



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**“FARMACOVIGILANCIA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA EN UN
HOSPITAL PRIVADO DE LA CIUDAD DE MEXICO”**

T E S I S

Que para obtener el Título de

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P r e s e n t a

Valeria Yannelli Mejía

**Asesor: M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza
Coasesor: M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo**

Cuatitlán Izcalli, Edo. Mex.

2014



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.



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

U. N. A. M.

ASUNTO: **VOTO APROBATORIO**
SUPERIORES CUAUTITLÁN

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**
Farmacovigilancia en oncología pediátrica en un Hospital privado de la Ciudad de México

Que presenta la pasante: **Valeria Yannelli Mejía**
Con número de cuenta: **40701172-8** para obtener el Título de: **Química Farmacéutica Bióloga**

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Mayo de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. C. María Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	QFB. Gabriela Escalante Reynoso	
SECRETARIO	M.C. Cecilia Hernández Barba	
1er SUPLENTE	M.C. Jazmin Flores Monroy	
2do SUPLENTE	M. C. Maritere Domínguez Rojas	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

AGRADECIMIENTOS

Primeramente quiero agradecerte a ti **Dios** por permitirme llegar hasta donde he llegado, por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser siempre mi fortaleza en mis momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo FELICIDAD, por estar conmigo siempre, por llenar mi vida de bendiciones.

Agradezco a mis padres, **Andrés y Elvia** por su apoyo en todo momento, por ser incondicionales, por creer en mí, por los valores que me han inculcado, por todos los sacrificios que hicieron a lo largo de este camino para siempre brindarme lo mejor, por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida, por ser mi ejemplo de vida, por sus consejos y motivación, por sus regaños cuando fue necesario, por ser todo para mí y siempre estar cuando más los necesite y sobre todo por todo ese GRAN AMOR, PACIENCIA Y COMPRESIÓN.

Papi, gracias por tu apoyo incondicional, por los sacrificios que haces para que siempre estemos mejor, por darme la oportunidad de realizarme en mis estudios y en mi vida, por siempre estar para mí cuando más lo necesito, por ser mi ejemplo a seguir, por todo tu amor y comprensión, por todo tu tiempo para mí, por todos los momentos de felicidad a tu lado, por tus consejos, por motivarme, por tu infinito apoyo, te quiero mucho.

Mami, tu eres la persona que siempre me ha levantado los ánimos tanto en los momentos difíciles de mi vida estudiantil como personal, eres la persona que incondicionalmente siempre estuvo y esta para mí. Gracias por tu paciencia y esas palabras sabias que siempre tienes para mis enojos, mis tristezas y mis momentos difíciles, por ser mi mejor amiga y ayudarme a cumplir mis sueños y metas, por no dejarme caer y por siempre apoyarme en todo, por ayudarme siempre y por todos los momentos felices y logros a tu lado, te quiero mucho.

A **Valentina**, mi hija, mi gran bendición, mi angelito, mi más preciado tesoro. Creo que no hay palabras para expresarte todo lo que siento por ti y lo que significas para mí. Porque tú eres la más grande motivación en mi vida y para concluir este proceso, porque eres siempre mi inspiración, porque eres mi fuerza y mi templanza, porque tenerte a mi lado es lo mejor que me ha pasado. Gracias por llegar a mi vida y llenarla de dicha y felicidad. Adoro estar contigo y cada momento a tu lado es invaluable e inolvidable, cada sonrisa tuya es mi recompensa, todo mi esfuerzo es para ti, Te amo Vale.

A mi hermana **Andrea** porque eres una parte muy importante de mi vida, por llenarme de amor y alegrías, por todas las aventuras juntas, por tus detalles, por escucharme siempre cuando lo necesite, por tus regaños cuando hicieron falta, por tus abrazos y tus palabras de aliento al llegar a casa, por ser parte importante

de este largo camino, por tu ayuda, por tus consejos y sobre todo por tu paciencia y tolerancia. Gracias por tu incondicional apoyo ya que a pesar de estar viviendo lejos de casa de nuestros papás tú fuiste un pilar muy importante para mí. Me siento orgullosa de ti y te admiro como mujer, como profesionalista y como madre, te quiero hermanita.

A **Camila** mi sobrina consentida, un angelito más en mi vida a la que quiero como mi propia hija. Llenas mi vida de alegría y dicha con cada sonrisa, con cada beso con cada abrazo. Te quiero mi Luchi.

A **José Luis**, mi esposo, por tu gran amor y tu infinita paciencia, por brindarme tu apoyo y tu confianza en todo momento, por compartir nuevos e inolvidables momentos juntos, por tu nobleza, por tus sacrificios para siempre estar mejor. Gracias por tus consejos, por no dejarme caer, por entenderme siempre. Sé que algunas ocasiones hemos enfrentado momentos difíciles pero sin duda, a tu lado y apoyándonos todo ha resultado mejor. Gracias por ser mi amigo incondicional y mi compañero inseparable, por siempre tener sabiduría, calma y un consejo para mí. Por tu apoyo incondicional para seguir adelante para cumplir otra etapa en mi vida. Gracias por siempre querer lo mejor para nosotras, Te amo Luis.

A mi **abuelito Primo** porque a pesar de que ya no estás conmigo y de que me sigues haciendo mucha falta yo sé que desde el cielo me estás cuidando. Gracias por los consejos que siempre me brindaste, por consentirme, por tus enseñanzas, por tu tiempo, gracias por tu amor. Estoy contenta y satisfecha de haber aprovechado todo el tiempo a tu lado y expresarte mi amor por ti, te extraño muchísimo abuelito pero sé que en el cielo estas muy orgulloso de mí, así, de la misma manera como lo estabas aquí. Me ganaste, te fuiste antes de que terminara pero te dedico todo este trabajo, la culminación de todo el esfuerzo durante mi vida estudiantil. Gracias por todo, Te quiero y te extraño abuelito.

A mi **abuelita Valentina**, que con la sabiduría de Dios me has llenado de enseñanzas y amor, gracias por ser un ejemplo para mí, por ser fuerte y luchona, por nunca rendirte y darnos el ejemplo a los demás, por tus consejos siempre basados en principios y valores, por tus enseñanzas de vida. Gracias por tu amor incondicional, por consentirme, por preocuparte por mí y siempre procurarme. Gracias por las risas y todos los momentos de felicidad que he pasado a tu lado abue. Gracias por siempre llevarme en tus oraciones y aunque a veces estés lejos siempre estar pendiente de mí. Agradezco infinitamente a Dios que me mandó unos abuelos como ustedes. Te quiero muchísimo abuelita.

A mis **tías Rosalinda y Martha** por el apoyo incondicional que me brindaron durante esta etapa, por cuidarme, procurarme y por ayudarme cuando estuve con ustedes, les estaré eternamente agradecida, fueron y son de gran apoyo para mí. Las quiero mucho.

Así como también gracias a mis **primos Alex, Orlando, Alin, Wendy, Lalo e Iván** por su apoyo y su amor. Los quiero primos.

A mis entrañables y mejores amigos, **Javier y Cinthia**, los tiscur. De verdad que las palabras se quedan cortas para expresarles todo lo que siento por ustedes. Son parte de mi familia, los estimo más que como amigos, como hermanos. Sin duda alguna, cursar la carrera a su lado fue una aventura, una experiencia gratificante, con ustedes todo fue más fácil y llevadero. Gracias por las risas, las bromas, los enojos, los regaños, los nervios en cada examen, el apoyo incondicional que me brindaron siempre y que sin duda alguna todo esto no hizo madurar y crecer juntos. Conocerlos a ustedes y tenerlos como amigos ha sido de las mejores cosas que me han pasado. Los quiero Tiscrus! Y siempre los tengo presentes en mi mente y en mis oraciones.

A mis asesores de tesis **Maru Posada y Ricardo Oropeza**. Por darme la oportunidad de desarrollarme y crecer profesionalmente.

Agradezco a la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán** por permitirme tener el privilegio de ser parte de ellas y estudiar dentro de sus aulas, por brindarme todos los conocimientos que me han hecho ser una orgullosa UNIVERSITARIA y me dieron las armas para desarrollarme como profesionista.

*“Algún día, tal vez saldrá a la luz una de las ironías de la naturaleza:
... que el cáncer, responsable de muchas muertes, está conectado
muy indisolublemente con la vida”
C.Oberling -1946-*

Índice

1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVO	
2.1 Objetivo General	5
2.2 Objetivo Particular	5
3. MARCO TEORICO	7
3.1 ALGUNOS CONCEPTOS EPIDEMIOLOGICOS DEL CÁNCER INFANTIL EN MÉXICO	7
3.2 CARCINOGENESIS	9
3.2.1 ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS Y ACCION DE LOS CARCINOGENOS	11
3.3 BASES MOLECULARES DEL CÁNCER	16
3.4 QUIMIOTERAPIA	21
3.5 EL CICLO CELULAR	23
3.5.1 FASES DEL CICLO CELULAR	24
3.6 METAS DE LA QUIMIOTERAPIA	27
3.7 ELECCION DEL MEDICAMENTO ANTINEOPLASICO	29
3.8 EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	30
3.9 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	30
3.10 PLANIFICACION DEL PROGRAMA Y DOSIS DE LOS MEDICAMENTOS	31
3.11 DOSIS	32
3.12 PROGRAMAS (CICLOS)	33
3.13 CAMBIOS EN LAS DOSIS O PROGRAMAS	34
3.14 PRICIPALES TIPOS DE CANCER EN NIÑOS	
1. LEUCEMIA	34
1.1 TIPOS DE LEUCEMIA	36
1.1.1 Clasificación morfológica de las leucemias agudas linfoblásticas	37
1.1.2 Leucemias Mieloides	38
1.2 SIGNOS Y SINTÓMAS DE LA LEUCEMIA	39

1.3 DIAGNOSTICO	41
1.4 TRATAMIENTO	42
1.5 ETAPAS DEL TRATAMIENTO	44
2. LINFOMA DE HODKING	45
2.1 DIAGNOSTICO	46
2.2 SIGNOS Y SINTOMAS	47
2.3 DIAGNÓSTICO	47
2.4 TRATAMIENTO	49
3. LINFOMA NO HODKING	49
3.1 SIGNOS Y SINTOMAS	51
3.2 DIAGNOSTICO	52
3.3 TRATAMIENTO	53
4. TUMOR CEREBRAL	54
4.1 SIGNOS Y SINTOMAS	56
4.2 TIPOS DE TUMORES EN CEREBRO Y COLUMNA VERTEBRAL	56
4.2.1 GLIOMAS	57
4.2.2 TUMORES GLIALES-NEUROLÓGICOS MIXTOS	58
4.2.3 TUMORES EMBRIONARIOS	59
4.2.4 CARCINOMA/PAPILOMA PLEXUS COROIDE	60
4.2.5 TUMORES QUE SURGEN DE UN TEJIDO NO NEUROEPITELIAL	60
4.2.6 TUMORES DE LA MENINGE	61
4.3 DIAGNOSTICO	61
4.4 TRATAMIENTO	62
5. TUMOR DE WILMS	63
6. SARCOMAS	64
7. HEPATOBLASTOMA	65
7.1 SIGNOS Y SINTOMAS	67
7.2 DIAGNOSTICO	67

7.3 TRATAMIENTO	68
8. RETINOBLASTOMA	69
8.1 Retinoblastoma Hereditario	71
8.2 Retinoblastoma No Hereditario	72
8.3 SIGNOS Y SINTOMAS	73
8.4 DIAGNOSTICO	73
8.5 Etapificación	76
8.6 TRATAMIENTO	77
8.7 Terapia de Radiación	78
8.8 Quimioterapia	81
9. NEUROBLASTOMA	79
9.1 SIGNOS Y SINTOMAS	79
9.2 DIAGNOSTICO	80
9.3 TRATAMIENTO	82
3.15 PRINCIPALES PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS	83
3.16 CINETICA CELULAR Y EFECTO ANTINEOPLASICO CICLO CELULAR Y EFECTO ANTINEOPLÁSICO	84
3.17 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTINEOPLÁSICOS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN (FARMACODINAMIA)	85
3.17.1 Específicos del ciclo celular	85
3.17.2 No específicos del ciclo celular	86
3.18 PRINCIPALES CITOSTÁTICOS EN FUNCIÓN DE SU MECANISMO DE ACCIÓN	88
3.19 TRATAMIENTO DE UN NIÑO CON CÁNCER	90
3.20 PRINCIPALES CITOSTÁTICOS UTILIZADOS EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA	92
1. DAUNORRUBICINA	92
1.1 EFECTOS SECUANDARIOS DE LA DAUNORRUBICINA	93
2. VINCRISTINA	93
2.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE VINCRISTINA	95
3. DOXORRUBICINA	95

3.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA ADRIPLASTINA	96
4. ASPARAGINASA	97
4.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE ASPARAGINASA	99
5. ETOPOSIDO	99
5.1 EFECTOS SECUNDARIOS DEL ETOPOSIDO	100
6. TIOGUANINA	100
6.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TIOGUANINA	102
7. CICLOFOSFAMIDA	102
7.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA CICLOFOSFAMIDA	103
8. CITARABINA	104
8.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA CITARABINA	105
9. PREDNISONA	106
9.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA PREDNISONA	107
10. MERCAPTOPURINA	107
10.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA MERCAPTOPURINA	108
11. METOTREXATO	108
11.1 EFECTOS SECUNDARIOS DEL METOTREXATO	109
11.2 EFECTOS SECUNDARIOS AL ADMINISTRARSE EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	109
3.21 MANIPULACION DE CITOTOXICOS POR CENTRAL DE MEZCLAS INTRAVENOSAS	112
3.21.1 RECOMENDACIONES PARA EL FARMACÉUTICO CLÍNICO	112
3.21.2 PREPARACIÓN, ALMACENAMIENTO, TRANSPORTE DE AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS	113
3.22 ESTABILIDAD DE AGENTES ANTINEOPLÁSICOS	118
3.23 CONSIDERACIONES PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA	131
4. MATERIAL Y MÉTODO	134
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	138

6. CONCLUSIONES	195
7. ANEXOS	
7.1 PRINCIPALES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADOS EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA	198
8. GLOSARIO	213
9. REFERENCIAS	219

1. INTRODUCCION

El cáncer infantil tiene cada vez más importancia en el ámbito de la pediatría; entre otras razones por ser la segunda causa de mortalidad en la infancia. La posibilidad de detectar alteraciones genéticas y moleculares en las células tumorales puede permitir individualizar el riesgo de los pacientes y, en consecuencia, utilizar tratamientos igual de efectivos pero menos tóxicos.²

En los últimos años ha habido un avance espectacular en la supervivencia del cáncer infantil y son pocas las especialidades que han conseguido unos logros semejantes, es probable que se haya comenzado una nueva era en la investigación y tratamiento de los tumores infantiles.²

La radioterapia empezó a ser utilizada de forma sistemática en la patología infantil en la década de los 50 y los primeros resultados positivos se vieron en la Enfermedad de Hodgkin y en el Tumor de Wilms.²

La quimioterapia comenzó a usarse inicialmente en las recaídas como un último recurso. Primero se utilizó en monoterapia y luego como poliquimioterapia. Comprobada su utilidad se añadió como una tercera arma terapéutica que se administraba después de la cirugía y/o la radioterapia.²

En la mayoría de las ocasiones el cáncer infantil es tratado con terapia antineoplásica, comúnmente conocida como quimioterapia. Estos agentes antineoplásicos en ocasiones desencadenan una serie de Reacciones Adversas

Medicamentosas que requieren ser monitoreadas, es decir, llevar a cabo una Farmacovigilancia.

La investigación de la Farmacovigilancia comprende desde el área de pediatría, hasta el área de geriatría y en este caso se realiza en el servicio de Pediatría de un Hospital privado enfocada a pacientes oncológicos.

La importancia del presente estudio radica en que la farmacovigilancia es una actividad compartida entre las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica, el farmacéutico y los profesionales de la salud.⁶

Por lo tanto en este trabajo se presenta la Farmacovigilancia en una población pediátrica con cáncer, donde se estudió el Esquema de Quimioterapia que reciben, si fue el indicado para el tipo de cáncer del paciente, se evaluó si la dosis que recibieron es adecuada con respecto a la superficie corporal (en metros cuadrados (m^2)), el proceso de preparación de Antineoplásicos así como sus estabilidades para determinar si era adecuado para su administración, además de evaluar la gravedad y cuantificar las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) e Interacciones Farmacológicas (IF) que se presentaron en su terapia.

La presente investigación se llevó a cabo durante seis meses (Junio – Noviembre 2011) en un hospital privado de la ciudad de México con el objetivo de determinar la seguridad de las terapias administradas a los pacientes. Es importante aclarar que la edad de los pacientes comprende desde el 1 hasta los 17 años.

La aparición de la Oncología Pediátrica como especialidad nace como respuesta a una demanda de la profesión médica y de la sociedad en general para cubrir una necesidad evidente, como es la de proporcionar asistencia médica a un grupo de niños que padecen enfermedades malignas.²

Hace 30 años, los niños y adolescentes con cáncer sobrevivían escasas semanas desde su diagnóstico. En la actualidad más del 70% de los niños se curan de su enfermedad gracias al trabajo multidisciplinario clínico y de investigación. El cáncer infantil en los últimos años ha ido adquiriendo gran importancia en el ámbito de la pediatría.²

Actualmente, el cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año, superada sólo por los accidentes. En el primer año de vida ocupa el tercer lugar, superada también por la mortalidad derivada de las malformaciones congénitas. La incidencia anual para todos los tumores malignos en niños menores de 15 años es de 12.45 por cien mil niños.²

La mayor parte de los tumores que afectan a los niños menores de 5 años son de naturaleza embrionaria, representando el 40% de los cánceres de los niños. A este grupo pertenecen la leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma y carcinoma hepático.²

Otro grupo de tumores como los linfomas, tumores óseos, o tumores testiculares, tienen una incidencia superior en niños de más de 10 años, pensando que en este grupo los factores postnatales entre los que se incluyen factores ambientales pueden ejercer una notable influencia²

En Agosto de 2000, se diseñó, implantó y desarrollo un programa de Farmacovigilancia Intensiva; el cual, ha permitido conocer los datos de las RAM en pacientes pediátricos mexicanos, con la finalidad de prevenir o minimizar sus efectos.⁷

En los hospitales mexicanos pueden emplearse todos los métodos generales de Farmacovigilancia, siempre y cuando se adapten eficazmente a las características de las unidades hospitalarias.⁷

Los farmacéuticos tienen una importante responsabilidad en que un medicamento sea aprobado y pueda llegar al mercado. Constituye una ventaja significativa para el control de los medicamentos que el farmacéutico en ejercicio pueda suministrar los registros de la medicación suministrada a un paciente. La formación y capacitación de los profesionales de la salud en cuanto a seguridad de los medicamentos, el intercambio de información entre los centros nacionales, la coordinación de dicho intercambio, y la vinculación de experiencias clínicas en materia de seguridad de los medicamentos con las políticas de investigación y salud, sirven para ofrecer un cuidado más eficaz al paciente.⁸

Una importante responsabilidad clínica del farmacéutico es la detección temprana de las RAM y otros problemas relativos al uso de medicamentos, así como el control de la eficacia de los mismos. El farmacéutico, como parte del equipo de atención sanitaria, es a la vez una fuente de información y un evaluador crítico de la información relativa a los medicamentos. Los conocimientos del farmacéutico son de vital importancia para la aplicación del perfil de seguridad de un medicamento a las necesidades particulares de un paciente.⁸

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo General

Llevar a cabo una investigación observacional, prospectiva y longitudinal de la Farmacovigilancia en una población pediátrica con cáncer valorada a través de Interacciones Farmacológicas, Reacciones Adversas Medicamentosas, Monitoreo de Esquemas y dosis de Quimioterapia así como preparación y estabilidad de la misma, durante seis meses (Mayo 2011 a Noviembre 2011) en un hospital privado de la ciudad de México para determinar la seguridad de las terapias administradas a dicha población.

2.2 Objetivos Particulares

Identificar las Reacciones Adversas de cada paciente reportadas durante la administración de agentes antineoplásicos y clasificarlas de acuerdo a su severidad en Leves, Moderadas y Graves.

Identificar y Clasificar las posibles Interacciones Farmacológicas que se presentaron durante la aplicación del tratamiento en el servicio de Pediatría entre los agentes antineoplásicos y la terapia de reconciliación que recibió el paciente durante su estancia en el Hospital.

Analizar la dosis, mecanismo de acción y especificidad o no de ciclo celular de cada agente antineoplásico utilizado en la terapia de cada paciente para conocer cómo actúa a nivel celular y determinar si es una terapia adecuada al tipo de cáncer de cada paciente.

Analizar la preparación de los agentes antineoplásicos en la central de Mezclas Intravenosas del Hospital para determinar si es un preparado estable y seguro de administrar al paciente en base a su concentración y diluyente correcto.

Hacer notar la importancia de integrar a Farmacéuticos en el equipo de salud para el tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer, con lo cual se pueda garantizar una la correcta dosificación, preparación y dispensación de medicamentos oncológicos para asegurar que el paciente recibirá una terapia de calidad y de acuerdo a sus necesidades.

3. MARCO TEORICO

Hoy en día, la mortalidad por cáncer infantil en el ámbito mundial y en especial en México pudiera disminuirse si la prevención o la detección temprana fuera factible de manera sistémica. Tres cuartas partes de las neoplasias malignas de la infancia en el momento son curables con las medidas terapéuticas disponibles, con inclusión de cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapéutica molecular.²⁵

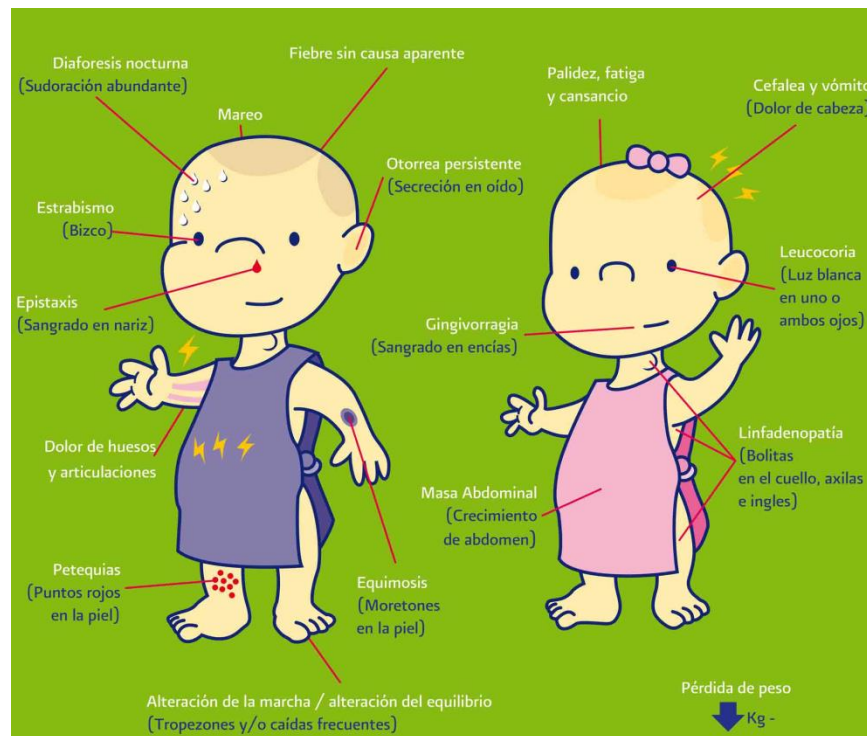


Figura 1.- Signos y Síntomas de alarma de cáncer en niños y adolescentes ²⁵

3.1 ALGUNOS CONCEPTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL CÁNCER INFANTIL EN MÉXICO

La población de la República Mexicana es de 110 millones de habitantes, de acuerdo al último censo del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). De esta población, 57% tiene menos de 18 años de edad,

situación que obliga a las autoridades del Sector Salud Federal el planteamiento del cáncer infantil como un problema de salud nacional. ²⁵

Esto, por supuesto, basado en que la incidencia de cáncer en menores de 15 años de edad en México es de 122 por millón por año. Con estas cifras, es posible concluir que se presentaron 7,686 casos nuevos en 2001 y que, por tanto, el número acumulado teórico se incrementa cada año. ²⁵

La tendencia al aumento es desproporcionada con respecto al número de especialistas, que difícilmente llegará a satisfacer este requerimiento tan creciente. La prevalencia en México de este grupo de enfermedades de la infancia constituye 5% de todos los padecimientos malignos de la población general, probablemente con una tasa mayor en comparación con la de los países industrializados. ²⁵

No obstante, a pesar de la baja prevalencia de estas enfermedades en el contexto del cáncer en la población general, de nuevo se tiene que partir de que más de la mitad de los mexicanos es menor de 18 años de edad, de tal manera que ello constituye un problema de salud. ²⁵

En términos generales, el cáncer afecta más frecuentemente a los niños que a las niñas. Al parecer, la incidencia de cáncer mundial según el tipo de neoplasia no tiene variación en los padecimientos más frecuentes, ya que leucemias y linfomas son las entidades patológicas más habituales. ²⁵

En el análisis efectuado en 68 países, se puede observar que las leucemias conforman el 35% de todas las neoplasias malignas, incluyendo la República Mexicana.²⁵

La experiencia del Instituto Nacional de Pediatría es que en 24 años se registraron 11,156 pacientes nuevos con cáncer; sin, embargo la tendencia en forma anualizada es la de un constante aumento. Por otro lado, este fenómeno de un gran número de niños con cáncer se observó en todas aquellas instituciones mexicanas que atienden a estos pacientes.

