



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“MONITOREO FARMACOTERAPÉUTICO DE UN ESQUEMA
ANTINEOPLÁSICO DESARROLLADO POR UN HOSPITAL DE LA
CIUDAD DE MÉXICO PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS”**

Que para obtener el título de
Especialista en Farmacia Hospitalaria y Clínica

Presenta: Marian Elizabeth Pontigo Suárez

Asesora: Q.F.B Alma Rosa Soria Arceo

Cuautitlán Izcalli, Estado de México 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mi Dios

*“Solo se ve claramente con él corazón,
lo esencial es invisible a los ojos”*



El principito

AGRADECIMIENTOS

Universidad Nacional Autónoma de México

Hace tiempo soñé con formar parte de la Universidad Nacional Autónoma de México, después de algunos años con esfuerzo y dedicación dicho sueño se convirtió en una realidad. Es por ello que el día de hoy al llegar al culmino de uno de los proyectos más importantes de mi vida, le agradezco a mi alma máter por brindarme las herramientas y los recursos necesarios que me permitieron desarrollarme personal y profesionalmente. Por siempre sangre azul y piel dorada.

3

Profesora Ma. Eugenia R. Posada Galarza

Las palabras son una limitación para expresar el agradecimiento que tengo hacia usted, por todo el apoyo que me ha brindado desde el día en que me embarqué en este viaje. Desde el inicio usted me ha acompañado y desde el primer momento creyó en mí, tendiéndome su mano. Gracias a sus consejos, palabras y apoyo incondicional es que seguí adelante a pesar de los momentos de dificultad, convirtiéndose no solo en mi cómplice para llegar a la meta, sino en testigo y participe de mi crecimiento profesional. Ahora después de algunos años solo tengo palabras de afecto y agradecimiento para usted. Hoy que zarpamos juntas de este bello viaje quiero decirle que no importa cuánto tiempo pase, toda la vida le estaré agradecida y siempre llevaré conmigo todos sus consejos y ese amor que me ha transmitido por la farmacia clínica y hospitalaria pero sobre todo por los pacientes. Mi admiración, respeto y cariño siempre.

Profesora Alma Rosa Soria Arceo

Ha sido un regalo maravilloso que me ha otorgado la vida al conocer a tan hermoso ser humano, una extraordinaria farmacéutica con un amor muy especial y único por la profesión y los pacientes. Llegar a la meta tomada de su mano es una de las bendiciones más lindas que Dios me ha obsequiado, porque de usted no solo he aprendido temas de oncología sino me ha enseñado la importancia de ofrecer nuestros conocimientos al servicio de los pacientes, sin olvidar que ellos requieren no solo de su medicación sino del cariño y cuidado de los profesionales del área de la salud. Por ello quiero ofrecerle mi

respeto y agradecimiento sincero. Gracias por confiar en mí y por su apoyo en esta etapa de mi vida, siempre la llevaré en mis recuerdos con un cariño especial.

Profesores de la especialidad en farmacia hospitalaria y clínica

“Héroes anónimos” recuerdo que así se refirió una paciente a nuestra profesión. Ser farmacéutico es sin duda uno de los regalos más lindos que me ha obsequiado la vida y es un honor compartir dicha bendición con ustedes profesores, gracias por los conocimientos y experiencias compartidas, por creer en mí y brindarme su apoyo incondicional, espero que la vida nos permita encontrarnos nuevamente, mientras tanto llevaré a cada momento todas sus enseñanzas y las pondré en práctica cada uno de mis días. Alma R. Soria Arceo, Guillermo Barranco Castañeda, Ma. Eugenia R. Posada Galarza, Beatriz de Jesús Maya Monroy, Sandra Antonieta Palacios, Cecilia Hernández Barba, Karla Nohemi Sánchez Loza, Ricardo Oropeza Cornejo, Omar González Marcos, Jocelyn Ochoa Feliciano.

Colegas especialistas hospitalarios y clínicos

Juntos iniciamos una aventura maravillosa, todos con creencias y caracteres diversos pero con una meta en común, la búsqueda del crecimiento profesional y la adquisición de nuevos conocimientos. Al principio recuerdo que nos fue un poco difícil lograr la comunión grupal, sin embargo, con el paso del tiempo y gracias a nuestros maravillosos profesores el hielo fue rompiéndose y los que al inicio solo compartíamos un salón de clases y tarea, terminamos convirtiéndonos en una familia. Siempre los llevo en mi corazón, gracias por enseñarme que todo es más lindo cuando lo compartes con las personas que amas.

FAMILIA PONTIGO SUÁREZ

Juan Pontigo Granados

En este momento al redactar mi gratitud hacia ti papito viene a mi mente una bella anécdota de una jovencita de 12 años que una tarde estaba en su casa con su padre, había habido una tormenta muy fuerte que provocó una descarga de luz lo que invitó a colocar unas velas para iluminar todo el escenario. En la búsqueda de las velas el padre encontró una caja donde guardaba muchos materiales de laboratorio entre los que se encontraban varios matraces erlenmeyer y aforados, pipetas, pissetas etc. El padre como cada día de su vida, con calma y paciencia explicó a su hija que el material pertenecía a él y que lo había utilizado al ejercer su carrera de Ing. Químico Industrial. Debió de haber sido uno de los momentos más especiales e importantes en la vida de aquella joven, pues desde aquel momento deseo con todo su corazón ser química tal y como su padre. Si papi la joven era yo y hoy quiero que sepas que siempre has sido mi inspiración más grande, que algo debí de haber hecho muy bueno para tener al mejor papá del mundo. Hoy que tú pequeña se convierte en una bella mariposa quiero expresarte cuanto te amo y agradecerte por ser siempre el hombre más importante en vida, este logro también es tuyo papi te adoro.

Josefina Juana Suárez

Cada día que pasa valoro más lo que a lo largo de mi vida has hecho por mí, bonito sería decir que nuestra historia comenzó el día que me tuviste por primera vez entre tus brazos o mejor aún dentro de tú vientre, sin embargo tú y yo sabemos que nuestra historia comenzó 7 años antes de que yo llegara a este mundo, cuando deseaste con todo el corazón ser mamá, y le pediste a Dios ese don maravilloso. Tenían que pasar varios años para que él cumpliera su propósito en ti y con bondad dijera si a tú ferviente anhelo, fue así que me envió a tú vida para convertirme en tú hija la más pequeña. Hoy madre mía que esa pequeña se ha convertido en una mujer profesionalista quiero decirte que no encuentro las palabras que puedan definir el amor que siento por ti y el agradecimiento que tengo a Dios y a la vida por darme a la mamá más hermosa del mundo. Gracias a tú ejemplo de perseverancia, dedicación, entrega, amor y alegría es que hoy cumplo uno los sueños más adorados y locos de mi vida. Yo sin tus consejos, tú apoyo, tu paciencia no estaría aquí. Te

amo mamita hermosa, gracias por existir, este logro es tuyo gracias por llegar de la mano conmigo hasta esta meta, te amo güera.

Aide Gabriela Pontigo Suárez

Vida mía quiero compartir contigo un secreto, conocí a mi mejor amiga cuando era solo una niña, con ella jugué, reí, lloré, me enojé, aprendí y crecí, pero siempre junto a ella. Al pasar los años fui creciendo y me di cuenta que ella no solo era mi amiga sino mi confidente y cómplice en las travesuras. Crecí un poco más y me percaté que la hermosa joven que compartía conmigo todos los momentos más especiales de mi vida se había convertido en mi consejera. Tú has sido eso y más para mi princesa, solo tú sabes cuánto te amo, siempre estaré agradecida por tener no solo una hermana sino un ángel guardián que siempre me ha guiado llevándome por los caminos correctos, caminos que me llevaron hasta aquí. Juntas por siempre a pesar de la distancia y las circunstancias mi alma siempre te seguirá. Te amo mi niña.

Haydeé Julieta Torres Pontigo

Tu llegada sin duda ha sido uno de los regalos más grandes que Dios me ha obsequiado. Desde que tú mami me dio la noticia de tú existencia, me llené de gozo y emoción. Cada día que paso a tú lado aprendo mucho más de ti. Me has enseñado que el amor de Dios vive en tú sonrisa y que nada tiene sentido en la vida si no compartimos nuestros logros con aquellos que amamos. Cada día me esforzaré para ser un ejemplo de luz en tú vida, como tú madre lo fue para mí. Te amo July.

INDICE

1.0 INTRODUCCIÓN	9
2.0 OBJETIVOS	11
3.0 MARCO TEÓRICO	12
3.1 Generalidades del cáncer.....	12
3.1.1 Carcinogénesis y sus fases	16
3.1.2 Características del cáncer	16
3.1.3 Tipos de cáncer	22
3.1.4 Estadios del cáncer	23
3.1.5 Elementos esenciales para el Estadiaje.....	23
3.1.6 Evaluación del estado General.....	23
3.1.7 Tipos de tratamiento contra el cáncer	25
3.1.8 Método de valoración de la respuesta	27
3.2 Generalidades de la Leucemia	28
3.2.1 Medula ósea	28
3.2.2 Tipos de células sanguíneas.....	29
3.2.3 Leucemia	31
3.2.4 Incidencia de Leucemia	31
3.2.5 Clasificación de la Leucemia	32
3.3 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	35
3.3.1 Signos y Síntomas.....	35
3.3.2 Factores de Riesgo	36
3.3.3 Diagnóstico	43
3.3.4 Prevención	47
3.3.5 Factores pronósticos.....	47
3.3.6 Tratamiento farmacológico para la LLA infantil	49
4.0 MATERIALES Y METODOLOGÍA.....	53
S.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	54

6.0 CONCLUSIONES.....	119
7.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	120

1.0 INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil constituye un problema de salud para las sociedades modernas, probablemente la urbanización, los cambiantes estilos de vida y los avances tecnológicos han acelerado su génesis y a la vez han facilitado su reconocimiento (GURNEY JG, 2000).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. El 25% y el 19% de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al género, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal (MARGOLIN, 2011).

La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad que actualmente se aproxima e incluso supera al 90% en los países más desarrollados (CEPPI, 2015). Las estrategias utilizadas para mejorar el pronóstico han sido el uso de esquemas de quimioterapia más intensivos y con múltiples fármacos, así como una mejor clasificación de los pacientes para definir su riesgo de recaída, brindando terapias más específicas mejorando su efectividad y disminuyendo su toxicidad (GAYNON, 2010). Sin embargo, de acuerdo a estudios realizados, la mejoría en la supervivencia no ha mostrado la misma magnitud que en los países en vías de desarrollo como México. Esto es debido principalmente a la dificultad para ofrecer el apoyo de soporte que requieren este tipo de pacientes lo que impide que los protocolos se lleven a cabo de forma estricta (CEPPI, 2015).

Por lo anterior el tratamiento antineoplásico en pacientes pediátricos con LLA debe ser abordado de manera multidisciplinaria y debe contemplar la inclusión de todos los profesionales del área de salud que en conjunto colaboren para el bienestar del paciente. El farmacéutico clínico es un profesional que participa en el diseño, aplicación y monitorización de la farmacoterapia, identificando, previniendo y resolviendo Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) evitando que estos alcancen al paciente. La incorporación de dicho profesional en el área de quimioterapia ha demostrado un aumento en la eficacia farmacoterapéutica a través de la adherencia al tratamiento por parte de los

pacientes gracias a la educación sanitaria brindada durante la terapia medicamentosa. Además también se ha observado que su inclusión impacta directamente sobre la seguridad del paciente mediante la detección oportuna de errores de medicación en el tratamiento antineoplásico (IBAÑEZ, 2018).

Por la complejidad de los medicamentos que componen a los esquemas de quimioterapia para el tratamiento de LLA el seguimiento farmacoterapéutico debe llevarse a cabo con mayor cautela y precisión ya que cualquier error en la medicación puede ser letal.

Para facilitar la Atención Farmacéutica en pacientes pediátricos con LLA se diseñó un plan de monitoreo farmacológico dirigido al esquema antineoplásico "AIEOP 2000" el cual ha sido utilizado en uno de los hospitales pediátricos más importantes de la Cd. De Méx. Con ello este trabajo busca convertirse en una herramienta que facilite el seguimiento, al proporcionar información relevante sobre los medicamentos que componen al esquema, instruyendo al farmacéutico sobre las alertas que debe visualizar durante el monitoreo para la detección oportuna de Errores de Medicación,

2.0 OBJETIVOS

Objetivo General

- ✓ Diseño de un plan de monitoreo farmacoterapéutico dirigido al esquema antineoplásico AIEOP 2000 mediante la búsqueda bibliográfica para su aplicación en la Atención Farmacéutica de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

Objetivos Específicos

- Descripción del proceso de Atención Farmacéutica mediante la pormenorización de los servicios farmacéuticos que lo conforman para su aplicación en pacientes pediátricos con LLA.
- Descripción de los medicamentos que componen al esquema AIEOP 2000 mediante la búsqueda bibliográfica para facilitar su seguimiento en la Atención Farmacéutica a pacientes pediátricos con LLA

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Generalidades del cáncer

El cáncer se define como el crecimiento celular descontrolado en alguna parte del cuerpo. La transformación de las células normales en células cancerosas surge como consecuencia del daño del DNA, dando lugar a células incapaces de controlar su crecimiento y división. Esta división celular incontrolada puede formar masas o tumores visibles en los órganos donde se originan, y que denominamos tumor primario. Además, las células cancerosas tienen la capacidad de invadir órganos vecinos a su lugar de origen y la de diseminarse por la sangre o la linfa a zonas distantes y crecer en ellas, originando tumores secundarios que conocemos como metástasis (HANNAHAN, 2011).

Las células tienen muchos mecanismos diferentes para restringir la división celular, reparar los daños en el ADN y evitar el desarrollo de cáncer. Debido a esto, se piensa que el cáncer se desarrolla en un proceso de varias etapas, en el que múltiples mecanismos deben fallar antes de que se alcance una masa crítica y las células se vuelvan cancerosas. Específicamente, la mayoría de los cánceres emergen cuando las células adquieren una serie de mutaciones (cambios en el ADN) que hacen que se dividan más rápidamente, evadan controles de división internos y externos, y eviten la muerte celular programada (VOGELSTEIN, 2004).

Existe un ejemplo hipotético que podría explicar este proceso: una célula primero perdería la actividad de un inhibidor del ciclo celular, un evento que haría que las descendientes de la célula se dividan un poco más rápidamente con la probabilidad de formar un tumor benigno, el cual es una masa de células que se dividen rápidamente, pero no tienen el potencial de invadir otros tejidos (metastatizar).

Conforme pasa el tiempo, puede ocurrir una mutación en alguna de las descendientes de las células, lo que causa un aumento en la actividad de un regulador positivo del ciclo celular. La mutación puede no causar el cáncer por sí misma tampoco, pero la descendiente de esta célula se dividiría incluso más rápidamente, lo que crea un grupo más grande de células en las cuales podría ocurrir una tercera mutación. Con el tiempo, una célula podría tener suficientes mutaciones para adquirir las características de una célula cancerosa y dar lugar a un tumor maligno, un grupo de células que se dividen excesivamente y pueden

invadir otros tejidos (REECE, 2011). A medida que progresa un tumor, sus células típicamente adquieren cada vez más mutaciones. Los cánceres en etapas avanzadas pueden tener cambios importantes en sus genomas, que incluyen mutaciones a gran escala, tales como la pérdida o la duplicación de cromosomas enteros (VOGELSTEIN, 2004). Estos genes codifican las proteínas que entre sus funciones principales están el detectar y reparar daños del ADN. Así pues, si una célula tiene un factor de estabilidad del genoma no funcional, sus descendientes pueden alcanzar la masa crítica de mutaciones necesarias para el cáncer mucho más rápidamente que las células normales, véase imagen no.1 (HANAHAN, 2008).

Imagen no. 1 Serie hipotética de mutaciones que llevan a la formación del cáncer.

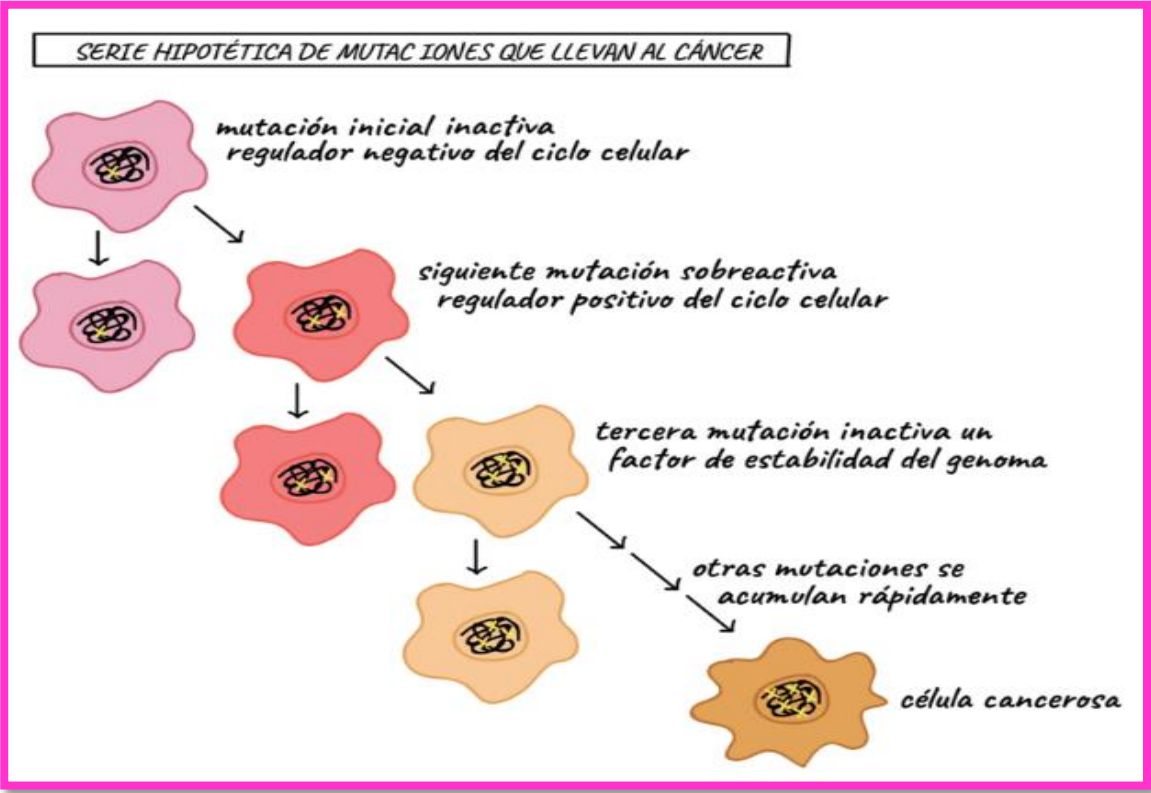


Imagen tomada de <https://es.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/stem-cells-and-cancer/a/cancer>

Los reguladores positivos del ciclo celular pueden estar sobreactivos en el cáncer. Por ejemplo, un receptor del factor de crecimiento podría enviar señales incluso cuando no hay factores de crecimiento o una ciclina podría expresarse en niveles anormalmente altos. Las formas sobreactivas (que promueven el cáncer) de estos genes se llaman "oncogenes" mientras que las formas normales, que aún no mutan, se llaman protoncogenes. Este sistema

de nomenclatura refleja que un protooncogén normal puede convertirse en un oncogén si muta en una forma que aumente su actividad. Muchas de las proteínas que transmiten señales del factor de crecimiento (como la proteína RAS) son codificadas por protooncogenes. Normalmente, estas proteínas conducen la progresión del ciclo celular solamente cuando están disponibles los factores de crecimiento. Sin embargo, si una de las proteínas se vuelve sobreactiva debido a mutación, puede transmitir señales aun cuando no hay factor de crecimiento (Imagen No. 2) (ROBERTS, 2007).

Imagen No. 2 Reguladores positivos (RAS) sobreactivos en el cáncer.

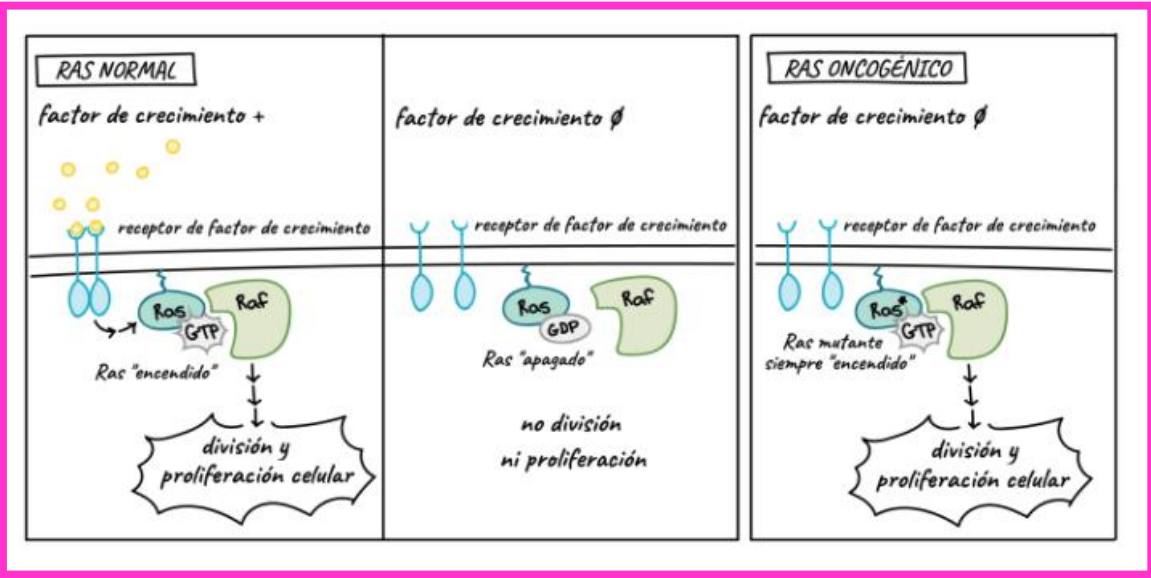


Imagen tomada de: <https://es.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/stem-cells-and-cancer/a/cancer>

Los reguladores negativos del ciclo celular podrían ser menos activos (o incluso completamente inactivos) en las células cancerosas. Por ejemplo, una proteína que detiene la progresión del ciclo celular en respuesta al daño del ADN podría dejar de detectar el daño o desencadenar una respuesta. Los genes que normalmente bloquean la progresión del ciclo celular son conocidos como supresores tumorales. Los supresores tumorales evitan la formación de tumores cancerosos cuando trabajan correctamente, y cuando estos mutan y por lo tanto no funcionan, se pueden formar tumores.

