signos definitivos de recuperación de la médula ósea. Los niveles más bajos de leucocitos y plaquetas generalmente se alcanzan después de 12 a 24 días sin fármaco. La terapia debe ser reanudada cuando se alcanzan los niveles apropiados de leucocitos y plaquetas¹⁰.

En leucemia aguda la citarabina puede ser administrada a pesar de la presencia de trombocitopenia y hemorragia, ya que han ocurrido casos de cese de la hemorragia e incremento en el recuento de plaquetas durante el tratamiento. Esto puede incluir extremo cuidado en realizar procesos invasivos, inspección regular de los sitios de inyección I.V., piel (incluyendo el área perirectal) y superficies de membranas mucosas para detectar signos de hemorragia o hematomas, limitar la frecuencia de pinchazos venosos o de las inyecciones I.M., controlar orina, émesis, deposiciones y secreciones para detectar sangre oculta. Cuidado con el uso de cepillo dental, hilo dental, escarbadientes, navajas de afeitar seguras y tijeras de cortar uñas. Evitar la constipación y tener precaución para prevenir caídas y otras lesiones. Los pacientes también deben evitar el alcohol en exceso y las

aspirinas debido al riesgo de hemorragia gastrointestinal. Pueden requerirse transfusiones de plaquetas. Los pacientes que desarrollen leucopenia deben ser observados cuidadosamente por signos de infección. Se puede necesitar el apoyo de antibióticos. En pacientes con neutropenia que desarrollen fiebre, debe iniciarse una cobertura empírica con antibióticos de amplio espectro dependiente de los cultivos bacterianos y de las pruebas de diagnóstico adecuados. *Quimioterapia combinada:* La citarabina, puede ser usada en combinación con otros agentes antineoplásicos en varios regímenes. Como resultado, las incidencias y/o severidad de los efectos colaterales pueden ser alteradas y pueden usarse diferentes dosificaciones (usualmente reducidas). Por ejemplo, la citarabina es parte de las siguientes combinaciones quimioterapéuticas: citarabina y doxorubicina (Ara-C + ADR); citarabina, daunorubicina, prednisolona, y mercaptopurina (Ara-C + DNR + PRED +MP); citarabina y tioguanina (Ara-C + 6-TG); citarabina, tioguanina y daunorubicina; citarabina, doxorubicina, vincristina y prednisolona; citarabina, daunorubicina, tioguanina, prednisona, y vincristina; citarabina y daunorubicina; citarabina monografía individual¹⁰.

3.5 Mecanismo de acción.

Este compuesto es un análogo de la 2-desoxicitidina con el radical 2-hidroxilo del azúcar. El 2-hidroxilo produce un impedimento estereoquímico para la rotación de la base pirimidínica alrededor de la unión nucleosídica. Las bases de la poliarabinonucleótidos no pueden apilarse en forma normal como lo hacen las bases de los polidesoxinucleótidos⁸.

La citarabina penetra en las células por medio de un proceso mediado por acarreador, compartido por nucleósidos fisiológicos. Como ocurre con la mayoría de los antimetabolitos de la purina y de la pirimidina, la citarabina debe ser activada por conversión en 5-monofosfato nucleótido (AraCMP), en este caso catalizado por la desoxicitidina quinasa. El AraCMP puede reaccionar con las nucleótido quinasa apropiadas para formar los nucleótidos difosfato o trifosfato (AraCDP y AraCTP). La acumulación de AraCTP produce en muchas células una fuerte inhibición de la síntesis del ácido desoxiribonucleico (ADN). En un principio se supuso que esto era el resultado de una inhibición competitiva de la ADN polimerasa por la AraCTP. Sin embargo, ahora los

estudios señalan que la inhibición de la síntesis del ADN por las células mamarias tienen lugar en concentraciones de AraCTP de 1/100 o menores que las necesarias para que se produzca la inhibición de la ADN polimerasa, en esto ha sido involucrada la incorporación de las moléculas de AraC en las uniones internucleotídicas álcali-labiles del ADN. Existe una reacción significativa entre la síntesis de ADN y la cantidad de AraC incorporada en el ADN. Por lo tanto, la incorporación en el ADN de alrededor de 5 moléculas de AraC por cada 10^4 bases produce una disminución del orden del 50% en la clonogenicidad celular. También existe evidencia de que el AraC actúa tanto en la elongación de la cadena como el movimiento del ADN. Además el AraC inhibe la β -ADN polimerasa, una enzima involucrada en la reparación del ADN^{8,9}.

El AraC también causa reiteración extraordinaria de segmentos de ADN, lo que aumenta la posibilidad de recombinación, entrecruzamiento y amplificación de genes. Además el AraC se convierte dentro de las células en AraCDP-colina, un análogo de la CDP-colina fisiológica, que inhibe las síntesis de glucoproteínas y glucolípidos de la membrana. También, el AraCMP inhibe la transferencia de galactosa, N-acetilglucosaminahacia glucoproteínas d la superficie celular. Así, la citarabina puede alterar la estructura de la membrana y la función de la misma⁸.

El AraC y otros análogos de la histidina son potentes inductores de la diferenciación de las células tumorales. En un intento para aprovechar este potencial se ha utilizado regímenes de dosis bajas de AraC (20mg/m² diarios) para inducir remisiones en caso de anemia mielocítica aguda aunque se desconoce el verdadero mecanismo de acción por el cual este régimen actúa es incierto⁸.

En células tratadas con AraC se ha observado una fragmentación del ADN y hay pruebas citológicas y bioquímicas de apoptosis en tejidos tanto tumorales como normales. El fenómeno de desequilibrio en el crecimiento que se produce como consecuencia de una supresión prolongada de la síntesis de macromoléculas es potencialmente importante. Por lo tanto, la inhibición de la síntesis del ADN por el AraC sin una inhibición concomitante de la síntesis de RNA puede dar lugar a un incremento notable del volumen celular y en la

muerte celular, para exponer a las células durante la fase S o de síntesis de ADN en el ciclo. Es posible que sea necesaria la inhibición continua de la síntesis del ADN durante por lo menos un ciclo celular. Por lo tanto, este mecanismo puede ser importante cuando se administra AraC como infusión continua prolongada. Un cierto número de investigaciones han señalado que el intervalo óptimo entre la dosis en bolo de AraC es como de 8 a 12 horas. Este intervalo puede ser determinado por la necesidad de mantener las concentraciones intracelulares de AraCTP en niveles inhibidores, por lo menos durante un ciclo celular. El tiempo medio de un ciclo celular en una leucemia mielocítica de un ciclo celular en una leucemia mielocítica aguda es de 1 a 12 días⁸.

3.6 Farmacocinética.

La absorción de la citarabina después de una administración oral es deficiente e impredecible; sólo un 20% del fármaco alcanza la circulación general. Después de una inyección de 30 a 300 mg/m² por vía intravenosa, las concentraciones máximas que se alcanzan en el plasma son de 2 a 50 µM. Luego de la administración endovenosa se produce una fase rápida de desaparición de la citarabina $t_{1/2} = 10$ minutos, seguida por una eliminación en un tiempo medio de alrededor de 2.5 horas. Solo el 10% de la dosis inyectada se excreta en forma inalterada por la orina entre 12 a 24 horas, mientras que la mayor parte aparece como arabinosil uracilo, que es el producto inactivo y desaminado^{8,9}.

En el Líquido cefalorraquídeo (LCR) se logran mayores concentraciones de citarabina después de una infusión continua que luego de una inyección intravenosa rápida. La administración intratecal del fármaco en una dosis de 50mg/m², da lugar a una desaminación relativamente escasa, aun después de 7 horas lográndose concentraciones máximas de 1 a 2 mM. La vida media de la citarabina en el LCR es unas 2 horas luego de su administración intratecal⁸.

3.7 Concentración y dosis terapéutica.

Leucemia mielocítica aguda - Eritroleucemia: Inducción: I.V., 100 a 200 mg/m² de superficie corporal o 3 mg/kg de peso corporal por día (como una infusión continua durante 24 hrs. o en dosis divididas mediante inyección rápida) por cinco a diez días, repitiendo el curso cada 2 semanas⁹.

Mantenimiento: subcutáneo, 1 a 1.5 mg/kg de peso corporal, una ó dos veces por semana. La terapia con altas dosis de citarabina ha sido usada en pacientes con leucemia aguda o linfomas refractarios. Un régimen comúnmente usado es 2 a 3 g/m² de superficie corporal en forma I.V. (durante 1 a 3 horas) cada 12 horas por dos a seis días. La terapia con altas dosis de citarabina deberá ser usada con extrema precaución y sólo por un médico experimentado con el procedimiento⁹.

Leucemia meníngea: intratecal, 5 a 75 mg/m² de superficie corporal a intervalos que van de un vez por día durante cuatro días una vez cada cuatro días. La dosificación usada frecuentemente es de 30 mg/m² de superficie corporal una vez cada cuatro días hasta que los hallazgos de LCR sean normales, seguido de una dosis adicional⁹.

Tabla 1. Dosis y vía de administración de la citarabina		
	Dosis	Vía de administración
Dosis alta no Hodgkin	3 g/m ² /12 h	Goteo IV
Infusión LENTA	200 mg/m ² /día durante 5 días	I.V.
Quimioterapia en combinación	100 a 200 mg/m ² /día de 5 a 10 días	I.V. en goteo continuo en 2 fracciones por día
Mantenimiento	70 a 200 mg/m ² /día durante 2 a 5 días	I.V.
Mantenimiento	1 a 1.5 mg/kg en intervalos de 1 a 4 semanas	I.M. o S.C.

Mantenimiento	5 a 75 mg/m ² de 2 a 7 días	I.T.
Mantenimiento < 1 año	20 mg	I.T.
Mantenimiento de 1 a 2 años	30 mg	I.T.
Mantenimiento de 2 a 3 años	50mg	I.T.
Mantenimiento > 3 años	70mg	I.T.

3.8 Preparación de la solución.

No se recomienda el uso de diluyentes que contengan alcohol bencílico para el uso en recién nacidos. Ha sido asociado con este uso un síndrome tóxico fatal consistente en acidosis metabólica, depresión del SNC, problemas respiratorios, fallo renal, hipotensión y posibles ataques y hemorragias intracraneales. La citarabina estéril se reconstituye para uso I.V. o subcutáneo (pero no intratecal) agregando 5 ml de agua bacteriostática para inyección al frasco ampolla de 100 mg, produciendo una solución que contenga 20 mg de citarabina por ml; ó 10 ml, 20 ml ó 40 ml de agua bacteriostática para inyección al frasco ampolla de 500 mg, 1.000 mg ó 2.000 mg respectivamente, produciendo en todos los casos una solución que contenga 50 mg de citarabina por ml. Para administración mediante infusión I.V., las soluciones de citarabina deben ser diluidas además con agua para inyección, inyección de dextrosa al 5%, o inyección de cloruro de 0.9%. La citarabina estéril se reconstituye para uso intratecal mediante el agregado de 5, 10, 20 ó 40 ml de un diluyente isotónico buffer (sin conservadores) tal como la solución de Elliot B, Ringer lactato, o el LCR del paciente, para los frascos de 100 mg, 500 mg, 1.000 mg, y 2.000 mg respectivamente. El volumen administrado deberá responder a un igual volumen de LCR removido¹⁰.