Con base en la incidencia de cáncer pediátrico y la actual supervivencia de pacientes, las proyecciones indican que al finalizar el siglo XXI, 1 de cada 900 individuos entre 16 y 44 años de edad será un sobreviviente de un cáncer contraído en edad pediátrica.²⁵

Desde una perspectiva epidemiológica, estos sobrevivientes conforman una población privilegiada por ser personas curadas. Constituyen, además, una población de la cual se puede obtener información importante desde el punto de vista genético, así como de los mecanismos ambientales en la posible causa de estas enfermedades.

3.2 CARCINOGENESIS

Los episodios de carcinogénesis pueden acontecer en cualquier momento de la ontogenia o la renovación de tejidos del huésped, lo cual propicia, por tanto, la formación de un tumor, el cual está compuesto de células con características de

desarrollo y potenciales diferentes a las del tejido sano. Se ha fundamentado que in vitro la carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos definidos como iniciación, promoción y progresión. Estos pasos son el resultado de una serie de alteraciones en los genes que funcionan en la traducción, los cuales dirigen por lo menos cuatro parámetros distintos de la célula y su interacción con su microambiente. Estos se definen como: ¹⁵

- a) Regulación de la progresión del ciclo celular
- b) Apoptosis
- c) Diferenciación
- d) Migración y angiogénesis

En el caso de una neoplasia maligna, tales funciones celulares se encuentran muy alteradas, y muestran potenciales diferentes a las células normales. ¹⁵

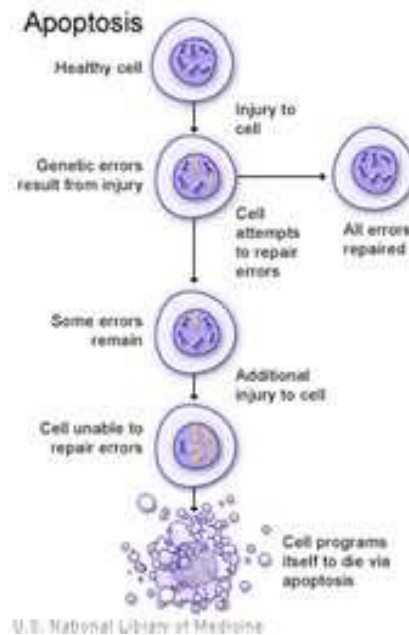


Figura 2.- Mecanismo de Apoptosis ²⁶

En el momento actual, hay datos comprobados de que el cáncer es el resultado de mutaciones múltiples con el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células tumorales. En contraste con el predominio de mutaciones somáticas, la proporción de neoplasias malignas en pediatría que poseen un componente hereditario es reducida. Referirse a las neoplasias que tienen un factor hereditario significa que la alteración genética se ha transmitido de algún padre a hijo o también que fue una nueva mutación presente. ¹⁵

3.2.1 ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS Y ACCION DE LOS CARCINOGENOS

Estos pueden actuar en una o en las tres etapas de la carcinogénesis que son: ²⁷

- a) Iniciación
- b) Promoción
- c) Progresión

La iniciación ocurre a nivel del genoma y las alteraciones pueden darse en los tumores benignos y malignos al igual que la segunda etapa (Promoción), pero la tercera, o sea la de progresión, es exclusiva de la transformación maligna. ^{27, 15}

Los agentes que actúan en la primera etapa pueden ser: Físicos, Químicos y Virales. ²⁷

Los carcinógenos físicos están constituidos por las radiaciones que dañan, ionizando las bases, deprimen el gen de la proteína p53, pueden estimular citoquinas como la IL 1 y 6, que actúan como verdaderos factores de crecimiento, facilitan la formación de radicales libres y pueden lesionar el gen que codifica para el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).²⁷

Las fuentes radiantes pueden surgir de la metodología diagnóstica o terapéutica como así también por exposición a los rayos solares en forma persistente o por emanaciones de radón de los suelos.²⁷

Los carcinógenos químicos tienen como blanco preferencial al nitrógeno de la guanina (alquilantes, aminas aromáticas, nitrosaminas y grasas poliinsaturadas) produciendo mutaciones irreversibles.^{27, 15}

La aflatoxina (aislada de alimentos contaminados con un tipo de hongo) se considera oncogénica para la célula hepática. Se atribuyen efectos genotóxicos a los compuestos policlorados contenidos en insecticidas y plaguicidas, así como también productos de la manufactura de materiales eléctricos y plásticos formando parte de los contaminantes ambientales, que llegan a los seres vivos a través del aire, del agua y de los alimentos.²⁷

Los carcinógenos virales actúan introduciendo sus propias oncoproteínas al genoma de la célula afectada con lo que la misma cambiará su código normal, por el que le imponen los oncogenes virales. Tal es el caso del papiloma virus humano, del Epstein Bar y de las hepatitis B y C.²⁷

Los oncogenes virales se ubican generalmente en las proximidades de proto-oncogenes o de oncogenes supresores, activando a los primeros y desactivando a los segundos.¹⁵

La etapa de promoción representa la etapa de crecimiento tisular con la formación del tumor. En esta participan los factores de crecimiento y los receptores a los factores de crecimiento, como así también la angiogénesis y degradación de las matrices extracelulares.^{27, 15}

Los factores de crecimiento (FC), son péptidos producidos por las mismas células o por las vecinas y actúan como facilitadores de la mitosis incorporando en fase S, a algunas células que se encuentran en fase G₀ o G₁ prolongada.

Los FC se sintetizan en una célula y luego migran al espacio intercelular, ejerciendo sus acciones sobre las células vecinas. Los primeros FC descubiertos fueron el de crecimiento neuronal (NGF) y el epidérmico (EGF), a los que se sumaron muchos más, entre ellos el derivado de plaquetas (PDGF), el de hepatocitos (HGF), el de crecimiento de fibroblastos (FGF) el estimulante de crecimiento de colonias, el factor similar a la insulina (IGF-1).²⁷

Algunas hormonas ejercen acciones similares a estos factores peptídicos una vez que fueron captadas por los receptores de membrana o intracitoplasmáticos. Es reconocido el efecto proliferativo de los estrógenos sobre los epitelios mamarios y del tracto genital; las gonadotropinas hipofisarias, estimulan especialmente al epitelio ovárico; la prolactina ejerce su acción en el ámbito de la mama y también

del ovario; la insulina de origen pancreático y el factor similar insulina, de origen hepático, son verdaderos factores de crecimiento.²⁷

Merece un comentario aparte la acción de los estrógenos, tan vinculados a cánceres hormonodependientes y su uso como terapia hormonal de reemplazo, originando controversia al respecto.²⁷

- a) Estimulan algunos protooncogenes como el FOS (Factor de transcripción asociado a los osteosarcomas)
- b) Estimulan la acción de otros factores de crecimiento (FC) y los receptores para FC.
- c) Facilitan la síntesis y liberación de prolactina
- d) Estimulan la síntesis de receptores de PG
- e) Aumentan el AMP cíclico que participa en la transducción de señales activando la replicación celular.
- f) Eleva los niveles de ciclinas (especialmente la E) posiblemente por mecanismos indirectos.

Los receptores de membrana, son compuestos glucoproteicos, que se unen a los factores de crecimiento y transmiten los mensajes proliferativos por intermedio de sus conexiones transmembrana. Algunas veces, la sobreexpresión de éstos receptores los hace autoinducibles es decir, que se encuentran en acción permanente aún en ausencia del factor de crecimiento.²⁷

Algunas citocinas, que son productos de distintos tipos de células, pueden ejercer efectos modulatorios o inhibitorios de la proliferación; tal es el caso del factor TGF

beta, del interferón y del TNF o factor de necrosis tumoral que antagonizan a los factores de crecimiento.²⁷

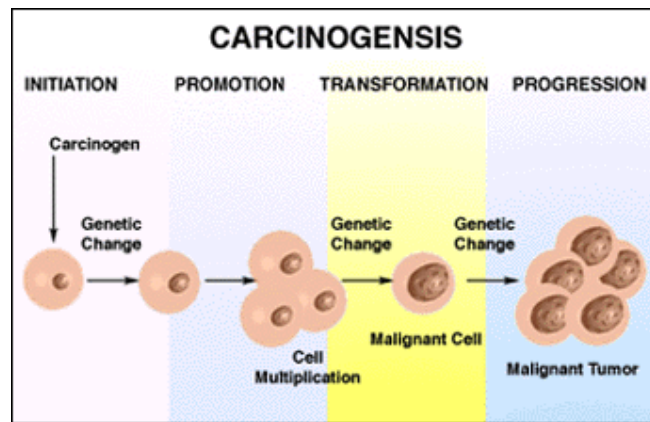


Figura 3.- Etapas de la carcinogénesis²⁷

La progresión implica la capacidad de invadir tejidos vecinos o a distancia, por parte de la célula tumoral maligna. Esa capacidad está codificada también en los genes de la misma con modificaciones estructurales y funcionales.²⁷

Las células normales, se encuentran "ancladas" en un hábitat que le es propio. El contacto con las células vecinas controla su propia división celular y existen moléculas de adhesión que las mantienen próximas y permiten la transmisión de señales de una a otra; las células normales son incapaces de atravesar la membrana basal que las separa del tejido conjuntivo sub-basal de donde obtiene los materiales que la nutren; tampoco tienen capacidad de introducirse a los capilares sanguíneos o linfáticos, aunque los linfocitos, hacen excepción a esta particularidad.²⁷

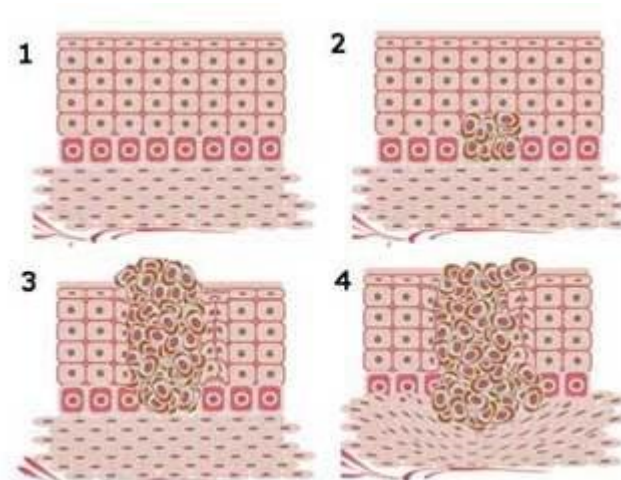


Figura 4.- Formación del tumor cancerígeno

3.3 BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

El cáncer se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, que permiten a las células sobrevivir, replicarse y evadir mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular.²⁸

El comportamiento de la célula cancerosa es distinto al de la célula normal, tiene un crecimiento potencial indefinido, es capaz de invadir los tejidos circundantes y pueden diseminarse a distancia a otros puntos del organismo. Todas estas alteraciones son consecuencia de las lesiones genéticas que producen alteraciones en la expresión de los genes o en su función bioquímica.^{28,15}

La investigación a nivel molecular de las alteraciones genéticas de las enfermedades neoplásicas ha permitido conocer la existencia y localización de una serie de genes críticos en el desarrollo del cáncer. ²⁸

Estos genes desempeñan una función en el normal desarrollo y diferenciación celular con potencial capacidad de transformación, ejerciendo acciones estimuladoras (oncogenes) o supresoras (genes Supresores o antioncogenes). ²⁸

El descubrimiento de los oncogenes fue el resultado del estudio de la biología molecular de los retrovirus oncogénicos. Los retrovirus almacenan su información genética en una molécula de ácido ribonucleico (ARN) compuesta por 8000-10,000 nucleótidos. ²⁸

Cuando un virus oncogénico infecta una célula, el ARN del virus se transforma en ácido desoxirribonucleico (ADN) gracias a la enzima transcriptasa inversa (codificada por el propio genoma del virus). La integración del ADN del virus en el genoma de la célula huésped hace posible que el material genético vírico pueda afectar al crecimiento celular. ²⁸

El primer virus de este tipo fue identificado en 1910 y es conocido como virus del sarcoma de Roux. El genoma del virus de Roux contiene exclusivamente cuatro genes: “pol”, que codifica la transcriptasa inversa y sirve de molde para la síntesis del ADN homólogo; “gag”, que codifica la proteína de la cápside del virión; “env”, que codifica la proteína de la cubierta externa, y el oncogén “v-src”, responsable de la capacidad del virus para inducir cáncer y que codifica una proteína con

actividad tirosina-quinasa que se acopla a la superficie interna de la membrana celular.¹⁵

De los identificados hasta el momento, tan sólo han podido ser implicados claramente en el desarrollo de neoplasias en seres humanos, los oncogenes de las familias ras, myc, así como el c-abl.¹⁵

Los oncogenes ras han sido identificados en alrededor del 15% de los cánceres más frecuentes (carcinoma de pulmón, colon, mama y en varias leucemias). La familia de los oncogenes myc se ha visto implicada en varias neoplasias tales como el Linfoma de Burkitt (c-myc), los neuroblastomas (n-myc) y los carcinomas de células pequeñas de pulmón (c-myc y Lmyc).²⁸

El grupo más pequeño de oncogenes está formado por un subgrupo de factores de crecimiento e incluye c-sis, que produce el factor de crecimiento derivado de plaquetas (sus siglas en inglés PDGF); hst/K-fgf, productor de factor de crecimiento de angiogénesis; y el int-2 que produce otros factores de crecimiento. Los receptores de factores de crecimiento forman otra clase de protooncogenes e incluyen erb-B1, erb-B2, met, c-fms, kit, trk, ret y sea. En la estructura de estos genes se incluyen los dominios proteicos para la unión de ligandos, transmembrana y dominios catalíticos transmembrana, los cuales en la mayoría de los genes son una cinasa de tirosina que cataliza la transferencia de un grupo fosfato hacia la proteína blanco. La activación oncogénica lleva a la activación constitutiva del receptor en ausencia de ligando.²⁸

En el progreso de señalización de la membrana celular hacia el núcleo, participan el grupo de oncogenes transductores de señales que está constituido por proteincinasas citoplasmáticas (abl, fes, fgr, lck, src, yes, raf-1, mos y pim-1) y proteínas unidas a GTP (H-, K-, N-ras, gsp y gip-2). Aunque algunas de las cinasas son treoninacinasas y serina, la mayoría son tirosincinasas y comparten homología en su dominio catalítico. La activación oncogénica parece alterar la función de los dominios de regulación negativa, los cuales permiten a estas enzimas fosforilar constitutivamente sus sustratos. ²⁸

Los oncogenes unidos a GTP forman un pequeño subgrupo de proteínas unidas a guanina (proteínas G), que son responsables de la transmisión de señales de ligandos de superficie celular (incluyendo los factores de crecimiento, hormonas y neurotransmisores) hacia eventuales efectores como adenilato ciclasa o fosfolipasa C. Esta transducción mediada por conversión de GTP hacia GDP involucra a las proteínas activadoras de GTPasa (GAP). Las proteínas G tales como los oncogenes de la familia, se activan a través de amplificación o por mutaciones puntuales que alteran la unión GTP o la actividad de GTPasa, llevando a la estimulación prolongada de las enzimas efectoras. ²⁸

El grupo más grande de protooncogenes consiste de reguladores transcripcionales (erbA-1, erbA-2, ets-1, ets-2, fos, jun, myb, c-myc, L-myc, N-myc, reí, ski, H0X11, Lyt-10, lyt-1, Tal-1, E2A, PBX1, RARa, rhom-botin/Ttg-1, rhom-2/Ttg-2). Estos genes contienen diferentes dominios funcionales que regulan la unión del DNA y las interacciones proteína - proteína. La expresión de estos genes está regulada para responder a las señales de proliferación - diferenciación. ²⁸

Las bases teóricas y la evidencia de los genes supresores de tumores se originaron del trabajo de Knudson en su investigación sobre el retinoblastoma familiar y esporádico. El análisis citogenético de familias con retinoblastoma demostró delección del cromosoma 13q14 en cada célula del paciente. Las investigaciones futuras demostraron pérdida de la función, por delección o mutación del segundo alelo o alelo remanente del gen Rb. En los casos de retinoblastoma esporádico, la pérdida del primero y segundo alelo Rb están confinadas a las células del tumor y por lo tanto requiere de dos pasos en los que se alteren o pierdan ambos alelos. ²⁹ La pérdida de función del gen Rb se asocia a otros tipos de cáncer, como el de mama, próstata, células pequeñas de pulmón y algunas neoplasias hematopoyéticas. La proteína codificada por este gen es un regulador transcripcional y el blanco de inactivación durante la oncogénesis por los productos proteínicos de los virus tumorales DNA: papiloma virus, virus simiano 40 y adenovirus E1A. ²⁸

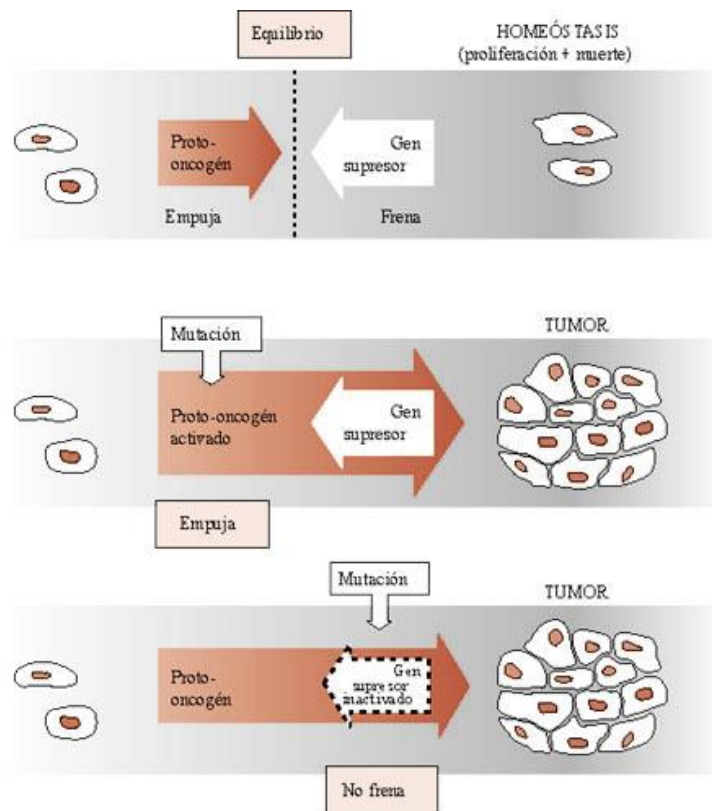


Figura 5.- Regulación de los protooncogenes ³¹

El gen p53 es el segundo gen supresor de tumores, la pérdida de su función se implica en el desarrollo de cáncer de colon, mama, pulmón y cerebro; además del síndrome de cáncer familiar Li–Fraumeni, que ocurre de manera similar al retinoblastoma familiar, con pérdida de la función de un alelo en todas las células, seguido por la pérdida del segundo alelo en la célula tumoral. La inactivación puede ocurrir a través de la pérdida cromosómica o mutación. El gen Bcl–2 es un gen regulador de la muerte celular programada (apoptosis). La proteína Bcl–2 funciona en la membrana celular de la mitocondria, prolongando la vida de la célula individual, previniendo su apoptosis. El incremento en la vida de las células afectadas puede no conferir una transformación maligna, pero permite la activación de protooncogenes o la pérdida de la función de los genes supresores de tumores.³⁰

3.4 QUIMIOTERAPIA

El cáncer puede ser tratado con tres distintos tipos de tratamiento que son: cirugía, radioterapia y/o quimioterapia.¹⁵ Los tratamientos, como la radiación y la cirugía se consideran tratamientos locales. Éstos actúan solamente en un área, como un seno, pulmón o próstata, y usualmente van dirigidos directamente al tumor. A diferencia de la cirugía o la radiación, la quimioterapia casi siempre se usa como tratamiento sistémico. Esto significa que los medicamentos se distribuyen a través de todo el cuerpo para llegar hasta las células del cáncer.³²

La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de dichos medicamentos en un régimen de tratamiento estándar.³²

Los agentes de quimioterapia más comunes actúan destruyendo las células que se dividen rápidamente, una de las propiedades principales de la mayoría de las células de cáncer. ³²

Los antineoplásicos son sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas. Estas sustancias pueden ser de origen natural, sintético o semisintético. ¹⁵

Según el mecanismo de acción se clasifican básicamente de dos tipos, aquellos que actúan contra la célula tumoral en un determinado ciclo de la división celular denominados ciclo específicos y aquellos ciclo inespecífico que afectan a la célula durante todo su ciclo de desarrollo ¹⁵ y en secciones posteriores se hablara sobre la clasificación de los mismos.

La quimioterapia se usa para tratar muchos tipos de cáncer. En la actualidad se usan más de 100 medicamentos para quimioterapia, ya sea solos o en combinación con otros medicamentos o tratamientos. Conforme continúan las investigaciones, se espera que haya más medicamentos disponibles. Estos medicamentos varían ampliamente en su composición química, la manera en que se administran, su utilidad en el tratamiento de formas específicas de cáncer y sus efectos secundarios. Los medicamentos nuevos primero se desarrollan a través de investigaciones en tubos de ensayo y animales. Luego, los medicamentos se prueban en estudios clínicos en seres humanos para determinar su seguridad y eficacia, es por eso que es de gran importancia llevar a cabo una Farmacovigilancia de estos. ³²

Todo tejido vivo está compuesto de células. Las células crecen y se reproducen para reemplazar aquellas que se pierden debido a lesiones o al envejecimiento normal, es decir, cumplen un ciclo llamado ciclo celular, el cual consiste en una serie de fases por las cuales pasan, tanto las células normales como las cancerosas, para formar células nuevas.³²

Este análisis del ciclo celular sirve para entender cómo los médicos predicen las combinaciones de medicamentos que pueden ser eficaces y cómo deciden la frecuencia de administración de las dosis de cada medicamento.