Uno de los supresores de tumores más importantes es la proteína tumoral p53, que desempeña un papel clave en la respuesta celular al daño del ADN. p53 actúa

principalmente en el punto de control G1 (controla la transición de G1 a S), donde bloquea la progresión del ciclo celular en respuesta al ADN dañado y otras condiciones no favorables (RAVEN, 2014). Cuando el ADN de una célula está dañado, una proteína sensora activa a p53, que detiene el ciclo celular en el punto de control G1 al activar la producción de un inhibidor del ciclo celular. Esta pausa gana tiempo para la reparación del ADN, que también depende de p53, cuyo segundo trabajo es activar las enzimas de reparación del ADN. Si el daño es reparado, p53 liberará a la célula, lo que le permite continuar a través del ciclo celular. Si el daño no es reparable, p53 desempeñará su tercer y último papel: activar la apoptosis (muerte celular programada) para que el ADN dañado no sea heredado (VOGELSTEIN, 2010). En las células de cáncer, p53 a menudo falta, no es funcional o es menos activa que lo normal. Por ejemplo, muchos tumores cancerosos tienen una forma mutante de p53 que ya no puede unirse al ADN. Puesto que p53 actúa al unirse a los genes objetivo y activar su transcripción, la proteína mutante que no se une no puede hacer su trabajo (VOGELSTEIN, 2000). Cuando p53 es defectuoso, una célula con el ADN dañado puede proceder con la división celular. Las células hijas de tal división probablemente heredarán las mutaciones debido al ADN no reparado de la célula madre. A lo largo de las generaciones, las células con p53 defectuoso tienden a acumular mutaciones, algunas de las cuales pueden convertir protooncogenes en oncogenes o inactivar a otros supresores tumorales (Imagen No. 3) (VOGELSTEIN, 2000).

Imagen No. 3 Reguladores negativos del ciclo celular menos activos en el cáncer

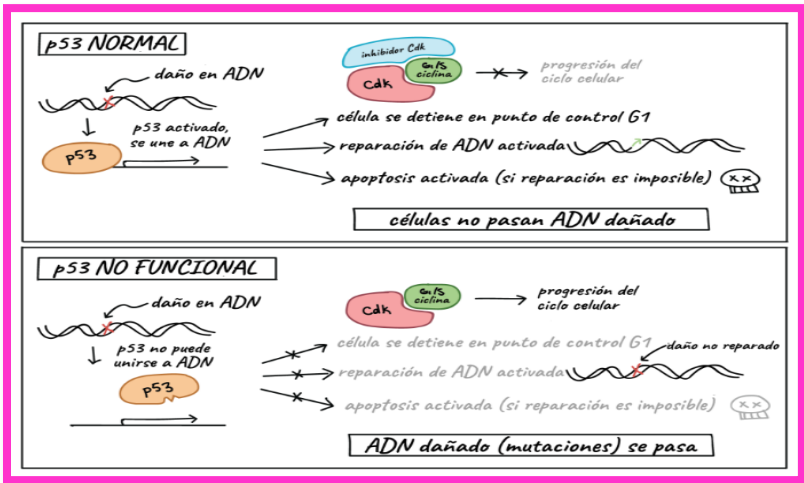


Imagen tomada de: <https://es.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/stem-cells-and-cancer/a/cancer>

3.1.1 Carcinogénesis y sus fases

Se denomina carcinogénesis el proceso por el cual las mutaciones producidas en el ADN de células sanas llevan a la aparición de células cancerosas, siendo de duración variable, según el tipo de cáncer. De acuerdo a la fundación para la excelencia y la calidad de la oncología de manera general podemos reconocer cuatro fases bien diferenciadas de la carcinogénesis:

1. **INDUCCIÓN O INICIACIÓN:** Aparecen las mutaciones del ADN que dotan a la célula de las características propias de la célula cancerosa: división incontrolada, capacidad de invasión local y de diseminación a distancia (CAVANEE, 1995).
2. **CÁNCER "IN SITU":** Aumento del número de células cancerosas en el órgano en el que se origina. Se va generando el tumor primario (COLVILLE-NASH, 1997).
3. **INVASIÓN LOCAL:** Extensión del tumor primario a las estructuras vecinas, invadiéndolas. Aparición de síntomas (COLVILLE-NASH, 1997).
4. **INVASIÓN A DISTANCIA O METASTATIZACIÓN:** las células cancerosas acceden al torrente sanguíneo o linfático diseminándose a órganos a distancia, y originando tumores secundarios denominados metástasis (COLVILLE-NASH, 1997).

3.1.2 Características del cáncer

Para que una célula se convierta en cancerosa, adquiere una serie de características que las distinguen de las células normales y a estas características particulares las llamamos "los sellos del cancer", en inglés "cancer hallmarks" (HANAHAN, 2000) los cuales se observan en la imagen No. 4 y se describen a continuación.

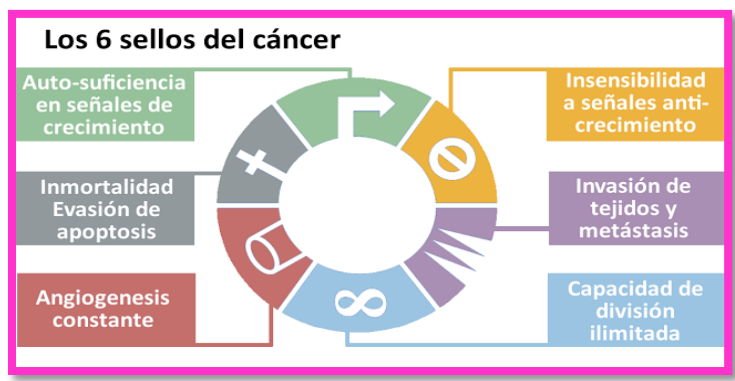


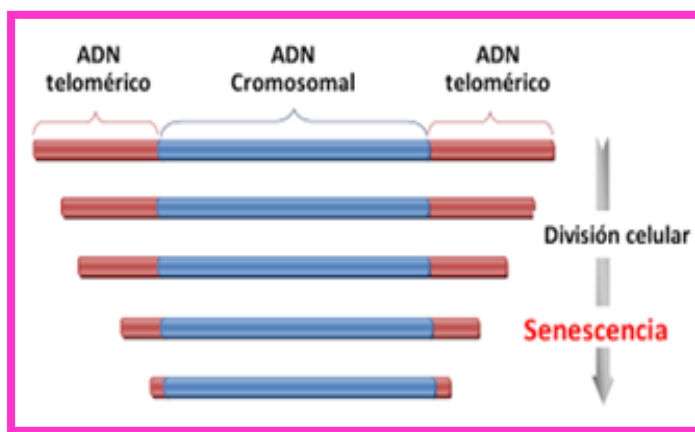
Imagen No. 4 Sellos del Cáncer

Imagen tomada de: Nutrición y estilo de vida saludable (Eat This Root) <http://eatthisroot.blogspot.mx/>

1.- Inmortalidad

El primer mecanismo está relacionado a la inmortalidad. Todos los organismos tienen un tamaño y forma definida, tanto a nivel de tejido como a nivel celular. Si las células se continúan dividiendo de una manera descontrolada sin una restricción intrínseca, los tejidos podrían desarrollar tamaños enormes con resultados letales para el organismo. Las células normales tienen un tiempo de vida finito y se dividen sólo un cierto número de veces antes de detener la división por completo, a lo que se llama senescencia, donde las células son funcionales, pero han perdido su capacidad para dividirse. Las células cancerosas en contrapartida manipulan este mecanismo para continuar dividiéndose de manera indefinida produciendo proteínas que le posibilitan hacer esto. Esta inmortalidad se debe a que el ADN contiene unas secuencias llamadas telómeros. Los telómeros son secuencias de ADN que se encuentran al final de los cromosomas. Cada vez que una célula se divide, estos cromosomas se vuelven más cortos debido a que los telómeros son acortados en cada ciclo de la división celular, y se acortan hasta llegar al estadio denominado senescente. En este estadio la célula se estabiliza y ya no se divide. La enzima que agrega telómeros es llamada telomerasa. La telomerasa está desactivada luego del nacimiento en la mayoría de las células somáticas, exceptuando ciertas células madre. Sin embargo, en células cancerosas, las telomerasas son nuevamente activadas. La telomerasa agrega estas secuencias de telómeros en los extremos del ADN. La gran mayoría de las células cancerosas muestran la presencia de una telomerasa activa. Esta sería la razón de por qué las células cancerosas se pueden dividir indefinidamente (Imagen No. 5) (HANAHAN, 2000).

Imagen No. 5 Activación de telomerasas en la célula cancerosa que aumenta la división indefinida



2.- Producción de señales para avanzar

El segundo mecanismo está involucrado en la división celular. Una célula normal espera una señal, la señal de avanzar, antes de dividirse. Una célula normal verifica que las condiciones sean correctas, que el ADN haya sido dividido, si el citoplasma tiene los componentes apropiados, y sólo en este momento se dividirá. Una célula cancerosa en contrapartida, no esperará la señal de avanzar. Producen sus propias proteínas o señales que las permiten continuar dividiéndose (Imagen No. 6) (HANANAN, 2000).

Imagen No. 6 La mayoría de las células esperarán una señal de "avanzar" antes de dividirse. Las células cancerosas no se preocupan por esperar, producen sus propios mensajes químicos que estimulan el crecimiento y continúan dividiéndose.

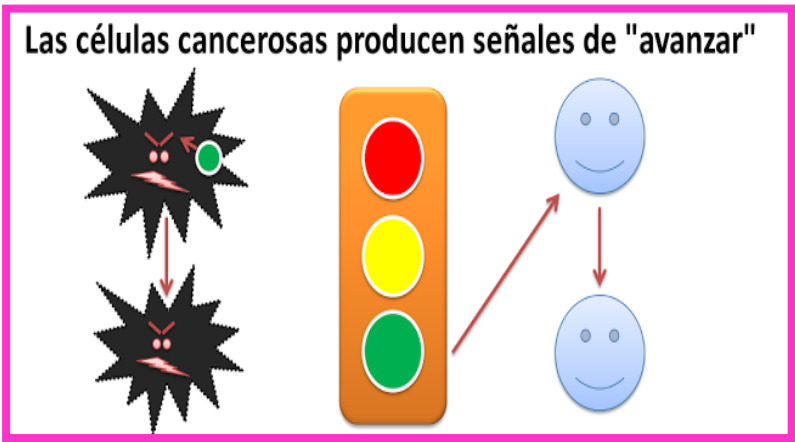


Imagen tomada de. Nutrición y estilo de vida saludable (Eat This Root) <http://eatthisroot.blogspot.mx/>

3.- Omisión de señales para detenerse

El tercer mecanismo está relacionado a las señales de detención. Nuevamente, una célula normal será controlada por su entorno, intracelular o extracelular. Y si el entorno no es el correcto, una célula normal hará una pausa antes de dividirse como se había mencionado anteriormente. Una célula cancerosa en contrapartida, obviará estas señales y continuará dividiéndose. Si comparamos a la célula con un automóvil, podríamos decir que se ha trabado el acelerador y ha cruzado con el semáforo en rojo aun habiendo tráfico atravesando el camino (Imagen No. 7) (HANANAN, 2000).

Imagen No. 7 Incluso si células vecinas producen una señal para detenerse, las células cancerosas ignoran estas señales y continúan dividiéndose.

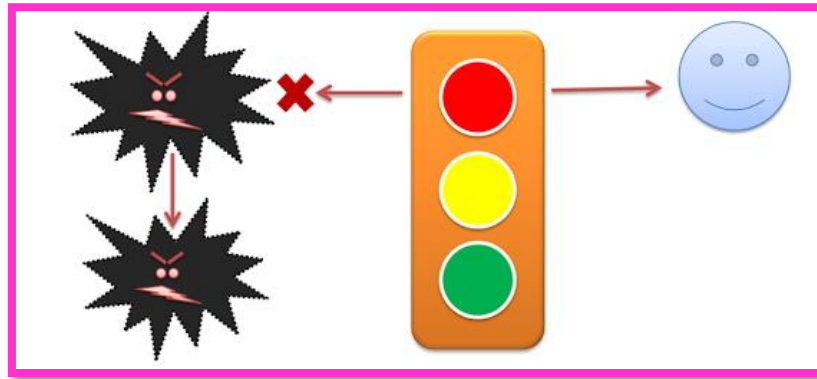


Imagen tomada de: Nutrición y estilo de vida saludable (Eat This Root) <http://eatthisroot.blogspot.mx/>

4.- Resistencia a la muerte celular

El cuarto mecanismo es ignorar las señales de muerte. Si una célula normal encuentra que las condiciones del entorno son muy estresantes, por ejemplo, si hay mucho daño en el ADN, se dará la indicación a la célula que debe suicidarse por medio de un mecanismo específico denominado “apoptosis”. Esta es una vía de regulación del crecimiento y del comportamiento de una célula normal. Una célula cancerosa en contrapartida omitirá estas señales de suicidio, y como resultado llevará consigo mutaciones cuando en realidad debería suicidarse. La célula continuará dividiéndose y como resultado, existirá una acumulación de mutaciones (Imagen No. 8) (HANAHAN, 2000).

Imagen No. 8 Las células normales reaccionan al estrés suicidándose accionando un botón de auto-destrucción, pero las células cancerosas ignoran estas señales y continúan dividiéndose acumulando nuevas mutaciones

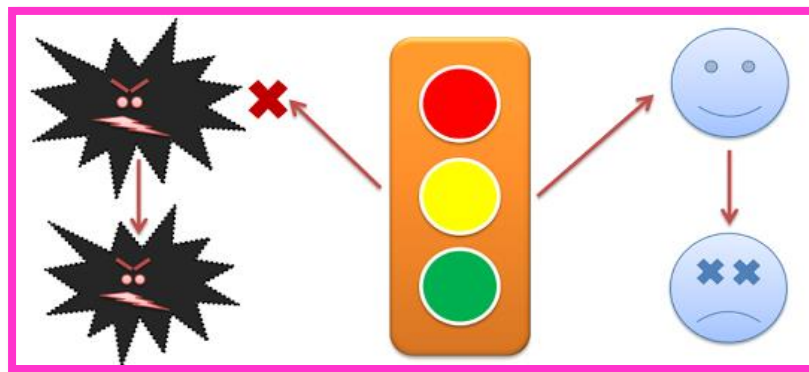


Imagen tomada de: Nutrición y estilo de vida saludable (Eat This Root) <http://eatthisroot.blogspot.mx/>

5.- *Angiogénesis*

El quinto mecanismo es la estimulación de vasos sanguíneos. Esto no ocurre a nivel celular, ocurre a nivel de tejidos. Así como cualquier otro tejido, las células cancerosas también necesitan oxígeno y glucosa para dividirse y crecer. Típicamente esto es obtenido estimulando los vasos sanguíneos que proporcionan oxígeno y nutrientes. Las células cancerosas liberan factores que estimulan la expansión de la red de distribución de sangre. A este proceso se conoce como angiogénesis (Imagen No. 9) (HANAHAN, 2000).

Imagen No. 9 Las células cancerosas se aseguran de que puedan continuar creciendo estimulando el brote de varios vasos sanguíneos para mantener sus líneas de provisión de nutrientes.

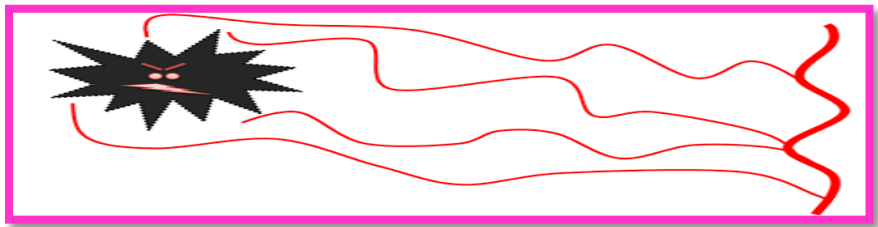


Imagen tomada de. Nutrición y estilo de vida saludable (Eat This Root) <http://eatthisroot.blogspot.mx/>

6.- *Metástasis*

El sexto mecanismo es la metástasis, que es cuando las células cancerosas se mueven de la ubicación primaria a sitios secundarios. Podría ser dentro del mismo órgano o podría ser un órgano distante. Las células cancerosas adquieren rasgos únicos que las permiten separarse del sitio primario, vivir y sobrevivir de manera independiente, y colonizar otros tejidos. Las células cancerosas adquieren esta característica única que las permite trasladarse a otros sitios del organismo (Imagen No.10) (HANAHAN, 2000).

Imagen No. 10 La etapa final en la progresión de un tumor es la migración y propagación de cánceres a sitios diferentes de donde fueron originados



Imagen tomada de. Nutrición y estilo de vida saludable (Eat This Root) <http://eatthisroot.blogspot.mx/>

Estos son los 6 *Hallmarks* del cáncer descritos por Hanahan y Weinberg a los cuales, en base a los numerosos descubrimientos e investigaciones descritas en los últimos tiempos, se sumaron otros cuatro sellos (Imagen No. 11) en el año 2011 que se describen a continuación.

Imagen No. 11 Incorporación de cuatro nuevos sellos por Hanahan y Weinberg en el año 2011



Imagen tomada <https://bsahely.com/2016/03/08/exposing-and-staging-the-social-cancer-in-our-midst/>

7.- *Desregulación del metabolismo energético*

La proliferación de células a grandes escalas requieren de cambios en el metabolismo celular para proporcionar energía para la construcción del tumor. Las células normales utilizan un mecanismo de producción de energía en el cual la glucosa es utilizada para hacer energía en un proceso llamado fosforilación oxidativa mitocondrial. Las razones por las que el cáncer cambia el metabolismo no se entienden completamente, ya que el glucólisis es mucho menos eficiente para producir energía, pero se cree que la ventaja del glucólisis es que permite a las células utilizar la glucosa como bloques de construcción para aminoácidos y ácidos nucleicos, así como para energía. Como las células cancerosas pueden reprogramar su metabolismo de energía, incluso en la presencia de oxígeno, se ha denominado a este proceso glucólisis aeróbica. Las células cancerosas reprograman el metabolismo celular cambiando la expresión de genes para alterar las enzimas metabólicas presentes, sin embargo, como el glucólisis es mucho menos eficiente en la producción de energía, las células deben adaptarse en otros aspectos. Por ejemplo, se incrementan los

transportadores de glucosa para aumentar la cantidad de glucosa disponible. Además de esto, el producto resultante del glucólisis son los lactatos (HANAHAN, 2011).

8.- *Evasión de inmuno destrucción*

El sistema inmune también detecta las células tumorales, como las células NK (*Natural Killer*) que reconocen y eliminan a las células tumorales. Claro que son numerosas las células que terminan consiguiendo esquivar estos sistemas (HANAHAN, 2011).

9.- *Inestabilidad genómica y mutación*

Las células tumorales sufren una cantidad de mutaciones y alteraciones genómicas significativamente mayores que el resto de células. De hecho, se ha observado que durante el crecimiento tumoral aparecen mutaciones en regiones específicas del genoma de las células cancerosas, indicando que quizás en esas zonas se encuentren genes cuya alteración sería beneficiosa para las susodichas células tumorales (HANAHAN, 2011).

10.- *Inflamación prematura del tumor*

Paradójicamente la inflamación que puede provocar un tumor es beneficiosa para él, ya que fomenta el transporte de diversas sustancias que le son útiles, como factores de crecimiento, un mayor riego sanguíneo o limitante de la muerte celular (apoptosis) (HANAHAN, 2011).

3.1.3 Tipos de cáncer

Atendiendo al origen de las células cancerosas existen 5 tipos principales de cáncer:

a. Carcinomas: derivados de las células que recubren la superficie interna o externa de los órganos. Es el tipo más numeroso. Se incluyen en los carcinomas: adenocarcinomas (derivados de células de origen glandular), carcinomas epidermoides (células no glandulares).

b. Sarcomas: derivados del tejido conectivo: huesos, tendones, cartílago, vasos, grasa y músculo.

c. Linfomas: originados en los ganglios linfáticos, lugar de maduración del sistema inmune.

d. Leucemias: originadas en las células de la médula ósea que producen las células sanguíneas.

e. Mieloma: Se presenta en las células plasmáticas de la médula ósea (JEMAL, 2008).

3.1.4 Estadios del cáncer

Entendemos por estadiaje la clasificación del cáncer en diferentes etapas o estadios en función del tumor primario (tamaño e invasión local) y de su extensión a otros órganos (afectación ganglionar o metastásica). El estadiaje nos da una idea exacta de la extensión y la gravedad del cáncer (JEMAL, 2008).

3.1.5 Elementos esenciales para el Estadiaje

- 1.- Tipo de cáncer: determinado por el estudio que el patólogo realiza de las muestras del tumor provenientes de la cirugía o de una biopsia.
- 2.- Localización: Mediante la exploración física se puede localizar la localización y tamaño del tumor primario, así como de la afectación ganglionar y metastásica.
- 3.- Tamaño: Determinado por la exploración física, las pruebas de imagen o los resultados de la cirugía mediante el análisis del patólogo.
- 4.- Extensión: Se valorará la extensión del tumor a nivel local, teniendo en cuenta la infiltración de los órganos vecinos, así como la afectación de los ganglios linfáticos adyacentes al tumor y la extensión a distancia, determinando la existencia o no de metástasis en otros órganos o ganglios linfáticos alejados del tumor primario.
- 5.- Grado histológico: Se trata de un análisis cuantitativo de la diferenciación del tumor, que se expresa como grado de parecido de las células tumorales con el tejido sano. Esto puede referirse a la apariencia de las células o al porcentaje de células que están dividiéndose (JEMAL, 2008).

3.1.6 Evaluación del estado General

Existen una serie de escalas internacionales en oncología utilizadas para valorar el estado general del paciente y consideradas como la forma estándar de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias (JEMAL, 2008).

- Escala Karnofsky KPS (Karnofsky Performance Score)

La puntuación de la escala de rendimiento de Karnofsky (KPS) oscila entre 0 y 100. Una puntuación más alta significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas. La KPS se utiliza para determinar el pronóstico del paciente, medir los cambios en la capacidad del paciente para funcionar o decidir si un paciente puede ser

incluido en un estudio clínico e incluso para decidir si un paciente es o no candidato a recibir un tratamiento con quimioterapia. En la tabla No. 1 se describe la escala KPS (CROOKS, 1991).

Tabla No. 1 Karnofsky Performans Status	
100	Normal. No signos ni síntomas de enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal. Signos y síntomas leves
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos y síntomas
70	Capaz de cuidarse pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional pero puede cuidar de la mayoría de sus necesidades
50	Requiere asistencia y frecuente cuidados médicos
40	Encamado, necesita cuidados y atenciones especiales
30	Invalidez Severa; Hospitalización indicada
20	Inválido grave. Necesita hospitalización y tratamiento general de soporte
10	Muy grave. Rápida progresión de enfermedad
0	Muerte

(CROOKS, 1991).

- Escala ECOG (Eastem Corporative Oncology Group)

Existen otras escalas similares como la escala ECOG, donde la puntuación oscila entre 0 y 5. La puntuación más alta significa que el paciente tiene mejor capacidad para realizar actividades de la vida diaria. En la tabla No.2 se describe la escala ECOG (OKEN, 1982).