3.9 Interacciones medicamentosas y de otro genero.

Tabla 2. interacciones medicamentosas y de otro genero		
Medicamento	Interacción	Referencia
Alopurinol	Reducción del efecto del alopurinol en el tratamiento de la gota ya que la citarabina aumenta la uricemia.	11
Colchinina	Reducción del efecto de la colchinina en el tratamiento de la gota, ya que la citarabina aumenta la uricemia.	11
Metotrexato	Aumenta la toxicidad hematológica, ya que se sinergiza el efecto de la citarabina	11
Probenecid	Reducción del efecto del probenecid en el tratamiento de la gota, ya que la citarabina aumenta la uricemia.	11
Ciprofloxacino	Decrece la absorción del ciprofloxacino e inhibe su actividad antibiótica	12
Gatifloxacino	Decrece la absorción del gatifloxacino e inhibe su actividad antibiótica	12
Asparginasa	Con el tratamiento previo de asparginasa incrementa el riesgo de pancreatitis.	13
Gentamicina	Se observa hipomagnesemia y nefrotoxicidad con el tratamiento concomitante de citarabina y gentamicina.	14
Flucitosina	Inhibe la acción antimicótica de la flucitosina.	14
Digoxina	Disminuye la absorción de la digoxina y requiere un ajuste de dosis.	14
Daunorrubicina	Provoca disfunción hepática.	15

3.10 Reacciones adversas.

Tabla 3. Reacciones adversas de la citarabina reportadas en la literatura		
REACCION ADVERSA	PROBABLE CAUSA	REFERENCIA
Trombocitopenia	Es causada por la depresión de la medula ósea.	16
Leucopenia	Es causada por la depresión de la medula ósea.	16
Granulocitopenia	Es causada por la depresión de la medula ósea.	16
Anemia	Puede ser debida a hemorragias, hemólisis o eritropoyesis ineficaz por un agente fase-dependiente como la citarabina.	16
Náuseas.	La citarabina estimula un área del bulbo raquídeo asociada al centro del vómito.	15, 17
Vómito	La citarabina estimula el centro del vómito en el bulbo raquídeo desencadenando la respuesta emética.	16
Diarrea	El tracto gastrointestinal es susceptible a la citotoxicidad de la citarabina debido al aumento de la velocidad de cambio celular de la mucosa gástrica.	12
Anorexia	Cambios en el tracto gastrointestinal.	12
Estreñimiento	Se puede deber a la repentina extracción de líquidos del aparato digestivo debido a edema generalizado o pulmonar	15, 17
Cefalea	Puede ser debido a que la citarabina se puede localizar en el líquido cefalorraquídeo y tiende a modificar ciertas condiciones específicas en las que se encuentra el cerebro originando la cefalea.	18
Ulceración oral	Es causada por la neutropenia, ya que esta es aprovechada por microorganismos de flora normal atacando a la mucosa.	15, 17

Ulceración anal	Es causada por la neutropenia, ya que esta es aprovechada por microorganismos de flora normal atacando a la mucosa	15, 17
Prúrigo	El prúrigo es causado por la hipersensibilidad al medicamento	12
Rash	El rash es causado por la hipersensibilidad al medicamento	12
Calambre	Esta solo se puede dar solo por un mal balance de electrolitos totales en sangre, ya que se asocia con la disminución de electrolitos.	10
Debilidad	La hiperpotasemia se da por la lisis masiva y rápida de la células tumorales y el cuadro clínico comienza con la debilidad.	15
Disnea	Se puede dar por edema pulmonar o por hipoxia producida por la destrucción de células primitivas antes de la diferenciación a eritrocitos a causa del tratamiento con citarabina.	19
Mialgia	Sólo se describe como un síndrome después de la aplicación.	15
Artralgia	Se asocia con el incremento de ácido úrico.	15
Disfunción Hepática	Inhibe la producción de muchos sistemas enzimáticos intracelulares necesarios para la función hepática normal.	16
Disfunción renal	Ocasionada debido a la hiperuricemia, y nefrotoxicidad de la propia citarabina.	16
Alopecia	La alopecia se asocia con el aumento de la velocidad del cambio de las células epiteliales.	19
Fatiga	La fatiga es un efecto neurotóxico que obedece a un mecanismo desconocido.	15

Conjuntivitis	Al haber un déficit en el nivel de leucocitos existe la probabilidad de que bacterias de la flora normal ataquen diferentes órganos, dentro los que destacan los ojos	20
Edema Pulmonar	El mecanismo de acción para provocar el edema pulmonar es el aumento de permeabilidad capilar alveolar.	19
Edema	Esta reacción puede ser debida a la reacción anafiláctica provocada por la citarabina.	12
Exantema	El exantema es causado por la hipersensibilidad al medicamento.	15
Convulsiones	Esta se puede dar por un mal balance de electrolitos totales en sangre, ya que se asocia con la hipocalcemia.	21
Hiperuricemia	Esta reacción se da por la lisis de las células neoplásicas.	15
Cabello débil	Se asocia con el aumento de la velocidad del cambio de las células epiteliales	10
Hematomas	Se debe a la trombocitopenia, ya que la tendencia hemorrágica y el grado de esta guarda relación directa con la disminución del numero de plaquetas en sangre y esto da lugar a púrpura en la piel y hemorragias internas espontáneas.	16

Hemorragia	Se debe a la trombocitopenia, ya que la tendencia hemorrágica y el grado de esta guarda relación directa con la disminución del número de plaquetas en sangre.	16
Fiebre	Se asocia con la neutropenia causada por el tratamiento oncológico y puede deberse a la liberación de pirógenos de algún agente bacteriano.	12

3.11 Advertencias y toxicidad clínica.

Carcinogenicidad/Mutagenicidad: las enfermedades secundarias son potenciales efectos retardados de muchos agentes antineoplásicos, aún no está claro si estos efectos están relacionados con su acción mutagénica o inmunosupresora. El efecto de las dosis y de la duración de la terapia también es desconocido, no obstante parece que el riesgo aumenta con terapias prolongadas. Si bien la información es limitada, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo carcinogénico es mayor con los agentes alquilantes. Se ha demostrado que los antimetabolitos son carcinogénicos en animales y pueden estar asociados con un mayor riesgo de desarrollo de carcinomas secundarios en humanos, aunque el riesgo parece ser menor que con agentes alquilantes¹⁰.

Mutagenicidad: la citarabina puede causar anormalidades cromosómicas en los humanos. Se han informado transformaciones malignas en células de roedores en cultivo¹⁰.

Fertilidad: en los pacientes que están recibiendo terapia antineoplásica, puede producirse supresión gonadal, resultante en amenorrea o azoospermia, especialmente con agentes alquilantes. En general estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de deterioro de la función testicular u ovárica se complica por el uso común de combinaciones de varios antineoplásicos, lo cual dificulta determinar los efectos de cada agente en particular. La citarabina se ha asociado con la toxicidad de células germinativas en humanos¹⁰.

Embarazo: aunque no se han hecho estudios en humanos, la citarabina es teratogénica en algunas especies animales. En humanos se ha informado un caso de trisomía, un caso de deformidad de extremidades y orejas, un caso de defectos en miembros superiores e inferiores, y un caso de bazo agrandado en niños de madres que han recibido citarabina. Se han informado otros problemas que incluyen pancitopenia; depresión transitoria del recuento de leucocitos, hematocrito, o recuento de plaquetas; anormalidades de electrolitos; eosinofilia transitoria; concentraciones elevadas de IgM e hiperpirexia; gastroenteritis fatal; nacimientos prematuros o de bajo peso. También se han informado varios nacimientos normales. *Primer trimestre:* generalmente se recomienda evitar cuando sea posible el uso de antineoplásicos, especialmente en terapias combinadas. Si bien la información es limitada, debido a las relativamente pocas referencias de administración de antineoplásicos durante el embarazo, debe considerarse el potencial efecto mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estos medicamentos. Otros riesgos que corre el feto incluyen reacciones adversas vistas en adultos. En general se recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales durante la terapia con fármacos citotóxicos¹⁰.

Lactancia: aunque es poca la información disponible en cuanto a la excreción de agentes antineoplásicos en la leche materna, debido a los riesgos para el niño (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad), no se recomienda la lactancia mientras se esté administrando citarabina. No se conoce si la citarabina es excretada en la leche materna o no¹⁰.

Pediátricas: no se han realizado estudios apropiados con citarabina en la población pediátrica. De cualquier modo, no se esperan problemas pediátricos específicos, que limitarían el uso de este medicamento en niños¹⁰.

4. FARMACOVIGILANCIA.

La primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos tuvo lugar en los Estados Unidos en 1937, cuando un elixir de sulfanilamida produjo la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, debido al dietilenglicol que se utilizaba como excipiente en su preparación. Este episodio provocò que se dictaran normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución, fin para el cual se crea la Food and Drug Administration (FDA), primera agencia reguladora de medicamentos que aparece en el mundo²².

La segunda advertencia tiene a Europa como escenario, a comienzos de la década de 1960-1970 cuando la llamada “revolución de los medicamentos” se encuentra en pleno apogeo, y la confianza en ellos y en la posibilidad del hombre para combatir las enfermedades parecen ilimitadas. Nada menos que 70 principios activos nuevos se introducían cada año (hoy no suelen ser más de 30). En este clima de euforia tiene lugar en Alemania un brote de una malformación congénita hasta entonces extremadamente rara, llamada meromelia o focomelia, que se caracterizaba por una aplasia de los huesos largos de las extremidades, de tal modo que las manos y los pies venían a nacer directamente de la cintura escapular y pelviana, a modo de aletas. En 1958 se describía el 1er caso, en 1959 eran ya 17, 126 en 1960 y 477 en 1961. El brote no parecía confinado a Alemania, y comenzaron a aparecer casos en Gran Bretaña y Australia. Inicialmente se pensó en factores hereditarios, pero su carácter epidémico indujo a pensar en la intervención de factores externos²².

El problema de los efectos adversos de los medicamentos no es nuevo. Desde tiempos inmemorables, la sabiduría popular afirmaba que “hay remedios peores que la enfermedad”. Sin dudas, las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) son tan antiguas como la historia, y es lógico que así sea, si se tiene en cuenta que, cualquier producto con actividad farmacológica potencial, puede actuar como un remedio pero también como un veneno. Las primeras noticias en la era contemporánea sobre problemas de seguridad de

medicamentos datan de finales del siglo pasado, y entre algunos ejemplos que ilustran esto, se encuentran los casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo y los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales²².

Esto no significa que las RAM fueran descubiertas de manera más o menos rápida, pues transcurrieron casi 40 años desde la introducción del ácido acetil salicílico hasta que se descubrió que podía ser causa de hemorragia gastrointestinal²².

Es, sin lugar a dudas, a raíz del desastre de la talidomida que se toma conciencia a nivel mundial del peligro de un uso de medicamentos sin un sistema de vigilancia, creándose en 1970, después de un programa piloto iniciado en 1968, un sistema coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de monitoreo internacional de reacciones adversas a medicamentos que utiliza como sistema de detección y cuantificación el de notificación voluntaria, realizada por el prescriptor, de las sospechas de efectos indeseables que los fármacos provocan en sus pacientes. Este programa que actualmente tiene su centro coordinador internacional en Uppsala cuenta ya con 73 países miembros en activos y 13 asociados, número que se ha venido incrementando de forma rápida en los últimos años a raíz de los resultados de los países que iniciaron la experiencia, nótese que hasta el año 1993 solo había 35 países miembros²³.