3.5 EL CICLO CELULAR

El intervalo entre cada división celular es definido como ciclo celular. Cada ciclo celular consiste en cuatro fases ordenadas y estrictamente reguladas, denominadas G₁ (brecha o gap 1), S (síntesis de DNA), G₂ (brecha o gap 2) y M (mitosis/meiosis). La síntesis del DNA ocurre en la fase S, la separación de cromosomas y división celular ocurre en la fase M, y las fases G₁ y G₂, son de crecimiento. Las células mamíferas quiescentes que no están activamente en crecimiento residen en la fase G₀, un estado de descanso. Los factores que modulan la salida de G₀ y la progresión a G₁ son cruciales para determinar la frecuencia del crecimiento.²⁸

El ciclo celular consiste en cinco fases que se designan con letras y números. Todas las fases regresan a la fase de reposo (G₀) que es el punto de partida.²⁸

El ciclo celular regula la duplicación de la información genética. Los puntos de restricción son pausas en el ciclo celular durante los cuales se asegura la duplicación del DNA y permiten editar y reparar la información genética que cada célula hija recibe. Antes que las células no transformadas pasen al punto de restricción requieren de factores de crecimiento y nutrientes específicos. Posterior al paso del punto de restricción, la progresión es factor y nutriente independiente. Debido a que la célula es dependiente de varios estímulos extracelulares durante la fase G₁, esta fase es considerada un punto primario en la regulación del crecimiento.²⁸

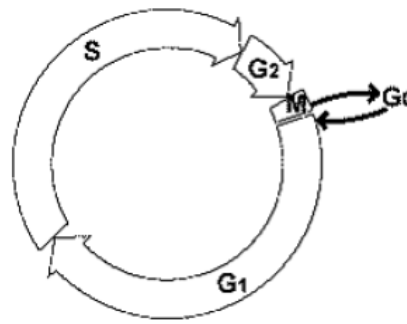


Figura 6.- El ciclo celular³²

Cuando la célula se reproduce, el resultado son dos células nuevas idénticas. Cada una de las dos células que se originan de la primera célula puede pasar por este ciclo celular otra vez cuando se necesitan células nuevas.³²

3.5.1 FASES DEL CICLO CELULAR

- **Fase G₀ (etapa de reposo):** la célula aún no comienza a dividirse. Las células pasan una gran parte de su vida en esta fase. Dependiendo del tipo de célula, la etapa G₀ puede durar desde unas pocas horas hasta unos

pocos años. Cuando la célula recibe una señal de reproducirse, pasa a la fase G₁.

- **Fase G₁:** durante esta fase, la célula comienza a sintetizar más proteínas y a crecer, para que las células nuevas tengan el tamaño normal. Esta fase dura aproximadamente de 18 a 30 horas.
- **Fase S:** en la fase S, los cromosomas que contienen el código genético (ADN) se replican para que ambas células nuevas tengan hebras iguales de ADN. La fase S dura aproximadamente de 18 a 20 horas.
- **Fase G₂:** en la fase G₂, la célula revisa el ADN y comienza a prepararse para dividirse en dos células. Esta fase dura aproximadamente de dos a 10 horas.

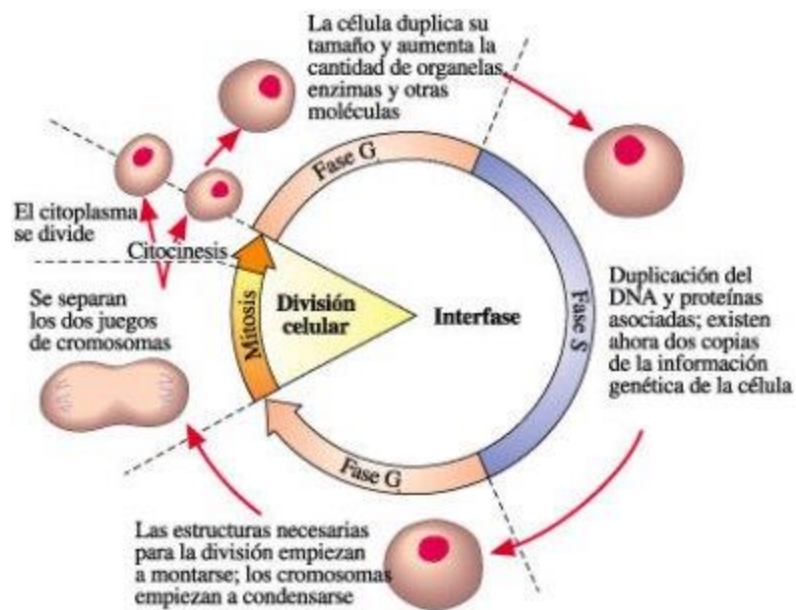


Figura 7.- Formación de una nueva célula ³³

- **Fase M (mitosis):** en esta fase, que dura sólo de 30 a 60 minutos, la célula se divide para formar dos células nuevas.

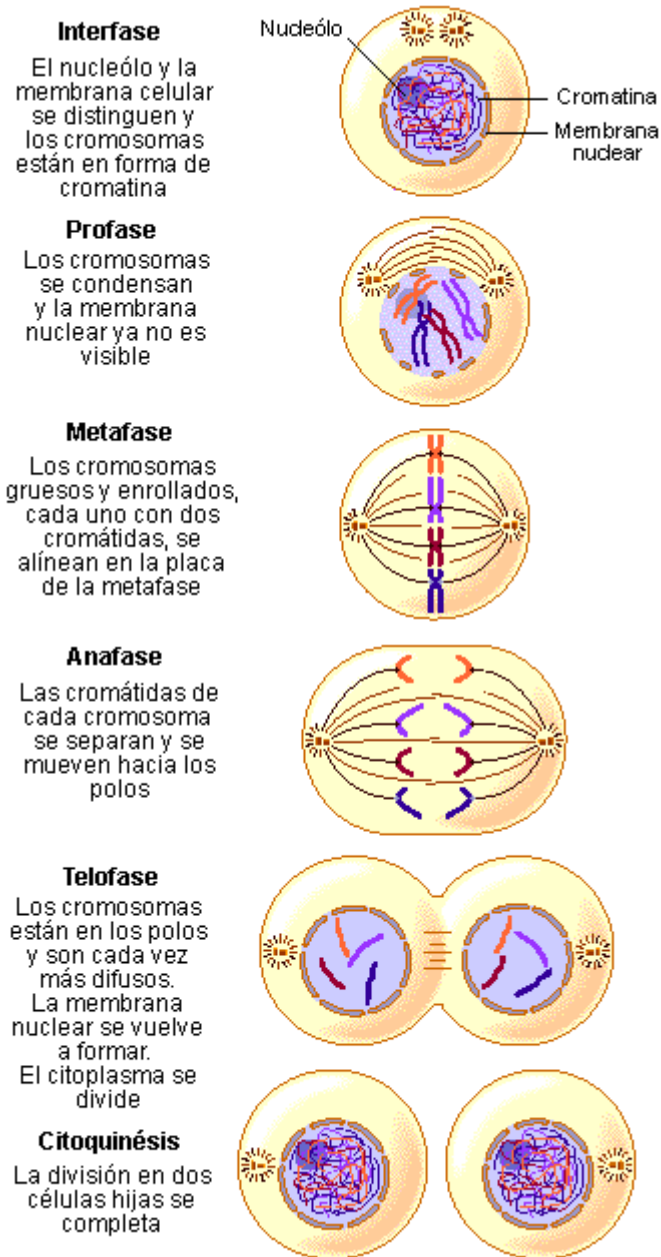


Figura 8.- Etapas de la mitosis y meiosis ³³

Este ciclo celular es importante porque muchos medicamentos quimioterapéuticos sólo ejercen su acción en células que se están reproduciendo activamente (no en las células que se encuentran en la fase de reposo, G₀). Algunos medicamentos

atacan específicamente las células en una fase particular de su ciclo (por ejemplo en la fase M o S).³²

Cuando los medicamentos quimioterapéuticos atacan las células en reproducción, no pueden detectar la diferencia entre las células en reproducción de los tejidos normales (que están reemplazando las células normales viejas) y las células del cáncer. El daño a las células normales puede causar efectos secundarios. Cada vez que se administra la quimioterapia, se trata de encontrar un equilibrio entre la destrucción de las células cancerosas (para curar o controlar la enfermedad) y la preservación de las células normales (para aminorar los efectos secundarios indeseables).³²

3.6 METAS DE LA QUIMIOTERAPIA

Hay tres metas posibles de los tratamientos de quimioterapia:^{15,32}

A) Curación: si es posible, la quimioterapia se usa para curar el cáncer, lo que significa que el tumor o el cáncer desaparece y no regresa. Cuando se administra un tratamiento que tiene probabilidades de curar el cáncer de una persona, el médico puede describirlo como un tratamiento con intención curativa. Pero puede ser necesario que transcurran muchos años para saber si el cáncer de una persona en realidad se curó.

B) Control: si no es posible una curación, la meta puede ser controlar la enfermedad, reducir el tamaño de cualquier tumor y evitar el crecimiento y la propagación del cáncer.¹⁵

Esto puede ayudar a que una persona con cáncer se sienta mejor y, con optimismo, que viva más. En muchos casos el cáncer no desaparece completamente, pero es controlado y tratado como una enfermedad crónica, de manera similar a la enfermedad cardíaca o la diabetes. En otros casos, puede parecer que el cáncer desapareció por un tiempo, pero se espera que regrese.¹⁵

C) Paliación: cuando el cáncer se encuentra en una etapa avanzada, los medicamentos quimioterapéuticos se pueden usar para paliar los síntomas causados por el cáncer. Cuando la única meta de tratamiento es mejorar la calidad de la vida, se le llama tratamiento paliativo o paliación.¹⁵

Algunas veces la quimioterapia es el único tratamiento utilizado. En otros casos se puede administrar quimioterapia con otros tratamientos. Puede ser usado como terapia adyuvante o terapia neoadyuvante.³²

1) Quimioterapia adyuvante: después de que el cáncer se extirpa mediante una cirugía, pueden quedar algunas células cancerosas que no se pueden ver. Cuando se usan medicamentos para destruir esas células que no se pueden ver, el tratamiento se llama quimioterapia adyuvante. El tratamiento adyuvante también se puede administrar después de la radiación para destruir el cáncer; como por ejemplo, la terapia hormonal adyuvante después de la radiación para el tratamiento del cáncer de la próstata.³²

2) Quimioterapia neoadyuvante: la quimioterapia se puede administrar antes del tratamiento principal del cáncer (como cirugía o radiación). La

administración inicial de quimioterapia puede reducir el tamaño de un tumor grande, facilitando así su extirpación mediante cirugía. La reducción del tamaño del tumor también puede permitir que se trate más fácilmente con radiación. La quimioterapia neoadyuvante también puede destruir pequeños depósitos de células cancerosas que no se pueden ver mediante exámenes exploratorios o con rayos X. ¹⁵

3.7 ELECCION DEL MEDICAMENTO ANTINEOPLASICO

En algunos casos las mejores dosis y planes de administración de cada medicamento son relativamente claros. En otros casos, es posible que se sepa menos sobre la mejor manera de tratar a las personas que tienen ciertos tipos y etapas de cáncer. En estas situaciones los diferentes oncólogos podrían seleccionar diferentes combinaciones de medicamentos con diferentes planes. ³²

Los factores que hay que considerar al seleccionar los medicamentos a usar en un régimen de quimioterapia incluyen: ¹⁵

- El tipo de cáncer.
- La etapa del cáncer (qué tanto se ha propagado).
- La edad del paciente.
- La salud general del paciente.
- Otros problemas médicos graves (como enfermedades del corazón, del hígado o de los riñones).
- Tipos de tratamientos contra el cáncer administrados anteriormente.

Los regímenes de quimioterapia o los planes de tratamiento pueden usar un solo medicamento o una combinación de medicamentos. Los oncólogos recomiendan una combinación de medicamentos para la mayoría de las personas que padecen cáncer. Esto es típicamente más eficaz que un solo medicamento, ya que las células cancerosas pueden ser atacadas de diferentes maneras.^{15,32} El equipo de salud también debe considerar los efectos secundarios de cualquier medicamento y cualquier interacción potencial entre medicamentos y es aquí donde entra el papel del farmacéutico al realizar una Farmacovigilancia del tratamiento que recibe el paciente.

3.8 EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Con frecuencia es mejor usar dosis moderadas de dos medicamentos que causen efectos secundarios que se puedan tolerar, en lugar de dosis muy altas de un solo medicamento que pudiera causar efectos secundarios graves y un posible daño permanente a un órgano importante. Sin embargo, hay excepciones a esta regla, y para algunas personas con ciertos tipos de cáncer, un sólo medicamento quimioterapéutico podría ser la mejor opción. Muchas veces se trata de administrar la quimioterapia a niveles suficientemente altos como para controlar el cáncer pero que produzcan efectos secundarios mínimos. También tratan de evitar medicamentos que tengan efectos secundarios similares y aditivos.³²

3.9 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En algunos la aparición de interacciones pueden empeorar los efectos secundarios, mientras que en otros pueden interferir con la eficacia de la quimioterapia.³² Por lo tanto, al hacer el llenado (médico) y la revisión (farmacéutico) del expediente médico es importante considerar todos los

medicamentos que se le están administrando al paciente así como su terapia de reconciliación.³²

Como ejemplo, se sabe que ciertas vitaminas como la A, la E y la C actúan como antioxidantes. Esto significa que pueden evitar la formación de iones (radicales libres) que dañan el ADN. Se piensa que este daño desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer. Existe cierta evidencia de que si se toma una dosis suficiente de estas vitaminas (a través de una dieta equilibrada, y tal vez tomando suplementos vitamínicos), se puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer.³²

Por otro lado, algunos medicamentos quimioterapéuticos (y los tratamientos con radiación) producen los mismos tipos de iones. Estos iones dañan gravemente el ADN de las células cancerosas evitando que crezcan y se reproduzcan. Algunos científicos creen que la administración de dosis altas de antioxidantes durante el tratamiento puede reducir la efectividad de la quimioterapia o de la radiación.³²

3.10 PLANIFICACION DEL PROGRAMA Y DOSIS DE LOS MEDICAMENTOS

Algunos medicamentos, especialmente los de venta sin receta, tienen un índice terapéutico bastante amplio. Esto significa que se pueden usar intervalos amplios de dosis de manera eficaz y segura.³²

Por otro lado, la mayoría de los medicamentos quimioterapéuticos son fuertes y tienen un intervalo muy estrecho de dosis seguras y eficaces. Si se toma una dosis demasiado pequeña de un medicamento no se tratará eficazmente el

cáncer, y si se toma una dosis muy elevada se pueden sufrir efectos secundarios potencialmente fatales.³² Por esta razón las dosis deben de ser calculadas con mucha precisión y es aquí donde entra en papel del Farmacéutico para el recalcu y monitoreo de las mismas.

3.11 DOSIS

Dependiendo del medicamento o medicamentos que se vayan a administrar, hay varias maneras de determinar las dosis quimioterapéuticas. La mayoría de los medicamentos de quimioterapia se miden en miligramos (mg).³²

Algunas veces la dosis general se basa en el peso corporal de una persona en kilogramos. Por ejemplo, si la dosis convencional de un medicamento es de 10 miligramos por kilogramo (10 mg/kg), una persona que pese 50 kilogramos recibiría 500 mg (10 mg/kg x 50 kg).

Algunas dosis quimioterapéuticas se determinan con base en el área superficial del cuerpo (body surface área, BSA), que se calcula calculan usando su peso y estatura. El BSA se expresa en metros cuadrados (m²).

$$x = \sqrt{\frac{\text{peso} \times \text{altura}}{3600}}$$

Figura 9.- Fórmula para calcular el área superficial³²

Cabe mencionar, que las dosis para niños son diferentes a las dosis para adultos, aún después de considerar la BSA. Esto se debe a que el cuerpo de los niños

metaboliza los medicamentos de manera diferente. Además, los niños pueden tener diferentes niveles de sensibilidad a los medicamentos. Por las mismas razones, también se pueden ajustar las dosis de algunos medicamentos para personas que:³²

- Son ancianas.
- Tienen un estado de nutrición deficiente.
- Son obesas.
- Ya tomaron o están tomando otros medicamentos.
- Ya recibieron o están recibiendo radioterapia.
- Tienen números bajos de células sanguíneas.
- Padecen enfermedades del hígado o de los riñones.

3.12 PROGRAMAS (CICLOS)

Generalmente la quimioterapia se administra a intervalos regulares llamados ciclos. Un ciclo de quimioterapia puede involucrar una dosis seguida de varios días o semanas sin tratamiento. Esto le provee un tiempo a las células normales para que se recuperen de los efectos secundarios del medicamento. De manera alternativa, se pueden dar dosis varios días consecutivos o cada tercer día durante varios días, seguidas de un periodo de descanso. Algunos medicamentos funcionan mejor cuando se administran continuamente por varios días.³²

Cada medicamento se administra en un horario que se determina cuidadosamente para aprovechar al máximo sus acciones contra el cáncer y minimizar los efectos secundarios. Si se usa más de un medicamento, el plan de tratamiento especificará la frecuencia y exactamente cuándo se debe administrar cada

medicamento. El número de ciclos que el paciente recibe puede ser determinado antes de que comience el tratamiento (según el tipo y la etapa del cáncer) o puede ser flexible, para tomar en consideración cómo el tratamiento afecta el cáncer y su salud en general.³²

3.13 CAMBIOS EN LAS DOSIS O PROGRAMAS

En la mayoría de los casos, los programas y las dosis de medicamentos más eficaces para tratar cánceres específicos se han encontrado mediante investigaciones en estudios clínicos.³²

Sin embargo, habrá veces cuando efectos secundarios graves requieran que los médicos ajusten el plan de quimioterapia (dosis y/o programa) para dar tiempo a que su cuerpo se recupere o cuando se genere alguna resistencia a un medicamento o grupo de medicamentos antineoplásicos.³¹ En algunos casos, los medicamentos de apoyo, tales como los factores de pueden ayudar a que el cuerpo se recupere más rápidamente. Una vez más, la clave es administrar suficiente medicamento para afectar las células cancerosas sin causar otros problemas secundarios.³²

3.14 PRICIPALES TIPOS DE CANCER EN NIÑOS

1. LEUCEMIA

La médula ósea es el tejido esponjoso y suave en el centro del hueso y produce los tres tipos de células sanguíneas: los glóbulos blancos que combaten las infecciones, los glóbulos rojos que transportan el oxígeno al cuerpo y las plaquetas que ayudan a la coagulación para evitar sangramientos.³⁴

Cuando un niño tiene leucemia, la médula ósea comienza a generar células sanguíneas que no maduran adecuadamente. Estas células inmaduras continúan reproduciéndose, rodeando a las células sanas. Normalmente las células sanas se reproducen sólo cuando tienen espacio suficiente.³⁴

Adicionalmente, el cuerpo regula la producción de células enviando señales para comenzar o parar la reproducción o para que éstas mueran. Cuando la leucemia está presente, las células leucémicas pueden enviar señales falsas a las células normales para que no se reproduzcan; al mismo tiempo, las células leucémicas no responden a la señal de parar de reproducirse. Todavía no se entiende cómo sucede esto.^{34,1}

La mayoría de las leucemias en niños resultan por una mutación de uno o varios genes que permiten que las células leucémicas se reproduzcan.³⁴

Algunos factores como las infecciones con ciertos virus, químicos o medicamentos han sido asociados con el desarrollo de la leucemia. Raras enfermedades hereditarias que afectan la producción de médula ósea también predisponen a algunas personas a desarrollar leucemia. Sin embargo, poco se conoce sobre las causas actuales de la gran mayoría de casos de leucemia infantil.¹

La leucemia puede ocurrir a cualquier edad, pero es más comúnmente vista en niños de 2 a 6 años de edad. Ocurre ligeramente más a menudo en hombres que en mujeres. Los niños de origen caucásico son más propensos a tener leucemia que los niños de otras razas. Los niños con ataxia-telangectasia corren el riesgo de desarrollar leucemia y linfomas. Los niños con Síndrome de Down tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemia que los niños con ciertos síndromes

genéticos raros, incluyendo: Anemia Fanconi, Síndrome de Bloom, Síndrome de Shwachman-Diamond y Síndrome de Kostmann. Sin embargo, muchas leucemias ocurren de igual forma en niños sanos con anomalías no reconocibles.³⁴

1.1 TIPOS DE LEUCEMIA

Los mayores tipos de leucemia que ocurren en niños son:^{15,34}

- **Leucemia Linfoblástica Aguda**
- **Leucemia Mieloide Aguda**
- **Síndrome Mielodisplásico**
- **Leucemia Mieloide Crónica**
- **Leucemia Mielomonocítica Juvenil**

1.1.1 Leucemia Linfoblástica Aguda

Es el padecimiento maligno más frecuente a nivel mundial. Conforman 25% de todas las neoplasias malignas del grupo de 0 a 18 años de edad. Este tipo corresponde a 75% de todas las modalidades de leucemia aguda. Su incidencia varía entre tres a cinco casos por 100,000 y es más habitual en el género masculino.¹⁵

Alrededor del 80% de todas las leucemias infantiles son por leucemia linfoblástica aguda, también denominada Linfocito Agudo o Leucemia Linfocítica. La leucemia linfoblástica aguda afecta las formas inmaduras de glóbulos blancos llamados linfocitos. Existen dos tipos básicos de linfocitos, linfocitos-B y linfocitos-T y sus formas inmaduras son la fuente de los dos tipos de leucemia linfoblástica

aguda, Leucemia Linfoblástica Aguda Estirpe T o Leucemia Linfoblástica Aguda pre-B. ¹⁵

El trabajo de los linfocitos es identificar y combatir sustancias extrañas, bacterias y virus en el cuerpo. En la Leucemia Linfoblástica Aguda, la médula ósea produce demasiados linfocitos inmaduros (llamados linfoblastos), los cuales no maduran correctamente. Los linfoblastos se reproducen en exceso y limitan el normal crecimiento de las células sanguíneas. Las células sanguíneas inmaduras (blastos) no tienen la capacidad de combatir infecciones. ³⁴

1.1.1.1 Clasificación morfológica de las leucemias agudas linfoblásticas ¹

L1: Linfoblastos pequeños, cromatina homogénea, nucléolos no visibles o pequeños, con escaso citoplasma, basofilia del citoplasma leve a moderada.

L2: Blastos grandes, cromatina heterogénea, nucléolos prominentes, citoplasma abundante, basofilia y vacuolización del citoplasma variables.

L3: Blastos grandes y homogéneos en tamaño, cromatina homogénea, núcleo redondo a oval, nucléolos por lo general prominentes, citoplasma moderadamente abundante y muy basófilo, con vacuolas prominentes.

1.1.2 Leucemias Mieloides

Las leucemias mieloides se encuentran entre el 15 al 20% de las leucemias infantiles. La leucemia mielogena aguda, es también llamada mieloides aguda o leucemia mieloblastica aguda. Existen varios subtipos de leucemia mieloides aguda, los cuales están clasificados por su apariencia bajo el microscopio, por las proteínas sobre la superficie de las células (inmunofenotipo), los cambios en el número o estructura de los cromosomas (citogenéticas o cariotipo) y por las mutaciones en ciertos genes.³⁴

Los subtipos de leucemia mieloides aguda son:³⁴

- **Leucemia Indiferenciada Aguda**
- **Leucemia Granulocítica Aguda**
- **Leucemia Promielocítica Aguda**
- **Leucemia Mielomonocítica Aguda**
- **Leucemia Monoblastica Aguda**
- **Eritroleucemia Aguda**
- **Leucemia Megacarioblastica Aguda**

Cada uno de estos tipos de leucemia origina las células precursoras o jóvenes que están supuestas a formar células sanguíneas maduras normales. En la leucemia granulocítica aguda, la médula produce demasiados precursores de granulocitos (llamados mieloblastos), un tipo de glóbulos blancos, que cuando maduran, combaten infecciones, particularmente las bacterianas.³⁴

Con la leucemia mieloblastica, sin embargo, no pueden madurar y en consecuencia no pueden combatir infecciones. Es así como la sobreproducción de mieloblastos rodea las otras células sanguíneas.³⁴

En la leucemia promielocítica, los promielocitos que están sólo un poco más maduros que los mieloblastos bloquean las células de médula normales. En la leucemia monoblastica aguda las células leucemicas, el monoblasto, es el precursor del monolito, otro tipo de infección –combate los glóbulos blancos. La leucemia mielomonocítica consiste en células con características tanto de monoblastos como de mieloblastos. En contraste, la eritroleucemia es un cáncer de los glóbulos rojos jóvenes llamados eritoblastos, y la leucemia megacarioblastica aguda es una leucemia que implica a las plaquetas en formación, llamadas megacarioblastos.³⁴

1.2 SIGNOS Y SINTÓMAS DE LA LEUCEMIA

Los signos y síntomas más comunes de la leucemia son: ^{1,15,34}

A) Anemia: La anemia se origina cuando los glóbulos rojos normales son incapaces de reproducirse debido a la sobrepoblación de células leucemicas que rodea el espacio de la médula ósea. El niño podría parecer cansado, pálido, y podría presentar una respiración rápida para compensar la disminución en la capacidad de transportar Oxígeno a la sangre. El conteo del número de glóbulos rojos en la sangre (expresado como Hemoglobina o Hematocrito) estará por debajo de lo normal.