Tabla No. 2 Escala ECOG	
Grado	ECOG
0	Asintomático. Capaz de llevar a cabo actividad normal
1	Sintomático. Restricción en su actividad física diaria pero totalmente ambulatorio
2	Sintomático. Encamado < 50 % del día. Capaz de cuidare pero incapaz de llevar a cabo actividad física o laboral normal
3	Encamado < 50 % del día. Requiere atención ocasional
4	Encamado el 100% del día. Invalidez severa
5	Muerto

(OKEN, 1982)

3.1.7 Tipos de tratamiento contra el cáncer

- CIRUGÍA

Es uno de los pilares fundamentales del tratamiento oncológico salvo en tumores quimioterapiables.

Los tipos de cirugía son los siguientes:

- ✓ Curativa: Extirpación completa del tumor primario con márgenes suficientes y linfadenectomía adecuada. Es importante tener en cuenta que cada tumor y localización requiere su técnica. Es fundamental que estas cirugías sean realizadas por un cirujano experto, ya que en la mayoría de tumores se considera factor pronóstico para la enfermedad.
- ✓ Recidivas y Metástasis: en recidivas locales indicadas siempre que exista la posibilidad de radicalidad, dado que aumenta la supervivencia. En pacientes metastásicos seleccionados puede aumentar la supervivencia y ayudar al

control de síntomas y a la mejor respuesta a tratamientos complementarios posteriores.

- ✓ Cirugía citoreductora: Cuyo objetivo principal es la reducción del volumen tumoral para conseguir mayor respuesta a los tratamientos complementarios
- ✓ Paliativa: Realizada con el único objetivo de evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes (ROSENBERG, 2000).

- **RADIOTERAPIA**

La radioterapia es el uso de un tipo de energía (llamada radiación ionizante) para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radioterapia lesiona o destruye las células en el área que recibe tratamiento al dañar su material genético y hacer imposible que crezcan y se dividan. Aunque la radiación daña las células cancerosas, así como las normales, muchas células normales se recuperan de los efectos de la radiación y funcionan adecuadamente. El objeto de la radioterapia es destruir el mayor número posible de células cancerosas y limitar el daño que sufre el tejido sano de alrededor. En algunos casos, el objeto de la radioterapia es la destrucción completa de un tumor, en otros, el objetivo es reducir el tamaño del tumor y aliviar los síntomas (ALBERRO, 1997).

- **QUIMIOTERAPIA**

La quimioterapia es un tipo de tratamiento contra el cáncer que usa medicamentos llamados antineoplásicos con la intención de destruir las células cancerosas. Las células cancerosas crecen y se dividen rápidamente y el tratamiento con quimioterapia tiene la intención de parar o retrasar el crecimiento de dichas células. No obstante, no se trata de un tratamiento selectivo frente a células tumorales sino que también puede afectar a las células sanas que crecen y se dividen rápidamente como las células de la mucosa bucal, de la mucosa intestinal o las células pilosas. Es por todo esto, que durante el tratamiento con quimioterapia aparecen efectos secundarios como consecuencia del daño a células sanas, efectos que suelen ser reversibles, es decir, que van a mejorar o desaparecer, una vez finalizado el tratamiento con quimioterapia (BALMER, 1998).

Los tipos de quimioterapia se describen a continuación:

- ✓ Radical o intención curativa
En estos casos se utilizan esquemas agresivos de poliquimioterapia asumiendo toxicidades moderadas-severas. En algunos casos es necesario completar los tratamientos con radioterapia o cirugía de rescate. Los tumores quimiosensibles en los que se puede utilizar quimioterapia con intención curativa son: coriocarcinoma, Leucemias agudas y Linfomas.

- ✓ Adyuvante
Tras cirugía curativa para erradicar restos tumorales subclínicos, disminuyendo el riesgo de recaída e incrementando supervivencia global.

- ✓ Neoadyuvante
Previo a tratamiento quirúrgico definitivo para mejorar la resección completa del tumor y/o cirugía conservadora con preservación del órgano.

- ✓ Paliativa
Utilizada en fase avanzada de la enfermedad en tumores sensibles. El Objetivo principal de la quimioterapia paliativa es aumentar la calidad de vida, frenando la progresión y aumentando la supervivencia de los pacientes (DE VITA, 2000).

3.1.8 Método de valoración de la respuesta

Teniendo en cuenta que el principal objetivo de la mayoría de los tratamientos antineoplásicos es aumentar la supervivencia, junto a la evaluación de la respuesta, se emplean otras medidas que relacionan la respuesta con el tiempo y que son de gran utilidad para conocer la evolución de la enfermedad:

- ✓ Supervivencia global
Abarca desde el inicio del tratamiento hasta que el paciente fallece

- ✓ Supervivencia o intervalo libre de enfermedad (ILE)
En los pacientes sometidos a un tratamiento radical, es el periodo que comprende desde la fecha en que se constata la respuesta completa tumoral hasta la reaparición del cáncer o recidiva.

- ✓ Duración de la respuesta
Parámetro empleado en los pacientes con enfermedad avanzada, y comprende desde que se objetiva una respuesta (parcial o completa) hasta que se constata la progresión.

- ✓ Tiempo de progresión de la enfermedad (TPE)
De gran utilidad en los casos en los que los tratamientos obtienen tasas bajas de respuestas, valorando la eficacia a dicho tratamiento por el periodo de tiempo que la enfermedad permanece estable. Abarca el periodo de tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que se produce la recaída tumoral (DE VITA, 2000).

3.2 Generalidades de la Leucemia

3.2.1 Medula ósea

La médula ósea es la parte blanda en el interior de los huesos. Las nuevas células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) se producen allí. En los niños, la médula ósea activa se encuentra en casi todos los huesos del cuerpo, pero durante la adolescencia, se encuentra fundamentalmente en los huesos planos (el cráneo, los omóplatos, las costillas y los huesos de la cadera) y en las vértebras (los huesos que forman la columna vertebral). La médula ósea consiste en un pequeño número de células madre sanguíneas, células más maduras productoras de sangre, células adiposas y tejidos de apoyo que ayudan al crecimiento celular. Las células madre sanguíneas experimentan una serie de cambios para producir nuevas células sanguíneas. Durante este proceso, las células se desarrollan en uno de los tres principales tipos de células sanguíneas (imagen No. 12) (ULRICH, 2009).

3.2.2 Tipos de células sanguíneas

- ERITROCITOS

También denominados glóbulos rojos, transportan oxígeno desde los pulmones a todos los demás tejidos del cuerpo, y llevan el dióxido de carbono hasta los pulmones para su eliminación. Una cantidad insuficiente de glóbulos rojos en el cuerpo (anemia) puede causar cansancio, debilidad y dificultad para respirar debido a que los tejidos del cuerpo no reciben suficiente oxígeno (GARTNER, 2008).

- PLAQUETAS

Las plaquetas en realidad son fragmentos celulares producidos por un tipo de célula de la médula ósea que se llama megacariocito. Son importantes para detener el sangrado al sellar pequeños orificios en los vasos sanguíneos (GARTNER, 2008).

- LEUCOCITOS

Los glóbulos blancos ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. Los linfocitos son células maduras que combaten infecciones que se desarrollan de los linfoblastos, un tipo de célula madre de la sangre en la médula ósea. Los linfocitos son las principales células que forman el tejido linfático, que es una parte importante del sistema inmunológico. El tejido linfático se encuentra en los ganglios linfáticos, el timo (un órgano pequeño detrás del esternón), el bazo, las amígdalas y las glándulas adenoides, y la médula ósea. También se encuentra disperso en todo el sistema digestivo y el sistema respiratorio (GARTNER, 2008).

Hay dos tipos principales de linfocitos:

- Los linfocitos B (células B) ayudan a proteger el cuerpo contra gérmenes, tal como las bacterias y los virus. Producen proteínas llamadas anticuerpos que se adhieren al germen, y lo marcan para que otros miembros del sistema inmunológico lo destruyan.
- Los linfocitos T (células T) también ayudan a proteger el cuerpo contra los gérmenes. Algunos tipos de células T destruyen directamente a gérmenes, mientras otras desempeñan una función al reforzar o desacelerar las actividades de otras células del sistema inmunológico (GARTNER, 2008).

- GRANULOCITOS

Son células maduras que combaten infecciones que se desarrollan de los mieloblastos, un tipo de célula productora de sangre en la médula ósea. Los granulocitos tienen gránulos que aparecen como manchas al observarlos con un microscopio. Estos gránulos contienen enzimas y otras sustancias que pueden destruir gérmenes como las bacterias. Los tres tipos de granulocitos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos, se distinguen bajo el microscopio por el tamaño y el color de los gránulos (GARTNER, 2008).

- MONOCITOS

Se desarrollan a partir de monoblastos productores de sangre en la médula ósea y están relacionados con los granulocitos. Después de circular en el torrente sanguíneo por aproximadamente un día, los monocitos ingresan en los tejidos corporales para convertirse en macrófagos, los cuales pueden destruir algunos gérmenes rodeándolos y digiriéndolos. Los macrófagos también ayudan a los linfocitos a reconocer gérmenes y a comenzar a producir anticuerpos para combatirlos (GARTNER, 2008).

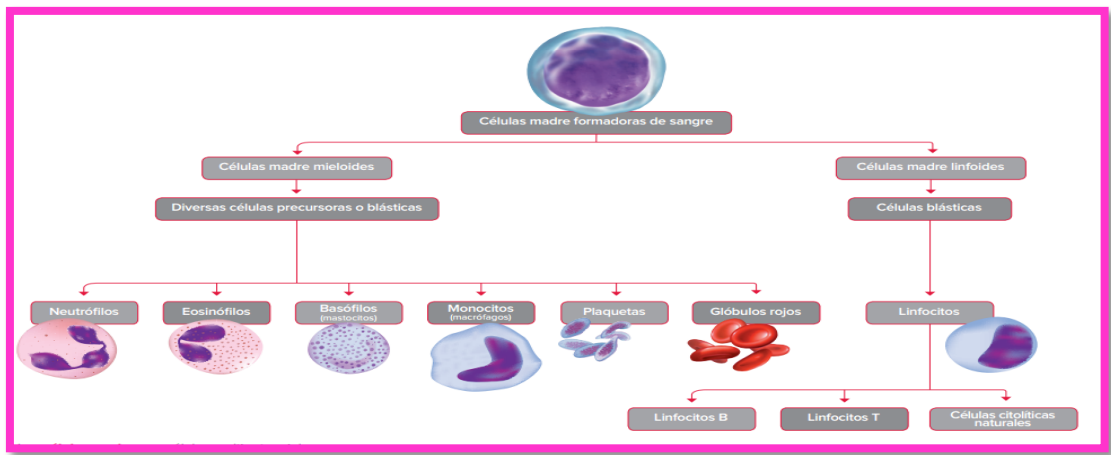


Imagen No. 12 Formación de células sanguíneas en médula ósea

Imagen tomada de: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_bloodcellschart.pdf

3.2.3 Leucemia

El término leucemia significa sangre blanca. La leucemia es un tipo de cáncer de la sangre que comienza en la médula ósea que se encuentra en el centro de los huesos, donde se forman las células sanguíneas. La leucemia lleva a un aumento incontrolable de la cantidad de glóbulos blancos. Las células cancerosas impiden que se produzcan glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos maduros (leucocitos) saludables. Entonces, se pueden presentar síntomas potencialmente mortales a medida que disminuyen las células sanguíneas normales. Las células cancerosas se pueden propagar al torrente sanguíneo y a los ganglios linfáticos. También pueden viajar al cerebro y a la médula espinal y otras partes del cuerpo (CAMPANA, 2014).

3.2.4 Incidencia de Leucemia

La Leucemia con mayor prevalencia es la Leucemia Linfoblástica Aguda, presentándose con más frecuencia durante la primera década de vida y volviendo a aumentar en personas de edad avanzada (Gráfico No. 1). Generalmente se diagnostica en la primera infancia o durante los primeros años posteriores al nacimiento. Algunos casos de Leucemia están relacionados con una mutación en un linfocito que ocurre durante la etapa prenatal (TIRADO, 2007).

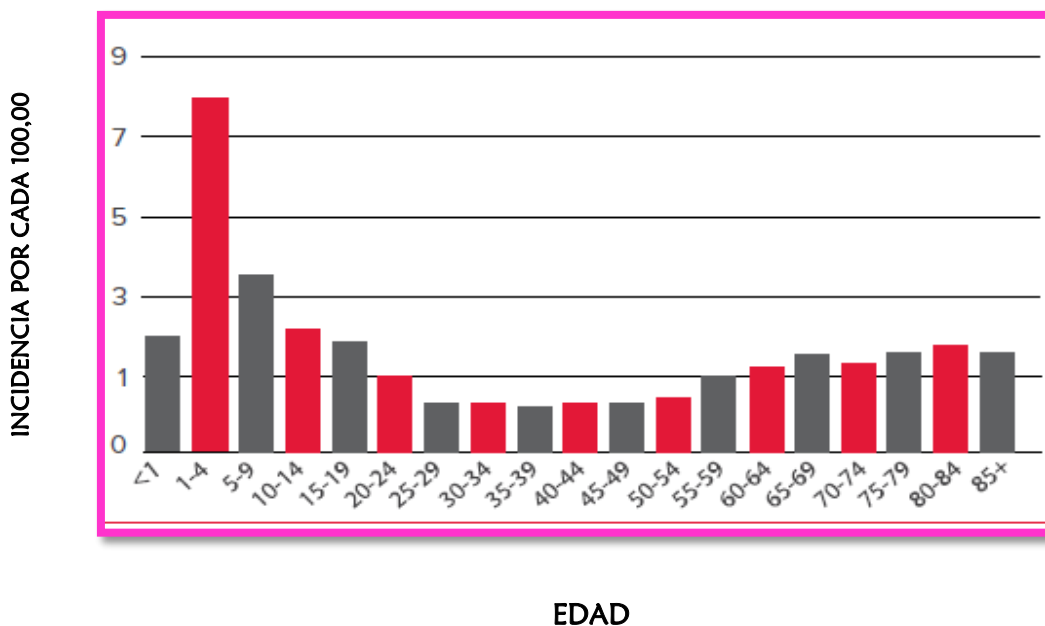


Gráfico No.1 Leucemia Linfoblástica aguda. Tasas de incidencia por edad 2006–2010 de acuerdo a un estudio del Instituto Nacional de Cancer (INCAN)

3.2.5 Clasificación de la Leucemia

Con frecuencia la leucemia se describe como:

❑ Crónica

Se producen demasiados glóbulos blancos maduros pero anormales. Progresa durante meses o años, por lo que no siempre se administra el tratamiento inmediatamente, si no que a veces se monitoriza la situación para ver cuál es el momento más efectivo para la terapia. Aunque pueden ocurrir en cualquier grupo de edad, la leucemia crónica ocurre más a menudo en personas mayores (PIZZO, 2002).

❑ Aguda

Se da un aumento muy rápido de las células sanguíneas inmaduras. Estas células no realizan las funciones sanguíneas necesarias, y ocupan un espacio que impide el desarrollo de las células maduras. Es muy importante que el tratamiento sea precoz ya que la progresión celular y la dispersión de las células malignas puede conducir a que la leucemia llegue a otros órganos corporales. Esta forma de leucemia es la más común en niños (PIZZO, 2002). En la tabla No. 3 se describe la clasificación morfológica de las leucemias agudas de acuerdo a la franco-american-británica (FAB) que reconoce 11 formas tomando en cuenta:

Tabla No. 3 Clasificación de la Leucemia aguda de acuerdo a la FAB		
Leucemias agudas mieloblásticas		
M0	Leucemia aguda mieloblástica con diferenciación mínima	Son células muy inmaduras que expresan inmunofenotipos CD13+ y CD33+ (correspondientes al estirpe mieloide) y blastos con citoplasma agranular, núcleo con cromatina laxa y con 1- 2 nucléolos.
M1	Leucemia aguda mieloblástica sin maduración	Tienen núcleo con cromatina laxa, con 1- 2 nucléolos, citoplasma con finas granulaciones, relación núcleo citoplasma alta y presencia de bastones de Auer en un pequeño porcentaje.

M2	Leucemia aguda mieloblástica con maduración	Diferenciada o con maduración: blastos con signos visibles de linaje mieloide, núcleo irregular con nucléolos, cromatina laxa, citoplasma abundante granular que puede presentar bastones de Auer.
M3	Leucemia aguda promielocítica	Se observan blastos y promielocitos en alta cantidad los cuales presentan citoplasma irregular. Bastones de Auer en gran cantidad, asociada a la translocación t (15, 17) la cual es de buen diagnóstico
M4	Leucemia aguda mielomonoblástica	Se observan 2 tipos de blastos unos grandes y de forma irregular y otros medianos y redondos. Comparten marcadores tanto de la serie mieloide como monocitoides. Poseen una variante en la que aparecen eosinófilos en abundancia.
M5	Leucemia aguda monoblástica pura	Presencia de monoblastos de gran tamaño con marcadores mieloides y monocitoides. Presencia de monocitos irregulares con núcleo arrañonado o plegado, citoplasma azul, basófilo y finas granulaciones. Posee marcadores monocitoides.
M6	Eritroleucemia	La serie eritroide corresponde a más del 50% de las células nucleadas u los blastos son más del 20%. El eritroblasto es de forma circular con núcleo regular, citoplasma muy basófilo con

		un halo blanco. Presentan además depósitos anormales de hemosiderina (observado con tinción de hemosiderina).
M7	Megacarioblástica	Presencia de megacarioblastos en la sangre periférica y restos de núcleo de megacariocito
Leucemia linfoblástica aguda		
L1	Leucemia Linfoblástica Aguda	Leucemia más común en niños, constituye el 25 % de todos los cánceres en la edad pediátrica y aproximadamente el 75 % de todos los casos de leucemia en la infancia, se encuentran blastos pequeños, escaso citoplasma, nucléolos poco visibles y cromatina homogénea.
L2	Leucemia Linfoblástica Atípica	Más frecuente en adultos. Presenta dos tipos de blastos: unos grandes, núcleo irregular, con uno o dos nucléolos visibles, citoplasma con basofilia variable y otros que son pequeños parecidos a los L1.
L3	Leucemia similar al linfoma de Burkitt	Es de muy baja incidencia, los blastos son característicos ya que poseen un citoplasma muy basófilo con vacuolas abundantes, núcleo grande con nucléos visibles.

(BENNETT, 1990)

De todas ellas destacaremos la Leucemia linfoblástica aguda (L1) la cual como se ha mencionado anteriormente es la que tiene mayor prevalencia en la edad pediátrica.

3.3 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

La Leucemia Linfoblástica Aguda, llamada también leucemia linfocítica infantil es una enfermedad que se caracteriza por una proliferación desordenada de células inmaduras de la línea linfoide (blastos) que surgen de la célula madre (stem cell) en la médula ósea. El crecimiento desordenado de las células blancas en la médula ósea, bloquea el desarrollo normal de las células rojas y las plaquetas. La proliferación desordenada de blastos en la médula ósea puede extender la presencia de blastos en la sangre, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el sistema nervioso central, los testículos u otros órganos (SILVERMAN, 2000),

3.3.1 Signos y Sintomas

Las manifestaciones clínicas de la leucemia dependen del grado de insuficiencia de la médula ósea debido a la proliferación de blastos, para producir los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas de manera normal, por otro lado la sintomatología depende también de las repercusiones por la infiltración de éstas a otros órganos como el hígado (SOLANO, 2000).

Las manifestaciones clínicas que generalmente se presentan son:

- Fatiga.
- Disnea.
- Dolores articulares (cadera, rodilla, tobillo, hombro, codo, muñeca)
- Dolor óseo.
- Anorexia.
- Fiebre asociada a alguna infección o de origen tumoral (Imagen no.13) (SOLANO, 2000).

En el examen físico se puede encontrar:

- Palidez.
- Pérdida de peso.
- Agrandamiento del hígado, bazo.
- Linfadenopatía.

- Hemorragias a nivel de piel con aparición de equimosis o petequias o sangrados mucosos como nasales, digestivos, genitales o urinarios.
- Inflamación de las encías (SOLANO, 2000)

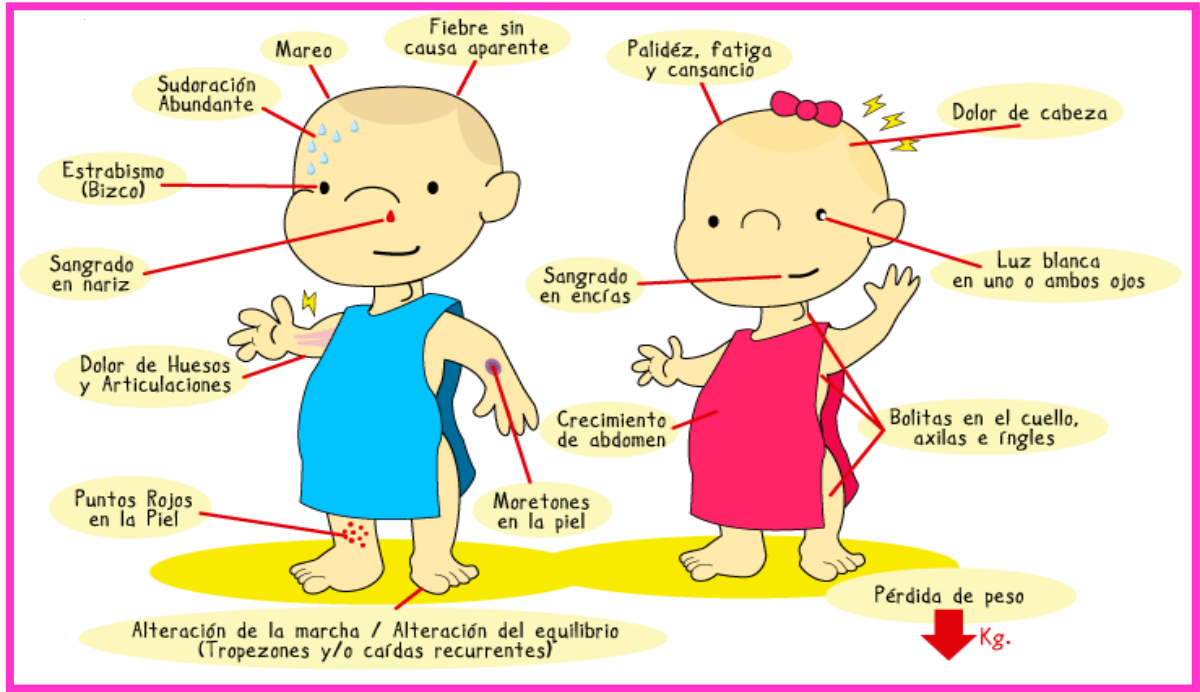


Imagen No. 13 Síntomas de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Imagen tomada de: <http://www.gob.mx/salud/articulos/principales-tipos-de-cancer-en-la-infancia-y-adolescencia-leucemia-linfoblastica-aguda-lla-y-leucemia-mieloblastica-aguda-lma>

3.3.2 Factores de Riesgo

Los distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Los factores de riesgo asociados al estilo de vida, tal como el consumo de tabaco, la alimentación, el peso corporal y la actividad física desempeñan un papel importante en muchos cánceres de adultos. Sin embargo, usualmente pasan muchos años para que estos factores influyan en el riesgo de cáncer, y no se cree que desempeñen un papel significativo en los cánceres en niños, incluyendo leucemias. Existen pocos factores de riesgo conocidos para la leucemia en niños (MARGOLIN, 1998). En la tabla No. 4 se presentan algunos de ellos.