En cada país participante hay al menos un centro nacional, mientras que en otros, como Cuba y España, existen centros regionales enlazados al centro coordinador nacional. Estos centros regionales reciben la información, la analizan, clasifican las sospechas de reacciones según su relación causal con el fármaco sospechoso, se procesa la información, y se envía mensualmente al centro nacional quien realiza un análisis general en busca de posibles señales, y cada tres meses envía la información a la base de datos del centro colaborador internacional de monitoreo de medicamentos del programa en Uppsala, Suecia²³.

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un

medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable²³.

Las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: “Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función” (OMS 1972) La detección de las reacciones adversas se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $<1/1000$) y de inicio tardío puesto que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos. Sin embargo, la detección de estos efectos involucra una gran incertidumbre, ya que las reacciones adversas de los medicamentos a menudo se confunden ya sea con la evolución natural del padecimiento o bien con patologías que también pueden estar relacionadas con otros agentes etiológicos e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas²³.

4.1 Definición.

“La ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes (OMS 2002)”²⁴.

4.2 Importancia de la farmacovigilancia.

Los beneficios de los medicamentos son bien conocidos aún antes de su ingreso al mercado. En contraste, las posibles reacciones adversas no siempre se definen en su totalidad en la etapa pre-mercado y deben descubrirse cuando los medicamentos están siendo ya utilizados²².

Esto ocurre porque los medicamentos se prueban en condiciones diferentes a los de la práctica clínica. Los ensayos clínicos, por lo general, se realizan en grupos pequeños y selectos de individuos, obviándose a ancianos, niños, gestantes, personas con insuficiencias hepáticas y renales, o que reciben otros medicamentos²².

Las reacciones adversas a medicamentos son causa importante de morbilidad y mortalidad. En los Estados Unidos, se estima que causan aproximadamente más de 100,000 muertes por año. Es necesario que en nuestro país se conozcan con precisión los problemas de salud que se originan por el uso de los medicamentos²².

4.3 Farmacovigilancia en México.

La información sobre las Reacciones Adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes²⁵.

A partir del 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), cuya finalidad es, desde luego, recibir informes sobre la detección de Sospechas de Reacciones Adversas de los Medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los profesionales de la salud y de los Laboratorios Productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información²⁵.

Actualmente en México la farmacovigilancia se intenta llevar a cabo en dos organizaciones Centro Estatal o Institucional de Farmacovigilancia, que es la unidad de farmacovigilancia que participa oficialmente en el Programa Nacional de Farmacovigilancia de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), la cual puede estar incluida en: los Servicios de Salud de los Estados de la República Mexicana, las instituciones de salud, las Escuelas de Medicina o de Farmacia o en un Centro de Toxicología Clínica y el Centro Nacional de Farmacovigilancia, que es el organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las

actividades de farmacovigilancia en el país y que participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. Con motivo de una descentralización para un mejor funcionamiento del sistema nacional de farmacovigilancia así mismo entro en vigor el lunes 15 de noviembre del 2004 la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA. Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos²⁴.

4.4 Clasificación de las sospechas de reacciones adversas.

Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la calidad de la información y con la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

4.4.1 Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente²⁴.

4.4.2 Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento²⁴.

4.4.3 Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última

administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara²⁴.

4.4.4 Dudosas. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos²⁴.

4.4.5 Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados²⁴.

4.4.6 No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria²⁴.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

4.4.7 Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento²⁴.

4.4.8 Moderadas. Interfieren con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de

tratamiento farmacológico y pueden o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa²⁴.

4.4.9 Graves (seria). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

4.4.9.1 Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente²⁴.

4.4.9.2 Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria²⁴.

4.4.9.3 Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa²⁴.

4.4.9.4 Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido²⁴.

4.4.9.5 Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente²⁴.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Existen diferentes manifestaciones de reacciones adversas a medicamentos, vacunas y otros insumos para la salud, todo esto puede ser ocasionado por la diferencia en la producción, distribución, calidad, composición y el uso de productos farmacéuticos. La citarabina es un medicamento eficaz para el tratamiento de diferentes tipos de leucemia y debido a su administración y dosificación trae como consecuencia depresión de la médula ósea, cabello delgado y quebradizo, náusea, vómito, diarrea, disfunción hepática y renal entre otras, por lo tanto es necesario en el Instituto Nacional de Pediatría implementar un sistema de farmacovigilancia, ya que hay diferencias entre edades, sexo, estilo de vida, alimentación y farmacoterapia de los pacientes pediátricos de dicho Instituto. Es de vital importancia desarrollar este sistema para vigilar en forma exhaustiva la farmacoterapia de la población pediátrica, ya que es considerada una de las más vulnerables.

6. OBJETIVO.

Detectar las reacciones adversas más frecuentes, determinar su incidencia y frecuencia, así como los factores que se pueden conjuntar a la presencia de reacciones adversas medicamentosas de la citarabina en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos particulares:

- 1.- Detectar oportunamente las reacciones adversas, especialmente las nuevas e inesperadas, y las interacciones de los medicamentos que están siendo utilizados en el país.
- 2.-Evaluar, en lo posible comprobar, y registrar la información obtenida sobre reacciones adversas e interacciones medicamentosas y problemas de efectividad de los medicamentos.

6. HIPÓTESIS.

La farmacovigilancia, bien elaborada, contribuye a obtener más y mejor información para mejorar la calidad de vida del paciente, en especial, al conocer los efectos que provoca la citarabina debido a su acción farmacológica en el organismo.

6. HIPÓTESIS.

La farmacovigilancia, bien elaborada, contribuye a obtener más y mejor información para mejorar la calidad de vida del paciente, en especial, al conocer los efectos que provoca la citarabina debido a su acción farmacológica en el organismo.

7. METODOLOGÍA.

Se realizó el estudio con todos los pacientes de los servicios de oncología y hematología que se prestaron en el INP, que contenían en su farmacoterapia a la citarabina, se crearon los procedimientos para encuesta y recolección de datos, posteriormente se diseñaron los formatos para entrevista.

La recolección de datos se llevó a cabo por medio de los cuestionarios a los pacientes hospitalizados y ambulatorios dentro del INP, a los pacientes hospitalizados se les realizó la encuesta en su cuarto de hospitalización y no se registró ningún paciente ambulatorio; en el caso de que el paciente no tuviera las facultades para contestar la entrevista se recurrió a los padres o tutores del paciente.

Con los datos obtenidos se obtuvo la frecuencia de las reacciones adversa reportadas y la incidencia de las reacciones adversas no detectadas o no reportadas, así como los principales motivos por los cuales se presentan reacciones adversas medicamentosas incluyendo alimentación, politerapia y todos aquellos factores que determinaron la presencia de las reacciones adversas de la citarabina.

Se determinó la incidencia y frecuencia a través de las siguientes ecuaciones:

$$\text{Frecuencia} = \frac{\text{Número de pacientes que presentan reacción adversa}}{\text{Total de pacientes de la muestra}} \times 100$$

Número de pacientes casos nuevos de reacción adversa

Incidencia = _____

Número total de pacientes expuestos al medicamento en el periodo de estudio

El análisis se llevó a cabo ordenando cada una de las reacciones adversas por aparato o sistema, se determinó la razón fisiológicamente probable por lo cual se presentaron las reacciones adversas de la citarabina y se clasificaron de acuerdo con la calidad de la información y con la valoración de la causalidad e intensidad bajo las categorías probabilísticas que establece la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA.

Tomando en cuenta los siguientes criterios:

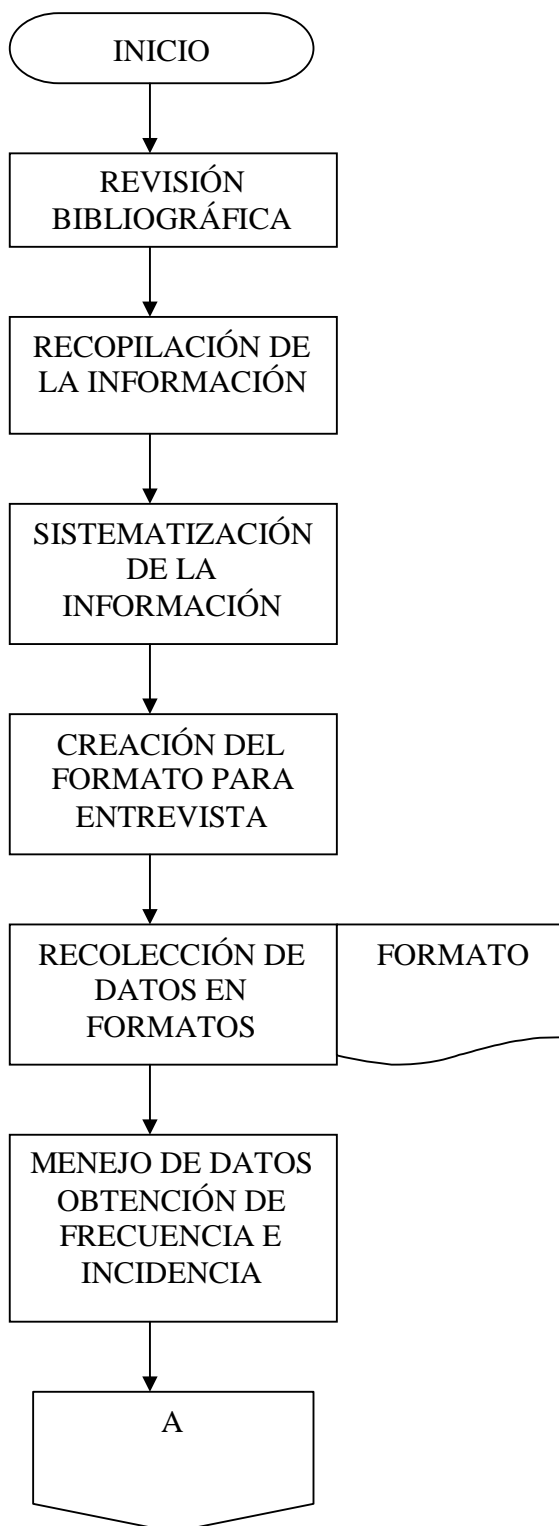
De inclusión:

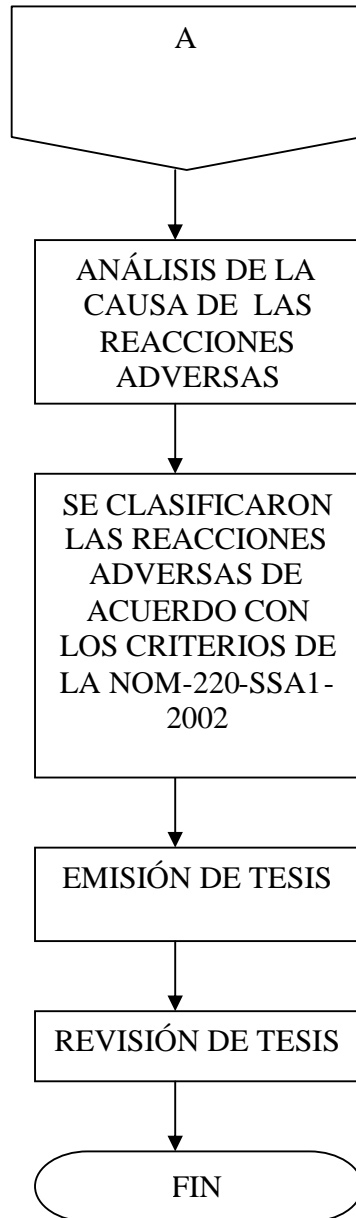
- Todos los pacientes de los servicios de oncología y hematología del Instituto Nacional de Pediatría que contengan en su farmacoterapia a la citarabina.
- Todas las presentaciones farmacéuticas de la citarabina.
- Tomando en consideración las diferentes vías de administración.
- Pacientes de sexo femenino o masculino cuya farmacoterapia contenga citarabina.