B) Sangramiento y/o moretones: Cuando la médula no puede producir suficientes plaquetas, puede ocurrir un sangramiento, especialmente cuando el número de plaquetas es menor que 10-20.000/mm³. Las plaquetas bajas pueden causar moretones fácilmente en el niño.

C) Fiebre y persistencia de infecciones inusuales: El niño con leucemia muestra a menudo síntomas de infección no específicos tales como fiebre y fatiga. Aunque el conteo sanguíneo de un niño con leucemia podría mostrar un mayor número de glóbulos blancos, estas células son inmaduras y normalmente no combaten infecciones. Como resultado, el niño podría tener dificultad para recuperarse de una infección infantil común o podría desarrollar infecciones inusuales.

D) Dolor en los huesos y articulaciones: El dolor en los huesos y articulaciones es otro síntoma común de la leucemia; este dolor es usualmente el resultado de una médula ósea que está rodeada por blastos leucemicos.

E) Dolor abdominal: El dolor abdominal también podría ser un síntoma de leucemia. Las células leucemicas pueden acumularse en los riñones, hígado, bazo o intestinos, causando un ensanchamiento de estos órganos. El dolor en el abdomen puede causar pérdida de apetito y de peso en el niño.

F) Nódulos linfáticos inflamados: Los nódulos linfáticos filtran la sangre. Las células leucemicas a menudo se acumulan en los nódulos, causando inflamación. La inflamación se produce en los nódulos linfáticos debajo de

los brazos, en la ingle, pecho y en el cuello. Algunas veces es difícil distinguir los nódulos linfáticos de leucemia de aquellos que forman parte normal de la respuesta del cuerpo ante una infección o alergia.

G) Dificultad respiratoria (disnea): En leucemia, especialmente en la leucemia linfoblástica aguda de células T, las células pueden agruparse en el timo una glándula ubicada debajo del hueso del pecho alrededor de la garganta. Esta masa de células puede producir dificultad respiratoria. Cualquier sibilancia, tos y/o respiración dolorosa o forzada requiere de atención médica inmediata.

1.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la leucemia está basado en una historia médica completa y en el examen físico, además de las siguientes pruebas: ^{1,34}

A) Conteo sanguíneo completo: Pueden ser hechos para evaluar el hígado, los riñones y cómo está coagulando la sangre, además para conducir los estudios genéticos. La sangre puede ser extraída de una vena a través de una aguja o de una línea venosa central. Cuando se utiliza una línea venosa central, se inserta un tubo plástico o catéter dentro de una vena importante en el pecho, cuello o brazo. Esta también es una manera común de administrar quimioterapia. El uso de una línea central evita una gran cantidad de pinchazos de aguja.

B) Aspirado de Médula Ósea y Biopsia: Esto implica insertar una aguja dentro de un hueso de la pelvis o de la columna vertebral y extraer

alrededor de 2 cucharaditas de médula ósea para ser examinada. Los estudios de médula ósea requieren medicinas que causan molestias y usualmente sedación o anestesia general.

C) Punciones espinales: Esto implica que se inserte una aguja dentro de la parte baja de la espalda, entre los huesos de la columna vertebral o hueso de la espalda, para extraer el líquido que rodea el cerebro y la columna vertebral. La misma aguja puede ser utilizada para administrar medicinas para prevenir o tratar la leucemia en el cerebro o la columna vertebral (quimioterapia intratecal).

D) Radiografía de pecho: Esta se toma para ver si existe alguna masa de células en el timo que pueda afectar la respiración.

1.4 TRATAMIENTO

Usualmente la terapia comienza tratando los signos y síntomas que su niño presenta tales como anemia, sangramiento y/o infección. Adicionalmente, el tratamiento de leucemia puede incluir algunos o todos de los siguientes tratamientos: ³⁴

A) Quimioterapia: Se administran en forma oral, por vía venosa, en el músculo o en forma subcutánea. La quimioterapia intratecal se inyecta directamente al líquido vertebral para prevenir o tratar la leucemia en el cerebro y en la columna vertebral.

- B) Quimioterapia/Medicamentos Intratecales:** Este procedimiento implica administrar medicamentos a través de una aguja en el espacio lleno de líquido que rodea la columna vertebral.
- C) Radioterapia:** Utiliza ondas de alta energía tales como Rayos X para destruir o reducir las células cancerígenas. Algunas veces se utiliza para tratar la leucemia en el sistema nervioso central o en otras partes del cuerpo tales como los ojos o los testículos.
- D) Trasplante de Sangre y Médula Ósea:** Este procedimiento consiste en tres pasos: 1) Recolección de células progenitoras sanas de un donante que no padezca de cáncer, o del paciente mismo; 2) administración de altas dosis de quimioterapia y posiblemente radioterapia para destruir cualquier remanente de células leucemicas; y 3) infusión de las células progenitoras sanas a través de una línea intravenosa para que comiencen a producirse células sanguíneas normales. El trasplante de células progenitoras o de médula ósea se utiliza comúnmente para tratar la leucemia linfoblástica aguda que no presenta respuesta ante la quimioterapia.
- E) Terapia biológica:** Consiste en altas dosis de hormonas o de otras proteínas producidas normalmente por el cuerpo humano; las compañías farmacéuticas producen estas sustancias. Se utilizan para prevenir o tratar daños causados por los tratamientos para la leucemia a otros sistemas del cuerpo.
- F) Transfusiones de productos sanguíneos:** Algunas veces se utilizan para pacientes que sufren de anemia y quienes no pueden producir sus propios

glóbulos rojos. Las plaquetas comúnmente se transfunden cuando el conteo de plaquetas está bajo. Los glóbulos blancos se transfunden ocasionalmente para tratar infecciones severas que no responden al uso de antibióticos. El plasma, líquido que forma parte de la sangre en el que se encuentran suspendidas las células sanguíneas, se transfunde en pacientes que no son capaces de producir proteínas que coagulan la sangre.

G) Antibióticos: Se usan para prevenir o tratar infecciones.

1.5 ETAPAS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la leucemia toma meses o años y se realiza en tres o más etapas, según se describe a continuación: ^{1,34}

1) Inducción: La inducción se refiere al primer mes o un poco más de tratamiento en el cual se administra una combinación de medicamentos quimioterapéuticos para reducir el número de células leucémicas en la médula hasta menos de 1 en 20 (5%) y además para abrir espacio para el regreso de nuevos glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas normales. Cuando esto sucede, se dice que la leucemia está en “remisión”. Esta fase podría durar aproximadamente un mes y puede ser repetida si no se logra la meta.

2) Consolidación: En la leucemia linfoblástica aguda, la consolidación implica uno o dos meses de tratamiento con medicamentos. Durante esta fase, las

células leucemicas todavía están presentes en el cuerpo aunque podrían no ser detectadas en una prueba sanguínea o examen de médula ósea.

3) Intensificación: En la leucemia linfoblástica aguda, la intensificación consiste en repetir combinaciones de quimioterapia similares a las utilizadas en la inducción y la consolidación por varios meses posteriores a éstas. Podría implicar un trasplante de células progenitoras o de médula ósea, o quimioterapia de alta dosis. El tratamiento para la leucemia mieloide aguda a menudo llega hasta este punto.

4) Mantención: Esta etapa del tratamiento adicional reduce el número de células leucemicas a través del uso de ciclos repetidos de quimioterapia menos intensa cada 28 días durante 18 meses posteriores en niñas o 30 meses en niños. Se requiere que los pacientes continúen acudiendo a la institución regularmente para determinar la respuesta al tratamiento, detectar alguna enfermedad recurrente y manejar cualquier efecto colateral del tratamiento.

2. LINFOMA DE HODKING

El término linfoma se refiere a un grupo de cáncer del sistema linfático. El sistema linfático está compuesto de vías por todo el cuerpo a través de las cuales circula la linfa (líquido incoloro de los tejidos del cuerpo) así como órganos tales como los nódulos linfáticos, el bazo y el timo. Estos tejidos producen y almacenan células que combaten infecciones. Ciertas partes de otros órganos tales como las amígdalas, el estómago, el intestino delgado y la piel son también parte del sistema linfático.³⁴

Los linfomas pueden surgir en casi cualquier parte del cuerpo. Pero usualmente se originan en los órganos linfáticos primarios que son el timo (linfocitos T), la bolsa de fabricio (linfocitos B) y la médula ósea (linfocitos B). Como otros tipos de cáncer, los linfomas también se pueden extender a otros órganos del cuerpo. Los linfomas se clasifican según la apariencia de las células cancerígenas bajo el microscopio y según su comportamiento al realizar pruebas de laboratorio especiales. Las decisiones sobre tratamientos están basadas en los resultados de éstos y de otros estudios. ³⁴

Esta enfermedad tiene la característica de tener una presentación bimodal; en México y el resto de los países latinoamericanos el primer pico de presentación ocurre antes de la adolescencia y el segundo después de los 50 años de edad. El género masculino es el más afectado, no obstante en la adolescencia no hay predominio de género. En la edad pediátrica, este padecimiento se ha relacionado con las familias grandes y de nivel socioeconómico bajo. ¹⁵

Este linfoma además de presentarse de manera habitual en el Distrito Federal, es común en los estados de Puebla, Veracruz, Nuevo León, Colima, Sonora, Sinaloa, Oaxaca y Chiapas. ¹⁵

2.1 DIAGNOSTICO

Los linfomas (incluyendo el de Hodgkin y el No Hodgkin), son el tercer tipo de cáncer más común en niños. ³⁴

Niños de todas las edades son diagnosticados con linfomas, pero el linfoma de Hodgkin ocurre más frecuentemente en adolescentes que en niños menores, y es más común en niños que en niñas. ³⁴

Existen toxinas ambientales no conocidas que incrementan el riesgo de linfoma en niños. Sin embargo, los niños que nacen con condiciones que afectan su sistema inmune son más propensos a desarrollar linfomas. Tener un hermano con linfoma también aumenta ligeramente el riesgo de aparición en la subsecuente descendencia. La previa infección con el virus Epstein-Barr (el virus que causa la mononucleosis) también está asociada con un mayor riesgo de aparición de un linfoma.³⁴

2.2 SIGNOS Y SINTOMAS

Los signos y síntomas del Linfoma de Hodgkin incluyen:³⁴

- Inflamación dolorosa de los nódulos linfáticos del cuello, ingle o axila
- Fiebre persistente
- Sudor nocturno
- Picazón de la piel
- Pérdida de peso

2.3 DIAGNÓSTICO

El médico realizará un examen físico incluyendo un chequeo de los signos de la enfermedad tal como abultamientos en nódulos linfáticos y obtendrá una minuciosa historia médica. Si se sospecha de un linfoma de Hodgkin, el niño deberá ser sometido a varios o todos los siguientes exámenes para poder establecer su diagnóstico:³⁴

- A) Biopsia Quirúrgica:** Se extrae una muestra de tejido para diagnosticar un Linfoma de Hodgkin. La muestra de tejido será estudiada bajo un microscopio y las células serán sometidas a otros exámenes de diagnóstico.
- B) Aspirado de médula Ósea y Biopsia:** Se extrae una muestra de médula ósea del hueso (usualmente de la cadera) ya sea aspirando (succionando una pequeña cantidad a través de una aguja especial) o por biopsia (cortando un pedazo pequeño de médula ósea).
- C) Rayos-X:** Se tomará una radiografía de pecho para verificar si se ha extendido la enfermedad.
- D) Exámenes de Sangre:** Un conteo sanguíneo completo y química sanguínea se realizarán para verificar alguna evidencia de la enfermedad.
- E) Scanner:** Este examen de imagen ayuda a detectar inflamaciones, las cuales pueden mostrar la presencia de linfomas.
- F) Otros Scanner de Imagen:** La Tomografía Computarizada, la Resonancia Nuclear Magnética y la Tomografía de Emisión de Positrones podrían ser utilizadas. Estos exámenes reproducen imágenes del cuerpo que muestran una potencial propagación o extensión de la enfermedad.

2.4 TRATAMIENTO

Las opciones específicas para un tratamiento dependerán de la extensión del tumor y de los resultados de los exámenes del tejido cancerígeno. El tratamiento podría consistir en Quimioterapia y algunas veces Radioterapia. ^{1, 34}

La quimioterapia se puede administrar estando hospitalizado o de forma ambulatoria. Los tratamientos de radioterapia se administrarán de forma ambulatoria. Posteriormente se repetirán estudios tales como tomografía computarizada, resonancia nuclear magnética y tomografía de emisión de positrones, a intervalos durante el tratamiento y por un período específico posterior al tratamiento. ¹

Aunque el linfoma de Hodgkin es una enfermedad seria, los niños y adolescentes más recientemente diagnosticados pueden ser curados con los tratamientos actuales. ³⁴

3. LINFOMA NO HODKING

En los niños, el linfoma no Hodgkin está clasificado como uno de los siguientes: ³⁴

- Linfoma de células grandes
- Linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt's)
- Linfoma linfoblástico

Este grupo de entidades patológicas constituyen 10 a 15% de todos los cánceres de la infancia. Los linfomas son la segunda neoplasia más frecuente en México, seguida de la Leucemia. ¹⁵

El espectro de edad de presentación es de los tres años hasta la adolescencia con una media de siete años. El género masculino es dos veces más frecuente. En México las entidades federativas con mayor número de casos informados son el Distrito Federal, Nuevo León, Jalisco, Puebla, Sinaloa, Veracruz y Coahuila. ¹⁵

El linfoma no Hodgkin puede surgir en casi cualquier parte del cuerpo. En este linfoma los linfocitos inmaduros crecen fuera de control y no maduran. Se acumulan en los nódulos linfáticos, el bazo y tejidos linfáticos del intestino delgado o de la glándula del timo (ubicada en la mitad de la parte alta del pecho). Este es el motivo por el cual, si está diagnosticado de linfoma, su niño puede tener las glándulas linfáticas inflamadas o el abdomen inflamado. ³⁴

Adicionalmente, estas células de linfoma pueden estar presentes en el líquido espinal (el líquido que rodea el cerebro y la columna vertebral). Las células que se encuentran allí pueden ser detectadas a través de un examen del líquido espinal después de realizar una punción lumbar. En los niños, las células de linfoma también pueden esconderse en los testículos del paciente, ocasionando que los testículos se inflamen. La enfermedad también puede comprometer la médula ósea y comportarse como una leucemia aguda. No sabemos qué origina el linfoma. No es hereditario y nada que usted haya hecho o dejado de hacer es responsable del cáncer de su niño. ³⁴

El linfoma no Hodgkin puede surgir en cualquier momento en la vida de una persona. Los linfomas, tanto el Hodgkin como el no Hodgkin, son el tercer cáncer más común en niños. Los niños pequeños están más propensos a ser diagnosticados de linfoma no Hodgkin, mientras que el linfoma Hodgkin es más comúnmente diagnosticado en adolescentes.³⁴

3.1 SIGNOS Y SINTOMAS

El linfoma no Hodgkin usualmente es una enfermedad de rápido inicio y progresión. Los síntomas varían dependiendo de qué grupo de nódulos linfáticos estén afectados. Algunas veces es difícil determinar el lugar de origen de la enfermedad. El lugar de origen más común es el abdomen y el segundo, es el pecho. Algunos niños podrían sólo presentar la enfermedad en las glándulas linfáticas del cuello o de la ingle. El primer síntoma en el niño podría ser una gran inflamación de los ganglios del cuello, del pecho, las axilas o de la ingle. Los ganglios linfáticos inflamados en el cuello y el pecho podrían ocasionar tos, dificultad para respirar, sibilancias al respirar o hinchazón en la cara.^{1,34}

Cuando el linfoma no Hodgkin surge en el abdomen, los síntomas iniciales pueden incluir dolor de estómago, un cambio en el hábito intestinal o una masa (tumor) en el abdomen. Rara vez los linfomas aparecen en los huesos o en otras partes del cuerpo.³⁴

En algunos casos, el linfoma no Hodgkin se encuentra en un solo nódulo o en un solo segmento de tejido linfoide en un órgano. Pero en algunos casos, el linfoma no Hodgkin ha comenzado a expandirse antes de ser detectado. Debido a que el linfoma no Hodgkin se puede extender (hacer metástasis) hacia otras partes del

cuerpo, el niño necesitará someterse a varios exámenes para detectar cualquier extensión de la enfermedad y poder así ser tratada. ³⁴

3.2 DIAGNOSTICO

El niño deberá someterse a varios o todos los exámenes que se enumeran a continuación para poder establecer un diagnóstico: ^{1,34}

A) Biopsia quirúrgica: Deberá ser extraída una muestra de tejido para diagnosticar un Linfoma No Hodgkin. Esto permite al médico la oportunidad de estudiar las células bajo el microscopio. Una muestra de tejido se extrae mientras su niño está bajo anestesia general.

B) Aspirado de Médula Ósea y Biopsia: La médula ósea es extraída del hueso (usualmente del hueso de la cadera) ya sea por aspirado (succionando una pequeña cantidad a través de una aguja especial) o por biopsia (cortando un pedazo pequeño de médula ósea).

C) Rayos X: Se toma una radiografía del pecho para verificar si la enfermedad se ha extendido.

D) Exámenes de Sangre: Un conteo sanguíneo completo y química sanguínea se hacen para buscar evidencia de la enfermedad y determinar cuando un niño está listo para recibir tratamiento.

E) Ultrasonido: Este examen de imagen se utiliza para buscar posible enfermedad en el abdomen, riñones y zona pélvica

F) Centigrama Óseo: Se inyecta un contraste en la vena de su niño y se toma una placa especial para verificar si la enfermedad se ha extendido a los huesos.

G) Tomografía axial computada (TAC o Scanner): Se toma una radiografía del pecho, abdomen y/o pelvis para verificar si la enfermedad se ha extendido. Este examen utiliza una máquina de Rayos-X y una computadora. Dependiendo del motivo del examen, se inyectará un contraste líquido a través de la vena o puede ser por vía oral.

H) Electrocardiograma y Ecocardiograma: Estos exámenes determinan el funcionamiento del corazón antes de comenzar el tratamiento.

I) Exámenes de la función pulmonar: Estos exámenes verifican el funcionamiento de la función pulmonar antes del tratamiento.

3.3 TRATAMIENTO

El tratamiento del linfoma no Hodgkin depende del niño, del tamaño del tumor y del resultado de los estudios hechos al tejido tumoral. ³⁴

Después que se ha diagnosticado un linfoma no Hodgkin y de que todos los exámenes están completos, se sabe qué tan extenso es el cáncer o en qué etapa se encuentra. ³⁴

El tratamiento puede consistir en Quimioterapia y a veces Radioterapia. Generalmente se le entregará un “protocolo” a la familia (un programa de tratamiento para el niño). Los estudios posteriores de la médula ósea, punciones lumbares y scanners se repetirán a intervalos durante el tratamiento y por un período específico posterior al tratamiento. ³⁴

Aunque el linfoma no Hodgkin es una enfermedad seria y potencialmente una amenaza por muchos años (como son todas las formas de cáncer), se han visto muchos resultados exitosos con el tratamiento administrado. ¹

4. TUMOR CEREBRAL

Se señala que la incidencia de este grupo de neoplasias es de 3.3 casos por cada 100,000 por año. El pico e máxima frecuencia se encuentra en el primer decenio de la vida con un nuevo pico en mayores de 60 años de edad. Como la mayoría de las neoplasias malignas de la infancia, el género masculino predomina. Al parecer, el predominio de este último es muy evidente en el meduloblastoma y ependimoma, los cuales juntos hacen que en dicho género sean los más frecuentes. ¹⁵

Un tumor cerebral es un crecimiento de células anormales o el crecimiento incontrolado de células normales en el cerebro. Los tumores cerebrales primarios implican un crecimiento que comienza en el cerebro y podrían extenderse desde el

cerebro hasta cualquier parte del cuerpo. Los tumores pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Los tumores pueden destruir células cerebrales o dañar células produciendo inflamación que presiona otras partes del cerebro. ³⁴

Esta presión causa edema cerebral (hinchazón cerebral) e incrementa la presión intracraneal (la presión dentro del cráneo). La causa que origina los tumores primarios se desconoce, aunque algunos tumores, como el retinoblastoma, tienden a ser hereditario. Otros tumores, como el craneofaringioma, están presentes desde el nacimiento. ³⁴

Los tumores del sistema nervioso central (tumores del cerebro y de la columna vertebral) constituyen alrededor del 20% de los cánceres infantiles; son los segundos más comunes después de la Leucemia. Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más comunes en los niños. ³⁴

Las neoplasias cerebrales conforman un grupo heterogéneo de neoplasias tanto en México como en el resto del mundo. Sin embargo, las mayores incidencias ocurren en sujetos de raza blanca. En la República Mexicana y en el Instituto Nacional de Pediatría constituye la neoplasia sólida más habitual de la edad pediátrica con predominancia de los astrocitomas. En apariencia, la frecuencia de esta enfermedad se halla entre los 5 y 14 años de edad, y se registra en las grandes ciudades de la República Mexicana, probablemente porque en ellas se encuentra los grandes centros médicos de concentración y referencia. ¹⁵

4.1 SIGNOS Y SINTOMAS

Los síntomas de los tumores cerebrales varían de acuerdo al tamaño, tipo y localización del tumor. ³⁴

Los síntomas pueden ocurrir cuando un tumor presiona un nervio o produce daño a ciertas partes del cerebro. Podrían también ocurrir cuando el cerebro se inflama o hay producción de líquido en el cráneo. Los síntomas más comunes incluyen: ³⁴

- Dolor de cabeza (usualmente peor por las mañanas)
- Náuseas o vómitos
- Cambios en el habla, la vista o el oído
- Problemas de inestabilidad o al caminar
- Cambios de humor, personalidad o en la habilidad para concentrarse
- Problemas con la memoria
- Contracciones musculares o tics (ataques o convulsiones)
- Entumecimiento u hormigueo en los brazos o piernas

4.2 TIPOS DE TUMORES EN CEREBRO Y COLUMNA VERTEBRAL

Los tumores cerebrales infantiles más comunes son astrocitoma, meduloblastoma, ependimoma y glioma embrionario cerebral. Los gliomas representan el 75% de los tumores cerebrales en jóvenes y niños pero menos del 50% en adultos. Los tumores encontrados en cavidades craneoespinales pueden surgir en el cerebro y/o la columna cerebral, o en otros tejidos o estructuras cerca de estos. ¹

Los tumores infantiles que surgen en otros órganos del cuerpo rara vez se expanden al sistema nervioso, con la excepción de los neuroblastomas.¹

4.2.1 GLIOMAS

El tipo más común de tumor cerebral en todas las edades es el glioma. Los gliomas consisten en células gliales, las cuales forman el tejido que sirve de soporte al cerebro. Los dos tipos principales de tumores gliales son los astrocitomas y los ependimomas.³⁴

A) Astrocitomas: Son los tipos más comunes de gliomas infantiles y son propicios al sistema nervioso. Ocurren típicamente en el cerebelo, la parte del cerebro que coordina los movimientos musculares voluntarios y mantiene la postura el balance y el equilibrio. La mayoría son curables a través de cirugía. Los astrocitomas pueden surgir en el nervio óptico, especialmente en niños con neurofibromatosis. Los niños también pueden sufrir de gliomas en el cerebro embrionario, en la base del cerebro.^{1,34}

B) Gliomas Malignos: Estos tumores, incluyendo los astrocitomas anaplasticos y los glioblastomas, pueden surgir en cualquier parte del cerebro y son mucho más agresivos que los astrocitomas. Nunca pueden ser curados sólo con cirugía y requieren un tratamiento combinado con radiación y quimioterapia.^{1,34}

C) Ependimomas: Este tipo de tumores gliales usualmente surgen por las células de la mucosa de los ventrículos cuando el líquido cerebroespinal

llena las cavidades del cerebro. A menudo puede resurgir un lento crecimiento después del tratamiento. ^{1,34}

4.2.2 TUMORES GLIALES-NEUROLÓGICOS MIXTOS

Los tumores que contienen una mezcla de células gliales (más comúnmente astrositos) y neuronas (células ganglionares) ocurren más frecuentemente en niños que en adultos. Pueden surgir en cualquier parte del sistema nervioso pero más típicamente aparecen en el cerebelo, el área del cerebro que tiene que ver con la función motora y la personalidad. La cirugía para extirpar estos tumores con frecuencia es efectiva. ³⁴

A) Ganglioglioma: Este es el más común de los tumores gliales-neurológicos mixtos y generalmente aparece en la infancia o en la temprana adolescencia. La mayor parte son benignos y usualmente pueden ser tratados en forma exitosa con cirugía. ³⁴

B) Tumor de célula gigante subependimal: Estos tumores son comunes en niños que tienen una condición genética llamada esclerosis tuberosa. Estos tumores rara vez son malignos. ³⁴

C) Xantastrocitoma pleomorfo: Estos tumores se ven más comúnmente en adolescentes o adultos jóvenes; la mayoría son benignos. ³⁴

4.2.3 TUMORES EMBRIONARIOS

Hasta 25% de los tumores del sistema nervioso que ocurren en bebés y niños son tumores conformados por células neuroepiteliales pobremente diferenciadas. Cuando el sistema nervioso se desarrolla, las células neuroepiteliales son aquellas que se diferencian entre gliales (tejido soporte) y las células nerviosas. ³⁴

Los dos tipos principales de tumores embrionarios son: ³⁴

A) Tumor neuroectodermal primitivo (PNET): Este es el más común de los tumores embrionarios, puede surgir en cualquier parte del sistema nervioso pero típicamente aparece en el cerebelo. Cuando esto pasa, es llamado meduloblastoma.