Tabla No. 4 Factores de riesgo para Leucemia en pacientes pediátricos

Factores genéticos

Los factores de riesgo genéticos son aquellos que forman parte de nuestro ADN (la sustancia que porta nuestros genes). Con mayor frecuencia, los heredamos de nuestros padres. Aunque algunos factores genéticos aumentan el riesgo de desarrollar leucemia en niños, la mayoría de las leucemias no están relacionadas con ninguna causa genética conocida (PUI CH, 1996).

- SÍNDROME DE DOWN (TRISOMÍA 21)

Los niños con síndrome de Down tienen una copia adicional (tercera) del cromosoma 21. Estos niños tienen muchas más probabilidades de desarrollar leucemia linfocítica aguda (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA) que el resto de los niños, con un riesgo general de aproximadamente 2% a 3%. El síndrome de Down también se ha relacionado con la leucemia transitoria (también conocido como trastorno mieloproliferativo transitorio), una afección similar a la leucemia que aparece durante el primer mes de vida y que frecuentemente se resuelve por sí misma sin tratamiento.

- SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

Un cambio en el gen supresor de tumores P53 causa esta afección poco frecuente. Las personas que tienen este cambio presentan un mayor riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, incluyendo leucemia, sarcomas de tejido óseo o blando, cáncer de seno, cáncer de glándulas suprarrenales y tumores en el cerebro.

Factores de riesgo ambientales

Los factores de riesgo ambientales son influencias de nuestros alrededores, como radiación y ciertas sustancias químicas, que aumentan el riesgo de adquirir enfermedades como la leucemia.

- ❑ EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN

La exposición a altos niveles de radiación es un factor de riesgo para adquirir leucemia en niños. Los sobrevivientes japoneses de la bomba atómica tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar LMA, generalmente en un lapso de seis a ocho años después de la exposición. Si un feto es expuesto a radiación

	<p>durante los primeros meses de su desarrollo, también puede haber un riesgo aumentado de leucemia en niños, aunque no es claro el grado de este riesgo. Algunos estudios han encontrado un ligero aumento en el riesgo, mientras que otros no han encontrado un aumento en el riesgo. Cualquier aumento del riesgo probablemente es pequeño, pero por cuestión de seguridad, la mayoría de los médicos no recomiendan estas pruebas para las mujeres embarazadas y los niños a menos que sea absolutamente necesario.</p>
<p>❑ FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LOS ESTILOS DE VIDA</p>	<p>Los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida en algunos cánceres de adulto incluyen fumar, beber cantidades excesivas de alcohol, recibir demasiada exposición al sol y la obesidad en la vida adulta. Estos tipos de factores son importantes en muchos tipos de cáncer, aunque resulta poco probable que estos factores desempeñen un papel en la mayoría de los tipos de cáncer infantil. Algunos estudios han sugerido que, si una mujer bebe demasiado alcohol durante el embarazo, esto podría aumentar el riesgo de que su hijo desarrolle leucemia, pero no todos los estudios han encontrado esa relación.</p>

❑ EXPOSICIÓN A QUIMIOTERAPIA Y A CIERTAS SUSTANCIAS QUÍMICAS

Los niños y los adultos que reciben tratamiento con ciertos medicamentos de quimioterapia tienen un mayor riesgo de desarrollar otro tipo de cáncer, usualmente LMA, posteriormente en su vida. Los medicamentos como ciclofosfamida, etopósido y tenipósido han sido relacionados con un mayor riesgo de leucemia. Estas leucemias generalmente se desarrollan en un plazo de 5 a 10 años a partir del tratamiento y tienden a ser difíciles de tratar. Varios estudios han encontrado un posible vínculo entre la leucemia en niños y la exposición a pesticidas en los hogares, ya sea durante el embarazo o durante los primeros años de la infancia.

❑ SUPRESIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los niños que reciben un tratamiento intensivo para suprimir su sistema inmunológico (principalmente niños que han tenido trasplantes de órganos) tienen un riesgo aumentado de desarrollar ciertos cánceres, como linfoma y LLA.

❏ OTROS FACTORES

- Exposición a campos electromagnéticos (como vivir cerca de líneas eléctricas).
- Vivir cerca de una planta de energía nuclear.
- Infecciones a temprana edad.
- Edad de la madre cuando nace el niño.
- Antecedentes de uso de tabaco de los padres.
- Exposición fetal a hormonas (como dietilestilbestrol o pastillas anticonceptivas).
- Exposición a sustancias químicas y a solventes en el lugar de trabajo del padre.
- Contaminación química del agua subterránea

(MARGOLIN, 2011)

3.3.3 Diagnóstico

La mayoría de los síntomas de la leucemia no son únicos. Algunos de estos síntomas también pueden ser causados por otros problemas, tales como las infecciones. Por estas razones, se necesita un diagnóstico exacto y la mejor manera de lograrlo es tomando muestras de la sangre y de la médula ósea del niño. En la tabla No. 5 se describen las pruebas diagnósticas para leucemia.

RECUESTO Y EXAMEN DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS	Los cambios en el número de los diferentes tipos de células en la sangre y del aspecto de éstas bajo el microscopio sugieren en gran medida la presencia de una leucemia. La mayoría de los niños con leucemia aguda (leucemia linfocítica aguda o leucemia mielógena aguda) tienen demasiados glóbulos blancos en la sangre e insuficientes glóbulos rojos y/o insuficientes plaquetas. Además, muchos de los glóbulos blancos en la sangre de estos niños son blastos, un tipo de célula que se encuentra normalmente en la médula ósea, pero no en la sangre circulante. El diagnóstico se basa en la observación de una blastosis medular que iguale o supere el 30 % de la totalidad celular (ver Imagen No. 14).
	A los niños con leucemia se les deben realizar pruebas para poder evaluar si el hígado y los riñones están funcionando bien. Estas pruebas no se utilizan para diagnosticar la leucemia, sin embargo, ayudan a detectar problemas del hígado y de los riñones debidos al daño causado por la propagación de las

OTRAS PRUEBAS DE SANGRE	<p>células leucémicas o a los efectos secundarios de ciertos medicamentos quimioterapéuticos. También se pueden realizar pruebas para detectar la propagación de infecciones al torrente sanguíneo del niño. El diagnóstico y tratamiento temprano y preciso de las infecciones son importantes para los niños con leucemia, ya que su sistema inmunológico debilitado permite que las infecciones se propaguen rápidamente.</p>
BIOPSIA Y ASPIRACIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA	<p>Aspirar la médula ósea implica extraer un pequeño fragmento cilíndrico de hueso y de médula ósea. Por lo general, se extrae de la parte posterior del hueso de la cadera; ambas muestras se toman al mismo tiempo. Estas pruebas se utilizan para el diagnóstico inicial y se repiten después para saber si la leucemia está respondiendo al tratamiento.</p>
PUNCIÓN LUMBAR	<p>Esta prueba se lleva a cabo para averiguar si hay células leucémicas en SNC y para administrar medicamentos quimioterapéuticos en el líquido cefalorraquídeo a fin de evitar o tratar la propagación de la leucemia a la médula espinal y al cerebro.</p>

Pruebas de laboratorio usadas para diagnosticar y clasificar la leucemia

HISTOQUÍMICA

Es una prueba utilizada para el diagnóstico de la leucemia. Principalmente su función es determinar la naturaleza de la leucemia (linfocítica o mielocítica). Los gránulos de la mayoría de las células de la leucemia mielógena aguda aparecen como manchas negras bajo el microscopio, las células de la leucemia linfocítica aguda no cambian de color.

45

Estudios por imágenes

RADIOGRAFÍAS

Durante el curso del diagnóstico y la evaluación de un niño con leucemia, frecuentemente se toman radiografías del tórax y de los huesos. Éstas pueden mostrar una masa en el tórax o evidencia de que la leucemia ha causado cambios en los huesos o, en raros casos, en las articulaciones.

ECOGRAFÍA

Esta prueba utiliza ondas sonoras que, al ser reflejadas por los órganos, permiten que se identifique una masa o se detecten otras anomalías. Es útil para determinar si la leucemia ha afectado los riñones, el bazo o el hígado.

IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA	Este examen se usará cuando para observar avance de células leucémicas a nivel cerebral.
TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA	La tomografía computarizada (TC) es una tecnología para diagnóstico de leucemia a través de imágenes, utiliza equipo de rayos X especial para crear imágenes transversales del cuerpo.

(CAMPBELL, 2001).

Imagen No. 14 Células blásticas de la médula ósea. El panel A muestra una fotografía de células en desarrollo en la médula sana. Las variaciones en el aspecto de las células es algo característico de la médula ósea normal. El panel B muestra una fotografía de las células de la médula ósea de un paciente con leucemia linfoblástica aguda. Los blastos leucémicos se caracterizan por su aspecto invariable.

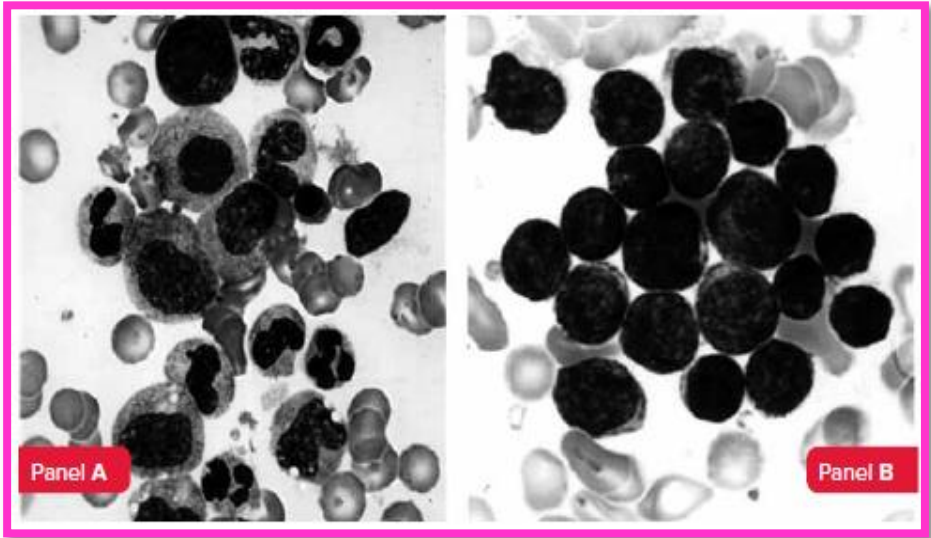


Imagen tomada de: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_all.pdf

3.3.4 Prevención

Se desconoce la causa de la mayoría de los casos de LLA en niños y por consiguiente se desconoce la prevención, pero evitar al máximo la exposición a toxinas, irradiación, químicos, etc., pueden disminuir el riesgo. Aunque muchos tipos de cáncer de adultos pueden ser prevenidos mediante cambios en el estilo de vida que disminuyan ciertos factores de riesgo, en la actualidad no se conoce ninguna forma de prevenir la mayoría de los tipos de cáncer infantil. Sin embargo, los niños con un mayor riesgo conocido son aquellos que sufren síndrome de Li-Fraumeni o al síndrome de Down a los cuales se recomienda hacerle exámenes médicos cuidadosos periódicamente. Además se ha observado una asociación profiláctica en las madres que toman suplementos de hierro o folato durante el embarazo. Hasta el momento, la mayoría de los estudios no han encontrado vínculos significativos entre cualquiera de estos factores (CAMPBELL, 2001)

3.3.5 Factores pronósticos

➤ Edad

Los niños menores de un año y los niños mayores de 10 años se consideran pacientes de alto riesgo, por lo tanto, se emplea un tratamiento más agresivo con el fin de mejorar los resultados. Los niños de 1 a 9 años tienen un resultado más favorable (ZIPURSKY, 2001).



➤ Sexo

Las niñas tienen mayores probabilidades de curarse que los niños; esto se debe en parte a los episodios de recaídas testiculares y además los niños tienen mayor riesgo de recaídas en la médula ósea debido a factores que no se comprenden en su totalidad (ZIPURSKY, 2001).



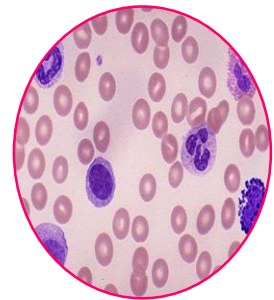
➤ Raza

Los niños de raza negra y los niños hispanos con leucemia linfocítica aguda tienen una tasa de cura más baja que los niños de otras razas, se desconocen las razones, pero no pueden ser explicadas en base a factores pronósticos conocidos (ZIPURSKY, 2001).



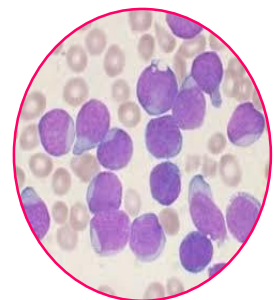
➤ Nivel de glóbulos blancos

Los pacientes con conteo alto, se clasifican como de alto riesgo y generalmente necesitan tratamiento más intensivo. Generalmente se utiliza un conteo de 50,000 células por mm³ como umbral operacional entre un mejor o peor pronóstico. a pesar de que la relación entre un conteo de glóbulos blancos elevado está relacionado a otros factores pronósticos de alto riesgo como desplazamientos cromosómicos (ZIPURSKY, 2001).



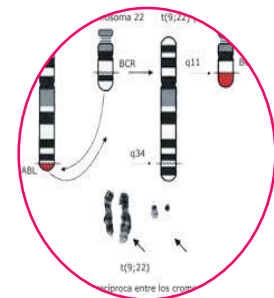
➤ Inmunofenotipo de las células leucémicas.

Se basa en identificar la línea de linfocitos afectada, esto es los linfocitos T ó B. Es el criterio más importante, junto a la caracterización de las anomalías cromosómicas en predecir la respuesta al tratamiento. Los niños con leucemia aguda de células pre B o Pre B tempranas reaccionan mejor que los que tienen leucemia de células T o de células B maduras (ZIPURSKY, 2001).



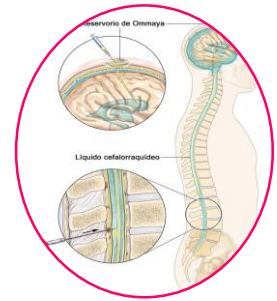
➤ El cromosoma Filadelfia. t(9;22)

Está presente aproximadamente en el 4% de los LLA pediátricos y confiere un pronóstico desfavorable, sobre todo cuando se relaciona ya sea con un conteo alto de GB o una respuesta inicial lenta al comenzar la terapia (ZIPURSKY, 2001).



➤ Enfermedad extramedular

Si las células leucémicas se encuentran en el líquido cefalorraquídeo o si los testículos están agrandados debido a la acumulación de células leucémicas, la probabilidad de cura es más baja (ZIPURSKY, 2001).



3.3.6 Tratamiento farmacológico para la LLA infantil

Algunos fármacos antineoplásicos utilizados en la LLA infantil se mencionan en tabla No. 6.

Tabla No. 6 Fármacos utilizados en el tratamiento de la LLA	
ACTIVOS SOBRE EL ADN	
Activos sobre el ADN	<p>➔ Agentes alquilantes</p> <p>Mostazas Nitrogenadas - Ciclofosfamida</p> <p>Etilenoiminas - Tiotepa</p> <p>Alquilosulfonatos - Treosulfán</p>
	<p>➔ Antimetabolitos</p> <p>Análogos de las pirimidinas - Citarabina</p> <p>Análogos de las purinas - Tioguanina</p> <p>Análogos del ácido fólico - Metotrexato</p>
	<p>➔ Antraciclinas</p> <p>- Doxorrubina - Epirrubicina - Idarrubicina</p>
	<p>➔ Derivados de la topotecan</p> <p>- Etopósido</p>

INHIBIDORES DE LA MITOSIS	
Alcaloides de la vinca	<ul style="list-style-type: none">- Vinblastina- Vincristina- Vindesina

(Catálogo de especialidades farmacéuticas, 2002)

El tratamiento antineoplásico de los niños con LLA se divide en las siguientes etapas: inducción a la remisión, consolidación o intensificación y mantenimiento o continuación

❑ Inducción a la remisión

El objetivo de la quimioterapia de inducción es una remisión. Esto significa que ya no se encuentran células leucémicas en las muestras de médula ósea, que regresan las células normales de la médula y que las cuentas de sangre son normales. Sin embargo, una remisión no es necesariamente una cura, ya que las células leucémicas aún pudieran estar escondidas en algún lugar del cuerpo. Ésta es una fase de quimioterapia intensiva que usualmente dura un mes más o menos. Puede que se usen diferentes combinaciones de medicamentos de quimioterapia. La mayoría de las veces la leucemia entra en remisión con quimioterapia de inducción. Sin embargo, debido a que las células leucémicas aún pueden estar escondidas en algún lugar del cuerpo, se requiere de tratamiento adicional (PUI CH, 2011).

❑ Tratamiento consolidación o intensificación

Es la segunda fase de la terapia. Comienza una vez que la leucemia está en remisión. El propósito de la terapia de consolidación o intensificación es destruir las células leucémicas restantes que pueden no estar activas, pero que pueden comenzar a regenerarse y causar una recaída (PUI CH, 2011).

❏ Terapia de mantenimiento o continuación.

Es la tercera fase del tratamiento. Su propósito es destruir toda célula leucémica restante que pudiera regenerarse y producir una recaída. A menudo, los tratamientos del cáncer suelen administrarse en dosis más bajas que aquellas para la inducción y la terapia de consolidación e intensificación. Esta fase también se llama terapia de continuación. Usualmente el mantenimiento dura aproximadamente dos años. La biopsia de la médula ósea y los aspirados se realizan a lo largo de todas las fases para observar si la leucemia está respondiendo bien al tratamiento.

De tal manera, el tratamiento completo usualmente tarda aproximadamente dos años y medio, siendo la fase de mantenimiento la que requiere más tiempo (PUI CH, 2011). El tratamiento puede ser más o menos intenso, dependiendo del subtipo de LLA y de otros factores pronósticos. En la imagen No. 15 se mencionan las etapas del tratamiento

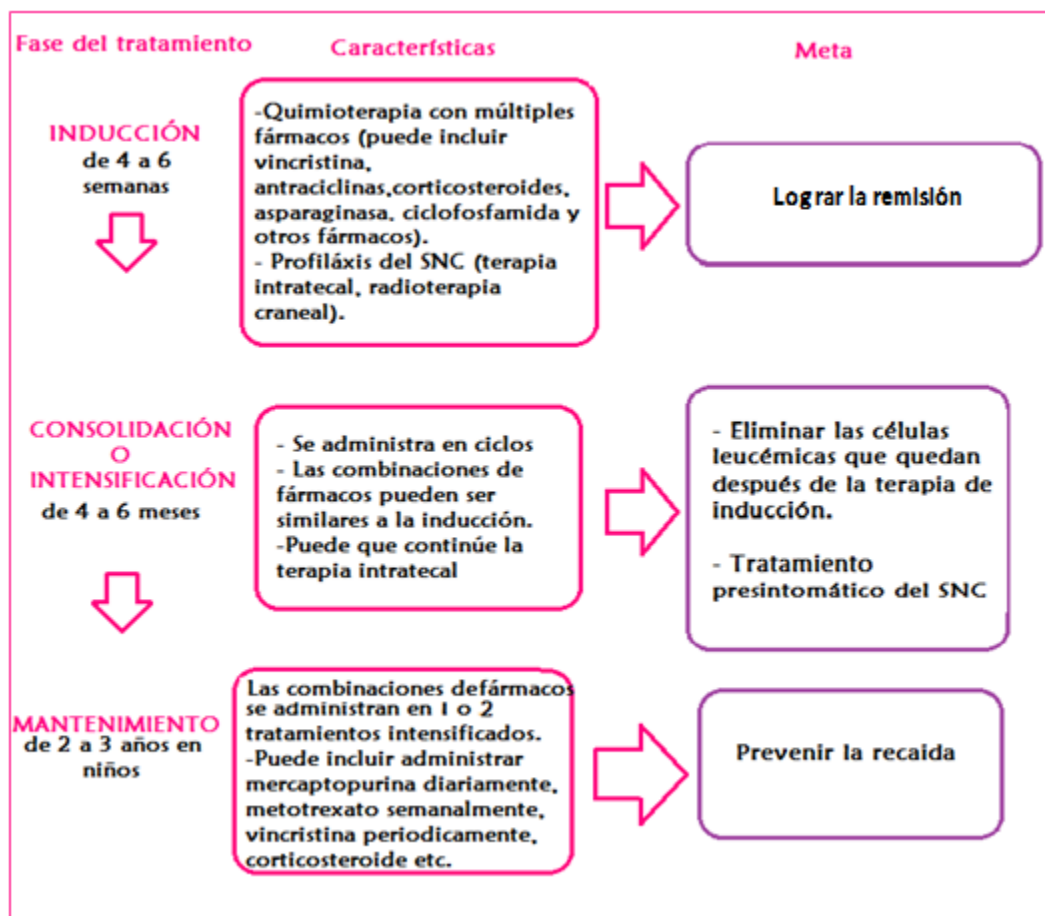


Imagen No.15 Etapas para el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Como parte adicional del tratamiento se encuentra la terapia llamada “santuario del sistema nervioso central (SNC)” esta es de gran utilidad como terapia profiláctica ya que en ocasiones la quimioterapia que es administrada por vía oral o intravenosa no llega a las células leucémicas que se encuentran en el SNC. A menudo este tratamiento preventivo comienza durante la inducción y se continúa en otras fases del tratamiento (PUI CH, 2011).

En la tabla No. 7 se mencionan algunos ejemplos de medicamentos antineoplásicos utilizados en las etapas de inducción, intensificación y mantenimiento.

Tabla No. 7 Ejemplos de algunos medicamentos utilizados durante las etapas para el tratamiento de la LLA.	
Etapa	Medicamentos utilizados
Inducción	<ul style="list-style-type: none"> - Doxorubicina - Asparaginasa (Intramuscular) - Vincristina (intravenosa) - Dexametasona o Prednisona (oral) - Metotrexato (intratecal) - 6- mercaptopurina (oral) - Citarabina (intratecal)
Intensificación y mantenimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Vincristina (intravenosa) - Ciclofosfamida (intravenosa) - Daunorrubicina o Doxorubicina (Intravenosa) - Mercaptopurina (oral) - Metotrexato (Oral, intravenoso o intramuscular o intratecal). - Prednisona o Dexametasona (Oral) - Citarabina (Intratecal) - Hidrocortisona (Intratecal)

4.0 MATERIALES Y METODOLOGÍA

MATERIALES

A continuación se enlistan los recursos bibliográficos y materiales utilizados para el diseño del plan de monitoreo farmacoterapéutico.