De exclusión:

- Todos los pacientes que no tengan dentro de su farmacoterapia a la citarabina.
- Los pacientes que no se encontraron en estos servicios clínicos dentro del Instituto Nacional de Pediatría.

9. DIAGRAMA DE FLUJO.





10. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

En el presente estudio, se detectaron, registraron y evaluaron 332 casos de reacciones adversas provocadas por la citarabina en 35 pacientes que incluían en su farmacoterapia este medicamento. El 100% de los pacientes que en los servicios hospitalarios antes mencionados incluían citarabina en su farmacoterapia, presentaron algún tipo de reacción adversa.

Se obtuvieron resultados del monitoreo de las reacciones adversas de la citarabina en los servicios de oncología y hematología del Instituto Nacional de Pediatría. El muestreo se llevó a cabo en estos servicios hospitalarios, ya que es donde se encuentran los pacientes que dentro de su farmacoterapia se incluye a la citarabina; las enfermedades que padecen los pacientes dentro de estos servicios a los cuales se les administra citarabina son; el 80 % de los pacientes, padecían leucemia linfocítica aguda; con 11.43 % se encontró a la leucemia mielógena aguda y finalmente con el 2.86 % encontramos a tres padecimientos; linfoma no Hodgkin, rabdomiosarcoma y linfoma de células grandes. Se registraron pacientes de todas las edades presentando un caso de dos meses de edad a pacientes de 16 años y también se registraron pacientes de ambos géneros, todos dentro del cuarto de hospitalización. No se registraron pacientes ambulatorios ya que la administración de la citarabina requiere de personal ampliamente capacitado para su aplicación, además que la utilización de la citarabina requiere sumo cuidado y sobre todo, el cuidado y supervisión de un medico especialista, por tal motivo, todos los pacientes a los que se les administra citarabina se encuentran dentro del Instituto Nacional de Pediatría dentro de los servicios hospitalarios antes mencionados.

Tabla 4. Presencia de reacciones adversas de citarabina	
TIPO DE REACCION ADVERSA	REACCIONES ADVERSAS*
ESTREÑIMIENTO	15
NÁUSEAS	31
VÓMITO	26
DIARREA	10
CEFALEA	13
ANOREXIA	14
ULCERACIÓN ORAL	15
ULCERACIÓN ANAL	3
PRURITO	9
RASH	8
CALAMBRE	5
DEBILIDAD	31
MIALGIA	17
ALOPECÍA	21
ALTRALGIA	21
FATIGA	31
HIPERURICEMIA	3
CABELLO DÉBIL O QUEBRADIZO	26
FIEBRE	17
SANGRADO	8
HEMATOMA	3

*** Todos los pacientes presentaron más de una reacción adversa.**

La tabla 4 muestra la presencia de reacciones adversas detectadas en una población de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría de los servicios de oncología y hematología, la cual se demuestra gráficamente en la figura 2.

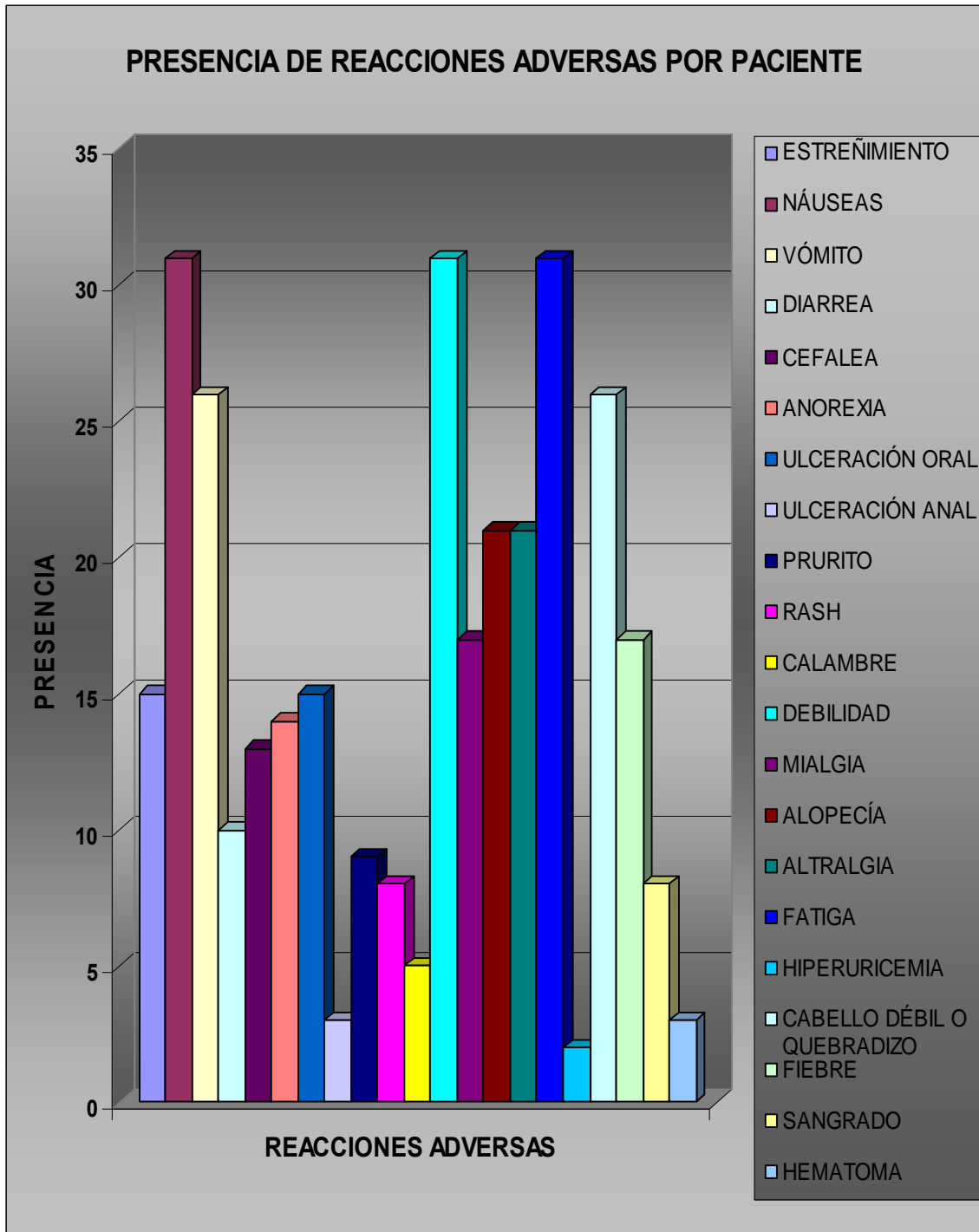


Figura 2. Presencia de reacciones adversas de la citarabina detectadas por paciente en el Instituto Nacional de Pediatría.

Tabla 5. Frecuencia de reacciones adversas detectadas de la citarabina	
TIPO DE REACCION ADVERSA	REACCIONES ADVERSAS
ESTREÑIMIENTO	42,86
NÁUSEAS	88,57
VÓMITO	74,29
DIARREA	28,57
CEFALEA	37,14
ANOREXIA	40,00
ULCERACIÓN ORAL	42,86
ULCERACIÓN ANAL	8,57
PRURITO	25,71
RASH	22,86
CALAMBRE	14,29
DEBILIDAD	88,57
MIALGIA	48,57
ALOPECÍA	60,00
ALTRALGIA	60,00
FATIGA	88,57
HIPERURICEMIA	8,57
CABELLO DÉBIL O QUEBRADIZO	74,29
FIEBRE	48,57
SANGRADO	22,86
HEMATOMA	8,57

La tabla 5 muestra la frecuencia de reacciones adversas de la citarabina detectadas en los servicios de oncología y hematología del Instituto Nacional de Pediatría y para su mayor comprensión y una mejor observación de los datos obtenidos se muestran en la figura 3.

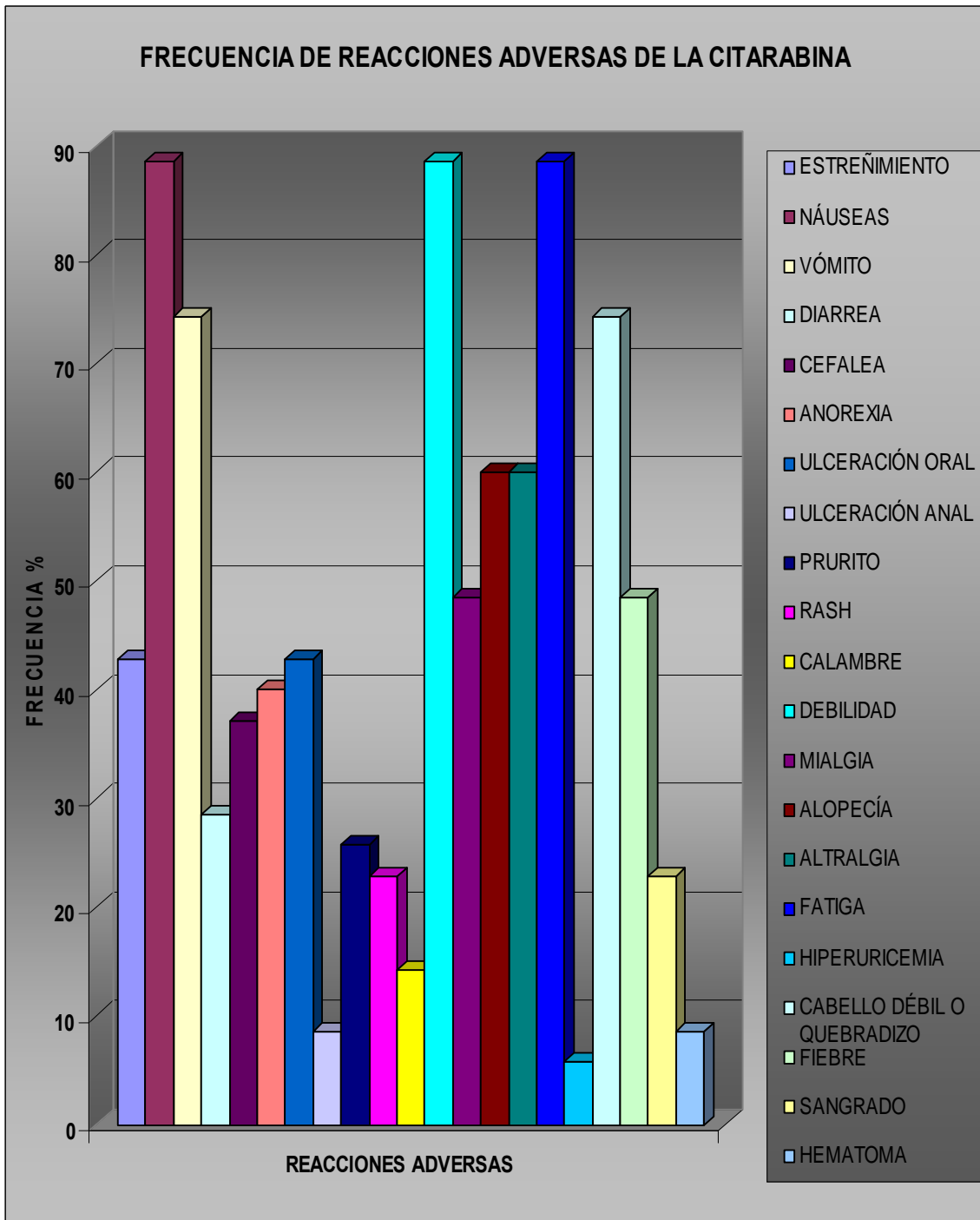


Figura 3. Frecuencia de reacciones adversas de la citarabina.