B) Tumor teratoide/rabdio atípico: El 90% de los pacientes con estos tumores son de 2 años o menos. Aproximadamente el 90% de estos tumores tienen una anormalidad cromosómica que tiene que ver con el cromosoma 22. Los tumores pueden surgir en cualquier parte del sistema nervioso, pero típicamente aparecen en el cerebelo. También pueden aparecer en los riñones de los bebés. Al momento del diagnóstico, alrededor de un tercio de estos tumores se han extendido a todo el sistema nervioso.

4.2.4 CARCINOMA/PAPILOMA PLEXUS COROIDE

Estos tumores también pueden ser encontrados en los ventrículos. Pueden ser tanto benignos como malignos, pueden extenderse a todo el sistema nervioso. Están llenos de vasos sanguíneos, haciéndolos difíciles de extirpar debido a su tendencia a sangrar. ³⁴

4.2.5 TUMORES QUE SURGEN DE UN TEJIDO NO NEUROEPITELIAL

Las cavidades intracraneana (dentro del cráneo) e intraespinales (dentro de la columna vertebral) contienen tejidos y estructuras que pueden convertirse en tumores, un número de los cuales son más comunes en niños que en adultos. Estos tumores incluyen: ³⁴

A) Craneofaringioma: Se piensa que estos tumores benignos se originan de tejidos residuales que van quedando luego del desarrollo de la cabeza. Debido a que se forman en la base frontal del cerebro cerca de la glándula pituitaria y el nervio óptico, pueden ocasionar serios problemas neurológicos y endocrinos. La cirugía podría no ser capaz de extirparlos completamente.

B) Tumores de la región pineal: Tumores que pueden surgir cerca de la glándula pineal en la base del cráneo. El tipo más común es el germinoma, el cual es tratado con radiación.

4.2.6 TUMORES DE LA MENINGE

El cerebro y la columna vertebral están cubiertos por membranas llamadas materia dura, aracnoide y pia mater. Los tumores llamados meningiomas pueden desarrollarse en estas membranas, pero son más comunes en adultos que en niños. ³⁴

4.3 DIAGNOSTICO

Después de obtener una historia médica completa y realizar un examen físico al niño, se pueden utilizar los siguientes exámenes de diagnóstico para determinar si está presente un tumor cerebral: ³⁴

A) Examen Neurológico: El médico examinará sus reflejos, fuerza muscular, movimiento de ojos y boca, coordinación y lucidez.

B) Registro Tomográfico Computarizado (CAT scan o CT scan): Este procedimiento utiliza una combinación de Rayos X y tecnología computarizada para producir imágenes de cortes transversales (llamadas “rebanadas”) tanto horizontales como verticales- de los huesos, músculos, grasa y órganos.

C) Imagen por Resonancia Magnética (MRI): Este procedimiento utiliza una combinación de imanes largos, radiofrecuencia y un computador para producir imágenes detalladas de órganos y estructuras dentro del cuerpo.

D) Rayos X: Este examen utiliza rayos de energía electromagnética invisibles para reproducir imágenes de tejidos internos, huesos y órganos sobre una placa.

E) Cintigrama Óseo: Este examen toma Rayos X de los huesos luego de que ha sido inyectado un contraste, el cual es absorbido por el tejido óseo.

F) Angiograma: Este examen utiliza un contraste para visualizar todos los vasos sanguíneos en el cerebro y detectar cierto tipo de tumores.

G) Punción Lumbar: Para este procedimiento, se coloca una aguja especial en la zona trasera baja dentro del canal espinal alrededor de la columna vertebral. Se toma una muestra de líquido cefalorraquídeo que rodea el cerebro y la columna vertebral para ser enviado a examen.

4.4 TRATAMIENTO

Usualmente la cirugía es el primer paso en el tratamiento de tumores cerebrales en niños. La meta es extirpar todo o la mayor parte posible del tumor, manteniendo la función neurológica.³⁴

La cirugía también se realiza para hacer la biopsia. Esto ayuda a establecer un diagnóstico y el plan de tratamiento. Frecuentemente esto se hace cuando el tumor está rodeado de estructuras sensibles que podrían ser dañadas por la extracción quirúrgica.³⁴

Otras terapias utilizadas para tratar los tumores cerebrales incluyen: ³⁴

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Esteroides para tratar y prevenir inflamaciones en el cerebro
- Quimioterapia de alta dosis y rescate de células progenitoras
- Cuidados de los efectos colaterales producidos por el tumor o el tratamiento
- Rehabilitación para recuperar las habilidades motoras perdidas y la fuerza muscular
- Seguimiento continuo para manejo de la enfermedad, detectar recurrencia del tumor y manejo de
- efectos tardíos del tratamiento

Como con cualquier cáncer, el pronóstico y una larga sobrevida varían grandemente de un niño a otro. La atención médica temprana y una terapia agresiva son importantes para un mejor pronóstico. El seguimiento continuo es esencial para un niño diagnosticado con un tumor cerebral, debido a que los efectos secundarios de la radiación y la quimioterapia así como la aparición de segundas malignidades pueden ocurrir en sobrevivientes de tumores cerebrales. ³⁴

5. TUMOR DE WILMS

El Tumor de Wilms, también denominado Nefroblastoma, es un tumor maligno que se origina en las células de los riñones. Es el tipo más común de cáncer renal y se encuentra en alrededor del 6% de todos los cánceres infantiles. Como con cualquier cáncer, el pronóstico y una larga sobrevida varían grandemente de niño a niño, pero la mayoría de los niños con tumor de Wilms pueden ser curados de esta enfermedad. ³⁴

En México se observa que el género más predispuesto a padecer este tipo de cáncer es el género masculino. La edad media de presentación es de 41 meses para niños y de 46 meses para niñas, y en la enfermedad bilateral es de 29 meses.³⁴

6. SARCOMAS

Constituye el segundo tumor óseo más frecuente en pediatría. En los niños, los sarcomas pueden surgir en tejidos suaves o en huesos. Los sarcomas de tejidos suaves son tumores cancerosos que se originan en los tejidos de los músculos, en las grasas, en las articulaciones, nervios, vasos sanguíneos o en la piel. Alrededor de la mitad de los sarcomas en tejidos suaves se desarrollan en los brazos y piernas, pero también pueden surgir en cualquier parte del cuerpo.³⁴

Muchos de los tumores en tejidos blandos son benignos, lo que significa que no son cancerosos y que no se propagarán a otras partes del cuerpo. El término sarcoma se utiliza cuando el tumor es maligno (canceroso).³⁴

El Rabdomiosarcoma, el cual se encuentra en un tipo de tejido muscular, es el tipo más común de sarcoma encontrado en los tejidos suaves de los niños. Aunque el hueso es duro, también contiene tejidos formados por células vivas. Los tumores del hueso más comunes en los niños son los Osteosarcomas y los Sarcomas de Ewing.³⁴

En México, de acuerdo al Registro Nacional, el Sarcoma de Erwing probablemente es de 1.6 a 1.9 casos nuevos por millón de año. Como la mayoría de los tumores en Pediatría es más frecuente en el género masculino.

En la República Mexicana, se informa la incidencia más alta sobre todas las grandes ciudades, las cuales constituyen Guadalajara, Monterrey y la zona metropolitana de la ciudad de México. No hay factores predisponentes bien definidos sin embargo, en la literatura especializada se menciona una relativa y débil relación con deformidades esqueléticas, anormalidades genitourinarias, Síndrome de Down y retinoblastoma. ¹⁵

En el caso del osteosarcoma su frecuencia es alta; en México aparecen 5.5 casos por millón por año entre menores de 20 años de edad. En México como en cualquier constituye el tumor óseo más habitual y la tercera neoplasia maligna más común entre 13 y 18 años de edad. ¹⁵

En niños mexicanos, la media de edad de presentación es de 11 años, a diferencia de los países industrializados que es a los 14 y es mucho mayor la media en los estados del norte q del sur. ¹⁵

7. HEPATOBLASTOMA

El hepatoblastoma es un raro tumor que se origina en células del hígado. Es el tumor de hígado canceroso más común en la infancia temprana. La mayoría de los tumores hepatoblastoma se originan en el lóbulo derecho del hígado. Las células cancerosas de hepatoblastoma también se pueden extender y hacer metástasis en otras áreas del cuerpo. El lugar más común de metástasis son los pulmones. ³⁴

La incidencia en México es de 1.5 casos nuevos por millón por año en menores de 15 años. Los tumores hepáticos predominan mayormente en el género masculino.¹⁵

El hepatoblastoma afecta principalmente a niños desde la infancia hasta alrededor de los 5 años de edad. En la mayoría de los casos aparece durante los primeros 18 meses de vida. El hepatoblastoma afecta a los niños de raza blanca más frecuentemente que a los de raza negra.³⁴

Aunque la causa exacta del cáncer de hígado se desconoce, existe un número de condiciones genéticas asociadas con el incremento del riesgo para que se produzca un hepatoblastoma. Estas incluyen:¹⁵

A) Síndrome Beckwith-Wiedemann: Este síndrome se caracteriza por una combinación de tumor de Wilms, falla de los riñones, malformaciones genitourinarias y anomalías de las gónadas (ovarios o testículos).

B) Poliposis Adenomatosa familiar: Este es un grupo de raras enfermedades hereditarias del tracto gastrointestinal.

C) Hemihipertrofia: Esta condición consiste en el rápido crecimiento de un miembro de un lado del cuerpo en comparación con el del otro lado.

Los niños que están expuestos a la infección por Hepatitis B a temprana edad, o aquellos quienes tienen atresia biliar, tienen también un mayor riesgo de desarrollar un cáncer en el hígado.³⁴

7.1 SIGNOS Y SINTOMAS

Los signos y síntomas del hepatoblastoma a menudo dependen del tamaño del tumor y de si se ha extendido a otras partes del cuerpo. Los síntomas pueden incluir: ³⁴

- Una gran masa en el abdomen
- Abdomen inflamado
- Pérdida de peso
- Pérdida de apetito
- Vómitos
- Ictericia (piel y ojos amarillentos)
- Picazón en la piel
- Anemia
- Dolor de espalda

7.2 DIAGNOSTICO

Después de obtener una historia médica completa y realizar un examen físico al niño, se pueden utilizar los siguientes exámenes de diagnóstico: ³⁴

A) Prueba de Alfafetoproteína (AFP): Los niveles de AFP en la sangre pueden ser utilizados tanto para diagnosticar la existencia de un hepatoblastoma como para monitorear su respuesta al tratamiento.

B) Registro Tomográfico Computarizado (CAT scan o CT scan): Este procedimiento utiliza Rayos X y tecnología computarizada para producir imágenes de cortes transversales del cuerpo, incluyendo los huesos, músculos, grasa y órganos. Puede mostrar si hay masa en el hígado o si el cáncer se ha extendido a otros órganos tal como los pulmones.

C) Imagen por Resonancia Magnética (MRI): Un MRI utiliza ondas de radio y fuertes imanes con tecnología computarizada. Muestra imágenes más detalladas que el CAT Scan y el ultrasonido y puede ayudar a verificar si el cáncer ha invadido uno de los mayores vasos sanguíneos que está localizado cerca del hígado.

D) Exámenes de sangre y biopsia

E) Cintigrama Oseo: Para este examen se utiliza un material radioactivo el cual se inyecta en la vena. Esta sustancia se concentra en las zonas donde hay enfermedad del hueso.

7.3 TRATAMIENTO

El tratamiento para el hepatoblastoma está dirigido a extirpar tanto como sea posible el tumor. El tejido hepático se puede regenerar cuando una parte se ha extraído. ³⁴

La mayoría de los hepatoblastomas también requieren tratamiento con quimioterapia para reducir el tumor antes de la cirugía. Esto hace más fácil y seguro para el cirujano extraer la masa. ³⁴

Como con cualquier cáncer, el pronóstico y una larga sobrevida pueden varían grandemente de un niño a otro. La atención médica temprana y una terapia agresiva son importantes para un mejor pronóstico. El seguimiento continuo posterior es esencial para un niño diagnosticado con un hepatoblastoma, debido a que los efectos secundarios de la radiación y la quimioterapia, así como la aparición de segundas malignidades podrían ocurrir. ³⁴

8. RETINOBLASTOMA

El Retinoblastoma es un tipo raro de cáncer que se origina en la parte del ojo llamada retina. La retina es una capa delgada de tejido nervioso que cubre la parte trasera del ojo y le permite ver. En muchos casos surge sólo en un ojo (unilateral), pero podría ocurrir en ambos ojos (bilateral). Si el retinoblastoma se propaga, podría extenderse a los nódulos linfáticos, los huesos o a la médula ósea. Rara vez, puede comprometer al sistema nervioso central. ³⁴

En México, es el tumor sólido más habitual después de las neoplasias del sistema nervioso central. En este caso no hay predominancia con el género y la edad es de uno a tres años con una media de dos años. ¹⁵

El retinoblastoma es un tumor maligno compuesto por retinoblastos en la retina. Estas células forman los tejidos nerviosos en la parte trasera del ojo. Su trabajo es

formar las imágenes. Las imágenes son entonces transmitidas por el nervio óptico al área del cerebro responsable de la vista. ³⁴

Los retinoblastos se desarrollan de una célula simple durante el desarrollo primario del bebé en el útero. Durante la gestación y la vida temprana, estas células son capaces de dividirse y multiplicarse. Este es el proceso que ayuda a que se formen suficientes células que bloquean la retina. En la niñez, estas células se someten a un proceso llamado diferenciación y estas maduraran. Estas células ya no son capaces de dividirse ni multiplicarse, lo cual es el motivo por el que el retinoblastoma muy rara vez ocurre después de los 5 años de edad. Los niños pueden haber nacido con retinoblastoma, pero la enfermedad rara vez es diagnosticada al nacimiento. ³⁴

No se sabe qué causa que los retinoblastos se transformen en células cancerosas pero si sabemos que para que se desarrolle un retinoblastoma debe producirse un cambio o mutación en ambas copias (una de cada padre) de un gen llamado RB1. No se sabe qué es precisamente lo que desencadena este cambio. ³⁴

Muchos de los niños que comienzan a tratarse antes de que el retinoblastoma se haya expandido detrás del ojo se curan. La meta principal del tratamiento en niños con retinoblastoma es preservar la visión. ^{15,34}

Se han realizado grandes avances en el tratamiento del retinoblastoma durante los años recientes; muchos niños conservan su visión y más del 95% de los niños con retinoblastoma pueden ser curados. ³⁴

Esta enfermedad ocurre más frecuentemente en niños menores de 4 años de edad, y se encuentra entre el 2,8% de todos los cánceres en niños de 0 a 14 años de edad. La edad promedio de niños con retinoblastoma son los 18 meses y tanto niños como niñas se ven afectados por igual. ^{15,34}

Alrededor del 60% de los niños con retinoblastoma desarrollan un tumor sencillo sólo en un ojo (unilateral). No existe un aumento de riesgo de desarrollar tumores adicionales años más tarde. ¹⁵ Cuando el retinoblastoma afecta ambos ojos (bilateral), éste se considera una condición genética. ^{15,34}

Rara vez, la forma genética ocurre sólo en un ojo. La forma genética de la enfermedad ocurre en niños pequeños (rara vez más allá de 1 año de edad) y el riesgo de estos niños de desarrollar otro cáncer años más tarde aumenta. El riesgo de tumores adicionales en otras partes del cuerpo donde se haya expandido la enfermedad, o de conservar la visión, es mayor en niños que han recibido radioterapia en la órbita (cavidad del ojo). ³⁴

8.1 Retinoblastoma Hereditario

Algunos niños (40% de los pacientes con retinoblastoma) han nacido con un cambio en una de las copias del gen RB1 en cada célula del cuerpo, incluyendo las células de la retina. Si la segunda copia del gen sufre un cambio, podría desarrollarse un tumor de retinoblastoma. Esto es debido a que cada célula ya tiene la primera copia del RB1 mutada, haciendo relativamente más fácil que más de una célula sufra un cambio en la segunda copia del gen. Estos niños pueden tener más de un tumor, y usualmente tienen ambos ojos afectados. ³⁴

Muchos niños (80%) con la forma genética de la enfermedad no tienen un padre con retinoblastoma. El cambio en el gen ocurre en cualquiera de los óvulos o el espermatozoide de uno de los padres antes de la concepción. Aunque el niño tenga la forma genética de la enfermedad, si ninguno de los padres tiene el tumor existe menos de un 1% de posibilidad de que el retinoblastoma ocurra en otro niño de su familia. ³⁴

Los niños con la forma genética de la enfermedad también pueden desarrollar tumores en otras partes de su cuerpo, tales como la glándula pineal en el cerebro. La glándula pineal se forma de células que sienten ligeramente y que son similares al retinoblastoma. Como en el caso de retinoblastoma, cuando estas células maduran no pueden dividirse y multiplicarse nuevamente (en algún momento alrededor de los 5 años) son mucho menos propensas a convertirse en células cancerosas. ³⁴

8.2 Retinoblastoma No Hereditario

Muchos niños con retinoblastoma (60%) no sufren la forma genética de la enfermedad. No nacen con el gen RB1 mutado en cada célula del cuerpo. Ellos desarrollan el tumor en un solo ojo debido a que ambos genes RB1 en un retinoblasto simple han sufrido la mutación. No se sabe cómo o por qué ocurre esto. ³⁴

Si ninguno de los padres ha tenido retinoblastoma y el niño está por encima de los 2 años de edad al momento del diagnóstico, la probabilidad de tener la forma genética de la enfermedad es muy pequeña. Si está disponible una muestra de tejido canceroso ocular para ser estudiada, existe una prueba sanguínea que

puede ser hecha para determinar si un niño con un tumor unilateral es o no uno del 10% de los niños con un tumor que tiene la forma genética sólo en un ojo.³⁴

8.3 SIGNOS Y SINTOMAS

Algunas veces los niños con retinoblastoma no muestran ninguno de los siguientes signos o síntomas. A menudo los médicos encuentran el retinoblastoma en un examen de rutina del niño sano. Sin embargo, los padres notan síntomas tales como:³⁴

- Pupila roja o blanca (leucocoria) en lugar de la negra normal.
- Ojos desalineados (estrabismo) mirando hacia la oreja o la nariz
- Ojos enrojecidos y adoloridos
- Pupila ensanchada
- Iris con diferente color
- Visión pobre

8.4 DIAGNOSTICO

El diagnóstico del retinoblastoma se realiza examinando los ojos. Si un recién nacido tiene historia familiar de retinoblastoma, el bebé deberá ser examinado brevemente por un Oftalmólogo después del nacimiento, quien se especializa en los tipos de cáncer del ojo.³⁴

Si se observa una pupila blanca o estrabismo (ojos cruzados), el niño deberá ser referido a un Oftalmólogo junto con el tratamiento para retinoblastoma. El médico realizará un minucioso examen para checar un posible tumor en la retina.

Dependiendo de la edad del niño, se utilizará anestesia ya sea local o general, durante la realización del examen de la vista. El Oftalmólogo hará un gráfico o tomará una fotografía de los tumores en los ojos para proporcionar un registro para futuros exámenes y tratamientos, y podría realizar pruebas adicionales para confirmar o detectar tumores. Estas pruebas podrían incluir: ³⁴

A) Pruebas de imagen: ³⁴

- **Ultrasonido:** Este examen se realiza para detectar tumores en el cuerpo del niño utilizando ondas de sonido.
- **Tomografía Computarizada:** Un registro de tomografía computarizada crea una imagen tridimensional del interior del cuerpo del niño con una máquina de Rayos-X. Luego un computador coloca estas imágenes dentro de una vista de cortes transversales que muestran cualquier anomalía o tumor. Algunas veces, se inyecta en la vena un medio de contraste especial para una reproducción más detallada. Una tomografía computarizada ayuda al médico a localizar cáncer fuera del ojo.
- **Imagen por Resonancia Magnética:** Este examen utiliza ondas electromagnéticas para reproducir imágenes, generadas por un computador, del cerebro y la columna vertebral. Las resonancias magnéticas pueden crear imágenes más detalladas que la tomografía computarizada y proporcionan al especialista una imagen del interior del ojo y el cerebro.

B) Exámenes adicionales: Los niños que son diagnosticados con retinoblastoma requerirán un examen físico completo y, si existen algunos síntomas adicionales o presencia de anormalidades, podría también ser sometido a pruebas adicionales para determinar si el cáncer se ha expandido a alguna parte del cuerpo. Algunas de estas pruebas también serán realizadas cuando el niño comience su tratamiento.

C) Exámenes de Sangre: Estos exámenes evalúan la sangre y chequean posibles problemas en el hígado y los riñones. El médico también podría checar la sangre para determinar posibles cambios en el cromosoma 13. Los cromosomas son parte de la célula que contiene genes. En pocos casos de retinoblastoma, estos genes o están perdidos o son no funcionales.

D) Punción Lumbar: En esta prueba, una pequeña cantidad de líquido cerebroespinal se extrae con una aguja de la espalda del niño y se examina bajo el microscopio para detectar células cancerígenas.

E) Aspirado de Médula Ósea: Este procedimiento se realiza para determinar si algunas células de retinoblastoma se han extendido a la médula ósea. Para este examen, se extrae una pequeña cantidad de médula ósea del hueso de la cadera con una aguja y se examina bajo el microscopio.

F) Resonancia Magnética o Tomografía Computarizada de cerebro: Este examen puede ser recomendado para determinar si existe una anormalidad en la glándula pineal en niños con la forma genética de retinoblastoma. Este incluye niños con enfermedad bilateral (en ambos ojos) y aquellos con

enfermedad unilateral con historia familiar positiva. Los niños más pequeños con tumor en un ojo y que no tienen historia familiar positiva también podrían ser de riesgo, y estos estudios podrían recomendarse para ellos. Los scanner también pueden ser solicitados años después del tratamiento para niños que han recibido radiación por rayo externa, tanto como una guía de base en el caso de que surjan problemas, como para el seguimiento de un síntoma o signo.

G) Examen de audición: Los niños con retinoblastoma que toman ciertas drogas de quimioterapia podrían requerir una prueba de audición (audiometría) para asegurar que las drogas no están causando pérdida de la audición.

8.5 Etapificación

Después de que ha sido detectado un retinoblastoma, el médico determinará la extensión de la enfermedad en el ojo y si la enfermedad se ha expandido (hizo metástasis) fuera del ojo. Este proceso se llama etapificación y ayuda a los médicos a planificar el tratamiento. Las categorías de la etapificación incluyen: ³⁴

A) Intraocular: Esto significa que el cáncer está presente en uno o en ambos ojos, pero no se ha expandido hacia los tejidos circundantes o hacia otras partes del cuerpo.

B) Recurrente: El cáncer ha recurrido (regresado) en el ojo o ha continuado creciendo después de haber sido tratado.

C) Extraocular: El cáncer se ha expandido a los tejidos que bordean el ojo o hacia otras partes del cuerpo.