- 1.- Computadora
- 2.- Acceso a internet
- 3.- Libros en línea
- 4.- Artículos científicos
- 5.- Bases de datos especializadas en farmacología.



METODOLOGÍA



Búsqueda de la información

Selección de la información

Organización de la información

Análisis de la información recolectada

Diseño del plan de monitoreo farmacoterapéutico

S.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad en México son pocos los hospitales que cuentan con un servicio de Farmacia Clínica. Se ha trabajado por varios años para lograr la inclusión del farmacéutico clínico en el ámbito hospitalario, ya que se ha visto en otros países que la intervención de este profesional es capaz de impactar positivamente en el tratamiento de los pacientes mediante la detección oportuna de errores relacionados con la medicación y el aumento de adherencia al tratamiento.

Con el aumento de la incidencia de LLA en nuestro país y el desarrollo de tratamientos más severos para su abordaje, el farmacéutico clínico debe incursionar en el ámbito hospitalario participando en conjunto con los demás profesionales del área de la salud en la implementación de servicios farmacéuticos que permitan un mejor control y uso de los medicamentos, aumentando con ello su seguridad y eficacia.

Como se ha mencionado anteriormente el abordaje clínico de la LLA es complejo y abarca muchas facetas, desde el diagnóstico hasta el tratamiento que en ocasiones suele ser muy agresivo para los pacientes comprendiendo un periodo de tiempo hasta de 2 años. Todo esto lo convierte en un reto no solo para el paciente sino para sus familiares y para aquellos profesionales que están al cuidado de la salud. Por lo tanto la Atención Farmacéutica (AF) debe brindarse con mayor rigor, ya que los errores de medicación en este tipo de pacientes pueden ser más severos y letales que en otros. Por lo tanto el farmacéutico clínico debe prepararse y proveerse de todas las herramientas necesarias que le permitan llevar a cabo un adecuado abordaje farmacológico. Uno de los objetivos de este trabajo fue el diseño de un plan de monitoreo para un esquema de LLA. Con ello se pretende ser un guía que facilite el seguimiento farmacoterapéutico en este tipo de pacientes.

Como primera instancia se estableció un proceso de Atención Farmacéutica, el cual está conformado por los distintos servicios hospitalarios que llevan a cabo los profesionales del área de la salud y que intervienen directamente sobre las fases de la medicación.

Comenzaremos por ilustrar de manera operativa el proceso (diagrama No.1) y posteriormente lo describiremos de manera narrativa (Tabla. No.8).

PROCESO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

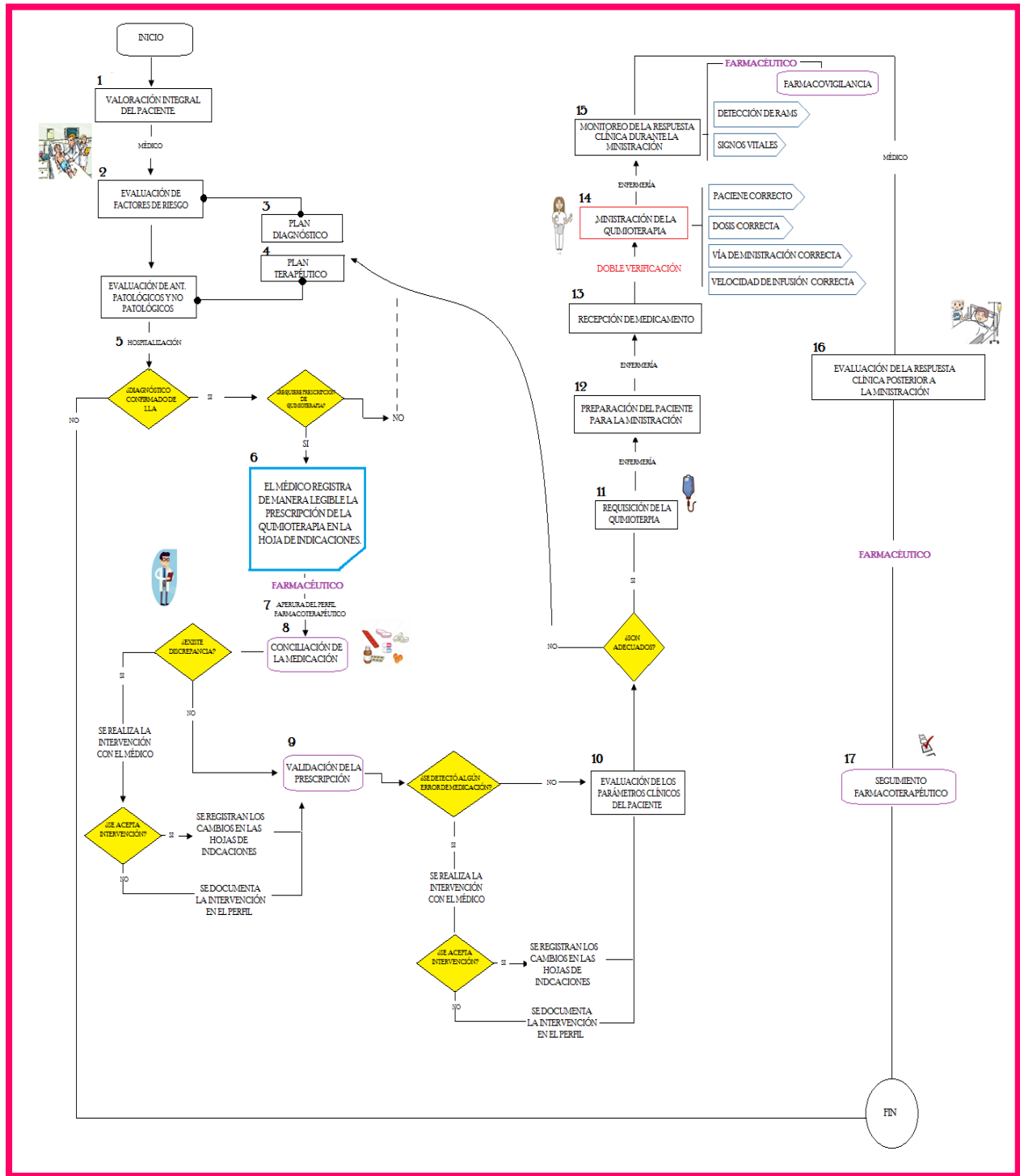


Diagrama No. 1 Proceso operativo de Atención Farmacéutica en pacientes pediátricos con LLA

Tabla No. 8 Descripción del Proceso Narrativo de AF en pacientes pediátricos con LLA

Proceso narrativo de Atención Farmacéutica a pacientes pediátricos con LLA

1.- Valoración integral del paciente

La lleva a cabo el médico de primer nivel de atención cuando el paciente pediátrico acompañado de sus tutores acude a consulta tras presentar signos y síntomas de riesgo.

2.- Evaluación de factores de riesgo, antecedentes patológicos y no patológicos

El médico de primer nivel de atención evalúa los factores de riesgo del paciente así como sus antecedentes patológicos y no patológicos

3.- Plan diagnóstico

El médico especialista diseña un plan de diagnóstico.

4.- Plan terapéutico

Posterior a la detección de Leucemia Linfoblástica Aguda en el paciente pediátrico el médico especialista lleva a cabo el plan farmacoterapéutico basado en el estadio, tipo de leucemia así como características fisiológicas del paciente.

5.- Hospitalización

El médico ingresa al paciente pediátrico con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda al hospital para llevar a cabo el plan terapéutico del paciente.

6.- Prescripción de la medicación

El médico indica la quimioterapia en la hoja de tratamiento de acuerdo al esquema de tratamiento elegido, ajustando las dosis de acuerdo a la superficie corporal del paciente pediátrico.

7.- Apertura del perfil farmacoterapéutico

El farmacéutico clínico realiza la apertura del perfil farmacoterapéutico del paciente

8.- Conciliación de la medicación

El farmacéutico clínico lleva a cabo la conciliación de la medicación mediante la entrevista a tutores del paciente para obtener información sobre su historia farmacológica previa al ingreso.

Si existe una discrepancia en la conciliación el farmacéutico realiza la intervención correspondiente al médico tratante.

- a) Si el médico accede a la intervención farmacéutica, se lleva a cabo la modificación de la indicación médica incluyendo los medicamentos de uso crónico del paciente.
- b) Si el médico decide suspender la medicación de uso crónico durante la estancia hospitalaria del paciente, el farmacéutico lleva a cabo la documentación correspondiente de la intervención farmacéutica en el perfil farmacoterapéutico.

Nota: Es importante mencionar que este servicio farmacéutico se lleva a cabo durante cuatro momentos de la estancia hospitalaria: 1) al ingreso del paciente 2) cambio de área o servicio 3) Cambio de médico tratante 4) al egreso hospitalario.

9.- Validación de la prescripción

El farmacéutico clínico lleva a cabo la validación de la prescripción mediante el análisis de los medicamentos prescritos para determinar la idoneidad de ella detectando Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) como: dosis incorrecta, vía incorrecta, velocidad de infusión incorrecta, volumen de dilución incorrecto, incompatibilidades, interacciones farmacológicas, contraindicaciones, duplicidades terapéuticas, alergias o sensibilidades etc.

Si el farmacéutico detecta un PRM llevará a cabo la intervención farmacéutica correspondiente.

- a) Si el médico accede a la intervención farmacéutica, se lleva a cabo la modificación de la indicación médica
- b) Si el médico decide no aceptar la intervención, el farmacéutico lleva a cabo la documentación correspondiente en el perfil farmacoterapéutico.

10.- Evaluación de los parámetros clínicos del paciente

Posterior a la validación de la prescripción el enfermero especialista y/o farmacéutico clínico evaluará los parámetros clínicos actuales del paciente como recuento de plaquetas, neutrófilos, función hepática y renal para analizar si el paciente se encuentra en condiciones ideales para la ministración de quimioterapia

- En caso de que la paciente no se encuentre en condiciones clínicas adecuadas para recibir la quimioterapia se le notificará al médico tratante quien valora la reprogramación de la ministración o el protocolo a seguir.

11.- Requisición de la quimioterapia

Si el paciente se encuentra en condiciones clínicas adecuadas y el tutor ha firmado el consentimiento informado para la ministración, entonces el enfermero lleva a cabo la requisición de la quimioterapia a la central de mezclas intravenosas.

12.- Preparación del paciente para la ministración.

El enfermero prepara al paciente para la ministración de la quimioterapia

- Canalización (en caso de que paciente no cuente con catéter puerto)
- Ministración de la premedicación mediante los correctos.

13.-Recepción del medicamento

El enfermero lleva a cabo la recepción de la quimioterapia corroborando que los datos del paciente (nombre y fecha de Nacimiento) y del medicamento (nombre del medicamento, dosis, diluyente) sean correctos, además verifica que las condiciones de almacenamiento del medicamento sean adecuados.

14.- Doble Verificación y ministración de la medicación

Previo a la ministración de la quimioterapia (medicamento de alto riesgo), el enfermero realiza una doble verificación con otro profesional capacitado, verificando que el paciente, el medicamento, la dosis, el diluyente y la velocidad de ministración sean los correctos.

15.- Monitoreo de la respuesta clínica durante la ministración de la quimioterapia.

Durante la ministración de la quimioterapia el enfermero monitorea los signos vitales, evalúa el estado de conciencia y detecta de forma oportuna la aparición de reacciones adversas a la medicación (esto con apoyo del farmacéutico clínico).

- a) En caso de que el paciente presente un evento adverso relacionado con la ministración de la quimioterapia o la manifestación de una reacción adversa se notifica al médico tratante quien valora el protocolo a seguir.

16.- Monitoreo de la respuesta clínica posterior a la ministración de la quimioterapia

Posterior a la ministración de la quimioterapia el médico tratante evalúa la respuesta clínica del paciente mediante pruebas clínicas.

17.- Seguimiento farmacoterapéutico

Durante la estancia hospitalaria del paciente pediátrico con LLA, el farmacéutico clínico lleva a cabo el seguimiento de la farmacoterapia concomitante del paciente detectando PRM y RAMS (Farmacovigilancia).

- a) En caso de que el farmacéutico detecte algún PRM este llevará a cabo las intervenciones correspondientes al médico tratante tal y como se describe en el *paso número 9.0.*

Nota: Es importante mencionar que este proceso se repite en cada ministración de quimioterapia a partir del paso no. 6 "Prescripción de la quimioterapia" (exceptuando el paso no. 8 "conciliación de la medicación" que se realiza solo en cuatro momentos: al ingreso del paciente, durante el cambio de área o servicio, cambio de médico tratante y al egreso hospitalaria.

A continuación pormenorizaremos en lo servicios farmacéuticos que componen a la AF en pacientes pediátricos de oncología los cuales tienen como objetivo asegurar durante toda la cadena de la medicación el Uso Racional de los Medicamentos (URM)..

Una herramienta que no puede faltarle al farmacéutico clínico durante la AF es el perfil farmacoterapéutico el cual es una herramienta básica que nos puede ayudar durante el monitoreo farmacoterapéutico mediante el registro cronológico de la medicación de los pacientes. Cada institución puede definir si dicha herramienta se anexa al expediente o se resguarda de manera interna y no existe un formato que deba utilizarse de forma obligatoria. El perfil debe contener como mínimo los datos del paciente y de la medicación sin embargo se pueden anexar todos los datos que sean de utilidad para el farmacéutico. En

el siguiente apartado se muestra el perfil farmacoterapéutico que se ha diseñado para la AF en pacientes pediátricos de oncología (formato no. 1).

Perfil farmacoterapéutico									
Datos del paciente									
Nombre del paciente								Alergias	
Fecha de Nacimiento									
Diagnóstico									
Género									
Edad		Antecedentes no patológicos						Superficie corporal	
Peso		Antecedentes patológicos							
Talla		Riesgo nutricional							
Farmacoterapia									
Medicamentos					Fecha de administración				
Fecha de inicio	Nombre del medicamento	Dosis	Vía	Frecuencia					
Interacciones Farmacológicas									
Fármaco 1		Fármaco 2		Grado	Efecto			¿A quién se notifica?	

Reacciones Adversas a los Medicamentos						
Nombre comercial del medicamento sospechoso	Nombre genérico del medicamento sospechoso	Dosis	Vía de ministración	Fecha de la reacción	Lote	Fecha de caducidad
Detección de Problema Relacionado con los Medicamentos						
Fecha	Clasificación de PRM	Descripción del PRM		¿A quién se notifica?		
Detección de Resultados Negativos con los Medicamentos						
Fecha	Clasificación de RNM	Descripción del RNM		¿A quién se notifica?		
Observaciones						
Fecha						

Formato no. 1 Perfil farmacoterapéutico

Uno de los servicios farmacéuticos que no debe faltar en la Atención Farmacéutica es la **conciliación de la medicación**, que consiste en obtener la historia farmacológica del paciente previo a su ingreso, para compararlo con la medicación prescrita al ingreso hospitalario. Su objetivo es la detección de discrepancias, entre las más frecuentes podemos encontrar:

- a) Omisión de algún medicamento que el paciente tomaba de forma crónica y no se continuo durante su ingreso al hospital
- b) Continuación del medicamento pero en dosis, vía o frecuencia de ministración distinta a la utilizada por el paciente
- c) Medicamento equivocado

Medicamentos que se prescriben al ingreso				
Nombre del medicamento	Dosis	Intervalo	Frecuencia	Última fecha de ministración
¿Existe discrepancia en la medicación?			Si	No
¿La discrepancia es justificada?*				
¿A quién se notifica?				
Plan a seguir				

*APP: Antecedentes Patológicos personales; *AHF: Antecedentes Heredofamiliares; *ANPP: Antecedentes No Patológicos personales
 *Discrepancia justificada: Decisión médica de no prescribir un medicamento o cambiar su dosis, frecuencia o vía de ministración teniendo en cuenta la nueva situación clínica del paciente.

Formato no. 2 Conciliación de la medicación

Si detectamos alguna discrepancia durante la conciliación debemos realizar la intervención farmacéutica correspondiente con el médico tratante. Si el médico accede a la intervención se lleva a cabo la modificación de la indicación médica incluyendo los medicamentos de uso crónico del paciente. Si el médico decide suspender la medicación de uso crónico durante la estancia hospitalaria se ha de considerar como una “discrepancia justificada” siendo documentada en el perfil farmacoterapéutico. Es importante mencionar que este servicio farmacéutico se lleva a cabo durante cuatro momentos de la estancia hospitalaria: 1) al ingreso del paciente, 2) durante el cambio de área o servicio, 3) al cambio de médico tratante y 4) al egreso hospitalario.

A continuación abordaremos uno de los puntos críticos del seguimiento farmacoterapéutico la **validación de la prescripción** pero primero vamos a definir lo que es un error de medicación, el cual de acuerdo a la NOM 220- SSA1- 2016 Instalación y operación de la farmacovigilancia es “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o

dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos y/o vacunas, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor”. La definición es clara y lo que debemos resaltar es la palabra “*prevenible*” ya que nos permite visualizar que la incidencia puede ser disminuida si los errores se detectan con anticipación, evitando que alcancen al paciente.

Por ello el farmacéutico debe ser un detector de errores asociados a la medicación es decir, un filtro para evitar que lleguen al paciente y para lograrlo debe iniciar evaluando la prescripción calificándola como correcta o errónea mediante un análisis minucioso. Algo que sin duda puede ayudarnos para realizar un análisis profundo de la medicación es la asociación de tres ejes esenciales en la terapéutica del paciente, los cuales se describen a continuación:

- a) Características del paciente
- b) Patología
- c) Farmacoterapia

a) Características del paciente

Para llevar a cabo el análisis de la prescripción primero debemos conocer a profundidad las características del paciente identificándolo correctamente mediante nombre completo y fecha de nacimiento (de acuerdo a los lineamientos marcados por los estándares de calidad y la meta internacional No. 1), posteriormente identificando su edad, peso, talla, alergias, superficie corporal (SC), índice de masa corporal (IMC), antecedentes patológicos hereditarios (AHP), antecedentes patológicos personales (APP), antecedentes no patológicos personales (ANPP) entre las principales. Con todos estos datos podemos tener un pequeño panorama acerca del probable comportamiento que presentará la farmacoterapia, ya que si recordamos el paso del fármaco por el organismo (farmacocinética) se ve influenciado por factores intrínsecos como la edad, el peso, polimorfismos genéticos etc. No debemos olvidar que en los pacientes oncológicos la superficie corporal es indispensable, ya que el 95 % de los medicamentos antineoplásicos son ajustados mediante la SC.

La fórmula para la determinación de la superficie corporal en pacientes pediátricos es la siguiente:

De acuerdo al peso del paciente:

- ❑ Menos de 10 kg: $SC = (\text{peso} \times 4 + 9) / 100$
- ❑ Mayor de 10 kg: $SC = (\text{peso} \times 4 + 7) / (\text{peso} + 90)$

b) Patología

Debemos conocer perfectamente el diagnóstico del paciente para determinar si el tratamiento es el adecuado. En el paciente con LLA un punto clave para la determinación del tratamiento es el estadio de la enfermedad, que en este caso se establece de acuerdo a la asignación del riesgo. También tenemos que conocer las patologías secundarias ya que pueden intervenir directamente sobre el manejo terapéutico y el comportamiento de los fármacos en el organismo (por ejemplo el funcionamiento hepático y renal de un paciente para la individualización de la terapia y dosificación con respecto a la eficacia de excreción y metabolismo).

c) Farmacoterapia

Por último debemos integrar la farmacoterapia del paciente. Para ello debemos plantearnos varias preguntas en torno a la medicación como por ejemplo: ¿la medicación es adecuada para el paciente? es decir, ¿la dosis es correcta?, ¿los intervalos de medicación son correctos?, ¿la vía de ministración es correcta? y si es parenteral ¿el medio de dilución es el correcto?, ¿el tiempo de infusión es el correcto? etc. todas estas preguntas planteadas de acuerdo a algunos de los correctos de la medicación pueden servir como una guía para llevar a cabo el análisis de la farmacoterapia.

A continuación pormenorizaremos en algunos puntos críticos de la medicación donde podemos detectar errores usualmente durante la práctica clínica.

❑ Medicación adecuada

Como anteriormente mencionamos la medicación debe estar definida por las características fisiopatológicas del paciente. En el tratamiento oncológico esto es de suma importancia ya que los esquemas que se utilizan han sido estudiados en patologías y grupos etarios específicos. En este punto debemos identificar los principales problemas relacionados con los medicamentos como los que están directamente relacionados con la seguridad y la necesidad de su utilización. Un ejemplo claro como medicación inadecuada podría ser un error en la transcripción o dispensación de la medicación LASA (Look Alike- Sound Alike) el cual es un error muy común en la práctica clínica que ocurre cuando se confunde un medicamento por otro debido a la similitud entre el nombre o la presentación del medicamento. Pensemos en la terapia oncológica “DOXOrubicina” una antraciclina que podemos encontrar en muchos esquemas antineoplásicos puede ser confundida con la DAUNOrubicina por un error de medicamento LASA. Aunque las dos son medicamentos de

la misma familia sus características farmacológicas son distintas y no podría sustituirse un tratamiento por el otro.

❏ Dosis correcta

Bien lo describió Paracelso en el año de 1530 “Todo es veneno, nada es veneno, la diferencia está en la dosis”. Algunos quimioterapéuticos pueden presentar dosis acumulativas provocando miocardiotoxicidad. Por ello durante la Atención Farmacéutica a pacientes oncológicos debemos evaluar muy puntualmente la dosificación de los antineoplásicos, tomando en cuenta entre muchos factores las dosis acumuladas de fármacos como antraciclinas y platinos. Una antraciclina muy estudiada por este efecto es la Doxorubicina, la cual se ha visto produce insuficiencia cardíaca y muerte debido a la acumulación de la dosis por efecto de la liberación de radicales libres tóxicos. Un ejemplo que ocurre comúnmente en la práctica clínica es la prescripción de antraciclinas a dosis elevadas administradas por catéter puerto, donde el fármaco llega directamente a nuestro órgano vital, por lo que una indicación errónea podría condicionar la calidad de vida del paciente. Otro ejemplo es la dosis acumulada de Carboplatino, ya que se ha visto que existe una relación importante entre la aparición de la reacción alérgica y la dosis acumulada de dicho medicamento. De acuerdo a estudios se ha descrito que el riesgo acumulado de sufrir una reacción alérgica al Carboplatino aumenta desde un 6% cuando el paciente ha recibido seis ciclos hasta un 67% en el décimo ciclo y en la mayoría de los casos publicados la aparición de anafilaxia ha sido en el segundo o posteriores ciclos existiendo menos casos cuando se administra el fármaco por primera vez (MORGAN, 1994).