Se observa en la figura 3 que las reacciones adversas más frecuentes de la citarabina fueron las náuseas con el 88.57 %, al igual que la debilidad y fatiga con el mismo porcentaje de frecuencia, seguidas del vómito y el cabello débil y quebradizo con el 74.29% de frecuencia. En referencia a las náuseas se puede decir que son causadas por el reconocimiento consciente de la excitación inconsciente de un área del bulbo raquídeo asociada con el centro del vómito o que forma parte del mismo, su actividad se asocia típicamente con disminución de la motilidad gástrica e incremento del tono del intestino delgado.

Con respecto a otra reacción adversa que se obtuvo, con un porcentaje de frecuencia muy alto es la debilidad, cuyo cuadro clínico tiene origen en la hiperpotasemia que se da por la lisis masiva y rápida de la células tumorales o por la insuficiencia renal oligúrica y puede llegar a ser una situación metabólica de urgencia, puesto que da lugar a arritmia cardiaca.

Si bien es cierto que la fatiga aparece dentro de este estudio como una reacción adversa muy frecuente, es una reacción neurotóxica que obedece a un mecanismo desconocido, aunque se puede asociar con una disfunción cerebelosa, pero aún esto no está comprobado.

En este estudio de farmacovigilancia el vómito resulto ser una de las reacciones adversas más frecuentes, ya que la capacidad hematógena de los fármacos citotóxicos es muy fuerte y variable entre los diferentes grupos además que, utilizando una quimioterapia de combinación con más de un agente citotóxico aumenta la frecuencia y severidad del vómito, ocasionando daños colaterales tanto gastrointestinales, nutricionales o incluso infección por alguna bacteria nosocomial adquirida por aspiración. Los vómitos inducidos por la citarabina, son mediados por quimiorreceptores de la formación reticular situados el área postrema del cuarto ventrículo, que estimula directamente al centro del vómito situado en el bulbo raquídeo, desencadenando la respuesta emética aunque esta reacción puede obedecer a diferentes estímulos como son; la irritación del tubo digestivo, estímulos procedentes de corazón, vías biliares o factores psíquicos como olores o personas.

El cabello débil y quebradizo es una reacción adversa de la mayoría de los medicamentos citotóxicos. En particular, la citarabina tiene gran potencia para ocasionar esta reacción, asociada al aumento de la velocidad del cambio celular epitelial provocando la debilitación progresiva del cabello.

En la figura 3 también se logra apreciar un 60% de pacientes con artralgia, este padecimiento se asocia principalmente a la hiperuricemia ya que las articulaciones que presentaban dolor en los pacientes registrados, eran las rodillas y los dedos de los pies que son los principales sitios donde el ácido úrico tiende a almacenarse, cabe destacar que aunque es una reacción adversa muy recurrente no es tratada en la mayoría de los pacientes, pues solo 3 de los 35 pacientes registrados recibían tratamiento antigota (alopurinól).

Con un 60% de frecuencia se encuentra a una de las reacciones adversas de la citarabina que representa un gran problema clínico ya que afecta tanto a cabello, pestañas y cejas, lo que puede producir lagrimeo excesivo e incluso conjuntivitis. Se asocia principalmente con el aumento de la velocidad del cambio celular del epitelio del folículo ya que la citarabina es un agente fase específico que actúa en la fase "S" de la reproducción celular en la síntesis del ADN. La alopecia es una reacción adversa de la citarabina que es reversible a pesar que no es de una importancia de carácter vital que dañe la salud de los pacientes, si es de grave para el carácter emocional tanto de familiares como del propio paciente pediátrico que ve afectado su aspecto físico, lo que repercute en su estado emocional.

Con respecto a la mialgia no se encuentra bien descrito el mecanismo por el cual se provoca ese peculiar dolor muscular, los pacientes registrados que presentaron esta reacción provocada por la citarabina son el 48.57% y refieren que se presenta después de la administración. La bibliografía hace referencia esto como un "síndrome pseudogripal que se presenta de 6 a 12 horas después de la administración" (Sean C. Sweetmon. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica).

Una de las reacciones adversas provocadas por la citarabina que se consideran como graves es la fiebre, que es definida como el aumento de la temperatura corporal mayor a los 38.3 °

Con un aumento persistente al llegar a los 38 ° C, la fiebre representa un problema de urgencia clínica y requiere de una atención pronta, el 48.57% de los pacientes pediátricos registrados presentaron este padecimiento cuya causa probable se asocia con la neutropenia, ya que así se facilita la infección por algún agente bacteriano que a su vez libera pirógenos provocando la fiebre, aunque en algunas ocasiones se considera simplemente como una reacción leve de hipersensibilidad al medicamento.

Se muestra que el 42.86% presentó ulceración oral, tras el tratamiento con la citarabina, también es causada por la neutropenia, ya que el organismo queda desprotegido contra los microorganismos de la flora normal que tienden a atacar la mucosa provocando úlceras; ya sea en los labios o en el interior de la boca que suelen ser muy dolorosas con una sensación quemante y eritema, haciendo imposible incluso la deglución de líquidos.

Así mismo, con el 42.86% de frecuencia se registró la constipación o estreñimiento y se refiere a la dificultad para evacuar cuyos principales síntomas son la sensación de evacuación incompleta e inflamación abdominal, y su causa puede ser debida a diversos factores entre los que destacan a la repentina extracción de líquidos del aparato digestivo debido a un edema generalizado o pulmonar, también puede ser ocasionado por la pérdida excesiva de líquidos, por acciones eméticas frecuentes o debido a la disminución de la motilidad intestinal debida a un síndrome metabólico anormal como la hipercalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Por otra parte, la anorexia se presenta en un 40% de los pacientes registrados, la cual es simplemente la pérdida del apetito pero es causada por los múltiples cambios en el tracto gastrointestinal así como cambios en el metabolismo propio del paciente.

La figura 3 muestra con el 37.14% a la cefalea, la cual puede ser ocasionada por la citarabina ya que el cuerpo la reconoce como un agente extraño en el líquido cefalorraquídeo e irrita directamente las meninges y produce dolor intracraneal.

Posteriormente en orden decreciente de frecuencia se encuentra la diarrea con 28.57%. La diarrea obedece a un mecanismo fisiológico que es resultado de la acción de los agentes

citotóxicos sobre las células de rápida división del epitelio basal de la mucosa gastrointestinal. Las hemorragias digestivas son una amenaza constante en pacientes que tienen la superficie de las mucosas dañada ya que representan una importante pérdida de electrolitos, además de deteriorar el estado nutricional del paciente pediátrico.

El prurito y el rash como se muestra en la figura 3 son reacciones adversas con 25.71% y 22.86% de frecuencia respectivamente en pacientes registrados en el periodo de estudio, ambos se describen como una reacción de hipersensibilidad al medicamento ya, que son aquellos episodios desencadenados por un citotóxico como la citarabina que presenta algunas características de alergia leve a moderada ya que hay una toxicidad directa a las células sanguíneas y un almacenamiento de complejos antígeno-anticuerpo en vasos pequeños expresándose clínicamente por pequeñas erupciones cutáneas y por su puesto el rash cutáneo.

Si bien es cierto que el efecto indeseable de la citarabina más importante es la mielosupresión, que puede dar lugar a leucopenia, trombocitopenia y anemia. La gravedad de este efecto depende directamente de la dosis y el intervalo de administración, los citotóxicos como la citarabina que son agentes fase-especificos atacan habitualmente las células de diferenciación sin dañar a la célula progenitora, por ello es que provocan una máxima mielosupresión y rápida recuperación medular, por lo tanto la tendencia hemorrágica como los hematomas que en la figura 3 se presenta con el 22.86% y el 8.57% respectivamente de los pacientes registrados presentan estos tipos de reacciones adversas ya que existe una estrecha relación entre la trombocitopenia y el grado de la tendencia hemorrágica, con la disminución del número de plaquetas en la sangre.

Con el 14.29% se encuentra a una reacción adversa como el calambre que puede ser desencadenada por la pérdida masiva de electrolitos, por periodos largos de acciones eméticas o por diarrea prolongada. Aparentemente es una reacción que no causa un daño progresivo o grave, sin embargo un déficit prolongado de algunos electrolitos puede ser considerado un padecimiento de gravedad puesto que puede orillar a una arritmia cardiaca o daño renal.

Por otra parte la toxicidad aguda de la citarabina hace su aparición a las pocas horas de la administración y da lugar a cuadros que el médico ha de prevenir e identificar, ya que la lisis celular rápida que produce la quimioterapia con citarabina, da lugar a la liberación de metabolitos intracelulares cuya eliminación dependerá de la excreción renal y metabolización hepática aunque en algunas ocasiones la producción de algunos metabolitos exceda la capacidad de eliminación renal. La principal anomalía metabólica que surge con la lisis de las células tumorales es el incremento de niveles de ácido úrico ya que es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre, liberadas de los núcleos fragmentados de las células tumorales. Este ácido es poco soluble en agua y precipita en pH ácido. Una producción excesiva o un pH urinario bajo provoca que precipite en el túbulo distal y colector que es en los sitios donde se encuentra el pH más bajo. La hiperuricemia se presentó en 8.57 % de los pacientes registrados en los servicios hospitalarios de oncología y hematología del Instituto Nacional de Pediatría y debe ser diagnosticada y tratada con carácter de urgencia, ya que el cuadro clínico abarca desde la hiperuricemia sin afectación de la función renal hasta la nefropatía aguda e irreversible, cabe destacar que dentro de los pacientes registrados durante el periodo de estudio a tres de ellos se les realizó un estudio para saber la concentración de ácido úrico en sangre a pesar de que la hiperuricemia es de las reacciones más frecuentes que marca la literatura.