8.6 TRATAMIENTO

La meta del tratamiento es prevenir que las células del tumor crezcan y se expandan, y conservar la visión. ¹⁵

El tratamiento estándar para el retinoblastoma ha cambiado a través de los años. Hace una década, las opciones de tratamiento incluían la enucleación (la extracción del ojo enfermo) o radiación. Cuando sólo un ojo está afectado, la enucleación es usualmente el tratamiento a elegir. Los niños se adaptan bastante bien a la pérdida de un ojo, y su visión no sufre mucho. Sin embargo, si un niño es muy pequeño, existe el riesgo de que el tumor se desarrolle en el otro ojo, por lo que entonces la meta en estos niños es extraer tanto como sea posible del tumor, conservando la visión. A menudo los tumores pequeños pueden ser tratados con éxito utilizando medidas locales, incluyendo: ³⁴

A) Crioterapia: Puede usarse frío extremo para destruir células cancerígenas. El procedimiento se realiza en la sala de operaciones. El niño es dado de alta el mismo día después de su recuperación de la anestesia.

B) Fotocoagulación (terapia de láser): Los rayos láser pueden ser utilizados para destruir los vasos sanguíneos que suplen nutrientes al tumor. El procedimiento se realiza en la sala de operaciones. El niño se da de alta el mismo día después de su recuperación de la anestesia.

C) Termoterapia: El calor puede ser utilizado para destruir las células cancerígenas. Placas radioactivas colocadas dentro de la parte trasera del ojo se extraen después de que la dosis de radiación requerida sea enviada, éste también es un procedimiento exitoso.

D) Radioterapia de Placa: Se implanta un mecanismo radiactivo en el ojo afectado con una dosis específica de radiación que se aplica directamente al tumor. Este procedimiento se realiza en la Sala de Operaciones. El niño tendrá que permanecer en el Hospital por unos pocos días mientras la placa de radiación implantada envía la dosis planificada al tumor.

8.7 Terapia de Radiación

La meta en el tratamiento de niños con tumores en ambos ojos es salvar la vida del niño y conservar la visión con un mínimo de efectos secundarios. La terapia de radiación ha sido el tratamiento escogido para niños con enfermedad bilateral. Sin embargo, la radiación puede producir daño a la retina muchos años después de haber sido suministrada. Este daño puede resultar en pérdida de la visión.³⁴

La radiación cuando se suministra a niños muy pequeños resulta también en una disminución del crecimiento del hueso que rodea la órbita. También puede incrementar el riesgo de cáncer no-retinoblastoma secundario desde los 10 a los 15 años después del tratamiento.³⁴

8.8 Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento utilizado para destruir células cancerígenas. Cuando los tumores son demasiado grandes para aplicar medidas locales, se recomienda la quimioterapia para reducir el tumor y así poder utilizar terapia local en forma exitosa. ¹

Debido a que la quimioterapia puede afectar también las células normales junto con las células cancerosas, podrían ocurrir ciertos efectos colaterales. ¹

Todos los medicamentos que se usan para la quimioterapia del retinoblastoma se administran a través de un catéter endovenoso colocado en el brazo o en el pie. Algunos niños pueden requerir un tipo de catéter semi permanente, denominado catéter venoso central, éste se coloca en el pecho debajo de la piel. ^{1, 34}

Como con cualquier cáncer, el pronóstico y una larga sobrevida pueden variar grandemente de un niño a otro. La pronta atención médica y un tratamiento agresivo son importantes para el mejor pronóstico. En los años recientes se han estado haciendo grandes avances en el tratamiento del retinoblastoma. Más del 95% de los niños con retinoblastoma pueden ser curados. Muchos niños con tumor en ambos ojos pueden conservar la visión. ³⁴

9. NEUROBLASTOMA

Es un tumor del tejido nervioso que se origina en bebés y niños y puede surgir en diferentes partes del cuerpo. Se desarrolla en los tejidos que forman el sistema nervioso simpático (el cual controla las funciones del cuerpo, tales como los latidos

del corazón y la presión sanguínea, la digestión y los niveles de ciertas hormonas). Comúnmente comienza en el abdomen en los tejidos de la glándula adrenal, pero también puede surgir en otras zonas. Se puede extender a los nódulos linfáticos, hígado, huesos y médula ósea. La causa que origina este tumor se desconoce. ³⁴

El neuroblastoma se encuentra típicamente en bebés y niños pequeños. La edad promedio de diagnóstico es a los 2 años. Se origina ligeramente más a menudo en niños que en niñas. ³⁴

9.1 SIGNOS Y SINTOMAS

Los signos y síntomas varían dependiendo del lugar donde se localice el tumor primario o de la extensión que se haya producido (metástasis). El lugar de origen más común es el abdomen, se puede presentar dolor estomacal, pérdida de peso o un abdomen aumentado. Algunos niños sólo se quejan de dolores generales. ³⁴

9.2 DIAGNOSTICO

El niño necesitará someterse a una serie de exámenes para ayudarnos a verificar la extensión de la enfermedad. Algunos de estos exámenes incluyen: ³⁴

A) Exámen VMA/HVA de Orina: Este examen determinará la cantidad de una sustancia llamada catecolamina que se encuentra en la orina, el tumor segrega y produce catecolamina.

- B) Rayos-X:** Se pueden representar el pecho y el esqueleto con estas placas.
- C) Cintigrama Óseo:** Se inyecta un contraste en la vena y se toman placas para determinar si la enfermedad se ha expandido a los huesos.
- D) Registro por Tomografía Computarizada:** Es una especie de Rayos-X, este estudio se hace para obtener imágenes del abdomen y/o la pelvis para ver si hay extensión o progresión de la enfermedad.
- E) Aspirado de Médula Ósea y Biopsia:** Se extrae una muestra de médula ósea (usualmente del hueso de la cadera) ya sea por aspirado o por biopsia.
- F) Scanner:** Se inyecta una pequeña cantidad de Yodo radioactivo para estudiar una zona del cuerpo a través de imágenes tomadas 24, 48 y algunas veces 72 horas después de administrado el yodo. Su niño necesitará tomar cápsulas de yodo durante tres a cuatro días antes de realizar este examen.
- G) Biopsia Quirúrgica:** Este estudio permite obtener una pequeña muestra del tumor. Se hace en la Sala de Operaciones bajo anestesia general. Después de la cirugía, se realizan pruebas de laboratorio a la muestra del tumor.

9.3 TRATAMIENTO

Se comienza por determinar si el riesgo de la enfermedad es bajo, mediano o alto.³⁴

- A) Bajo riesgo de la enfermedad:** Si el niño tiene menos de un año de edad al momento del diagnóstico, o tiene tumores pequeños, fácilmente extirpables, el niño sólo podría necesitar un procedimiento quirúrgico simple o cuidados de seguimiento.

- B) Mediano riesgo de la enfermedad:** Si el niño tiene un tumor grande, probablemente lo trataremos con cirugía y de cuatro a ocho meses de quimioterapia. A menudo, los pacientes con riesgo mediano de la enfermedad no necesitan tratamiento de radiación.

- C) Alto riesgo de la enfermedad:** Más de la mitad de los pacientes con Neuroblastoma tienen un riesgo alto de la enfermedad, ya sea porque el tumor se ha propagado a otras partes del cuerpo o porque los resultados de los exámenes muestran características de alto riesgo. Si el niño tiene alto riesgo de la enfermedad, el tratamiento incluye cinco meses de quimioterapia, cirugía radioterapia, trasplante de células progenitoras y otros tratamientos. Estos tratamientos, muy intensos, han mejorado el porcentaje de cura de esta compleja enfermedad.

3.15 PRINCIPALES PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS

El objetivo de la quimioterapia es impedir la división celular y causar muerte celular o la apoptosis consiguiente. La quimioterapia antineoplásica se administra con los siguientes objetivos: ³²

- **Curación.** Busca tener respuesta completa sin ningún signo de enfermedad
- **Control.** Prolongar la vida cuando no es posible la curación, mejorar la calidad de vida
- **Palpación.** Control de los síntomas, disminución del dolor
- **Profilaxis adyuvante.** Se utiliza junto con la cirugía o radioterapia, para lograr una curación completa o remisión prolongada
- **Neoadyuvante.** La quimioterapia o radioterapia se administra antes de la cirugía para reducir el tamaño de la masa tumoral.

3.16 CINÉTICA CELULAR Y EFECTO ANTINEOPLÁSICO CICLO CELULAR Y EFECTO ANTINEOPLÁSICO

De acuerdo a su efecto sobre células en distintas fases del ciclo celular, los medicamentos antineoplásicos se dividen en fase específicos, ciclo específicos y ciclo no específicos.³²

- **Fase específica.** A las concentraciones alcanzadas a dosis terapéutica su efecto se observa solamente en una fase del ciclo celular. Ejemplo: la citarabina es fase S específica.³²
- **Ciclo específica.** Carecen de efectos significativos sobre células en G₀. Este grupo incluye al anterior y, desde un punto de vista clínico, la distinción entre ambos no es importante. Ejemplo: Trixilem (antimetabolitos).³²
- **No ciclo específica.** Si bien tienen mayor potencia sobre las células en el ciclo celular, también tienen un efecto citotóxico significativo sobre las células en G₀. Ejemplo: la mayoría de los agentes alquilantes. La distinción entre medicamentos ciclo específico y no ciclo específico tiene importancia para la terapéutica.³²

3.17 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTINEOPLÁSICOS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN (FARMACODINAMIA)

3.17.1 Específicos del ciclo celular.

Destruyen al máximo el número de células tumorales cuando se administran repartidos en varias dosis, en infusión continua, o a intervalos breves; pertenecen a esta categoría los antimetabolitos, alcaloides vegetales, taxanos, epidofilotoxinas y camptotecinas.³²

I. **Antimetabolitos.** Estos medicamentos tienen la propiedad de incidir en el metabolismo celular, actúan compitiendo con estos metabolitos uniéndose a las enzimas necesarias para la síntesis de las bases púricas, pirimídicas de los ácidos nucleicos. Pertenecen a este grupo:³²

- Antagonistas del ácido fólico (metotrexate)
- Antagonistas de las purinas 6 mercaptopurina, azatioprina
- Antagonistas de las pirimidinas 5 fluracilo, torafur.

II. **Alcaloides Vegetales.** Extractos de plantas o alcaloides, entre los cuales tenemos:³²

- Derivados de la Vinca Rosea: actúan uniéndose a la tubulina que es la proteína de los microtúbulos; tienen como función mantener la forma de la célula, rigen la migración de los cromosomas a los polos celulares. Estos alcaloides se unen a la tubulina e impiden su polimerización y despolimerización pertenecen a este grupo: Vincristina, Vinblastina, Vindesina, Vinorelbina.

- III. **Epidofilotoxinas.** Producen un bloqueo de las células en la fase premitótica, bloquea la enzima topoisomerasa la cual impide la separación de las dos cadenas del DNA pertenece a este grupo: etopósido, tenipósido.³²

- IV. **Taxanos.** Propician el ensamblado inicial de los microtúbulos, impiden la despolimerización y causan la muerte celular como el paclitaxel y el docetaxel.³²

- V. **Camptotecinas.** La actividad principal ocurre en la fase S, donde inhiben la topoisomerasa; pertenecen a este grupo topotecan y irinotecan.³²

3.17.2 No específicos del ciclo celular

Son útiles para tratar tumores con menos células en fase de división o tumores muy voluminosos. Pertenecen a éste los alquilantes y antibióticos, antitumorales, misceláneos y enzimas.³²

- I. **Agentes Alquilantes.** Estos medicamentos se caracterizan por formar uniones covalentes con macromoléculas nucleofílicas. El blanco más importante es la molécula del ADN. El agente alquilante se fija en la molécula del ADN haciendo entre ellos un puente de unión rígido que impide su separación durante el proceso de replicación del ADN, quedando bloqueada la síntesis del ARN. Actúan en todas las fases del ciclo celular incluida la de reposo (G₀).³²

- Alquilantes clásicos: busulfan, ciclofosfamida, ifosfamida
- Nitrosureas: carmustina, lomustina
- Otros preparados: carboplatino, cisplatino, procarbazona.

II. Antibióticos antitumorales. Se obtiene a partir de la fermentación de los cultivos de hongos y bacterias. Sus mecanismos de acción: ³²

- Se intercalan en la molécula de DNA, uniéndose a los constituyentes de la membrana celular, intervienen en el transporte de electrolitos, provocando daño a moléculas del DNA y RNA produciendo ruptura de estas macromoléculas. Dentro de estos se encuentran las antraciclinas: doxorubicina, daunorrubicina, eirubicina, iarrubicina, mitomicina C.
- Se unen a las cadenas del DNA el cual es fraccionado a diversos niveles, las células en fase M y G2 son más sensibles; pertenece a este grupo la bleomicina
- Tienen habilidad para unirse a las moléculas DNA en las bases guaninas, son sensibles en la fase S como la Actinomicina D.

III. Misceláneos. Actúan inhibiendo por competencia la enzima adenisindeaminasa la cual es indispensable en la vía metabólica de las purinas a este grupo pertenecen: la cladribine, pentostatin y la fludarabina. Actúan sobre el DNA en forma similar a los alquilantes. En este grupo se encuentran: la dacarbazina y la procarbazona. Se intercalan entre las dos cadenas del DNA sin especificidad de bases y altera la estructura espacial,

produce radicales libres que actúan sobre proteínas intracelulares, dentro de este grupo se encuentra la mitoxantrona

- IV. Enzimas.** Cataliza la hidrólisis de la asparaginasa a ácido aspártico y amoníaco privando a las células de este aminoácido, la pérdida de ésta resulta en inhibición de la síntesis de proteínas que la contienen y por ende ADN y ARN. Pertenece a este grupo la asparaginasa. ³²

3.18 PRINCIPALES CITOSTÁTICOS EN FUNCIÓN DE SU MECANISMO DE ACCIÓN

Tabla 1.- Principales citostáticos y su mecanismo de acción ³⁵

Grupos en función del mecanismo de acción	Principales citostáticos
Agentes alquilantes	Mecloretamina Melfalán Clorambucil Busulfán Ciclofosfamida Ifosfamida Carmustina Estreptozina Dacarbazina Temozolamida Tiotepa Mitomicina C Procarbina

<p style="text-align: center;">Antimetabolitos</p>	<p>Metotrexate Raltitrexed Fluoracilo Ftorafur Citarabina Fludarabina</p>
<p style="text-align: center;">Derivados del platino</p>	<p>Cisplatino Oxaliplatino Carboplatino</p>
<p style="text-align: center;">Inhibidores de la topoisomerasa</p>	<p>Etopósido Doxorrubicina Epirubicina Irinotecán Topotecán</p>
<p style="text-align: center;">Agentes antimicrotúbulos</p>	<p>Vincristina Vinblastina Vindesina Vinorelbina Paclitaxel Docetaxel Estramustina</p>
<p style="text-align: center;">Otros</p>	<p>Fludarabina Pentostatina Bleomicina L-asparaginasa</p>

3.19 TRATAMIENTO DE UN NIÑO CON CÁNCER

Junto con el tratamiento específico de la neoplasia, se debe intentar mantener al paciente a un estado óptimo de salud, esto quiere decir, manejar las infecciones, la anemia, el estado nutricional, etc., para que así reciba la quimioterapia, radiación y/o cirugía en las mejores condiciones. ⁹

El tratamiento de todo cáncer tiene como objetivo principal, obtener y mantener la remisión clínica completa. El paciente puede considerarse curado si la remisión se ha mantenido por un espacio de 3 a 5 años después de finalizado el tratamiento, dependiendo del tipo de tumor; por ello el tratamiento puede dividirse en inducción de la remisión, consolidación y mantención. Si el tratamiento no ha sido lo suficientemente prolongado o intenso, pueden quedar células tumorales remanentes y el tumor vuelve a crecer. ⁹

Se reconoce mundialmente la importancia de desarrollar protocolos cooperativos nacionales e internacionales, como una excelente arma para mejorar los resultados. ⁹

Para el tratamiento de cáncer de niños existen 4 métodos que en ocasiones son utilizados en combinación para lograr la remisión clínica del tumor, que son: ⁹

- Quimioterapia
- Radioterapia
- Cirugía
- Trasplante de médula ósea: Alogénico y Autólogo

La quimioterapia, es la administración de agentes químicos que inhiben la proliferación celular, se administran en esquemas de poliquimioterapia de acuerdo a protocolos nacionales, en centros especializados. Su administración puede estar asociada a efectos adversos desagradables y potencialmente letales. Las vías de administración son: oral, endovenosa (usando jeringa, fraccionador, mini bolsa, en infusión continua o en forma directa), subcutánea e intratecal.⁹

La Radioterapia es una forma de tratamiento local del cáncer a través de la administración de radiaciones ionizantes. Como todo tratamiento médico no está exenta de complicaciones. Se puede utilizar en forma profiláctica, terapéutica o con fines paliativos. Los métodos de administración son: ⁹

- **Braquiterapia** o radioterapia interna. Corresponde a una modalidad de administración de radioterapia, que se utiliza en casos de tumores localizados en zonas de difícil acceso (en rabdomiosarcomas de uretra o vejiga), donde se colocan unos dispositivos en forma quirúrgica, que contienen el material radioactivo y que actúan localmente, disminuyendo los efectos sobre los tejidos vecinos.

- **Teleterapia** o Radioterapia externa

La cirugía se refiere a la resección quirúrgica y es la forma más antigua de tratamiento del cáncer. Puede ser realizada con fines diagnósticos, terapéuticos o paliativos. ⁹

Por último, el Trasplante de Médula Ósea es la infusión de precursores hematopoyéticos, con el fin de rescatar al paciente de la aplasia medular que se produce después de administrar terapias de gran intensidad. Existen 2 tipos principales dependiendo de la fuente de precursores hematopoyéticos: Alogénico y Autólogo.⁹

3.20 PRINCIPALES CITOSTÁTICOS UTILIZADOS EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

1. DAUNORRUBICINA

La Daunorrubicina (Rubilem) es un fármaco quimioterapéutico, que actúa interfiriendo en una fase específica del ciclo de división normal de la célula. Destaca su capacidad para intercalarse entre los pares de bases adyacentes de ADN y fijarse con intensidad diversa. También es capaz de inhibir la topoisomerasa II: además, forman radicales libres que pueden afectar al ADN (lo que contribuye a su acción cardiotóxica), alteran la membrana, inhiben la fosforilación oxidativa de las mitocondrias e inhibe diversas enzimas relacionadas con el ADN.¹⁰

Está indicada en esquemas de tratamiento para la remisión de leucemias agudas; en asociación con vincristina y prednisona en leucemias linfoblásticas agudas, y con citarabina en leucemias no linfoblásticas agudas. Se utiliza también en algunos tumores sólidos como linfomas y neuroblastomas.¹⁰

Este medicamento es administrada en forma endovenosa, a través del catéter venoso central. Puede ser administrado en el hospital, o en el servicio de ambulatorios. Este medicamento es de color rojo, y cuando es administrada la bolsa donde es contenido, será cubierta con una bolsa negra para ser protegida de la luz. Este medicamento puede teñir la orina de color rojo, el día en que es administrada, y no reviste dolor o daño alguno para. ¹⁰

1.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA DAUNORRUBICINA ¹⁰

- Orina teñida de rojo (transitorio)
- Náuseas
- Vómitos
- Pérdida transitoria del apetito
- Caída del cabello
- Caída del recuento de células de la sangre (G. Blancos, G. Rojos, plaquetas)
- Sensibilidad aumentada al sol
- Inapetencia

Este medicamento provoca mayor sensibilidad de los niños al sol, por lo tanto deberá usar protector solar, ropa, y gorros que lo protejan del sol, por lo menos hasta seis meses después de terminado el tratamiento. ¹⁰

2. VINCRISTINA

La Vincristina (Oncovin) es un fármaco quimioterapéutico, que actúa interfiriendo en una fase específica del ciclo de división normal de la célula. ¹⁰

El sulfato de Vincristina penetra en la célula merced a un sistema transportador, dentro de ella interaccionan con la tubulina, proteína que forma los microtúbulos del huso acromático en la mitosis, mediante asociación específica con los dímeros proteicos impidiendo su polimerización para formar los microtúbulos. Detienen la mitosis en metafase. ¹⁰

Está indicado en la leucemia aguda en adultos y en niños. También ha demostrado ser útil en combinación con otros oncolíticos en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, linfomas malignos no Hodgkin (tipos linfocítico, de células mixtas, histiocítico, no diferenciado, nodular y difuso), rhabdomiosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma osteogénico, micosis fungoides, sarcoma de Ewing, cáncer mamario, melanoma maligno. ¹⁰

Este medicamento es administrado exclusivamente por vía endovenosa, a través de catéter central de forma rápida (bolo intravenoso). ¹⁰

El mayor efecto colateral que presenta este medicamento es la acumulación del mismo provocando alteraciones neurológicas, que se derivan principalmente en dolor de extremidades, las cuales pueden ser leves, que ceden con el ejercicio y analgésicos habituales, hasta severas donde se pierde la funcionalidad (transitoria) de algunos grupos musculares, esto obliga a ajustar la dosis del medicamento, o a suspenderlo temporalmente. ¹⁰ Nunca debe sobrepasar los 2 mg.