❏ Intervalo de dosificación

La ministración de medicamentos en el área de oncología está determinada por “ciclos de tratamiento” esto a su vez está definido por el punto bajo o nadir el cual es el tiempo de latencia que tardan las células madre de la médula ósea para reponerse de la dosis de quimioterapia y producir nuevamente células sanguíneas sanas. Si no se respetan los tiempos de ministración de medicamentos oncológicos podemos producir en el paciente una mielotoxicidad exacerbada aumentando el riesgo de hemorragias e infecciones severas. De aquí la importancia de llevar un seguimiento puntual del tratamiento verificando que el ciclo le corresponda al paciente y que el paciente se encuentre en condiciones óptimas

para recibir su medicación. Un ejemplo de una indicación errónea respecto al intervalo de medicación sería la ministración de un Cisplatino en casos de neutropenia severa.

❑ Vía de ministración correcta

Es bien sabido que los fármacos deben ministrarse de acuerdo a la forma farmacéutica y la vía para la que han sido diseñados, sin embargo un error muy grave y con alta incidencia en la práctica clínica es la ministración de medicamentos por vías inadecuadas que si bien en algunos casos no son letales, en el caso de algunos fármacos antineoplásicos por sus características farmacológicas no solo condicionan la acción terapéutica sino la seguridad del paciente. Un ejemplo claro de ello es la VINCRISTINA, un medicamento de la familia de los alcaloides de la vinca que NO debe ser ministrado por VÍA INTRATECAL, ya que de lo contrario se produce un deterioro neurológico progresivo e irreversible y por tanto la muerte del paciente en días o meses posteriores a su ministración debido a la necrosis del sistema nervioso central. Hablando del tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda, la incidencia de este error de ministración se ve aumentada ya que como anteriormente se explicó en los esquemas la Vincristina es ministrada vía intravenosa conjuntamente con el metotrexato ministrado por vía intratecal. De ahí la importancia de la evaluación de la validación de la prescripción y la vía de los medicamentos que se ministrarán.

❑ Medio de dilución correcto

Por sus características fisicoquímicas muchos medicamentos presentan incompatibilidad con algunos medios de dilución (solución salina fisiológica, dextrosa 5%, solución mixta, etc.) Un ejemplo de ello en los medicamentos antineoplásicos es el caso del Carboplatino y Oxaliplatino, dos medicamentos del grupo de las sales de platino que necesariamente deben ser diluidos en dextrosa ya que en solución salina aumentan su toxicidad. Al validar la prescripción debemos verificar no solo los medios de dilución, sino las concentraciones finales para evitar toxicidad en nuestros pacientes.

❑ Velocidad de infusión

Uno de los puntos críticos que determinan la manifestación de efectos indeseados relacionados a los medicamentos es el tiempo o velocidad con los que estos son ministrados. En el caso de los medicamentos oncológicos una velocidad de infusión inadecuada, no solo puede propiciar a la aparición de reacciones adversas sino también puede aumentar su

toxicidad. Un ejemplo es el Paclitaxel un fármaco que presenta alto grado de alergenicidad por su formulación farmacéutica y uno de sus componentes (aceite de castor polietoxilado). Por lo anterior se recomienda que su ministración sea de forma lenta para evitar eventos adversos asociados a la medicación como es el shock anafiláctico.

❑ Orden de ministración

Una ley en el ámbito matemático dice “El orden de los factores no afecta el producto” ley que no aplica para la ministración de fármacos oncológicos, ya que se ha observado que se puede potenciar el efecto o la toxicidad de algunos antineoplásicos modificando el orden de la ministración de ellos. Un ejemplo claro es el Paclitaxel con el Carboplatino en el que se ha visto que al ministrar el taxano antes que el platino se disminuye en gran medida la aparición de reacciones alergias o efectos tóxicos.

❑ Evaluación de los medicamentos concomitantes e interacciones farmacológicas

Sabemos que aunado a los medicamentos antineoplásicos la terapia oncológica también está constituida por otros medicamentos con fines profilácticos como el caso de antibacterianos, antieméticos, protectores de la mucosa gástrica y analgésicos. Sin embargo, el farmacéutico debe tener especial cuidado en la ministración de medicamentos concomitantes que potencialicen los efectos tóxicos de los antineoplásicos debido a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Como ejemplo aquellos fármacos que promueven la inmunosupresión o la agranulocitosis como el metamizol o anticoagulantes, heparinas, AINES entre otros que promuevan el riesgo de hemorragias en plaquetopenia severa.

Al llevar a cabo la consolidación de estos 3 ejes obtenemos un diagrama de Venn (imagen No. 16) que nos facilitará el análisis de la medicación y que nos ayudará a la detección rápida de Problemas Relacionados con los medicamentos.

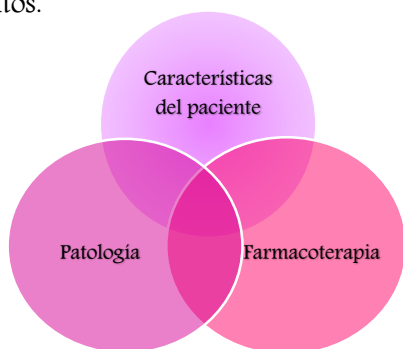


Imagen No. 16 Diagrama de Venn para el análisis farmacéutico de la medicación

Posterior a la validación de la prescripción y cuando ha sido detectado algún error de medicación se debe llevar a cabo la **Intervención Farmacéutica (IF)**. Dicha intervención debe de tener un sustento clínico farmacológico y debe estar fundamentado correctamente. Al tener la fuente de información nos debemos dirigir al médico tratante explicando la situación que se está sucediendo con el paciente, de tal manera que el médico informado pueda tomar una decisión ante ello suspendiendo, modificando o continuando con la medicación. Si la intervención es aceptada y el médico accede a modificar la prescripción debemos llevar a cabo una práctica correcta para mejorar la comunicación efectiva *escuchando, escribiendo, leyendo y confirmando* la información sobre la nueva indicación (meta internacional No. 3) para evitar algún error de transcripción. También debemos corroborar que la nueva indicación se transcriba de manera adecuada y sea revalidada.

Si por el contrario se le ha explicado al médico sobre el error de medicación detectado y no accede a modificar la indicación será calificada como una intervención no aceptada, siendo documentada para fines de calidad (en el perfil farmacoterapéutico) y dependiendo de la situación que se presente debemos planificar los parámetros que vigilarémos durante la ministración del medicamento para cuidar de la seguridad del paciente.

Lo importante de la fase de intervención y lo que no debemos olvidar, es que a través de este servicio, el farmacéutico debe de ser capaz de comunicarse efectivamente con los demás profesionales del área de la salud advirtiéndole sobre las problemáticas relacionadas con la medicación capaces de afectar negativamente la calidad de vida del paciente, entendiendo que por razones externas a él en ocasiones no impactarán en la decisión del profesional médico, pero que esto *no será motivo para abandonar el seguimiento farmacológico, por el contrario será una razón más para procurarlo y monitorizarlo.*

Después de llevar a cabo la validación de la prescripción tenemos que verificar que el paciente se encuentra en condiciones óptimas para recibir el tratamiento de quimioterapia, esto mediante la evaluación de parámetros clínicos (estudios de laboratorio).

- 1) Si el paciente se encuentra neutropénico, plaquetopénico, febril, hipotenso etc, tenemos que notificarlo al médico quien ha de determinar el protocolo a seguir, ya sea la reprogramación de la quimioterapia, o las medidas de soporte para el restablecimiento del paciente y la ministración del medicamento.
- 2) Si el paciente se encuentra en óptimas condiciones para recibir la quimioterapia, el equipo de enfermería lleva a cabo la requisición de la medicación mientras el paciente es preparado para la ministración mediante la premedicación.

Lo ideal es llevar a cabo la preparación de la quimioterapia en un lugar especial llamado Central de Mezclas Intravenosas (CMI) el cual es una unidad que asume las tareas relacionadas con la fluidoterapia intravenosa, llevando a cabo la preparación, el control de calidad y la dispensación de la medicación. La norma oficial mexicana que rige dicha unidad es la NOM-249-SSA1-2010, *Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación* donde se describen a detalle todos los requisitos y características con las que debe contar la central. En la actualidad pocos son los hospitales que cuentan con dicho servicio y la mayoría de las veces los medicamentos son preparados en empresas externas o por el equipo de enfermería en condiciones inadecuadas. De tal forma podemos encontrar varios panoramas al insertarnos en el área hospitalaria, por ejemplo si el hospital cuenta con un servicio externo de preparación lo ideal es que la validación de la prescripción se lleve a cabo al menos unas horas antes de la requisición (para detectar errores previo a la solicitud); si el hospital no cuenta con la unidad aún establecida y existen los recursos y la apertura podemos proponer la implementación de una CMI exponiendo las ventajas económicas y clínicas que podría otorgarnos dicho servicio; en el peor de los casos en el que nos encontremos en un hospital donde no se cuente con los recursos económicos necesarios para dicha implementación o para el convenio y contratación de un servicio subrogado, entonces podemos capacitar al personal sobre las medidas de seguridad que se deben de tener para la correcta preparación. Lo importante es que el farmacéutico detecte las necesidades y oportunidades de mejora de su hospital y realice acciones que aumenten la seguridad de la preparación de la quimioterapia adecuándose a los recursos que la empresa le otorgue.

Posterior a la requisición y en el momento de la recepción de la quimioterapia, tenemos que verificar que esta se encuentre en condiciones adecuadas para su ministración, inspeccionando la integridad física de la mezcla, buscando la ausencia de la turbidez, fuga del contenedor, ausencia de partículas y de precipitados, cambios de color así como la correcta identificación y protección de la luz en aquellas que son fotosensibles.

Posteriormente el equipo de enfermería debe de corroborar con etiqueta en mano que la mezcla corresponda al paciente y que el medicamento, dosis, volumen, diluyente y contenedor sean correctos de acuerdo a la prescripción médica. La etiqueta debe también contar con la hora de preparación, fecha y hora de caducidad, así como las condiciones de

conservación. Una vez corroborado lo anterior enfermería se prepara para la ministración de la medicación. La doble verificación es un proceso que propone los estándares de calidad de hospitales como barrera de seguridad durante la ministración de quimioterapia, que consiste en el doble chequeo entre el personal que ministra y otro capacitado identificando correctamente al paciente evitando errores de medicación debidos a medicamentos de alto riesgo (antineoplásicos).

Durante la ministración debemos monitorear en conjunto con el equipo de enfermería la respuesta clínica del paciente mediante la toma de signos, evaluación de estado cognitivo y la detección de reacciones adversas asociadas a la medicación como parte del área de **farmacovigilancia**.

Es importante recordar uno de las áreas de mayor oportunidad para el farmacéutico en el área clínica hospitalaria durante la ministración es la **educación sanitaria otorgada al equipo de enfermería**, ya que durante el ejercicio profesional surgen muchas dudas sobre las velocidades de infusión o estabildades de los medicamentos y es por ello que debemos establecer un intercambio de comunicación efectiva con ellos. Es muy común observar en la práctica clínica la ministración simultánea de medicamentos potencializando el riesgo de aparición de incompatibilidades que alteran la eficacia y seguridad de los medicamentos o que promueven el desarrollo de flebitis en los pacientes. Para lograr una mayor difusión de la información podemos crear foros o cursos donde capacitemos al equipo de enfermería sobre temas relacionados con la seguridad de los medicamentos, también se pueden realizar manuales, trípticos, diagramas o guías para facilitar la comprensión de dichos conocimientos. Posterior a la capacitación se puede realizar un estudio estadístico donde se evalúe el impacto positivo generado sobre la disminución de errores de administración con la finalidad de promover la importancia del ejercicio farmacéutico dentro de los servicios del hospital.

Posterior a la ministración el médico evaluará la continuidad de la medicación con respecto a la respuesta clínica, mientras el farmacéutico debe continuar con el **seguimiento farmacoterapéutico** de los medicamentos de profiláxis que suelen acompañar a la quimioterapia validando las prescripciones subsecuentes a la quimioterapia, detectando Errores de Medicación, RAMS, llevando a cabo las intervenciones correspondientes.

Un servicio farmacéutico muy importante es la **educación sanitaria otorgada al paciente** que en este caso al tratarse de pacientes pediátricos debe ser dirigida a los tutores. La educación sanitaria es un proceso de enseñanza cuyo objetivo es proporcionar a la población información relevante sobre hábitos de vida saludables y el uso correcto de los medicamentos, con la finalidad de aumentar la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico mejorando así la calidad de vida del paciente. Qué otro profesional del área de la salud más indicado sobre el tema de la medicación que el farmacéutico, quien es capaz de otorgarle información veraz al paciente oncológico y a sus familiares sobre la correcta ministración de los medicamentos y la importancia de su apego. Muchas pueden ser las áreas de oportunidad en las que el farmacéutico puede tener una relación y contacto directo con el paciente pero específicamente es en este servicio donde podemos detectar todas aquellas dudas relacionadas con la medicación que el paciente o familia pudiese tener, como los horarios de ministración, si el medicamento puede acompañarse con alimentos o no, que se debe hacer en caso de olvidar la ministración de una dosis o las posibles reacciones adversas que el medicamento puede propiciar. Se ha visto en los pacientes oncológicos que uno de los factores por los cuales el paciente desiste del tratamiento es la aparición de las reacciones adversas asociadas a la medicación. Esta es un área de oportunidad para aumentar el apego al tratamiento a través del intercambio de información con los tutores sobre la importancia de perseverar en el tratamiento, y el riesgo beneficio de este, explicando la temporalidad de las reacciones secundarias a la medicación que desaparecerán cuando el tratamiento finalice.

En el caso de los pacientes pediátricos con LLA en el que el esquema de tratamiento es amplio y el seguimiento es paulatino, las herramientas y los servicios farmacéuticos que se mencionaron con anterioridad serán de gran utilidad para facilitar el monitoreo de la farmacoterapia.

Ya que hemos pormenorizado en los servicios farmacéuticos que componen al proceso de Atención Farmacéutica en el área de oncología pediátrica, a continuación describiremos el esquema "AIEOP- BFM LLA 2000" (tabla No.9) para el cual se ha diseñado el plan de monitoreo. Es importante mencionar que la elección de este esquema se debe a que ha sido utilizado ampliamente por muchos años y ha demostrado frente a otros tener un mayor impacto en la supervivencia de vida (5 años) de pacientes de alto riesgo (CONTER, 2010), además es un esquema muy utilizado por uno de los hospitales públicos pediátricos más

importantes de México localizado en su capital (Instituto Nacional de Pediatría) y cuya incidencia de LLA es muy alta.

ESQUEMA “AIEOP 2000” PARA EL TRATAMIENTO DE LLA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

MEDICAMENTO/ VÍA DE MINISTRACIÓN	DOSIS	DÍA
Prefase		
Prednisona VO	60 mg/m ²	1-7
MTX/ IT	De acuerdo a edad*	1
Inducción. protocolo IA		
Vincristina/ IV	1.5 (máx. 2mg)	8,15,22,29
Prednisona/ VO	60 mg/ m ²	8,28 Con destete
Ó Dexametasona/ VO-IV	10 mg/m ²	
Daunorrubicina/ IV	30 mg/m ²	8,15,22,29
L- Asparaginasa/ IM	5000 UI/ m ²	12,15,18,21,24,27,30,33
MTX/ IT	De acuerdo a edad*	1,15, 29
Consolidación. protocolo IB		
Ciclofosfamida/ IV	1000 mg/m ²	34,64
Mercaptopurina/ po	60 mg/m ²	36-63
Citarabina/ IV- SC	75 mg/m ²	38,41,45,48,,52,55,59-62
MTX/IV	De acuerdo a edad*	38,52
HR block 1		

Dexametasona/ VO-IV	20 mg/m ²	1-5
Vincristina/ IV	1.5 mg (máx. 2 mg)	1,6
Citarabina/ IV	2g/m ² /2	5
MTX/ IV	5000 mg/ m ²	1
Ácido fólico	15mg/m ² /dosis	42,48, 54 h después del inicio de alta dosis de metotrexato
Ciclofosfamida/ IV	200mg/m ² (q12h*5)	2-4
L-Asparaginasa/ IM	10000 UI/m ²	6
MTX/IT	De acuerdo a edad*	1
HR block 2		
Dexametasona/ VO-IV	20mg/m ²	1-5
Vindesina/ IV	3mg/m ²	1,6
Daunorubicina/ IV	30mg/m ²	5
MTX/ IV	5000 mg/ m ²	1
Ácido Fólico	15mg/m ² /dosis	42,48, 54 h después del inicio de alta dosis de metotrexato
Ifosfamida/IV	800mg/m ² (q12*5días)	2-4
L-Asparaginasa/ IM	10000 UI/m ²	6
MTX/ IT	De acuerdo a edad*	1
HR block 3		
Dexametasona/ IV-VO	20mg/m ²	1-5
Citarabina/ IV	2000 mg/ m ² (q 12 * 4 días)	1-2
Etopósido/ IV	100mg/m ² (q 12* 5 días)	3-5
L-Asparaginasa	10000 UI/m ²	6
MTX/IT	De acuerdo a edad*	5

Reinducción (protocolo II)		
Dexametasona/ VO-IV	10 mg/m ²	1-21 Con destete
Vincristina/ IV	1.5 mg (máx. 2mg)	8,15,22,29
Doxorrubicina/ IV	25 mg/m ²	8,15,22,29
L-Asparaginasa/IM	10000 UI/m ²	8,11,15,18
6-Tioguanina/VO	60 mg/m ²	36-49
Ciclofosfamida/ IV	1000/m ²	36
Citarabina/ IV-SC	75mg/m ²	38-41, 45-47
MTX/IT	De acuerdo a edad*	1
Irradiación craneal	De acuerdo a edad	
Reinducción (protocolo III)		
Dexametasona/ VO-IV	10mg/m ²	1-14 con destete
Vincristina/ IV	1.5 mg/m ² (máx. 2mg)	1,8
Doxorubicina/IV	30mg/m ²	1,8
L-Asparaginasa/IM	10 000 IU/m ²	1,4,8,11
6-Tioguanine/VO*	60mg/m ²	15-28
Ciclofosfamida/IV	500mg/m ²	15
Citarabina/IV-SC	75mg/m ²	17-20, 24.27
MTX/IT	De acuerdo a edad*	17, 24
Irradiación craneal	De acuerdo a edad	
Mantenimiento intermedio		
6-Mercaptopurino/VO	50mg/m ²	Diario
MTX/VO	20mg/m ²	Semanal
Mantenimiento		
6-Mercaptopurina/VO	50mg/m ²	Diario
MTX/VO	20mg/m ²	Semanal

**Ajuste de dosis por edad de MTX intratecal. Edad 1-2 años (8 mg); 2-3 años (10 mg); Mayor a 3 años (12 mg). (CONTER, 2014)

PLAN DE MONITOREO FARMACOTERAPÉUTICO PARA EL ESQUEMA "AIEOP BFM 2000" COMO TRATAMIENTO DE LLA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

El plan de monitoreo está diseñado para llevarse a cabo en tres etapas claves dentro del tratamiento oncológico las cuales se mencionan en el diagrama No.2



MONITOREO PREVIO A LA MINISTRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

- Validación de la prescripción
- Control de calidad durante la recepción de la quimioterapia
- Doble Verificación previa la ministración



MONITOREO DURANTE LA MINISTRACIÓN

- Cuidados durante la ministración de la quimioterapia
- Monitoreo de signos vitales y estado cognitivo
- Monitoreo de Reacciones Adversas a los Medicamentos durante la ministración.



MONITOREO POSTERIOR A LA MINISTRACIÓN

- Monitoreo de la toxicidad farmacológica posterior a la ministración de la quimioterapia.
- Monitoreo de la respuesta clínica y complicaciones posteriores a la ministración de la quimioterapia.
- Seguimiento farmacoterapéutico de la terapia concomitante posterior a la ministración de la quimioterapia
- Educación sanitaria dirigida a los padres para mejorar la adherencia al tratamiento.