Por último también con 8.57 % se presentó la ulceración anal que es una reacción adversa poco frecuente pero muy dolorosa cuando se presenta y es causada principalmente por la neutropenia ya que por lo general, el cuerpo humano vive en simbiosis con muchas bacterias porque las mucosas están constantemente expuestas a un gran número de ellas y al exponer a las células a un agente citotóxico como la citarabina, se provoca un déficit de neutrófilos ocasionando que las bacterias de flora normal ataquen a las mucosas, provocando lesiones ulcerosas muy dolorosas.

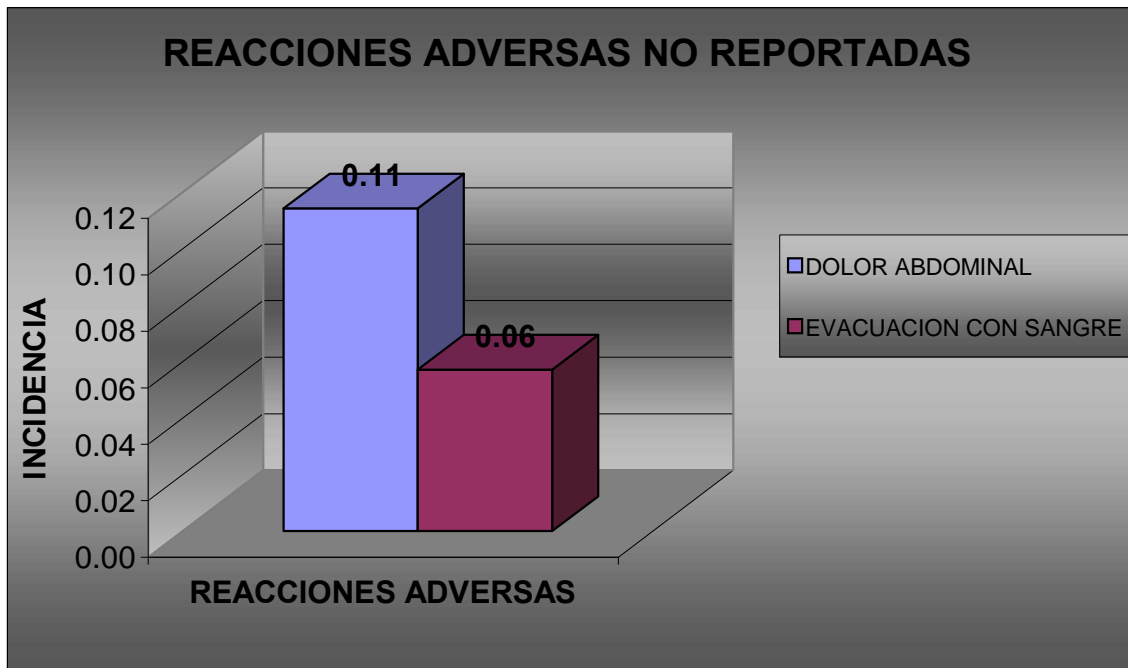


Figura 4. Incidencia de reacciones adversas no reportadas en la literatura.

Dentro de este estudio de farmacovigilancia realizado en el Instituto Nacional de Pediatría se lograron registrar la mayoría de las reacciones adversas reportadas en la literatura, algunas de ellas con una frecuencia muy alta pero también dentro del mismo estudio se registraron 2 nuevas reacciones adversas, que no fueron reportadas debido probablemente a que diferentes autores las pueden considerar como parte de otras reacciones o tal vez por idiosincrasia del paciente mismo. Las dos reacciones adversas de la citarabina no reportadas en la literatura fueron el dolor abdominal con 0.11 de incidencia entre los pacientes registrados. Este padecimiento fisiológicamente tiene un origen y causalidad que obedece a diferentes mecanismos como la isquemia, estímulos químicos, espasmo o sobredistención. No se logró localizar el área específica dolorosa del paciente debido a que el paciente no indicaba el sitio específico donde se presentaba el padecimiento y al desconocimiento de la técnica de exploración, pero en los pacientes que presentaron este tipo de reacción no tenían una dosificación excesiva de medicamentos por vía oral, dentro de los 4 pacientes que se registraron con este tipo de reacción el 50% eran tratados con

ácido mefenámico para el cual una de sus reacciones adversas de ese medicamento es el dolor abdominal, pero el otro 50% no, por lo tanto no es posible afirmar con precisión que es un efecto adverso como tal de la citarabina, ya que el porcentaje es dividido. Cabe destacar que fueron pacientes que tenían una alimentación balanceada de forma oral, por lo que también se descarta esta opción la que pudiera provocar el efecto indeseable antes mencionado, además de que sólo presentaban dolor abdominal a las 24 o 48 horas de la aplicación del medicamento y después desaparecía, los pacientes reportaban al médico el padecimiento pero sólo uno de los 4 pacientes fue dosificado con ranitidina por vía intravenosa. Así mismo la evacuación con sangre con 0.06 de incidencia en los pacientes registrados, la cual es una reacción adversa probablemente causada por la gran toxicidad celular que tiene la citarabina sobre las células de rápida división del epitelio basal de la mucosa gastrointestinal provocando una mucositis a lo largo del tracto gastrointestinal, dentro de la literatura se reportan ulceraciones anales pero no en el área del tubo digestivo, que por presentarse en la evacuación sangre fresca y sin evidencia de ulceraciones en el área perianal, se presume que son ulceración en el área del colon descendente coincidiendo con neutropenia por lo que se sobre infectan las lesiones con microorganismos de flora normal agravándolas y provocando hemorragias.

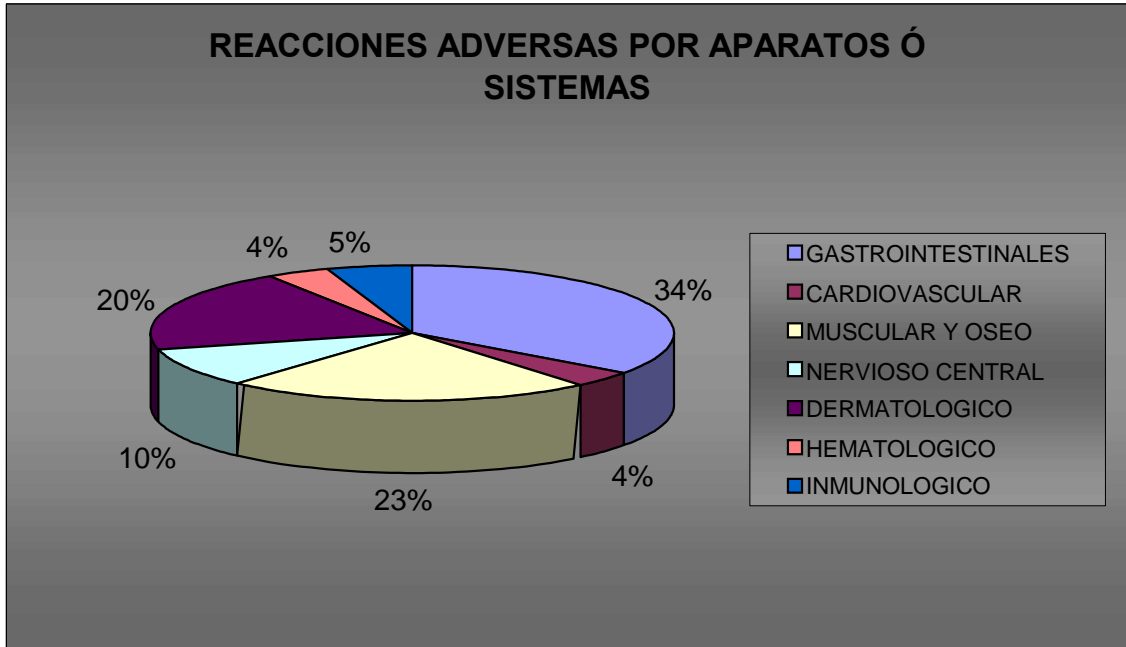


Figura 5. Frecuencia de reacciones adversas por aparatos o sistemas.

Sin duda alguna esta figura muestra mejor la magnitud y la frecuencia de las reacciones adversas provocadas por la administración de la citarabina, con el mayor porcentaje encontramos al sistema gastrointestinal 34 % que es el sistema más sensible al poder citotóxico de la citarabina, todas las reacciones adversas son graves ya que pueden desencadenar diferentes padecimientos si no se atienden a tiempo y de una manera adecuada. Algunas de las reacciones presentadas son el vómito, diarrea, estreñimiento, náuseas, y ulceración en diferentes partes del tracto gastrointestinal, todas estas reacciones adversas son tratadas ya sea de forma preventiva o rehabilitatoria con medicamentos como el ondasetron (zofran) que es un medicamento antiemético, que acompaña a la mayoría de las quimioterapias incluyendo algunas veces algún corticoesteroide como la dexametasona o metilprednisolona que potencian la acción antiemética de los fármacos habituales, también se les administra ranitidina, dorixina, omeprazol, ácido mefenámico, o hidróxido de magnesio en suspensión oral, así como tratamientos de tipo tópico como la lidocaina con hidrocortisona, para las ulceraciones en el área perianal y distintos antibióticos como la

mupirocina en ungüento para uso tópico, para la prevención de infecciones por microorganismos oportunistas en estas lesiones.

Con el 23% se encontraron las reacciones adversas provocadas por la citarabina de tipo muscular y óseo, en tal clasificación están efectos de tipo indeseable como; mialgia, artralgia, debilidad y calambre las cuales son tratados en la mayoría de los casos con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos de distinta intensidad como el ketorolaco, ibuprofeno, un derivado sintético de la codeína como el tramadol o corticoesteroides como la dexametasona o la prednisona para mitigar lo que algunos autores llaman como síndrome pseudogripal. Los calambres no son tratados como una reacción adversa grave por lo que se considera simplemente un pródromo de una deshidratación o déficit de algunos electrolitos, por lo que son tratados con soluciones inyectables compuestos de distintos electrolitos.

Dentro de las reacciones de tipo dermatológico se encuentra a la alopecia que es una reacción que acompaña a la mayoría de los tratamientos con citarabina al igual que el cabello débil y quebradizo, por otra parte dentro de las reacciones de tipo dermatológico que ocupan el 20% del total de las reacciones adversas producidas por la citarabina, está el prurito y el rash cutáneo que con frecuencia pasan desapercibidos por no presentar un riesgo considerable a la salud, en algunos casos es tratada con un antihistamínico como la loratadina.

Así mismo la figura 5 muestra con el 10% a las reacciones adversas de sistema nervioso central, entre las que se encuentran la fatiga que, a decir verdad como ya se ha explicado con anterioridad, es una reacción neurológica y que no es tratada con algún tipo de fármaco.

Con el 5% se presentaron las reacciones de tipo inmunológico como la fiebre, que es un efecto indeseable de la citarabina que sin duda es tratada con carácter de urgente ya que si no es tratada a tiempo y de la mejor manera puede desencadenar padecimientos graves, por lo general dentro del Instituto Nacional de Pediatría, a los pacientes que presentan este tipo

de reacción provocada por la citarabina son tratados con antipiréticos comunes como el paracetamol y el metamizol, aunque algunas veces está incluido este padecimiento dentro del síndrome pseugripal que es tratado con corticoesteroides como la dexametasona y la prednisona, cuando el origen de la fiebre se sospecha o se comprueba que es de origen bacteriano comienzan por administrar antibióticos como la amikacina, meropenem, clindamicina, cefalotina, ceftazidime, y trimetoprim con sulfametoxazol.