El efecto neurotóxico del medicamento puede ser parcialmente aliviado con la ingesta concomitante de vitamina B. ¹⁰

El otro efecto importante de este medicamento es el estreñimiento, para esto se deberá aumentar la ingesta de fibras en la dieta del niño/a, aumentando las porciones de frutas y verduras diarias, y aumentando la ingesta de líquidos, principalmente agua, se le indicará la toma de un medicamento llamado Lactulosa que es un ablandador de las deposiciones y que facilitará la evacuación cuando esta sea dificultosa. ¹⁰

2.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE VINCRISTINA ¹⁰

- Alteración neurotóxica evidenciada por dolor muscular, entumecimiento de manos y pies, visión borrosa, calambres
- Dolor de mandíbulas
- Estreñimiento
- Caída transitoria del cabello
- Alteraciones del gusto
- Anemia

3. DOXORRUBICINA

La Doxorubicina (Adriblastina) es un fármaco quimioterapéutico, que actúa interfiriendo en una fase específica del ciclo de división normal de la célula. Al igual que la Farmorrubicina, pertenece a la familia de las Antraciclinas, por lo tanto destaca su capacidad para intercalarse entre los pares de bases adyacentes de ADN y fijarse con intensidad diversa. También son capaces de inhibir la topoisomerasa II: además, forman radicales libres que pueden afectar al ADN (lo que contribuye a su acción cardiotóxica), alteran la membrana, inhiben la fosforilación oxidativa de las mitocondrias e inhibe diversas enzimas relacionadas con el ADN. ¹⁰

La adriplastina (doxorubicina) está indicada en el tratamiento de los siguientes cánceres: leucemia linfoblástica aguda; leucemia mielógena aguda; leucemias crónicas; enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin; mieloma múltiple; osteosarcoma; sarcoma de Ewing; sarcoma del tejido blando; neuroblastoma; rhabdomyosarcoma; tumor de Wilms; cáncer de mama; cáncer endometrial; cáncer ovárico; cáncer testicular no seminomatoso; cáncer de próstata; cáncer de célula transicional de la vejiga; cáncer pulmonar; cáncer estomacal (gástrico); cáncer hepatocelular primario; cáncer de cuello y cabeza; cáncer tiroideo. ¹⁰

Es administrada en forma endovenosa, a través del catéter venoso central. Puede ser administrado en el hospital, o en el servicio de ambulatorios. Este medicamento es de color rojo, y cuando se administrada la bolsa donde es contenida, será cubierta con una bolsa para ser protegida de la luz. Este medicamento puede teñir la orina de color rojo, el día en que es administrada, y no reviste dolor o daño alguno. ¹⁰

Dependiendo del protocolo, dosis, frecuencia, y tiempo en la cual se administrara, puede tener un efecto tóxico sobre el corazón. Induciendo, miocardiopatías, lo cual quiere decir que se daña en forma reversible o irreversible el músculo del corazón, en un grado mínimo, que no implique alteración de la función del corazón, o en grados más avanzados, que obliguen a suspender el tratamiento con este medicamento. ¹⁰

3.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA ADRIBLASTINA ¹⁰

- Orina teñida de rojo (transitorio)

- Náuseas
- Vómitos
- Perdida transitoria del apetito
- Caída del cabello
- Caída del recuento de células de la sangre (G. Blancos, G. Rojos, plaquetas)
- Sensibilidad aumentada al sol
- Insuficiencia cardiaca congestiva (cuando el corazón no es capaz de bombear la Sangre). Es dependiente de la dosis total acumulada

4. ASPARAGINASA

La Asparaginasa (Elspar) es un fármaco quimioterapéutico que actúa interfiriendo en una fase específica del ciclo de vida normal de la célula. Es una enzima que hidroliza la asparragina en aspártico y amoníaco. Se obtiene de *E. coli*, *Erwinia carotata* y *Serratia marcescens*. Su citotoxicidad es proporcional a la inhibición de la síntesis proteica.¹⁰

Está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica aguda. Este medicamento es útil principalmente en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para inducir remisiones de la enfermedad en niños. No se debe usar como el único agente inductor, a menos que se considere inapropiado el tratamiento combinado. No se recomienda usar para el tratamiento de mantenimiento.¹⁰

Debido a la posibilidad de reacciones graves, que incluyen anafilaxis y muerte súbita, se recomienda administrar la asparaginasa únicamente en un hospital y

bajo la supervisión de un médico calificado por sus conocimientos y su experiencia para administrar agentes quimioterapéuticos anticancerosos. En cada administración del medicamento, el médico debe estar preparado para tratar la anafilaxis.¹⁰

Se administra en forma intramuscular, se elige un músculo grueso, generalmente el glúteo, o los músculos de la cara anterior del muslo, puede ser inyectado en forma endovenosa, a través del catéter central, pero esta forma de infusión provoca mayor cantidad de reacción alérgica al medicamento, haciéndose imposible volver a usarlo, siendo un medicamento importante para el tratamiento del niño, muchas veces los niños son alérgicos a esta medicamento, si así sucede, se administrará una forma farmacéutica diferente de ésta, pero es económicamente más cara y más difícil de obtener, si aun así continúa presentando alergia, se retira del protocolo, y no es administrada.¹⁰

Al administrar Asparaginasa por primera vez, se observara al niño, si presenta reacción alérgica, si no está hospitalizado deberá permanecer en el servicio de ambulatorio por lo menos 30 a 40 minutos después de su administración.¹⁰

Este fármaco también tiene varios efectos sobre el hígado y en el sistema de coagulación normal del cuerpo, por lo cual cada vez que se le administre serán tomados exámenes sanguíneos que miden función hepática, y de coagulación, dependerá del resultado de estos la frecuencia y la dosis de Asparaginasa que se administrará. Estos exámenes son: Glucemia, Albumina, Fibrinógeno y Bilirrubina.¹⁰

4.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE ASPARAGINASA ¹⁰

- Reacción alérgica caracterizada por piel roja, fiebre, escalofríos dolor de cabeza, y dificultad para respirar
- Dolor, inflamación y enrojecimiento en el sitio de inyección
- Somnolencia
- Dolor abdominal leve
- Inapetencia
- Pancreatitis
- Hemorragia cerebral
- Hepatitis

5. ETOPOSIDO

El Etopósido (Etopos), conocido también como VePesid, o VP16 es un fármaco que elimina las células cancerosas, en una fase específica del ciclo de división de la célula. Es un inhibidor de las topoisomerasas; estas son enzimas nucleares que controlan, mantienen y modifican las estructuras y la topología del ADN durante los procesos de replicación y traslación del material genético. El Etopósido estimula y estabiliza los complejos ADN-enzima provocando la escisión mantenida de la cadena de ADN y la pérdida de su función. ¹⁰

Al administrar este medicamento en forma endovenosa en el hospital, o en el ambulatorio, se controlará la presión arterial en forma frecuente, ya que este fármaco altera la presión normal del niño pudiendo aumentarla o disminuirla, esta alteración es transitoria, dura solo lo que dura la administración del fármaco, por esto el Etopósido se administra lentamente en un periodo de 2 a 4 horas dependiendo de la tolerancia del paciente, acompañada de la administración simultánea de suero. ¹⁰

5.1 EFECTOS SECUNDARIOS DEL ETOPÓSIDO ¹⁰

- Mielosupresión, es decir la caída del recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas, en forma transitoria
- Depositiones negras y con apariencia de alquitrán
- Sangre en la orina o la materia fecal
- Escalofrío
- Fiebre
- Tos o ronquera
- Lumbago o dolor lateral de la espalda
- Cansancio o debilidad poco comunes.
- Diarrea
- Pérdida (reversible) del cabello inapetencia
- Aftas
- Náusea
- Vómitos

6. TIOGUANINA

La Tioguanina es un fármaco quimioterapéutico que destruye las células cancerosas al interferir en el desarrollo normal de la célula. Pertenece al grupo de los análogos azufrados de la hipoxantina y la guanina respectivamente, que se emplean en ciertas formas de leucemia por vía oral. Ocasionan una gran inhibición de la inducción coordinada de las diversas enzimas necesarias para la síntesis del ADN. ¹⁰

La tioguanina actúa como antimetabolito en la fase S de la división celular. Para ello, muestra diversas acciones: en primer lugar es fosforilizada para dar lugar a

un homólogo de la guanina que es incorporado al ADN en su lugar ocasionando un error en código del ADN. En segundo lugar es metabolizada a un nucleótido que inhibe la hipoxantino-guanina fosforibosil transferasa, una enzima necesaria para la biosíntesis de las purinas, a su vez necesarias para la síntesis de la ADN y de ARN. Ambos mecanismos conducen a la muerte celular. ¹⁰

Esta indicado en Leucemia mieloide aguda, Leucemia linfoblástica aguda y leucemia granulocítica crónica. ¹⁰

Este medicamento se administra vía oral, como comprimido, la cual debe ser dada en el mismo horario, de tal manera de mantener niveles estables de fármaco en la sangre. ¹⁰

Este medicamento es mejor tomarlo con el estómago vacío, una hora antes de la comida, o dos horas después de haberlo hecho, con agua, o Jugos. Preferentemente en la tarde, después de las 18 horas. ¹⁰

Si se llegara a olvidar administrar una dosis, deberá seguir con su esquema habitual, nunca se le deberá administrar una doble Dosis. Si el niño vomita dentro de los 30 minutos luego de haberle dado el medicamento déselo nuevamente. ¹⁰

Los comprimidos de Tioguanina pueden fraccionarse, vienen en envases oscuros lo cual significa que deben ser protegidos de la luz, por lo tanto se deben guardar

en un lugar fresco, seco, y alejado de la luz del sol, o de la luz artificial directa, y fuera del alcance de los niños. ¹⁰

6.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TIOGUANINA ¹⁰

- Náuseas leves
- Vómitos
- Aumento de la sensibilidad al sol
- Diarrea
- Úlceras de la boca
- Daño hepático transitorio
- Inestabilidad al caminar

Este medicamento provoca mayor sensibilidad de los niños al sol, por lo tanto deberá usar protector solar, ropa, y gorros que no protejan del sol, por lo menos hasta seis meses después de terminado el tratamiento. ¹⁰

7. CICLOFOSFAMIDA

La Ciclofosfamida (Genoxal) destruye las células cancerosas en todos los ciclos de la vida de estas células, también es usada para tratar enfermedades inflamatorias como la artritis reumática, la hepatitis y otros problemas médicos. ¹⁰

Es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la

ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula. ¹⁰

Está indicada en la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no de Hodgkin, la leucemia linfocítica aguda, el carcinoma de mama, el cáncer de ovario, los cánceres pulmonares, la micosis fungoide, el mieloma múltiple, el neuroblastoma y el retinoblastoma. ¹⁰

Este medicamento es administrado en forma endovenosa, a través de catéter central, también puede ser administrado en forma oral. ¹⁰

Este medicamento es eliminado a través de los riñones y es desechado en la orina, este medicamento puede provocar irritación y lesiones en las paredes de la vejiga, que es el órgano donde se almacena la orina, una vez que esta es fabricada por los riñones, de tal manera que una ingesta abundante de líquidos, por lo menos el doble, ayudará a que el medicamento se diluya más en la orina, y provoque menor irritación de las paredes de la vejiga, también este medicamento será administrado con otro fármaco llamado Mesna (Uromitexan) que es un uroprotector que ayudará a la eliminación más rápida y menos concentrada de la Ciclofosfamida. ¹⁰

7.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA CICLOFOSFAMIDA ¹⁰

- Náuseas

- Vómitos
- Sabor a metal en la boca en el momento de la infusión del medicamento
- Pérdida transitoria del apetito
- Caída del cabello
- Irritación y sangramiento de la vejiga
- Insuficiencia cardiaca congestiva (cuando el corazón no es capaz de bombear la sangre)
- Infertilidad, dependiendo de la edad y de la dosis

Cuando el niño reciba éste medicamento los niveles de glóbulos de la sangre caerán a su nivel mínimo de una a dos semanas de haberse administrado el medicamento, por lo cual en ocasiones se recurre a la trasfusión de glóbulos rojos para corregir la anemia que pueda presentar. ¹⁰

8. CITARABINA

La Citarabina (Cytosar) es un medicamento que destruye las células cancerosas todas las fases del ciclo celular. Inhibe competitivamente la ADN-polimerasa; puede inhibir débilmente la actividad de la ADN-polimerasa, responsable de los procesos de reparación. ¹⁰

Se usa para tratar diferentes formas de leucemia, incluso las leucemias mieloide aguda y crónica y la leucemia linfocítica aguda. También se usa para tratar el linfoma, la leucemia meníngea y el linfoma meníngeo (cánceres que se encuentran en el tejido que recubre el cerebro y la médula espinal). ¹⁰

Este medicamento puede ser administrado en forma endovenosa, a través del catéter o en el líquido cefalorraquídeo, a ésta forma de administración se le llama inyección intratecal, y se administra así para proteger al sistema nervioso central (cerebro) de la “contaminación” por células leucémicas, también puede administrarse en forma subcutánea, o sea por debajo de la piel. ¹⁰

8.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA CITARABINA ¹⁰

- Náuseas
- Vómitos
- Dolor de cabeza
- Fiebre
- Dolor musculares tipo “torticolis” principalmente a nivel de cintura y cuello
- Algunos problemas de aprendizaje
- Cuando se administra este medicamento en dosis altas puede provocar
- Anemia
- Náuseas y vómitos persistentes
- Despellejamiento de dedos de las manos y pies
- Conjuntivitis
- Fiebre
- Síntomas parecido al del resfrío (cansando, dolor de huesos, dolor de músculos)
- Confusión
- Inestabilidad al caminar
- Dolor de cabeza
- Úlceras de la boca de mayor intensidad (mucositis).

Al administrar este medicamento el niño puede presentar fiebre hasta 24 horas después de inyectada, cuando se le administre Citarabina en altas dosis se prescriben gotas en los ojos que contienen corticoides, cada 4 o 6 horas para evitar y/o aliviar la conjuntivitis. Además al recibir este medicamento el niño se le administrará en forma frecuente antieméticos. ¹⁰

9. PREDNISONA

La Prednisona (Meticorten) es un medicamento que le será indicado en varias etapas del tratamiento, y es fundamental para el tratamiento de la leucemia, ya que disminuye en forma importante, e incluso hace desaparecer los blastos de la sangre y médula ósea, también disminuye o previene los procesos inflamatorios, lo que reduce los síntomas de la inflamación, y por lo tanto del dolor. ¹⁰

Al administrar prednisona vía oral al niño, debe de ser después de que se haya ingerido alimentos, y en forma concomitante con protectores de la mucosa gástrica, los cuáles le serán indicados oportunamente, en frecuencia y horarios, esto debido a que la prednisona provoca gastritis importante, pudiendo provocar úlceras gástricas, la prednisona puede ser indicada cada 8 o 12 horas según el protocolo. ¹⁰

Este medicamento provoca la retención en el cuerpo de sal y agua, por lo que se deberá mantener un régimen hiposódico. Esto es para evitar el alza de presión arterial, la cual puede llegar a ser de gran peligro para el niño. ¹⁰

9.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA PREDNISONA ¹⁰

- Aumento del apetito
- Aumento de peso
- Aumento de la presión arterial
- Cara redonda (de luna llena)
- Ardor, o dolor abdominal
- Sudoración
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre
- Fragilidad ósea
- Nerviosismo
- Ansiedad
- Irritabilidad
- Insomnio

10. MERCAPTOPURINA

La Mercaptopurina (Purineto) es un medicamento que busca destruir las células cancerosas interfiriendo en una fase específica del ciclo vital de la célula. Ocasionan una gran inhibición de la inducción coordinada de las diversas enzimas necesarias para la síntesis del ADN. ¹⁰

Esta indicado en Leucemia linfoblástica aguda. Se administra por vía oral, la administración debe ser dada en el mismo horario todos los días para así mantener en la sangre niveles adecuados del medicamento, lo cual mejora su acción, cuando el niño tome el medicamento. ¹⁰

La mejor hora para administrar este medicamento es en las tardes, debe ser tomado con agua o con jugos, pero no con derivados lácteos, este medicamento debe ser tomada con el estómago vacío, media hora a veinte minutos antes de las comidas, o una hora posterior a ésta, si el niño no puede tragar los comprimidos enteros, se pueden triturar. ¹⁰

10.1 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA MERCAPTOPURINA ¹⁰

- Pérdida de apetito
- Náuseas leves
- Vómitos
- Picazón de la piel
- Aparición de sarpullido
- Alteraciones (transitorias) de la función del hígado
- Diarrea
- Aumento de la sensibilidad al sol

El envase de mercaptopurina o Purinetol trae 25 comprimidos de 50 miligramos cada uno, el envase es de color café, lo cual significa que debe estar protegido del sol, o de la luz fuerte, debe ser guardado en un lugar fresco y seco, fuera del alcance de los niños, y bien tapado. ¹⁰

11. METOTREXATO

El Metotrexato (Trixilem) es un fármaco que busca destruir las células cancerosas interfiriendo en una fase específica del ciclo vital de la célula. Se comporta como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, enzima limitante de la vía que

transforma el ácido fólico en ácido folínico, metabolito activo que actúa como cofactor en reacciones de transferencia de grupos monocarbonados.¹⁰

Está indicado solo o en combinación con otros medicamentos, en la terapia de mantenimiento de diferentes afecciones neoplásicas como leucemias linfoblásticas agudas, leucemias meníngeas, coriocarcinoma, tumores linfoblásticos, linfosarcomas, linfoma de Burkitt, sarcoma osteogénico y tumores de vejiga, cerebro, mama, cérvix, cabeza y cuello, pulmón, ovario y testículo.¹⁰

El Metotrexato (MTX), como casi todos los antimetabolitos, muestra selectividad parcial por células tumorales y toxicidad contra las células normales en división rápida, como la médula ósea y el epitelio gastrointestinal.¹⁰

El metotrexato se da en forma de pastilla, endovenosa, o intratecal, según la fase del protocolo en la que se encuentre, por lo general se administra semanalmente.¹⁰

El medicamento debe ser tomado con agua o con jugos, pero no con derivados lácteos, este medicamento debe ser ingerido con el estómago vacío, media hora antes de las comidas, o una hora posterior a ésta.¹⁰

Debe evitar administrar jarabes para la tos, antiinflamatorios, como syndol, niofén, naproxeno, nimesulida, nefersil, profenid, etc., mientras tome este medicamento, sí está tomando Septrín (Trimetoprima con sulfametoxazol) debe ser suspendido

en el protocolo M, es decir cuando el metotrexato se da en altas dosis, y debe ser reiniciado en el protocolo II, y/o en la mantención. ¹⁰

11.1 EFECTOS SECUNDARIOS DEL METOTREXATO ¹⁰

- Náusea
- Vómitos
- Pérdida de cabello
- Sensibilidad de la piel y de los ojos al sol
- Lesiones en la boca
- Pérdida de apetito
- Diarrea
- Cansancio
- Daño del hígado (habitualmente transitorio)
- Osteoporosis

11.2 EFECTOS SECUNDARIOS AL ADMINISTRARSE EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

- Cambios del sistema nervioso central como por ejemplo
- Somnolencia
- Vista borrosa
- Dolor de espalda

Las náuseas, vómitos, úlceras de la boca, y daño hepático pueden ser solucionados o aminorados con la modificación de las dosis de metotrexato que el

niño recibe, y además se le puede dar un medicamento llamado Leucovorin que es la forma reducida del ácido fólico que ayude a minimizar los efectos secundarios de este medicamento. ¹⁰

Los antagonistas del ácido fólico (en este caso MTX) bloquean a la enzima dehidrofolato reductasa, y por lo tanto no se produce la reducción del ácido fólico, lo cual trae como consecuencia un bloqueo en la síntesis de ADN, ARN y proteínas. ¹⁰

Al ser la forma reducida del ácido fólico, por tanto este fármaco no requiere la acción de la dehidrofolato reductasa para ser reducido, y por ende no es afectado por el bloqueo de esta enzima por parte de los antagonistas del ácido fólico. ¹⁰

La leucovorina puede limitar la acción del metotrexato sobre las células normales, al competir con este fármaco por el mismo sistema de transporte hacia el interior de la célula. Si la leucovorina es administrada en el momento adecuado se puede rescatar la médula ósea y las células gastrointestinales de la acción del metotrexato, pero no posee aparentemente un efecto sobre la nefrotoxicidad preexistente del metotrexato. ¹⁰

Todos los pacientes deberán usar protector solar cuando ingieran este medicamento, y deberán evitar la exposición prolongada a los rayos del sol, y hasta seis meses después de que el tratamiento haya finalizado. ¹⁰

3.21 MANIPULACION DE CITOTOXICOS POR CENTRAL DE MEZCLAS INTRAVENOSAS

3.21.1 RECOMENDACIONES PARA EL FARMACÉUTICO CLÍNICO

El personal encargado de manipular este tipo de medicamentos debe ser informado acerca de todos los riesgos a los que se va a exponer para que tome una decisión individual y libre de presiones. Si todo el proceso se realiza con normas de seguridad adecuadas se reducirá el riesgo potencial por exposición. ³⁶

A continuación se hará relación de las principales recomendaciones internacionales de la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) acerca de la normatización y el manejo de los medicamentos antineoplásicos, que todo el personal en contacto con estos medicamentos debe de conocer. ³⁶

El farmacéutico estará calificado para preparar quimioterapia después de haber recibido educación y entrenamiento adecuados. Debe tener licencia para practicar la profesión de químico farmacéutico biólogo o Licenciado en Farmacia, así como cedula profesional. Debe tener conocimiento en: ³⁶

- Farmacología de agentes antineoplásicos
- Manejo, preparación y desechos de medicamentos
- Manejo de los efectos secundarios a la quimioterapia
- Educación al paciente, enfermera y familia
- Mantener conocimientos actualizados con el tema

3.21.2 PREPARACIÓN, ALMACENAMIENTO, TRANSPORTE DE AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS

Únicamente enfermeros profesionales, médicos y farmacéuticos con entrenamiento especializado pueden preparar los agentes quimioterapéuticos. Proteger al paciente y al personal que administra este tratamiento, mediante el seguimiento de las técnicas asépticas y de protección.³⁶

Todo equipo utilizado en la preparación del medicamento debe ser tratado como residuo peligroso y desechado de acuerdo con las políticas de la institución, utilizando doble verde con marquilla de identificación como material contaminado, para posteriormente ser incinerados.³⁶

a. Preparación³⁶

1. Verificar el medicamento, la dosis y la vía de administración, previa orden médica escrita y solicitud de mezcla llenada por enfermería.
2. Revisar la fecha de expiración de los medicamentos. Las casas comerciales varían el nombre del medicamento por lo tanto, se debe referenciar únicamente por el nombre genérico
3. Preparar los medicamentos en un sitio limpio, privado, donde el tráfico sea mínimo, no existan interrupciones, riesgos de contaminación, o corrientes de aire.

No se permite comer, ingerir bebidas, fumar o usar cosméticos en el área de preparación, identificada como:³⁶



Figura 9.- Simbología que indica es un área restringida ³⁶

Los medicamentos se deben preparar en una cabina biológicamente segura, cámara de flujo laminar vertical, clase II. ³⁶



Figura 10.- Cámara de Flujo Laminar ³⁶

Realizar el lavado de manos antes y después de cada procedimiento. ³⁶

Evitar la exposición a fármacos utilizando las siguientes técnicas de protección: ³⁶

- a) Usar guantes quirúrgicos de látex sin polvo y cambiarlos con la preparación de cada 5 medicamentos.
- b) Usar bata desechable de baja permeabilidad, con frente cerrado, manga larga y puños elásticos, los puños deben quedar debajo de los guantes.



Figura 11.- Farmacéutica lista para la Preparación de citostáticos ³⁶

Las batas y los guantes deben estar dentro del área de trabajo. ³⁶

Usar protector de la cara o gafas, respirador purificado, sino se dispone de la cabina. ³⁶

Preparar los medicamentos prescritos usando técnica aséptica en concordancia con las instrucciones del producto, relacionadas con las técnicas de dilución y reconstitución. ³⁶

Seleccionar agujas, jeringas, catéteres intravenosos con cierres para prevenir la contaminación por escapes, y desecharlas en recipientes plásticos resistentes a la perforación. ³⁶

Los medicamentos deben ser reconstituidos, adicionando el diluyente al frasco en forma lenta para evitar la formación de presión y de espuma. ³⁶

Envolver una gasa estéril con alcohol alrededor del cuello del frasco para evitar la aerolización del producto y por ende la contaminación del ambiente, previos al retiro de la cantidad del medicamento como la aguja del frasco. ³⁶

Inspeccionar las ampollas antes de abrirlas para asegurar que la punta esté libre de solución. ³⁶

Envolver la ampolla o frasco en una gasa estéril humedecida en alcohol antes de abrirla para reducir la aerolización. ³⁶

Rotular todas las jeringas, frascos, o bolsas que contengan medicamentos antineoplásicos con los siguientes datos: ³⁶

Nombre del paciente: _____
Habitación: _____
Dosis del medicamento: _____
Volumen: _____ **Vía de administración:** _____
Fecha de preparación o reconstitución: _____
Fecha de expiración: _____
Requerimientos de almacenamiento: _____
Firma y código de quien prepara: _____

b. Almacenamiento ³⁶

El objetivo de realizar un adecuado almacenamiento va encaminado a favorecer la disponibilidad del medicamento, disminuir su pérdida y capacidad farmacológica, por lo que se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones: ³⁶

1. Restringir el acceso a las áreas donde se almacenan los medicamentos antineoplásicos.
2. Colocar avisos preventivos en las áreas donde se almacenan estos medicamentos
3. Mantener el protocolo del procedimiento que se debe seguir en caso de derrames y contaminación de la persona que manipula el medicamento en las áreas de preparación, almacenamiento, en un lugar visible y actualizándolo permanentemente.
4. En caso de que las bolsas preparadas con el medicamento queden en los servicios de hospitalización, se deben dejar en un lugar seguro, en empaque doble de plástico, que no esté en contacto con otros medicamentos y tener un mecanismo de información para que el personal, que rota por el servicio, conozca la existencia de estos medicamentos.

c. Transporte ³⁶

El transporte de estos medicamentos ya preparados requieren precauciones especiales como:

1. Empacar herméticamente el material antineoplásico antes de su transporte en doble bolsa amarilla o recipiente de plástico grueso, lavable, no poroso, sin perforaciones y de superficie lisa
2. Rotular el empaque con un aviso preventivo antes de su transporte

3. Instruir a todo el personal involucrado en el transporte sobre los riesgos potenciales de la inadecuada manipulación de estas sustancias
4. El transporte lo debe realizar el personal entrenado en el manejo de estos medicamentos.