Diagrama No. 2 Plan de monitoreo farmacoterapéutico para el esquema "AIEOP BFM LLA 2000" como tratamiento de LLA en pacientes pediátrico

	6	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
		Prednisona	60 mg/m ²	VO										
INDUCCIÓN PROTOCOLO I A	8	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	8	Vincristina	1.5 (máx 2mg)	IV										
	8	Daunorubicina	30mg/m ²	IV										
	9	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	10	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	11	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	12	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	12	L-Asparaginasa	5000 UI/m ²	IM										
	13	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	14	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	15	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	15	Vincristina	1.5 (máx 2mg)	IV										
	15	Daunorubicina	30mg/m ²	IV										
	15	L-Asparaginasa	6000 UI/m ²	IM										
	15	Metotrexato	12 mg	IT										
	17	Prednisona	60 mg/m ²	VO										
	18	Prednisona	60 mg/m ²	VO										

CONSOLIDACIÓN: PROTOCOLO 1 B

36	Ciclofosfamida	1000 mg/m2	IV											
37	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
38	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
38	Citarabina	75 mg/m2	IV/ SC											
38	Metotrexato	12 mg	IT											
39	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
39	Citarabina	75 mg/m2	IV/ SC											
40	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
40	Citarabina	75 mg/m2	IV/ SC											
41	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
41	Citarabina	75 mg/m2	IV/ SC											
42	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
43	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
44	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
45	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
45	Citarabina	75 mg/m2	IV/ SC											
46	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
46	Citarabina	75 mg/m2	IV/ SC											
47	Mercaptopurina	60 mg/m2	PO											
47	Citarabina	75 mg/m2	IV/ SC											

	48	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	48	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										
	49	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	50	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	51	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	52	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	52	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										
	52	Metotrexato	12 mg	IT										
	53	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	53	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										
	54	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	54	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										
	55	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	55	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										
	58	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	59	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	59	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										
	60	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	60	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										
	61	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	61	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										

	62	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	62	Citarabina	75 mg/m ²	IV/ SC										
	63	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
	63	Ciclofosfamida	1000 mg/m ²	IV										
	64	Mercaptopurina	60 mg/m ²	PO										
HR block 1	1	Dexametasona	20 mg/m ²	VO										
	1	Vincristina	1.5 (máx 2mg)	IV										
	1	Metotrexato	5g/ m ²	IV										
	2	Dexametasona	20 mg/m ²	VO										
	2	Ciclofosfamida	200 mg/m ² (q/12 h)	IV										
	3	Dexametasona	20 mg/m ²	VO										
	3	Ciclofosfamida	200 mg/m ² (q/12 h)	IV										
	4	Dexametasona	20 mg/m ²	VO										
	4	Ciclofosfamida	200 mg/m ² (q/12 h)	IV										
	5	Dexametasona	20 mg/m ²	VO										
	5	Citarabina	2g/m ² x2	IV										

	6	Vincristina	1.5 (máx. 2mg)	IV										
	6	L-Asparaginasa	10 000 IU/m2	IV										
	1	Ácido folínico 42,48,54 hrs después de dosis alta de MTX	15 mg/m2/dosi s	IV										
HR Block 2	1	Dexametasona	20mg/m2	IV										
	1	Vindesina	3mg/m2	IV										
	1	Metotrexato	5g/m2	IT										
	2	Dexametasona	20mg/m2	IV										
	2	Ifosfamida	800mg/m2 (q/12h)	IV										
	3	Dexametasona	20mg/m2	IV										
	3	Ifosfamida	800mg/m2 (q/12h)	IV										
	4	Dexametasona	20mg/m2	IV										
	4	Ifosfamida	800mg/m2 (q/12h)	IV										
	5	Dexametasona	20mg/m2	IV										
	5	Daunorubicina	30mg/m2	IV										

	5	Dexametasona	20 mg/2	VO-IV										
	5	Citarabina	2000 mg (q/12h)	IV										
	5	Etopósido	1000 mg (q/12h)	IV										
	6	L-Asparaginasa	10 000 IU/m2	IV										
Reinducción (protocolo II)	1	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	1	Metotrexato	12 mg	IT										
	2	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	3	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	4	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	5	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	6	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	7	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	8	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	8	Vincristina	1.5 (máx. 2mg)	IV										
	8	Doxorrubicina	25 mg/m2	IV										
	9	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	10	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	11	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
11	Doxorrubicina	25 mg/m2	IV											

	12	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	13	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	14	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	15	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	15	Vincristina	1.5 (máx. 2mg)	IV										
	15	Doxorrubicina	25 mg/m2	IV										
	16	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	17	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	18	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	18	Doxorrubicina	25 mg/m2	IV										
	19	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	20	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	21	Dexametasona	10 mg/m2	IV/VO										
	22	Vincristina	1.5 (máx. 2mg)	IV										
	29	Vincristina	1.5 (máx. 2mg)	IV										
	36	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	36	Ciclofosfamida	1000 mg	IV										
	37	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	38	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										

	38	Citarabina	75 mg/m2	IV										
	39	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	39	Citarabina	75 mg/m2	IV										
	40	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	40	Citarabina	75 mg/m2	IV										
	41	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	41	Citarabina	75 mg/m2	IV										
	42	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	43	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	44	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	45	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	45	Metatrexato	12 mg	IT										
	45	Citarabina	75 mg/m2	IV										
	46	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	46	Citarabina	75 mg/m2	IV										
	47	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	47	Citarabina	75 mg/m2	IV										
	48	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	49	6-Tioguanina	60 mg/m2	VO										
	1	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
	1	Doxorubicina	30 mg/m2	IV										

REINDUCCIÓN PROTOCOLO III

1	Vincristina	1.5 (máx 2mg)	IV										
1	L-Asparaginasa	10 000 IU/m2	IM										
2	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
3	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
4	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
5	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
6	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
7	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
8	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
8	Vincristina	1.5 (máx. 2mg)	IV										
8	Doxorubicina	30 mg/m2	IV										
8	L-Asparaginasa	10 000 IU/m2	IM										
9	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
10	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
11	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
11	L-Asparaginasa	10 000 IU/m2	IM										
12	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										
13	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV										

	14	Dexametasona	10 mg/m2	VO/IV									
	15	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	15	Ciclofosfamida	500mg/m2	IV									
	16	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	17	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	17	Citarabina	75 mg/m2	IV									
	17	Metotrexato	12 mg	IT									
	18	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	18	Citarabina	75 mg/m2	IV									
	19	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	19	Citarabina	75 mg/m2	IV									
	20	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	20	Citarabina	75 mg/m2	IV									
	21	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	22	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	23	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	24	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	24	Citarabina	75 mg/m2	IV									
	24	Metotrexato	12 mg	IT									
	25	Tioguanina	60 mg/m2	VO									
	25	Citarabina	75 mg/m2	IV									

	26	Tioguanina	60 mg/m ²	VO										
	26	Citarabina	75 mg/m ²	IV										
	27	Tioguanina	60 mg/m ²	VO										
	27	Citarabina	75 mg/m ²	IV										
	28	Tioguanina	60 mg/m ²	VO										
Mantenimiento interno	Diario	Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO										
	Semanal	Metotrexato	20 mg/m ²	VO										
Mantenimiento interno	Diario	Mercaptopurina	50 mg/m ²	VO										
	Semanal	Metotrexato	20 mg/m ²	VO										

Como anteriormente mencionamos previo a la ministración de la quimioterapia los fármacos debemos de evaluar los parámetros clínicos del paciente verificando que este se encuentre en condiciones óptimas para recibir la medicación. Las pruebas de función renal y hepática nos ayudarán a determinar si la dosis debe ser ajustada conforme a la depuración de creatinina y la escala de Child pugh respectivamente. En la tabla No. 10 se describen las consideraciones a tomar en cuenta para el ajuste de las dosis de los medicamentos antineoplásicos que componen al esquema AIEOP.

Tabla. 10 Ajuste de las dosis de los medicamentos antineoplásicos que componen al esquema AIEOP BMF 2000.	
Medicamento	Ajuste de Dosis
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Si la depuración de creatinina > 50 mL/min la dosis correspondiente es del 100 %. ❑ Si la depuración de creatinina es de 10- 50 mL/min la dosis correspondiente es del 100%, ❑ Si la depuración de creatinina es menor a 10 mL/min la dosis correspondientes es del 75%,
Citarabina	<p>Para dosis altas de Citarabina el ajuste correspondiente es:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❑ Si la depuración de creatinina de 46-60 mL/ min la dosis correspondientes es del 60 %. ❑ Si la depuración de creatinina de 31 mL/min-45 mL/min la dosis correspondiente es del 50 %. ❑ Si la depuración de creatinina es menor a 30 mL/ min no se recomienda su uso. ❑ Si existe elevación de las transaminasas o bilirrubina >2 mg/dL, se recomienda administrar el 50% de la dosis.
Daunorubicina	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Si la creatinina es mayor a 3mg/dL se recomienda reducir la dosis al 50%.

	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Si la bilirrubina se encuentra entre 1,2 y 3 mg/dL se recomienda reducir la dosis en un 25 %. ❑ Si la bilirrubina se encuentra entre 3mg/dL se recomienda reducir la dosis en un 55%.
Dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> ❑ No requiere ajuste renal
Doxorubicina	<ul style="list-style-type: none"> ❑ En insuficiencia renal: no necesario ajuste de dosis. ❑ En insuficiencia grave (child pugh C) su uso está contraindicado. ❑ Si la bilirrubina sérica es de 3.5-5mg/dL se recomienda reducir la dosis en un 75 %. ❑ Si la bilirrubina sérica es de 1.2-3.5 mg/dL se recomienda reducir la dosis en un 50%.
Etopósido	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Si la depuración de creatinina es > 50 mL/min la dosis recomendada es de 100%. ❑ Si la depuración de creatinina es de 10-50 mL/min la dosis recomendada es de 75%. ❑ Si la depuración de creatinina es menor a 10 mL/min la dosis recomendada es de 50%. ❑ Si la bilirrubina sérica es de 1.5- 3 mg/ dL la dosis recomendada es de 50%. ❑ Insuficiencia hepática (AST 60- 80 Unidades) la dosis recomendada es de 50 %. ❑ Insuficiencia hepática (AST mayor a 80 Unidades) su uso está contraindicado.
Ifosfamida	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Si la depuración de creatinina > 50 mL/min la dosis recomendada es de 100% ❑ Si la depuración de creatinina es de 10- 50 mL/min la dosis recomendada es de 50% ❑ Si la depuración de creatinina es menor a 10 mL/min la dosis recomendada es de 25%.

<p>Mercaptopurina</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❑ No hay recomendaciones específicas en la ficha técnica *la ficha técnica de la FDA recomienda comenzar con dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática para evitar la acumulación sin embargo no establece esquemas posológicos específicos.
<p>Metotrexato</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Si la depuración de creatinina > 50 mL/min la dosis recomendada es de 100%. ❑ Si la depuración de creatinina es de 10- 50 mL/min la dosis recomendada es de 50 %. ❑ Si la depuración de creatinina es menor a 10 mL/min no se recomienda su ministración.
<p>Vincristina</p>	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Si la bilirrubina sérica directa es superior a 3 mg/100 mL) la dosis recomendada es de 50%.

UPTODATE (pediatric drug information).

Otro aspecto que debemos tomar en cuenta como parte del monitoreo previo a la ministración de la quimioterapia es la evaluación de algunos parámetros clínicos como son el recuento de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, etc ya que en el caso de los medicamentos oncológicos la deficiencia de alguna de estas líneas celulares puede condicionar la seguridad de la medicación. El farmacéutico debe visualizar los resultados de la biometría hemática previo a la ministración para detectar y notificar cualquier cifra de alerta.

En la tabla No.11 se mencionan algunas condiciones a tomar en cuenta previa la ministración.

Tabla. 11 Cifras de alerta previo a la ministración de los medicamentos que componen al esquema AIEOP	
Medicamento	Cifras de alerta previo a la ministración
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> - Si leucocitos < 1500/mm³ no administrar. - En caso de leucocitos entre 1500/mm³ y 3000/mm³ administrar la mitad de la dosis correspondiente.
Citarabina	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de depresión medular con recuento de leucocitos por debajo de 1.000/mm³ o el plaquetario por debajo de 50.000/mm³ se debe suspender la medicación. Se restablecerá la terapia cuando aparezcan signos claros de recuperación medular
Daunorubicina	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de depresión medular con un recuento de leucocitos por debajo de 3.000/mm³ y de plaquetas menor a 120.000/mm³ su uso está contraindicado. - DOSIS ACUMULADA El límite de dosis acumulada es 550 mg/m² hasta 850 mg/m²
Doxorubicina	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de depresión medular con un recuento de leucocitos por debajo de 3.000/mm³ y de plaquetas menor a 120.000/mm³ su uso está contraindicado. - DOSIS ACUMULADA

	<p>El límite de la dosis acumulada total de 450-550 mg/m² (a partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente)</p>
<p>Etopósido</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de recuento de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm³ y/o plaquetas inferior a los 100.000 células/mm³ no se recomienda su uso. - Deben ajustarse las dosis subsiguientes si el recuento de neutrófilos es inferior a 500 células/ mm³ durante más de 5 días o está asociado con fiebre o infección, o si el recuento de plaquetas es menor a 25.000 células/ mm³.
<p>Ifosfamida</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de depresión medular con un recuento de leucocitos por debajo de 4.000/mm³ y de plaquetas menor a 100.000/mm³ su uso está contraindicado. - No administrar ante hematuria microscópica
<p>Metotrexato</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de pancitopenia con leucocitos menores a 1.500/ mm³, neutrófilos menores a 200/ mm³ y plaquetas menores a 75.000/mm³ su uso está contraindicado. La ministración del fármaco se debe retrasar hasta la recuperación de médula ósea.
<p>Vincristina</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No administrar ante trombocitopenia, leucopenia y neutropenia severa.

UPTODATE (pediatric drug information).

Posterior a la validación de las dosis de los medicamentos oncológicos y los ajustes correspondientes para el estado fisiopatológico del paciente, habrá que revisar las estabilidades y las vías correctas de ministración. En la tabla No.12 se mencionan algunas propiedades farmacológicas de los medicamentos que conforman al esquema antineoplásico “AIEOP BFM 2000” que los farmacéuticos clínicos debemos contemplar durante el análisis de la prescripción.

Tabla No.12 Propiedades farmacológicas de los medicamentos que conforman al esquema antineoplásico AIEOP BFM 2000

Medicamento	Vía de ministración					Concentración	Estabilidad	Protección de la luz	Contraindicaciones
	Via oral	Vía intravenosa		Via intramuscular	Vía Intratecal				
		Directa	Perfusión						
Ácido folínico	Las dosis mayores a 25 mg no deben ministrarse por vía oral	Dosis altas deben inyectarse lentamente	Infundir en 1 hra (velocidad máxima 160mg/min)	NO	NO	Concentración 0.1 mg/mL	Estable en SSF Y Dx. 5 %. Debe permanecer a temperatura estable hasta 24 hrs a temperatura ambiente	SI	No se debe administrar en pacientes con anemia por deficiencia de vitamina B12.

Ciclofosfamida	SI	Administración lenta en 3 min	Infusión para 1 hora	SI	NO	Concentración mínima de 2mg/mL	Estable en SSF, Dx 5 % Ringer Lactato Preparación diluida estable hasta 24 hrs a temperatura ambiente	SI	Embarazo. Riesgo D Lactancia. Contraindicado
Citarabina	NO	Administración lenta en 3 min	Infusión para 30 min- 1 hora	SI	SI	Concentración 0.5 mg/mL- 5mg/mL	Estable en SSF, Dx 5 % y Ringer lactato. Preparación diluida estable 24 hrs**	NO	Hipersensibilizada a la Citarabina Embarazo- Produce teratogenicidad Lactancia- Contraindicado

Daunorubicina	NO	Administración lenta en 3 min	Infusión de 15-45 min	NO	NO	Concentración mínima de 0.02 mg/mL	Estable en SSF, Dx 5 % Ringer Lactato Preparación diluida estable hasta 24 hrs a temperatura ambiente	SI	Hipersensibilizada a Daunorubicina, a otras antraciclinas. I.R. Grave I.H. Grave, Dosis acumulativa mayor a 300 mg/m ² (En niños) IAM Reciente
Dexametasona	SI	Administración lenta en 1 min	Infusión de 30-60 min	SI	SI	Concentración 0.5 mg/ mL	Estable en SSF y Dx 5 %	SI	Infecciones sistémicas
Doxorubicina	NO	Administración 2- 3 min	Infusión de 15-30 min	NO	NO	250 ml D <90mg 500 mL D<90 mg	Estable en SSF, Dx 5 % Ringer Lactato Preparación diluida estable 24 hrs a temperatura ambiente	SI	Hipersensibilizada a Doxorubicina, Cardiopatía grave. Contraindicado en lactancia y en embarazo

Etopósido	SI	NO	Infusión 30 min- 60 min	NO	SI	Concentración máxima 0.4 mg/ml (Mayor riesgo de precipitación)	Solución SSF y Dx 5 % a temperatura ambiente 24 hrs NO REFRIGERAR	SI	Hipersensibilida d a etopósido, insuf. Renal grave, insuf. Hepática grave Contraindicado en lactancia y embarazo
Ifosfamida	NO	NO	Infusión de 30 min- 2 hrs	NO	NO	Concentración de 0.6 mg- 20 mg/ ml	Estable en SSF, Dx 5 % y Ringer lactato. Preparación diluida estable 24 hrs**	SI	Contraindicado en Embarazo y Lactancia
Mercaptopurina	SI (Administración por la noche, en ayuno 1 hora antes o 3 hrs después de los alimentos)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Hipersensibilida d de Mercaptopurina

Metotrexato	N/A	SI	Administrar lentamente	Infusión no menor a 4 hrs	SI	Concentración de 1- 20 mg/mL	Estable en Dx 5 % y SSF. Estable durante 24 hrs a temp. Ambiente **	SI	Contraindicado en Embarazo y Lactancia. En insuficiencia renal grave
Prednisona	SI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Diabetes grave, Osteoporosis, Hipertensión descontrolada infecciones sistémicas

Vincristina	NO	SI	En un tiempo no mayor a 30 min.	NO	NO (MINISTRACIÓN POR ESTA VIA LETAL)	Concentración 0.2 mg/mL	Estable 24 hrs a temperatura ambiente	SI	Hipersensibilidad con Vincristina, trastornos neuromusculares, Insuf. Hepática, estreñimiento e impedimento iliaco,
-------------	----	----	---------------------------------	----	---	----------------------------	---	----	--

(TRISSEL, 1998)

** La estabilidad del medicamento en solución se extiende hasta 7 días, sin embargo se recomienda su uso en un tiempo no mayor a 24 hrs por motivos de estabilidad microbiológica.

- **Control de calidad durante la recepción de la quimioterapia**

Como parte del monitoreo previo a la ministración de quimioterapia debemos realizar una revisión durante la recepción de la quimioterapia para detectar errores de la preparación antes de que estos lleguen al paciente. En el siguiente apartado mostramos un listado de algunos puntos a contemplar durante el doble check en la recepción de la quimioterapia (formato No. 4).

Formato No. 4 Verificación de datos de la quimioterapia durante su recepción		
<i>Verificación de datos</i>	<i>Correcto</i>	<i>Incorrecto</i>
Nombre del paciente		
Fecha de Nacimiento		
Nombre del medicamento		
Dosis		
Vía de ministración		
Medio de dilución		
Volumen de dilución		
Concentración		
Condiciones generales		
Condiciones de almacenaje		
Observaciones		

Ante la detección de algún error debemos notificarlo para dar seguimiento y corregirlo de manera oportuna llevando a cabo una nueva requisición si fuese necesario.



MONITOREO DURANTE DE LA MINISTRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

☐ Cuidados durante la ministración

Durante la ministración de los medicamentos que componen al esquema de quimioterapia se deben llevar a cabo varios cuidados para evitar la toxicidad farmacológica. En la tabla No. 13 se mencionan algunas recomendaciones durante la ministración para disminuir el riesgo de toxicidad

Medicamento	Cuidados durante la ministración
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none">- Se recomienda hidratación con Solución salina fisiológica (SSF) o dextrosa al 5% 1000 cc en 3 horas.- Ante dosis altas debe ser acompañado con MESNA para evitar cistitis hemorrágica (el MESNA puede ser mezclado con la Ciclofosfamida ya que son compatibles).
Citarabina	<ul style="list-style-type: none">- Se recomienda la hidratación previa, alcalinización de orina y ministración profiláctica previa de Alopurinol ante alto riesgo de hiperuricemia por síndrome de lisis tumoral (que más adelante se explicará).
Daunorubicina	<ul style="list-style-type: none">- Se recomienda la hidratación previa, alcalinización de orina y ministración profiláctica previa de Alopurinol ante alto riesgo de hiperuricemia por síndrome de lisis tumoral.
Doxorubicina	<ul style="list-style-type: none">- Se recomienda la hidratación previa, alcalinización de orina y ministración profiláctica previa de Alopurinol ante alto riesgo de hiperuricemia por síndrome de lisis tumoral.

Etopósido	- Se recomienda una hidratación previa a la ministración de 300 mL de SSF.
Ifosfamida	<ul style="list-style-type: none"> - Alcalinizar al paciente con Dx al 5% 1000 mL y tres ampulas de Bicarbonato de sodio 17.7 % para un espacio de 4 hrs - La ministración no debe ser en un tiempo menor a 4 hrs. - Se debe aplicar en conjunto con 3 dosis de Mesna que al sumarlas correspondan al 75 % de la dosis de Ifosfamida como profiláxis de “cistitis hemorrágica” (el MESNA puede ser mezclado con la Ifosfamida ya que son compatibles).
Metotrexato	- Las dosis altas pueden producir la precipitación de metotrexato o sus metabolitos en los túbulos renales. Como medida preventiva, se recomienda una elevada hidratación y alcalinización de la orina a pH 6,5-7,0 mediante la administración oral o intravenosa de bicarbonato de sodio.
Vincristina	- Se recomienda hidratación previa a la ministración.

MICROMEDEX HEALTHCARE

Debemos de recordar que ante una extravasación se debe detener inmediatamente la infusión, retirar el equipo de infusión (NO la vía) administrar 3 mL de SSF y aplicar localmente pomada de hidrocortisona al 1% sobre la zona afectada cada 12 hrs y/o 100mg de Hidrocortisona intravenosa, para posteriormente retirar el catéter y limpiar la zona con povidona yodada al 10%. Toda esta información nos puede ser de utilidad a los farmacéuticos al momento de otorgar educación sanitaria al equipo de enfermería quien es responsable de la ministración.

☐ Monitoreo de signos vitales y estado cognitivo

Uno de los profesionales de la salud con los que el farmacéutico clínico tiene mayor interacción es el enfermero. Es con él con quien debe de existir una comunicación más amplia ya que es él quien conoce a la perfección a los pacientes pues permanece un mayor tiempo a su lado y es él quien nos puede otorgar información fidedigna de su estado clínico. Es así que esta parte del proceso de monitoreo es llevado a cabo por al equipo de enfermería quienes evalúan la situación clínica del paciente durante la ministración y quienes nos pueden ayudar a detectar oportunamente los efectos adversos de esta. A nosotros como farmacéuticos nos compete alertar al equipo de enfermería sobre los antecedentes alérgicos y el número de ciclo que se está ministrando, instruyendo al equipo de enfermería sobre el grado de susceptibilidad para la manifestación de RAMS que el paciente pudiera presentar.

☐ Monitoreo de Reacciones Adversas a los Medicamentos durante la ministración.

Debemos recordar que la mayoría de las RAMS por medicamentos oncológicos son debidas a la velocidad de infusión y el orden de la ministración por ello debemos enfatizar la importancia de la educación sanitaria que como farmacéuticos podemos otorgar al equipo de enfermería.

En la tabla No.14 se describen algunas de las RAMS con mayor incidencia tras la ministración de los medicamentos que componen al esquema antineoplásico AIEOP 2000.

Tabla No. 14 Reacciones Adversas Medicamentosas con mayor incidencia de los medicamentos que componen al esquema AIEOP 2000 para el tratamiento de LLA en pacientes pediátricos	
Nombre del medicamento	Reacciones Adversas con mayor grado de incidencia
PREDNISONA	Síndrome de Cushing, obesidad, retraso de crecimiento, hiperglucemia, acné, estrías, atrofia, debilidad muscular, osteoporosis, glaucoma, cataratas, depresión, euforia,

	aumento de apetito, convulsiones, vértigo, úlceras, hemorragias gastrointestinales.
VINCRISTINA	Alopecia parcial reversible, necrosis tisular, flebitis, estreñimiento, calambres abdominales, náuseas, vómitos, neuropatía periférica, neurotoxicidad, hiperuricemia, daño tisular.
DAUNORRUBICINA	Mielosupresión, alteraciones gastrointestinales, dolor, fatiga, neuropatía, arritmias, alopecia, insuficiencia Cardíaca Crónica.
L- ASPARAGINASA	Aumento de fosfatasa alcalina, pancreatitis, proteinuria, edema, exantema, urticaria, somnolencia, vómito, cefalea, malestar general, febrícula temporal.
ETOPÓSIDO	Náuseas, vómitos, anorexia, alopecia, anemia aplásica con leucopenia, trombocitopenia, alteraciones hepáticas, mucositis a dosis altas.
CITARABINA	Mielosupresión (infecciones y hemorragias), neurotoxicidad, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, úlceras bucales, erupción, alopecia, fiebre, síndrome de Citarabina (fiebre, mialgia, dolor óseo/articular), disfunción hepática y

	renal, pericarditis, anafilaxia, rabdomiólisis, neumonitis, Trombosis Venosa Profunda (TVP), edema pulmonar.
METOTREXATO	Alteraciones gastrointestinales, aumento de enzimas hepáticas, sepsis, encefalitis, neumonía intersticial aguda, derrame pleural, eritema multiforme, nefropatía grave, osteoporosis síndrome de Steven-Johnson.