Los patrones de mieolosupresión que siguen los agentes citotóxicos como la citarabina que es un agente fase-específico es que producen la máxima mieolosupresión en poco tiempo aunque la recuperación es relativamente rápida. La mayoría de la literatura maneja la mieolosupresión como una de las reacciones más frecuentes y graves tras el tratamiento con citarabina. La figura 5 muestra que las reacciones adversas de tipo hematológico tienen el 4% de frecuencia entre los pacientes registrados, estos padecimientos causan especial cuidado y precaución durante el tratamiento con agentes de alta toxicidad celular, administrando medicamentos como el filgastrim, que es un fármaco producido por tecnología de ADN el cual ayuda al paciente a recuperarse de la neutropenia así como disminuir la incidencia de esta y así disminuir las infecciones ya sea por hongos o bacterias, también se les administra el leucovorin que es un inmunoregulador que contrarresta los efectos citotóxicos de la citarabina como del metotrexato. También de carácter hematológico aunque su causa sea de carácter metabólico es la hiperuricemia, que es tratada por el alopurinol y los dolores articulares causados por la acumulación de ácido úrico son administrados con ketorolaco que es un fármaco con buena potencia analgésica.

En el sistema cardiovascular se encuentra la cefalea como la única reacción adversa de la citarabina. Representa el 4% según la figura 5 de los casos presentados a nivel de aparatos y sistemas, aunque por sí sola ocupa un lugar preponderante entre la frecuencia de las reacciones adversas producidas por la citarabina, en la mayoría de los casos se les administra paracetamol o ketorolaco cuando la cefalea se presenta de manera intensa.

Tabla 6. Interacciones entre medicamentos administrados a los pacientes de los servicios de oncología y hematología del Instituto Nacional de Pediatría.	
Medicamento	No de Pacientes Administrados
Alopurinol	3
Metotrexato	23
Ciproflo	1
Asparginasa	5

El alopurinol, no es usual que se administre en niños, sólo en casos de tratamiento por algún agente citotóxico que provoque una muerte celular masiva provocando que los niveles de ácido úrico en sangre se disparen; se considera que la interacción entre la citarabina y el alopurinol no aplica en pacientes pediátricos, ya que a dichos pacientes como ya se mencionó anteriormente, sólo se les administra alopurinol después de los tratamientos con la citarabina y no llevan un tratamiento previo anti gota.

La tabla 6 muestra que el metotrexato es utilizado en 23 de los 35 pacientes registrados dentro de los servicios hospitalarios de oncología y hematología en el Instituto Nacional de Pediatría, la interacción farmacológica que se presenta entre el metotrexato y la citarabina se basa en que los dos son agentes citotóxicos de gran eficacia y agentes de primera elección para el tratamiento de diferentes leucemias, causando un efecto sinérgico de la citotoxicidad de ambos fármacos provocando una mielosupresion acelerada de células tanto tumorales como normales, desencadenando padecimientos como la anemia, leucopenia, neutropenia etc. Con frecuencia se utiliza un modulador como el leucovorin para tratar de nivelar los efectos citotóxicos de ambos fármacos principalmente del metotrexato que su vida media dentro del organismo es de 8 a 12 horas que es muy superior a la de la citarabina que es de alrededor de 10 minutos. La utilización de esta combinación dentro del estudio no produjo un daño severo e irreversible en la salud de los pacientes que en su farmacoterapia incluían a estos fármacos.

El ciprofloxacino es un antibiótico que pertenece al grupo de las quinolonas, y es administrado para el tratamiento de distintas enfermedades producidas por la infección de algún agente bacteriano, es un antibiótico de amplio espectro, que tiene una interacción con la citarabina ya que reduce su poder antibiótico, esto se resuelve ajustando la dosis del ciprofloxacino o cambiando por algún otro antibiótico de amplio espectro y no tienen ninguna repercusión en la evolución del paciente, además que es difícil que se logre esta interacción ya que el periodo de vida media de la citarabina es muy corto, por lo tanto solo tratándose de citarabina administrada por infusión lenta y al mismo tiempo el ciprofloxacino se da esta interacción, pero en el único caso registrado en el estudio la citarabina es administrada por vía intratecal.

En la figura 6 se muestra que la Asparaginasa es administrada junto con la citarabina en 5 casos. Este es un agente antineoplásico, ya que es una enzima que cataliza la conversión del aminoácido L-Asparagina a ácido aspártico y su citotoxicidad es proporcional a la síntesis proteica, ya que disminuye la concentración de L-asparagina circulante. Una de las reacciones adversas de esta enzima es la pancreatitis que se puede presentar después del tratamiento continuo entre los 14 y los 21 días. Se dice que este daño producido al páncreas por un tratamiento previo de asparaginasa puede desencadenar cierta sensibilidad de este órgano al administrar citarabina para el tratamiento de leucemia, aunque durante el periodo de estudio no se reportó ningún caso de pancreatitis aguda ya que la asparaginasa no se administró más de nueve días a ninguno de los cinco pacientes registrados con este tratamiento.

Tabla 8. Clasificación de las sospechas de reacciones adversas producidas por la citarabina de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA	CLASIFICACIÓN
DOLOR ABDOMINAL	POSIBLE
EVACUACIÓN CON SANGRE	PROBABLE

Tabla 9. Clasificación de las de reacciones adversas producidas por la citarabina de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

REACCIÓN ADVERSA	CLASIFICACIÓN
ANEMIA	MODERADA
ESTREÑIMIENTO	MODERADA
NÁUSEAS	MODERADA
VÓMITO	GRAVE
DIARREA	GRAVE
CEFALEA	MODERADA
ANOREXIA	LEVE
ULCERACIÓN ORAL	GRAVE
ULCERACIÓN ANAL	GRAVE
PRURITO	MODERADA
RASH	MODERADA
CALAMBRE	LEVE
DEBILIDAD	MODERADA
DISNEA	GRAVE
MIALGIA	MODERADA
DISFUNCIÓN HEPATICA	GRAVE
DISFUNCIÓN RENAL	GRAVE
ALOPECIA	LEVE
ALTRALGIA	MODERADA
FATIGA	LEVE
CONJUNTIVITIS	MODERADA
EDEMA PULMONAR	GRAVE
EDEMA	GRAVE
EXANTEMA	MODERADA
CONVULSIONES	GRAVE
HIPERURICEMIA	MODERADA
CABELLO DEBIL O QUEBRADIZO	LEVE
FIEBRE	GRAVE
SANGRADO	GRAVE

Se encuentra durante la realización del presente trabajo, la administración de un conjunto de fármacos al mismo tiempo para la citarabina, ya sea para prevenir o para tratar la presencia de algunas reacciones adversas propias de la citarabina, se recomienda que se tome un especial cuidado en la administración de estos fármacos ya que se detectaron diferentes interacciones entre los distintos fármacos administrados para prevenir o tratar las reacciones adversas causadas por la citarabina, tal es el caso del ondasetron que es administrado al 80% de los pacientes que se encuentran en los servicios hospitalarios de oncología y hepatología del Instituto Nacional de Pediatría. Este fármaco presenta una incompatibilidad con el tramadol, que es un analgésico que es un análogo sintético de la codeína y es útil en el tratamiento de dolores posquirúrgicos o cancerosos, ya que el ondasetron reduce el efecto analgésico del tramadol y como se reduce su efecto, el médico se ve en la necesidad de administrar otro analgésico sin considerar la toxicidad del tramadol y que se puede evitar la administración de este, sustituyéndolo por otro fármaco como el ketorolaco que no causa tolerancia ni síndrome de abstinencia y evitar también un posible daño renal o hepático por la administración concomitante de varios fármacos nefrotóxicos.

Otra interacción farmacológica que llama especialmente atención es la administración concomitante de ácido mefenámico, que puede provocar desde un broncoespasmo, rinitis alérgica o urticaria además que se potencializa el efecto ulcerativo a nivel gastrointestinal además de la potencialización del efecto que poseen la mayoría de los AINEs a nivel hematológico retardando el tiempo de hemostasia. La administración de ambos es común dentro de los servicios hospitalarios antes mencionados, por ello es que se considera que se debe tener especial cuidado en la administración de diferentes grupos farmacológicos que tienen de alguna u otra forma algún tipo de incompatibilidad, el grupo de los AINEs que aparentemente parece ser un grupo farmacológico que no representa un gran peligro para los pacientes clínicamente sanos, en la población en la que se realizó el presente estudio, sus efectos pueden causar daños irreversibles por ello se recomienda realizar una valoración minuciosa del paciente al cual se le administraran dichos fármacos y elegir la mejor opción realizando un balance entre el riesgo y el beneficio que el fármaco en cuestión ocasione y

que la elección pueda controlar los distintos padecimientos para los cuales son prescritos dichos fármacos y evitar el uso de más de un AINEs ya que en el organismo del paciente se potencializan todos los efectos tóxicos, renales, gastrointestinales y hematológicos poniendo en riesgo la integridad del paciente mismo y no administrar indiscriminadamente este grupo farmacológico sin antes verificar que ningún otro fármaco administrado presenta algún tipo de interacción, ya que se encuentran casos entre los pacientes de la población estudiada que se les administra concomitantemente ibuprofeno y metotrexato y que es una interacción farmacológica de consideración ya que el ibuprofeno retrasa el tiempo de depuración del metotrexato provocando que se eleve la concentración de este último e incrementa su toxicidad renal y hematológica, provocando después que se tenga que hacer un rescate con leucovorin, además si se está utilizando un AINE por tal motivo se recomienda que se evite el uso concomitante de ibuprofeno y metotrexato.

El caso del metotrexato que se administra en dosis altas para la remisión de diferentes tipos de leucemia es válido, pero se considera que se debe realizar un cálculo más exacto de las necesidades del paciente ya que resulta contradictorio administrar dosis superiores a pacientes con menor talla y peso corporal, que a otros pacientes con el mismo diagnóstico y mayor peso y talla corporal; tal es el caso del paciente número 31 de ocho años de edad, 120 cm. de estatura y 30 Kg. de peso al cual se le administraban 1250 mg de metotrexato en infusión lenta a 23 horas en comparación con el paciente número 26 de cuatro años de edad, 87 cm de estatura y 18.5 Kg. de peso al cual se le administraban 1375 mg de metotrexato, desencadenando un sin número de reacciones que podrían evitarse y evitar también la administración de más medicamentos que sin duda disminuyen la calidad de vida del paciente, se sabe que es necesaria la administración del metotrexato en dosis altas, pero que se utilice a las dosis específicas de acuerdo a las necesidades y capacidades de cada paciente.