Ante la sospecha de una reacción adversa el equipo de enfermería debe de avisar a farmacia clínica para que como parte de las acciones competentes al área de farmacovigilancia se evalúe la reacción. A continuación describiremos el proceso para la evaluación de una RAM de acuerdo a la *NOM 220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*.

Para la determinación de la causalidad existen muchos algoritmos, pero sin duda uno muy práctico es el “algoritmo de naranjo” el cual consta de 10 preguntas y se muestra en seguida (tabla No. 15).

Tabla No. 15 Algoritmo de naranjo			
ALGORITMO DE NARANJO	SI	NO	NO SABE
¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	1	0	0
¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	2	-1	0
¿Mejóro el paciente cuando se suspendió el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	1	0	0

¿Apareció de nuevo la reacción cuando se readministró el medicamento?	2	-1	0
¿Existen causas alternativas, distintas a la medicación que podrían haber causado la reacción?	-1	2	0
¿Apareció de nuevo la reacción al administrar un placebo?	-1	1	0
¿Se detectó el medicamento en sangre (o otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	1	0	0
¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando se la disminuyó?	1	0	0
¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	1	0	0
¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	1	0	0
Puntuación final			

Evaluación de la causalidad de acuerdo al puntaje

Definitiva	PUNTUACIÓN >9	Probable	PUNTUACIÓN 5-8
Posible	PUNTUACIÓN 1-4	Dudosa	PUNTUACIÓN <1

Posterior a la evaluación de la causalidad se debe evaluar la Gravedad de la RAM la cual de acuerdo a la *NOM 220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia* se determina al considerar las siguientes contenidas en la tabla No. 16.

Tabla No. 16 Clasificación de la gravedad de una RAM de acuerdo a la *NOM 220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*

Grave (Seria)	Moderada
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Causa la muerte del paciente ✓ Pone en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presenta la RAM ✓ Hace necesaria la hospitalización o prolongación de los días de estancia hospitalaria. ✓ Causan invalidez o incapacidad permanente o significativa ✓ Causan alteración o malformaciones en el recién nacido ✓ Son consideradas medicamente importantes 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Son aquellas que no cumplen con los criterios de gravedad especificados en las características de reacciones graves.

Para determinar la Severidad de la RAM debemos de tomar en cuenta la siguiente clasificación (tabla No. 17):

Tabla No. 17 Clasificación de la Severidad de una RAM de acuerdo a la *NOM 220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*

Rango de Severidad	Características de la RAM
Leve	Se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, no requiere ni prolonga la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
Moderada	Interfiere con las actividades habituales (puede provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
Severa	Interfiere con las actividades habituales (puede provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Para terminar de evaluar una RAM debemos de clasificarla de acuerdo al Grado de Información con el que contamos de la siguiente forma (tabla No. 18):

Tabla No.18 Clasificación del Grado de información de una RAM de acuerdo a la *NOM 220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*

Grado	Características
Grado 0	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Datos del consumidor o paciente ✓ Datos de manifestación de una RAM
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: <ul style="list-style-type: none"> a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI b) fecha de inicio del tratamiento c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: <ul style="list-style-type: none"> ✓ a) Denominación genérica ✓ b) Denominación distintiva ✓ c) Posología ✓ d) Vía de administración ✓ e) Motivo de prescripción ✓ f) Consecuencia del evento ✓ g) Datos importantes de la historia clínica para el caso ✓ h) Número de lote ✓ i) Nombre de laboratorio fabricante.
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento.



MONITOREO POSTERIOR A LA MINISTRACIÓN

- **Monitoreo de la toxicidad farmacológica posterior a la ministración de la quimioterapia.**

Uno de los medicamentos que componen al esquema antineoplásico con alto grado de toxicidad es el metotrexato. Recordemos que el MTX es un ácido débil que se elimina por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Cualquier alteración de la función renal se traduce en concentraciones plasmáticas por encima de valores umbrales durante más tiempo, aumentando la gravedad de los efectos adversos. La hidratación y la alcalinización urinaria previene la precipitación del MTX y de su metabolito 7-hidroxi-MTX en los túbulos renales, favoreciendo su eliminación renal esto previo y durante la ministración como anteriormente se mencionó sin embargo posterior a la ministración la toxicidad puede ir en incremento y para prevenirla en la práctica clínica se utiliza un antagonista del MTX denominado “ácido folínico” comúnmente conocido como “leucovorin”. Este fármaco antagoniza la acción citotóxica del MTX a varios niveles:

- a) por inhibición competitiva con el MTX por la entrada dentro de la célula
- b) por disminución de la poliglutamación del MTX por competición por la enzima folilpoliglutamato sintetasa
- c) por competición directa por la dihidrofolato reductasa, desplazando al MTX de su sitio de unión (WALL AM, 2000).

Es importante mencionar que una ministración de ácido folínico como rescate antes de lo previsto puede producir una disminución en el efecto terapéutico del MTX y a destiempo una toxicidad irreversible. Por este motivo los rescates deben realizarse a las 24 hrs de la ministración y deben ser calculadas de acuerdo a las concentraciones plasmáticas de MTX. En la tabla No. 19 se mencionan las dosis de Leucovorin de rescate correspondientes de acuerdo a la concentración plasmática posterior a 24 h, 48 y 68 h de la ministración.

Tabla. No. 19 Dosis de rescate de ácido folínico de acuerdo a concentración plasmática de MTX posterior a la ministración

Tiempo extracción	Concentración MTX(mmol/L)	Dosis Ácido fólico
24 h	5.1-10	30 mg/m ² /6h IV
	10.1-20	100 mg/m ² /6h IV
	20.1-30	250 mg/m ² /6h IV
	30.1-50	500 mg/m ² /6h IV
	>50	Valorar medidas especiales
48 h	1-5	30 mg/m ² /6h IV
	5.1-10	100 mg/m ² /6h IV
	10.1-20	250 mg/m ² /6h IV
	20.1-50	500 mg/m ² /6h IV
	>50	Valorar medidas especiales
68 h	0.2-0.5	15 mg/m ² /12h IV x 2 dosis
	0.6-1	15 mg/m ² /6h IV x 4 dosis
	1.1-2	30 mg/m ² /6h IV x 4 dosis
	2.1-5	50 mg/m ² /6h IV x 4 dosis
	5.1-10	100 mg/m ² /6h IV x 4 dosis
	>10	Valorar medidas especiales

(MONJANEL, 2002)

Para facilitar el seguimiento de los rescates con ácido folínico se anexa a la hoja de quimioterapia (formato No.3) el siguiente apartado:

Monitorización de MTX posterior a la ministración.			
Fecha y hora de inicio de ministración de MXT: _____			
Tiempo (hrs) post ministración	24	48	68
Concentración de MXT en plasma			
Dosis correspondiente de ácido folínico			

- **Monitoreo de la respuesta clínica y complicaciones posteriores a la ministración de la quimioterapia.**

Posterior a la ministración de la quimioterapia debemos monitorear la respuesta, esto mediante parámetros clínicos como recuento de leucocitos, cantidad de blastos etc. esto con la finalidad de evaluar la eficacia del tratamiento y detectar algunas complicaciones.

Una complicación muy grave que pueden presentar los pacientes con LLA posterior a la ministración de la quimioterapia es el síndrome de lisis tumoral (SLT, el cual es un desequilibrio del metabolismo que se caracteriza por la rápida liberación de potasio, fósforo y ácido nucleico intracelulares en la sangre tras la muerte de las células malignas, el cual es capaz de causar hipocalcemia, hiperuricemia e insuficiencia renal.

Este síndrome es considerado como una emergencia oncológica y al llevar a cabo el seguimiento farmacoterapéutico posterior a la ministración de la quimioterapia el farmacéutico debe monitorear algunos parámetros, entre ellos la función renal para dar seguimiento a la aparición de dicho estado clínico.

Hay varios puntos dentro del abordaje farmacológico de dicho síndrome que son importantes y que tenemos que tomar en cuenta.

- ❑ **Hidratación:** Los pacientes suelen presentar deshidratación por lo que la administración de líquidos IV debe iniciarse de forma inmediata. Tratamiento: 3L a 6 L de Solución Salina, Solución dextrosa 5% al día manteniendo una diuresis mayor a 1 mL/kg/h vigilando estrictamente el control de líquidos.
- ❑ **Alcalinización:** Por la liberación de subproductos como ácido úrico el pH sanguíneo desciende por lo que la alcalinización es fundamental. Tratamiento: 50 a 100 mEq/L de bicarbonato de sodio en soluciones de base son adecuadas para mantener un pH urinario entre 7-7.5.
- ❑ **Reducción de ácido úrico:** Para su tratamiento se debe dar una dosis de 200 a 400 mg/día divididos en una a tres dosis.

- ❑ Furosemida. Se debe evitar si el paciente se encuentra hipovolémico. Tratamiento: la dosis habitual es de 1mg/Kg/dosis según se requiera; Manitol 0.25 a 0.5g/kg/dosis según se requiera.
- ❑ Reducción de fosfatos: Hidróxido de aluminio en una dosis de 50mg/kg vía oral cada 8 hrs.
- ❑ Indicaciones para la diálisis solo cuando: potasio > 6 mEq/L, ácido úrico > 10 mg/dL, creatinina > 10 veces lo normal, uremia, fósforo > 10 mg/dL o aumentando con rapidez, hipocalcemia sintomática, hipertensión grave, no manejable (TAKETOMO, 2009)
- Seguimiento farmacoterapéutico de la terapia concomitante posterior a la ministración

Posterior a la ministración de quimioterapia los pacientes pediátricos comúnmente son tratados con medicamentos de soporte como antibióticos, protectores de la mucosa gástrica, analgésicos, promotores de la formación de colonias etc por lo los farmacéuticos clínicos deberán continuar el seguimiento farmacológico respectivo detectando Errores de Medicación notificándolos de manera efectiva y oportuna. En la tabla No. 18 se mencionan algunas interacciones farmacológicas con mayor incidencia de los medicamentos antineoplásicos que componen al esquema AIEOP 2000.

Tabla No. 18 Interacciones farmacológicas con mayor incidencia de los medicamentos que componen al esquema antineoplásico AIEOP 2000.		
Medicamento antineoplásico	Medicamentos con los que interacciona	Efecto que se ha observado
PREDNISONA	<ul style="list-style-type: none"> - Digitálicos - Relajantes musculares - Diuréticos - Anfotericina B - Antidiabéticos - Anticoagulante 	<ul style="list-style-type: none"> -Riesgo de hipocalemia -Prolongación de efecto -Riesgo de hipocalemia -Potenciación de hipocalemia -Reducción del efecto antidiabético -Reducción del efecto de los cumarínicos.

	-	
VINCRISTINA	<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulantes - Antiepilépticos - Quinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> - Potenciación de efecto anticoagulante - Disminución de niveles plasmáticos de antiepilépticos - Posible reducción de la absorción de Quinolonas y por tanto de su efecto cuando son ministradas por vía oral.
DAUNORUBICINA	<ul style="list-style-type: none"> - Sulfonamidas - Diuréticos - Antiagregantes plaquetarios 	<ul style="list-style-type: none"> - Potenciación de efectos adversos - Potenciación de efectos adversos - Riesgo de hemorragias
CITARABINA	<ul style="list-style-type: none"> - Carbamacepina - Quinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de efecto de la Carbamacepina - Disminución del efecto de las Quinolonas
ETOPÓSIDO	<ul style="list-style-type: none"> - Antiepilépticos - Ciclosporina - Warfarina - Mitomicina 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de los efectos de Etopósido - Incremento de niveles de Etopósido - Potenciación de efecto anticoagulante - Potenciación de la toxicidad a nivel pulmonar,
METOTREXATO	<ul style="list-style-type: none"> - Salicilatos - Sulfonamidas - Fenitoína - Tetraciclinas - Penicilinas 	<ul style="list-style-type: none"> - Desplazan al MTX de su unión a proteínas

	<ul style="list-style-type: none"> - Probenecid - AINES - Fenitoína - Teofilina. 	<p>provocando un aumento de su toxicidad.</p>
--	--	---

MICROMEDEX HEALTHCARE

- Educación sanitaria dirigida a los padres para mejorar la adherencia al tratamiento.

Como anteriormente mencionamos existe una gran evidencia del aumento del apego al tratamiento gracias a la educación sanitaria brindada a los tutores. El farmacéutico como educador debe ser capaz de crear un estrecho vínculo de comunicación captando las dudas que los padres llegasen a tener sobre el tratamiento creando una atmósfera de confianza dando respuesta a medida que sea necesaria y/o solicitada.

Algunos puntos importantes a compartir a los pacientes o en su defecto a los tutores/cuidadores se enlistan a continuación:

- ❑ Efectos secundarios de la quimioterapia
- ❑ Importancia de la adherencia al tratamiento y la temporalidad de los efectos colaterales de la quimioterapia.
- ❑ Información sobre la correcta administración de los medicamentos antieméticos
- ❑ Importancias sobre las buenas prácticas de higiene como el correcto lavado de manos
- ❑ Información sobre la ingesta adecuada de líquidos para evitar la deshidratación y los desequilibrios de electrolitos.
- ❑ Información sobre la importancia de una alimentación adecuada.

Son muy extensas las áreas de oportunidad en las que el farmacéutico clínico puede insertarse para impactar positivamente en el tratamiento farmacoterapéutico a través de los servicios que este otorga. Sin duda alguna el área oncológica sigue siendo un diamante en espera de ser pulido y es nuestra labor trabajar cada día con mucho amor y mucha pasión en pro del bienestar de los pacientes demostrando mediante resultados la importancia de la inclusión de nuestra profesión en el equipo de salud. En ocasiones no será sencillo puesto a que el ser humano tiende a la resistencia al cambio y teme a las cosas nuevas, pero en esos momentos debemos recordar una frase muy conocida de un filósofo llamado Nietzsche: “No es la fuerza sino la perseverancia de los altos sentimientos la que hace a los hombres superiores” seamos pues esos hombres superiores que perseveran y trabajan arduamente por convertirse en héroes anónimos para nuestros pacientes que velan por el cuidado de su tratamiento y que buscan como recompensa la recuperación de su salud.

6.0 CONCLUSIONES

- ✓ Se llevó a cabo el diseño de un plan de monitoreo farmacoterapéutico dirigido al esquema antineoplásico AIEOP 2000 mediante la búsqueda bibliográfica para su aplicación en la Atención Farmacéutica de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).
- Se llevó a cabo la descripción del proceso de Atención Farmacéutica mediante la pormenorización de los servicios farmacéuticos que lo conforman para su aplicación en pacientes pediátricos con LLA.
- Se llevó a cabo la descripción de los medicamentos que componen al esquema AIEOP 2000 mediante la búsqueda bibliográfica para facilitar su seguimiento durante la Atención Farmacéutica en pacientes con LLA

7.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APPELBAUM, F. R. (2014). Acute leukemia in adults. *Elsevier*: 98, 365-371
- ALBERRO (1997) El paciente oncohematológico y su tratamiento. *Módulos de actualización multidisciplinar*, p. 1-40.
- BALMER, C, (1998). Concepts in Oncology Therapeutics. *American Society of Health-System Pharmacists*, p. 15-32.
- BENNETT, J.M. (1998). «Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. *J. Clin. Pathol*, p. 567-584.
- BREASTCANCER (2014). Quimioterapia. Tratamiento de los efectos secundarios del cancer Recuperado de:
http://www.breastcancer.org/es/tratamiento/quimioterapia/efectos_secundarios
- CAMPANA, D. (2014). Childhood leukemia. *Clinical Oncology. Elsevier*. Cap 9,
- CAMPBELL, K. (2001) Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet oncol* , p. 597-607
- CAVENEE, W. (2004) .The genetic basis of cancer. *Sci*. p. 72-79
- COLVILLE, N. (1997) Growth factors in angiogenesis: current interest and therapeutic potential. *Molecular Med Today*. p. 14-23.
- CONTER, V, and Col.. (2014). Childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission: results after chemotherapy or transplant from the AIEOP ALL 2000 study. *Clinical trials and Observations 123*, 1470- 77
- COPLES, E. (2000) Intervenciones farmacéuticas (parte i) Metodología y Evaluación, Farmacia Hospitalaria.
- CROOKS, V (1991) The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol Med Sci*. p. 46:139
- DARBY, D. (1995). Human studies in radiation leukaemogenesis. *Lord BI*. p. 337-353.
- DEVITA, V. (2000) *Principios del tratamiento del cáncer: quimioterapia*. Madrid, España: Médica Panamericana.
- GARTNER, L (2008) *Texto Atlas de Histología*, México, Mc. Graw Hill – Interamericana.
- DRUGS BANK (2005) Identificación de medicamentos. *Prednisona*. Recuoerado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00635>
- DRUGS BANK (2005) Identificación de medicamentos. *Vincristina*. Recuoerado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00541>

- DRUGS BANK (2005) Identificación de medicamentos. *Doxorrubicina*. Recuoerado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00694>
- DRUGS BANK (2005) Identificación de medicamentos. *L- Asparaginasa*. Recuoerado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00023>
- DRUGS BANK (2005) Identificación de medicamentos. *Etopósido*. Recuoerado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00023>
- DRUGS BANK (2005) Identificación de medicamentos. *Citarabina*. Recuoerado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00987>
- DRUGS BANK (2005) Identificación de medicamentos. *Metotrexato* Recuoerado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00563>
- FAJARDO A, (2007) General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. *Med Inst Mex Seguro Soc*, p. 579-592
- FEUM (2010). Suplemento para establecimientos dedicados a la venta u suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. México
- GAYNON, P. (2010) Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002. a Children's Oncology Group Report. *Leukemia*, p. 285-297
- GODMAN Y GILMAN (2008) *Manual de Farmacología y Terapéutica*. Mc Graw Hill, p.1315
- GREAVES, M. (1996). *The new biology of leukemia*. Philadelphia, USA, *Saunders*, p. 34-45.
- GRÜNWARD H, (1996). Chemicals and leukemia. Philadelphia, USA, *Saunders*, p.179-194.
- GURNEY, J, (2000). Incidence of cancer in children in the United States. *British Journal of Cancer*, p. 2186- 2195.
- HANAHAN D. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation, p. 659-660
- HEPLER, C. (1999). Oportunidades y responsabilidades en Atención Farmacéutica. *Pharm Care*, p. 1:43
- JEHA, S. (2001) Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*, p. 4-8.
- JEMAL (2008) Cancer statistics, *Cancer Journal Clinic*.p .71.
- KEARNS, J. (2003) Developmental pharmacology-Drug disposition, Action, and Therapy in infant and children. *Journal Med*. p. 1157-1167.

- KELLY, K. (1997). Oncologic Emergencies. *Pediatr Clin*. p. 809–830.
- LIU, W. (2008). Enhancing the cytotoxic activity of novel targeted therapies—is there a role for a combinatorial approach?. *Curr Clin Pharmacol*, p. 108–17.
- LOPEZ F. (2010). Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del Estado de México. *gaceta mexicana de oncología*, p. 242–249
- LUND, B. (2011) Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. p. 551–559.
- MARGOLIN J. (2010) Acute lymphoblastic leukemia. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. p. 409–462
- O'BRIEN M, (2008). Acute leukemia in children. Conn's Current Therapy. Philadelphia, USA, *Saunders*, p.202–225.
- OMS (1995). Informe de Tokio sobre el papel del farmacéutico en el sistema atención de salud. *Ars Pharm*, p. 292.
- OKEN, (1982). Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am Journal of Clinical Oncology*, p. 649–655
- PARKIN, D. (2005). Childhood cancer in developing countries: environmental factors. *Int J Pediatr Hematol Oncol*. p. 411–417.
- PETERS, J. (1994). *Processed meats and risk of childhood leukemia*. California, USA, JSTOR
- PÉREZ, M. (2011). Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*, p.2407–2411.
- PIZZO, A. (2002). *Principles and practice of Pediatric Oncology*. USA: Wolters Kluwer Health
- POLLOCK, B. (2000). Racial differences in the survival of childhood B–precursor acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*. P. 813–823
- PUI, CH. (1996). Leucemias infantiles. *Oncología Clínica*. p. 561–586.
- PUI, CH. (2011) Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *Journal of Clinical Oncology*, p. 551–565.
- RAVEN (2014). *Biology*, Nueva York. USA: McGraw–Hill.
- REECE, J. (2011). The cell cycle, *Campbell biology*, p. 247.

- REAMAN, G. (2000). Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, p. 445-455
- RENDON M. (2012) Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas, *Med Hosp Infant Mex*, p. 153-163
- ROBERTS, P. (2007). Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*, p.26, 3292.
- ROSENBERG, S. (2000) *Principios de tratamiento del cáncer: cirugía oncológica*. Madrid. España, Médica Panamericana.
- SANTARPIA (2012). Targeting the mitogen-activated protein kinase RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy, *Expert Opin.*, p. 103-119.
- SCHOTTENFELD, D. (1996). Cancer epidemiology and prevention. New York. USA Oxford Univ Press.
- SCHULTZ, K. (2009). Risk- and response-based classification of childhood B precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology. Group (POG) and Children's Cancer Group. *American Journal of Hematology*.
- SILVERMAN, L. (2000). Results of Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia*. p. 2247-2256.
- SMITH, M. (2010). Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal Clinic Oncology*, p. 18-24.
- SPANO, J. (2007) EGFR-targeting drugs in combination with cytotoxic agents: from bench to bedside, a contrasted reality. *Journal Clinic Oncology*. p. 1-5.
- STROLIN (2003) Drug Metabolism and Disposition in Children. *Fun Clin Pharmacol*. p.281-299.
- TIRADO (2007) Epidemiología de las neoplasias hematooncológicas. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*. P. 109-120.
- TAKETOMO, K. (2014). *Manual de Prescripción pediátrica*. Lexi-comp
- VAN-DUJIN, H. (1994), Risk factors for childhooh acute non-lymphocytic leukemia. An association with maternal alcohol consumption during pregnancy?. *Cancer Epidemiology Biomarkers*, p. 457-460.

- VROOMAN, L. (2009) Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr*. P. 1-8
- VOGELSTEIN, B. (2004). Cancer genes and the pathways they control (Genes del cáncer y las vías que controlan). *Nature Medicine*, p. 790.
- VOGELSTEIN, B. (2010). p53: the most frequently altered gene in human cancers (p53: el gen más frecuentemente alterado en los cánceres humanos). *Nature Education*, p. 643-649.
- YU, X. (2007). Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*: p. 687- 710.
- YOO JH, (2001). Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea, *Journal of Korean Medical Science*, p. 3-35.
- ZIPURSKY, A. (1994). Myelodisplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res*, p. 163-17