Con respecto a la administración de corticosteroides podemos decir que se puede presentar el síndrome de abstinencia por la interrupción muy abrupta de este tipo de fármacos ya que hay pacientes que se les administra más de uno de estos fármacos a la vez y después de un tratamiento largo se puede presentar una insuficiencia suprarrenal de diferentes niveles y

que puede ser tratada con solución isotónica de sodio con una solución de glucosa al 5% y algún corticosteroide de larga duración como la dexametasona o la prednisona que son utilizados también como medicamento alternativo para tratar diferentes reacciones provocadas por la administración de citarabina, también es recomendable administrar algún tratamiento preventivo para evitar la infección por algún agente bacteriano ya que los corticosteroides tienen acción hematológica e incrementan la destrucción de macrófagos y monocitos aunado a la toxicidad hematológica de la citarabina que provoca sin lugar a dudas neutropenia provocando que se corran riesgos de que el paciente pueda contraer diferentes tipos de infecciones por hongos, virus y bacterias, pero sin dejar atrás el uso racional de antibióticos que es un problema grave que se detectó durante la realización de este trabajo. La utilización de antibióticos en los pacientes hospitalizados en los servicios de oncología y hematología del Instituto Nacional de Pediatría se hace de manera indiscriminada administrando más de tres antibióticos a la vez, es válido que se proteja al paciente contra las adversidades que se puedan presentar después de la administración de medicamentos con una toxicidad aguda a nivel hematológica, pero se debe realizar de una manera responsable y adecuada a cada paciente, no es necesario administrar dos o tres antibióticos de amplio espectro cuando el paciente no presenta un cuadro clínico declarado de alguna infección, además de la administración de ciclosporinas y aminoglucósidos que se sabe que son incompatibles y provocan una nefrotoxicidad aguda, aunado a la administración de fármacos como la citarabina o el metotrexato que predisponen al paciente a que presente una insuficiencia renal. Por ello que es de vital importancia que se realice un uso racional de antibióticos y si es necesario que sólo se utilice el específico para el agente a tratar y así se puede ayudar a que el paciente no reúna más factores que lo predispongan a que en futuro presente algún tipo de padecimiento provocado por el uso excesivo de medicamentos.

11. CONCLUSIONES.

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede concluir que se lograron detectar 332 casos de reacciones adversas provocadas por la citarabina, en 35 pacientes de los servicios hospitalarios de oncología y hematología del Instituto Nacional de Pediatría, 326 casos de reacciones adversas conocidas reportadas en la literatura principalmente de tipo gastrointestinal, muscular y óseo, 6 casos de reacciones adversas no reportadas en la literatura. Se determinó la frecuencia de cada una y la incidencia de las reacciones adversas no reportadas, así mismo se logró identificar el factor que predispone a la presencia de reacciones adversas como la politerapia de mas de un agente citotóxico, ya que en algunos casos sinergiza el efecto citotóxico de la citarabina provocando que aumente la frecuencia de reacciones adversas.

Por otra parte se llegó a la conclusión de que minimizar el número de reacciones adversas es hasta cierto punto imposible puesto que el 100% de los pacientes que en su farmacoterapia incluyen la citarabina presentan algún tipo de reacción y el 100% recibe tratamiento para intentar disminuir la intensidad o gravedad de las reacciones adversas provocadas por la citarabina, las reacciones presentadas son propias del fármaco y no de la dosificación o forma de administración, ya que es un fármaco sumamente toxico para el organismo, la única forma de minimizar el número de reacciones adversas es desaparecerlas, suspendiendo el tratamiento, pero esta decisión resulta demasiado complicada pues aunque existen mas fármacos para atacar los efectos de la leucemia en niños, son similares las reacciones adversas pues todos los antienoplásicos tienen el mismo principio de provocar la muerte celular, y suspender el tratamiento para disminuir el número de reacciones adversas puede resultar fatal para el paciente, pues se sabe que sí la leucemia no es tratada a tiempo y de forma adecuada tiene consecuencias fatales.

Se lograron identificar dos nuevas reacciones adversas que, aunque no son clasificadas como ciertas, por carecer de un estudio más profundo y detallado para describir su

fisiopatología y descartar una patología concomitante provocada por otro medicamento administrado, se detectaron y se registraron oportunamente para ser publicadas en el presente trabajo. Las dos reacciones son dolor abdominal y evacuación con sangre.

Se obtuvo la clasificación de las reacciones adversas y de las sospechas de reacciones adversas que se llevó a cabo de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas que refiere la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Así mismo, se identificaron las interacciones medicamentosas presentes entre los 35 pacientes registrados que incluían en su farmacoterapia a la citarabina, las cuales a decir verdad no hubo ningún problema por la administración de medicamentos que la literatura reporta que tienen algún tipo de interacción, pues a pesar de que son administrados en el mismo día no tienen repercusión alguna en el organismo, ya que el periodo de vida media de la citarabina es muy corto, por lo tanto no da margen a que se presente una interacción entre medicamentos teniendo algún tipo de secuela, pues a pesar del caso de la citarabina y el metotrexato, los pacientes son evaluados para confirmar que el sinergismo de estos dos fármacos citotóxicos no está provocando algún daño que pueda poner en riesgo la integridad de los pacientes. Se registraron, sistematizaron las interacciones entre medicamentos y dentro del análisis se determinó que respetando el corto intervalo de tiempo entre la administración de la citarabina y la administración de otro medicamento se pueden evitar las interacciones entre medicamentos con la excepción de los fármacos antineoplásicos como el metotrexato, que se administra al mismo tiempo que la citarabina o la asparaginasa que refiere de tratamiento previo.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Daneshk W, Gunz F. La Leucemia. Barcelona España: Editorial científico-medica; 1987.
2. Weiss R. Geofrex. Oncologia Clinica. 2ª ed. México D.F. Editorial El Manual Moderno; 1997.
3. Bonal De Falgas Joaquin. Farmacia Clinica, Transtornos metabólicas, hematopoyetico, enfermedades neoplásicas, psiquiatricas, neurológicas, oseas, articulares, dermatológicas y del sistema ORL. Vol II. Madrid España: Editorial Síntesis; 1999.
4. Cameron B. Robert. Oncologia Practica. Buenos Aires Argentina: Editorial Medica Panamericana; 1995.
5. Hossfeld D.K. Sherman C.D., Love R.R. Manual de Oncologia Clinica 5ª ed. Barcelona España: Ediciones Doyma; 2002.
6. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª ed. México: Secretaria de Salud; 2004.
7. Genaro R. Alonso. Remington Farmacia. 19ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1999.
8. Hardman J., Limbird L., Molinoff P., Ruddon R y Goodman A. Goodman and Gilman's Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª. ed. EUA: McGraw Hill; 2003.
9. Katzung Bertram G. Farmacología básica y clínica. 8ª ed. México: El Manual Moderno; 2002.
10. Citarabina [en línea] html document [1 de Septiembre 2005] URL disponible en www.pfizer.com.arg
11. Lépori Luis Raul. Interacciones Medicamentosas. Buenos Aires Argentina: Editorial Base de Datos S.A; 2002.
12. Fisher S. David. Knobf M. Tish. Beaulieu J. Nancy. The Cancer Chemotherapy Handbook. 6ª ed. Philadelphia E.U.A. Editorial Mosby; 2003.
13. Edward Chu. Takimoto H.Chris. Cancer, Principles y Practice of Oncology. 4a ed. Philadelphia E.U.A. Lippnott Company; 1993.

14. Stockley H. Ivan. Drug Interaction. 2ª ed. St Louis Missouri. E.U.A. Blackwell Scintific Publication; 1991
15. Sean C. Sweetmon. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. Barcelona España: Editotial Pharma Editores; 2003.
16. Sierra Sesumaga L. Calvo F. Villa-Elizaga I. Cañadel J. Oncología Pediatrica. Madrid España: Interamericana Mc Graw-Hill; 1992.
17. Guyton C. Aryhur. Hall E. John. Tratado de Fisiologia Medica. 9ª ed. México: Interamericana Mc Graw-Hill; 1997.
18. Peralta Fernández. Vivas Rojo Enrique. Reacciones Adversas Medicamentosas. Valoración Clínica. Madrid España: Ediciones Diaz de santos S.A; 2002.
19. Matthews S. James. Schneiweiss Fred. Cersosimo J. Robert. Manual Clinico de reacciones Adversas a Medicamentos. Barcelona España: Ediciones Medici S.A; 1998.
20. LoebL Suzane. Manual de Farmacología. 2ª ed. México: Editorial Limusa; 1996.
21. Smith M. Cedric. Reynard M. Alan. Farmacologia. 2ª ed. Buenos Aires Argentina: Editorial Medica Panamericana; 2002.
22. Joaquín Herrera Carranza. Manual en farmacia clínica y atención farmacéutica, Madrid España: Elsevier España S.A; 2003.
23. Organización Mundial de la Salud. Perspectivas políticas de la OMS Sobre Medicamentos. La Farmacovigilancia Garantía de seguridad en el uso de medicamentos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. Octubre 2004.
24. Secretaria de Salud. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2002, INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA. México: Secretaria de Salud; 2002.
25. Farmacovigilancia [en linea] html document [2 de Septiembre 2005] URL disponible en www.cofepris.gob.mx



ANEXO
 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
 "ZARAGOZA"
 INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



LLENAR CON LETRA DE MOLDE O MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DEL PERSONAL DEL CONVENIO UNAM-INP

FORMATO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DETECTADAS EN EL USO DE LA CITARABINA

NOTIFICADOR JAZAEL ESQUEDA LEON	FECHA
------------------------------------	-------

1.- DATOS DEL PACIENTE

INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO		ESTATURA CM	PESO (Kg)
	Año	Mes	Día	Años	Meses	F	M		
CAMA:									

2.- REACCIONES PRESENTADAS DEL MEDICAMENTO

INICIO DE LA REACCIÓN			DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN	FIN DE LA REACCIÓN			OTRAS OBSERVACIONES	CONSECUENCIA DEL EVENTO	
DÍA	MES	AÑO		DÍA	MES	AÑO		RECUPERADO SIN SECUELA	RECUPERADO CON SECUELA
			ANEMIA						
			ESTREÑIMIENTO						
			NAUSEAS						
			VOMITO						
			DIARREA						
			CEFALEA						
			ANOREXIA						
			ULCERACIÓN ORAL						
			ULCERACIÓN ANAL						
			PRURITO						
			RASH						
			CALAMBRE						
			DEBILIDAD						
			DISNEA						
			MIALGIA						
			DISFUNCIÓN HEPÁTICA						
			DISFUNCION RENAL						
			ALOPECIA						
			ALTRALGIAS						
			FATIGA						
			CONJUNTIVITIS						
			EDEMA PULMONAR						
			EDEMA						
			EXANTEMA						
			CONVULSIONES						
			HIPERURICEMIA						
			CABELLO DEBIL						
			FIEBRE						
			SANGRADO O MORETONES						



LLENAR CON LETRA DE MOLDE O MAQUINA

PARA USO EXCLUSIVO DEL PERSONAL DEL CONVENIO UNAM-INP

3. - FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE

MEDICAMENTO	DOSIS	VIAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHA					
			INICIO			FIN		
			DIA	MES	AÑO	DIA	MES	AÑO

4. - INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

Nombre Genérico	Dosis	Fecha de caducidad	Fecha de la administración					
			Inicio			Fin		
Denominación Distintiva	Vía de administración	Motivo de prescripción	Día	Mes	Año	Día	Mes	Año

¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento?	SI	NO	No se sabe
¿Se disminuyó la dosis?	SI	NO	No se sabe
¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento?	SI	NO	No se sabe

5. - DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA

DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: Diagnóstico, alergias, embarazo, cirugía, datos de laboratorio.

6. - OBSERVACIONES