3.22 ESTABILIDAD DE AGENTES ANTINEOPLASICOS

Tabla 2.- Estabilidad y Preparación de Agentes Antineoplásicos comúnmente usados en Oncología Pediátrica ⁴

Medicamento Antineoplásico	Marca	Estabilidad	Preparación
Alcaloides y Productos Vegetales			
Sulfato de Vinblastina	Lemblastine	24 horas (h) a Temperatura Ambiente (TA)	Diluir cada 10 miligramos (mg) con 10 mililitros (mL) de Solución Salina Fisiológica ó (SSF) Agua Estéril Inyectable (AEI). Se puede diluir posteriormente en SSF o Dextrosa al 5% (Dx5%) (100 mL

			a 250 mL)
Sulfato de Vincristina	Oncovin	24 h TA	Reconstituir cada mg con 10 mL de Agua Bidestilada Inyectable (ABI). Se puede diluir en 50-100 mL de SSF o Dx5% para infusión intermitente o continua.
Etopósido	Etopos	[2 mg/mL] 1 h [1 mg/mL] 2 h [0.6 mg/mL] 8h [0.4 mg/mL] 24 h [0.2 mg/mL] 96 h	Cada 100 mg deben diluirse en no menos de 250 mL de Dx5% o SSF. Aunque en pacientes con restricción de líquidos puede llevarse a Concentración máxima ([max]) de 2 mg/mL
Paclitaxel	Bristaxol	27 h TA	Debe diluirse a concentración de 0.3-1.2 mg/mL y es compatible en SSF, Dx5%, Dx5NS.

			No utilizar contenedores PVC. En tal caso, utilizar bolsas EVA (Etil vinil acetato).
Docetaxel	Taxotere	8 h TA	Diluir con la cantidad adecuada de diluyente proporcionado por el fabricante para obtener una solución de 10 mg/mL. No agitar, mezclar por inversión al menos 45 segundos. Diluir posteriormente con Dx5%, SSF, o Dx5%NS Concentración máxima= 0.7 mg/mL (No envases de PVC)
Topotecan	Toranex	Vial reconstituido: 24 h TA y 7 días en refrigeración	Disponible premezclado a concentraciones

		MIV: 24 h y 7 días en refrigeración.	de 1 mg/mL En caso contrario, reconstituir con AEI, Dx5% o SSF y, después diluir con 50 a 100 mL de SSF o Dx5%.
Alquilantes			
Ciclofosfamida	Genoxal	24 h TA y 6 días Temperatura de refrigeración	Reconstituir a una concentración de 20 mg / mL Nota: Genoxal con SSF y El Hidrofosmin con AEI solamente. Diluir posteriormente a una concentración máxima de 8 mg/mL Diluyentes compatibles: SSF Dx5%
Ifosfamida	Ifofan	Los viales reconstituidos son	Reconstituir los viales de 1 g con

		<p>estables 21 días a Temperatura de refrigeración (Tref) y 7 días a TA. La MIV es estable 7 días a TA y 6 semanas en refrigeración. Sin embargo, por control microbiológico, se etiquetará con una estabilidad de 24h TA.</p> <p>Nota: algunas marcas (Ifolem®) tienen corta estabilidad, verificar inserto cuando sea preparado.</p>	<p>25 mL de AEI. Agitar para lograr su completa disolución. Diluir posteriormente a una concentración entre 0.6 a 20 mg/mL</p> <p>Concentración máxima= 40 mg/mL</p> <p>Compatible con Dx5% o SSF.</p>
Dacarbazina	Tiferomed	<p>Vial reconstituido 72 h</p> <p>MIV: 24 h Tref y 8 h TA</p> <p>Proteger de la luz</p>	<p>Reconstituir con AEI, y diluir en Dx5% o SSF. Concentración máxima 10mg/mL</p>
Melfalan	Alkeran	<p>1 h TA</p>	<p>La solución es muy inestable (debe completarse su</p>

			<p>administración 60 minutos desde su reconstitución) Reconstituir con 10mL del diluyente provisto por el fabricante. Agitar vigorosamente, a una concentración de 5 mg/mL para bolo IV esta concentración solo se deberá pasar por vía central. Para dosis mayores, diluir posteriormente en SSF solamente, a una Concentración máxima de 0.45 mg/mL</p>
Carmustina	BicNu	<p>Vial reconstituido: 8h a TA y 24 h Tref, estable en dilución con Dx5%</p>	<p>Diluir con 3 mL de etanol (incluido en la presentación de</p>

		<p>ó SSF 8 h a TA y 24 h Tref.</p> <p>SOLO EN CONTENEDORES DE VIDRIO O Freeflex® (no PVC)</p>	<p>BiCNU®, y posteriormente diluir a 30 mL de agua, para posteriormente diluir en la solución compatible</p>
Cisplatino	Blastolem	<p>24h TA en SSF 20h si se diluye con Dx5NS o se adiciona manitol No refrigerar soluciones reconstituidas.</p> <p>PROTEJASE DE LA LUZ</p>	<p>Diluir con SSF, Dx5NS a una concentración de 0.05- 2 mg/mL Concentración máxima = 2 mg/mL Incompatible con Dx5%.</p>
Carboplatino	Blastocarb	<p>8 h TA SSF 24 h Tref en Dx5%</p> <p>PROTEJASE DE LA LUZ</p>	<p>Reconstituir con AEI o Dx5% a concentración de 10mg/mL, posteriormente diluir a una concentración máxima de 4 mg/mL</p>
Oxaliplatino	Eloxatin	<p>El vial reconstituido 24 h Tref.</p>	<p>Reconstituir con AEI o Dx5%, a una concentración de</p>

		La MIV 6h a TA o 24h T ref.	5 mg/mL, y posteriormente diluir en 250-500 mL de Dx5%
Antibióticos			
Doxorrubicina	Adriblastina	Vial reconstituido estable 7 días a TA y 15 días a T ref Protegido de la luz MIV: 48 h TA Protegido de la luz	Reconstituir el vial de 10mg o de 50 mg con SSF o agua para una [2mg/mL] posteriormente diluir con SSF, Dx5% o Dx5NS, en más de 50mL concentración máxima de 2 mg/mL
Daunorrubicina	Rubilem	Vial reconstituido: 48 h Tref y 24 h TA MIV : 24h TA Proteger de la luz solar	Reconstituir el vial de 20mg de Rubilem® con 5 mL de AEI a una concentración de 4 mg/mL. Para bolo IV, diluir a una concentración máxima de 2 mg/mL
Epirubicina	Farmorubicin	Vial reconstituido	Reconstituir el

		<p>24h Ta 48 h Tref MIV: 24 h TA Protegido de la luz</p>	<p>vial con AEI a concentración de 2mg/mL Diluir con Dx5% o SSF a una concentración máxima de 2 mg/mL</p>
Mitoxantrona	Formixan	<p>MIV: 7 días a TA o Tref Por estabilidad microbiológica se ajusta a 24h, max. 48 h. La solución resultante es color azul marino.</p>	<p>Diluir en al menos 50 mL de SSF, Dx5% o mixta. Rango de concentraciones: 0.02-0.5mg/mL Concentración máxima = 0.5mg/mL</p>
Bleomicina	Bleolem	<p>24 h TA</p>	<p>Cada 15 unidades se reconstituyen en 5 mL o más de agua estéril o SSF para tener una concentración de 3mg/mL. Se puede diluir en 50mL de SSF. En Dx5% se</p>

			reduce su potencia.
Antimetabolitos			
a) Análogos del ácido fólico			
Metotrexato	Trixiem	24 h TA Protegido de la luz	<p>Si no se cuenta con los viales prediluidos, reconstituir con AEI a una concentración de 25 mg / mL</p> <p>Concentración máxima de 25 mg / mL para IV.</p> <p>No utilizar diluyentes con preservativos (no ABI) si para uso Intratecal (IT) ni para dosis altas IV.</p> <p>Para IT: Diluir a 2 mg/mL (otra fuente indica que hasta 5 mg/mL) con SSF, Dx5%.</p> <p>Dosis menores a 100 mg usualmente pueden</p>

			administrarse sin diluir a menos que sea administrado IT. Dilución en SSF o Dx5%.
b) Análogos de las Pirimidias			
Arabinosido de citosina	Cytosar	Reconstituir 500 mg en 10 mL de AEI Diluir con Dx5%, SSF a una concentración máxima de 10 mg/mL	Viales reconstituidos 8 días a TA No refrigerar porque el fármaco precipita. MIV: 48 h TA Sin embargo, por control microbiológico, se etiquetará con una estabilidad de 24h TA
5-Fluoracilo	Flurox	Si se refrigera o está a temperaturas bajas, se puede formar precipitado. Se resuelve calentando en baño maría o en horno de microondas a	Bolo intravenoso: puede administrarse sin diluir. Para infusión: Diluir en Dx5% ó SSF. Se puede mezclar con

		60°C sin afectarse la potencia del fármaco. Soluciones diluidas 72h a TA	folinato cálcico en la misma bolsa. Concentración máxima = 50 mg/mL
Varios			
L-asparaginasa	Elspar	8 h T ref	Para uso IV: Reconstituir cada 10,000 Unidades con 2 mL de AEI y diluir posteriormente en un volumen de 50 a 250mL de SSF o Dx5%. Ocasionalmente se presentan partículas gelatinosas en forma de fibras por lo que habrá que utilizar un filtro de 5 micras (no menor) sin pérdida de potencia. Se ocasiona pérdida de potencia con

			filtros de 0.2 micras.
Filgastrim	Filatil	24 h TA	Preparar a concentraciones mayores a 15mcg/mL Diluir solo en Dx5% En concentraciones de 5 a 15 mcg/mL debe adicionarse a la Dx5% albúmina al 20%, previamente a la adición de filgrastim. La concentración de albúmina en la MIV debe ser 0.2 g por cada 100 mL [0.2%]. (a partir de albúmina al 20% sería 1 mL por cada 100 mL de Dx5%)
Dexrazoxano	Cardioxane	6 h a TA o TRef	Se debe reconstituir en Solución ringer-

			<p>lactado (Hartmann) y puede diluirse en SSF o Dx5% posteriormente. Se puede diluir posteriormente en Dx5% o SSF, o en la misma RL a una concentración máxima de 5 mg/mL.</p>
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.23 CONSIDERACIONES PARA LA PREPARACIÓN DE QUIMIOTERAPIA ⁵

- Verificar todas las etiquetas (nombre del fármaco, diluyente y soluciones) antes de preparar para confirmar su uso Intravenoso.
- Utilizar técnica estéril siempre.
- Usar filtro aguja cuando se abran ampollitas para eliminar posibles restos de vidrio.

- Diluciones pediátricas:
 - Si se diluyen 6 mg/kg en 100 mL, la administración de 1 mL/h equivale 1 mcg/kg/min. Si se diluyen 0.6 mg/kg en 100 mL, la administración de 1 mL/h equivale 0.1 mcg/kg/min.
 - Nunca utilizar diluyentes bacteriostáticos con alcohol bencílico en neonatos. Puede causar un síndrome fatal tóxico. (incluye depresión de SNC, hipotensión, acidosis metabólica, falla renal, convulsiones, problemas respiratorios, hemorragia intracraneal).
- Asegurarse de que la dosis requerida sea adicionada a la solución (exactitud de la mezcla).
- Cuando combine medicamentos en una solución (aditivos), siempre considere la concentración adecuada de cada medicamento en la solución.
- Examinar que las soluciones sean claras y cualquier incompatibilidad física antes de su dispensación o administración.
- La Temperatura Ambiente es considerada como 25°C. Muchos medicamentos toleran variaciones en temperatura de 15 a 30 °C.
- La Temperatura de refrigeración es considerada en un rango de 2°C - 8°C.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Material:

1. Perfiles Farmacoterapeuticos de cada paciente
2. Expediente Médico Electrónico TIMSA® (Software Medico – Soluciones Integrales del Sector Salud) propio del hospital
3. Micromedex® Interacciones con Medicamentos - Thomson Reuters
4. Base de Datos Dosis y Diluciones propia del hospital

Método:

- a) Se Ingresa al Expediente Médico Electrónico (EME) TIMSA® en el servicio de Pediatría.



The screenshot shows the TIMSA® web interface. At the top left is the logo for 'CENTRO MEDICO ABC' with the tagline 'Excelencia en Medicina'. Below the logo is a navigation menu with three main items: 'INGRESOS', 'EXPEDIENTE POR CENTRAL', and 'EXPEDIENTE CLINICO'. Under 'EXPEDIENTE CLINICO', there are several sub-links: 'Expediente Clínico por Paciente', 'Expediente Clínico por Médico', 'Consulta Expediente Clínico', 'Consulta Notas de Enfermería', and 'Hoja de Consentimiento'. To the right of the menu is a search area with three input fields labeled 'Nombre', 'Apellido', and 'Código de Barras Materno', and a 'Buscar' button. A large blue banner is visible at the top of the page.

- b) Se accesa al Expediente de cada niño hospitalizado y se observa su diagnóstico.
- c) Si no ingresa con diagnóstico de tumores cancerígenos o neoplasias malignas se procede a analizar el siguiente niño hospitalizado.

- d) Si su ingreso al hospital es debido al tratamiento de neoplasias malignas o tumores cancerígenos se accesa a la red de Farmacia Clínica del Hospital y se analiza el Perfil Farmacoterapeutico del paciente.
- e) En base a su peso y talla se calcula la superficie corporal del niño y se registra.
- f) Se accesa dentro del perfil la pestaña que indica el nombre “QUIMIOTERAPIA” que es una pestaña que pertenece al área Central de Mezclas Intravenosas donde se lleva el registro de las quimioterapias aplicadas, dosis, via de administración, ciclos y las diluciones de las mismas.

EPISODIO	CAMA	CICLO Y DIA	PESO (kg)	MEDICAMENTOS	DOSIS (mg)	SC ACTUAL (m2)	DOSIS /m2 ACTUAL	DOSIS/ kg	DOSIS /kg por PCI	DOSIS/m2 POR PCI
1079174	405	1D1	58	CISPLATINO	100	1.65	60.42	1.72	1.55	57.31
			58	ETOPOS	300	1.65	181.27	5.17	4.65	171.94
1079147	405	2D1	58	ETOPOS	300	1.65	181.27	5.17	4.65	171.94
1079147	405	3D1	58	ETOPOS	300	1.65	181.27	5.17	4.65	171.94
1079147	405	4D1	58	ETOPOS	300	1.65	181.27	5.17	4.65	171.94
1079147	405	5D1	58	ETOPOS	300	1.65	181.27	5.17	4.65	171.94
1090761	419	6D1	57	BICNU	100	1.64	60.95	1.75	1.55	57.31
						0.00	#DIV/0!	#DIV/0!	0.00	0.00
						0.00	#DIV/0!	#DIV/0!	0.00	0.00
						0.00	#DIV/0!	#DIV/0!	0.00	0.00
						0.00	#DIV/0!	#DIV/0!	0.00	0.00

Imagen del Perfil Farmacoterapeutico de Qumioterapia

- g) Se procede a buscar, revisar y analizar el esquema aplicado al paciente y se registra. (medicamentos, dosis, dilución, tiempo de administración y estabilidad)

- h) Para investigación retrospectiva únicamente se apega a lo registrado en el Perfil Farmacoterapéutico del paciente, sin embargo, en la investigación prospectiva antes de hacer el llenado propio del perfil se revisa la indicación médica, los miligramos de dosis, la vía de administración y la frecuencia así como la dilución de la mezcla para analizar si es correcta.

- i) Se compara la dosis aplicada (en miligramos (mg) por metro cuadrado (m²)) con la dosis terapéutica reportada en la bibliografía para el mismo esquema y se analiza si se encuentra dentro de límites terapéuticos, si no es así, se justifica el por qué.

- j) Posteriormente se analiza y explica el mecanismo de acción de cada agente antineoplásico utilizado en la terapia así como la fase en la que actúa del ciclo celular.

- k) Utilizando el Micromedex® Interacciones con Medicamentos correr las interacciones que se pudieran dar entre los Medicamentos Antineoplásicos administrados y la terapia concomitante que está recibiendo el paciente durante su hospitalización.

- l) Registrar y clasificar las interacciones presentes en la terapia según su gravedad en Menor, Moderada y Mayor. (Estos criterios son establecidos por el propio Micromedex® después de introducir los medicamentos)

- m) Dentro del Perfil Farmacoterapeutico hay una pestaña que indica las Reacciones Adversas (RAM) que se presentaron durante el tratamiento con el nombre de “RAM” y en color rojo. Para el caso de la investigación retrospectiva únicamente se analiza la información que se encontraba registrada en el perfil, sin embargo, para la prospectiva se analiza la evolución del paciente en el Expediente Médico Electrónico para determinar la presencia o no de RAM según el antineoplásico administrado.
- n) Se Clasifica la aparición de RAM de acuerdo a su grado de severidad en Leves, Moderadas y Graves teniendo en cuenta los siguientes criterios: ³⁷
- **Leve:** cuando no afecta la actividad cotidiana habitual del paciente, no requiere tratamiento.
 - **Moderada:** cuando perturba o altera la actividad cotidiana habitual del paciente, desaparece con el tratamiento.
 - **Grave:** cuando impide la actividad cotidiana habitual del paciente, requiere hospitalización o la prolonga.
- o) Continuando, se analiza la estabilidad y preparación de la mezcla, en base a la dilución, el diluyente, la concentración y a las consideraciones especiales que se deben de tener al prepararla como si se protege o no de la luz, temperatura de conservacion, etc.
- p) Además, se grafica cada una de las condiciones obtenidas durante la investigación, como el porcentaje de Interacciones Farmacológicas, de Reacciones Adversas Medicamentosas, de cada tumor, de acuerdo al género, etc.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 3.- Resultados Obtenidos durante la investigación (Mayo 2011 a Noviembre 2011) de Pacientes con cáncer que acudieron al servicio de Pediatría del Hospital

Paciente	Tipo de Cáncer	Sexo (F/M)	Edad (años)	Mes (2011)	No. de IF	Intensidad (Me, Mo, Ma)		No. de RAM	Clasificación (L, M, G)			Esquema Quimioterapia
1 (NP)	Meduloblastoma Supratentorial no metastásico	F	16	Mayo	2	Me	Ma	3	L	L	L	Correcto
2 (LS)	Neuroblastoma en Remisión	F	8	Mayo	Acude solo para exámenes de extensión. No hay registro de aplicación de Quimioterapia							
3 (SM)	Linfoma de Hodking	M	17	Mayo	Acude al servicio por dolor localizado. No hay registro de aplicación de Quimioterapia							
4 (RM)	Leucemia Aguda Mieloide en remisión	F	8	Julio	Acude al servicio por infección en vías respiratorias bajas. No hay registro de aplicación de Quimioterapia							
5 (MA)	Astrocitoma de tallo cerebral	M	11	Julio	0	NA		1	M			Correcto
6 (ZG)	Tumor de Senos Endodérmicos	M	3	Agosto	0	NA		1	G			Falleció
7 (VJ)	Meduloblastoma	M	16	Septiembre	0	NA		1	M			Correcto
8 (PD)	Meduloblastoma	M	14	Octubre	0	NA		0	NA			Correcto
9 (MR)	Leucemia Linfoblástica aguda de bajo riesgo	F	1	Noviembre	0	NA		1	G			Falleció
10 (SG)	Leucemia	M			1	Ma		0	NA			Correcto
Total de Población= 10 pacientes												
Promedio	-	-	10.3	-	0	-		0.7	-			-

					3 0				
Interacción Farmacológicas Mo= Moderada Me= Menor Ma= Mayor					Reacciones Adversas L= Leve M= Moderada G= Grave NA= No Aplica				

Tabla 4.- Numero de Eventos y porcentaje (Interacciones Farmacológicas IF / Reacciones Adversas Medicamentosas RAM) encontradas durante el estudio en el Servicio de Pediatría

Evento	No. De Eventos (Mayo 2011 a Noviembre 2011)	% de Eventos (Mayo 2011 a Noviembre 2011)
Interacciones Farmacológicas (IF)	3	30%
Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)	7	70%

Tabla 5.- Número de Eventos y porcentaje (Interacciones Farmacológicas IF / Reacciones Adversas Medicamentosas RAM) encontradas por mes (Mayo 2011 a Noviembre 2011) en el Servicio de Pediatría

Mes (2011)	RAM	% RAM	IF	% IF
Mayo	3	42.86	2	66.66
Junio	0	0	0	0
Julio	1	14.28	0	0
Agosto	1	14.28	0	0
Septiembre	1	14.28	0	0
Octubre	0	0	0	0
Noviembre	1	14.28	1	33.33
Total	7	100	3	100

Tabla 6.- Intensidad de Interacciones Farmacológicas y Severidad de Reacciones Adversas encontradas por mes (Mayo 2011 a Noviembre 2011) en el Servicio de Pediatría

Mes (2011)	RAM	Categoría	IF	Intensidad
Mayo	3	Leve	2	Moderada / Mayor
Junio	0	NA	0	NA
Julio	1	Moderada	0	NA
Agosto	1	Grave	0	NA
Septiembre	1	Moderada	0	NA
Octubre	0	NA	0	NA
Noviembre	1	Grave	1	Mayor

Tabla 7.- Eventos Adversos presentados por pacientes con cáncer en el Servicio de Pediatría de Mayo 2011 a Noviembre 2011

Mes (2011)	RAM	Categoría	IF	Intensidad
Mayo	3	Leve	2	Moderada / Mayor
Junio	0	NA	0	NA
Julio	1	Moderada	0	NA
Agosto	1	Grave	0	NA
Septiembre	1	Moderada	0	NA
Octubre	0	NA	0	NA
Noviembre	1	Grave	1	Mayor

Tabla 8.- Número de Pacientes con cáncer que fallecieron en el Servicio de Mayo 2011 a Noviembre 2011

Mes (2011)	Número de Pacientes	Número de Muertes
Mayo	3	0
Junio	0	0
Julio	2	0
Agosto	1	1
Septiembre	1	0
Octubre	1	0
Noviembre	2	1
Total	10	2
Promedio	10	0.20

Gráfico 1.- Porcentaje y Tipos de Cáncer en niños tratados en el Servicio de Pediatría de Mayo 2011 a Noviembre 2011

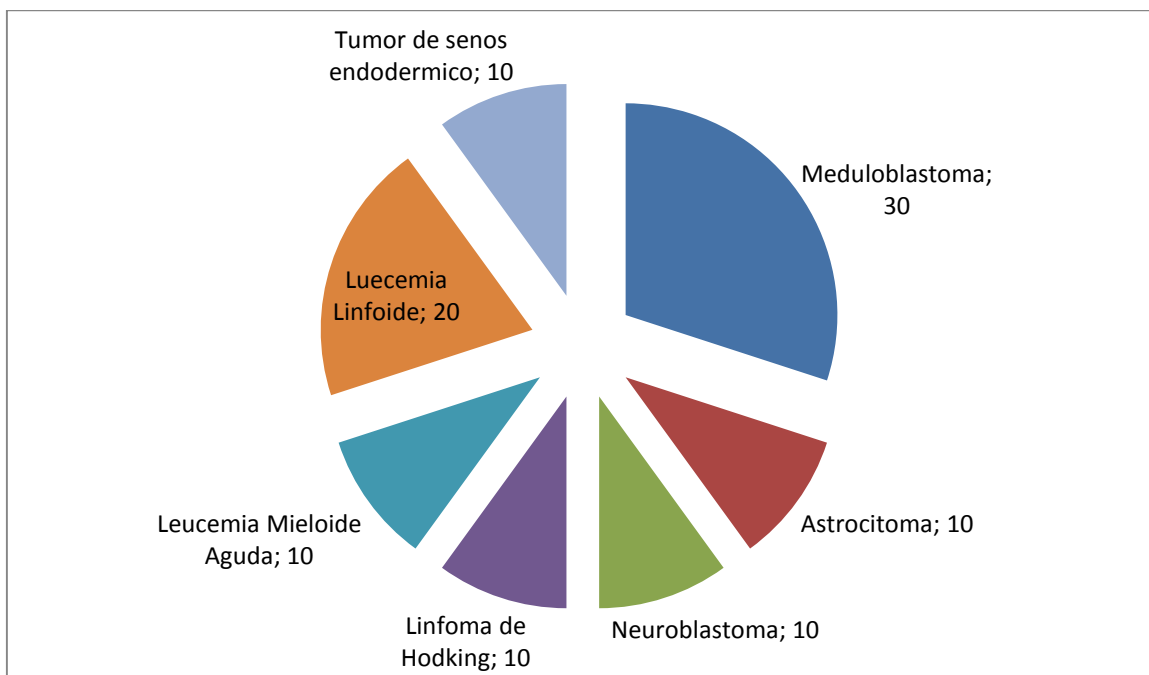


Gráfico2.- Porcentaje de cada tipo de Cáncer en niños tratado en el servicio de Pediatría durante el periodo de investigación (Mayo 2011 a Noviembre 2011)

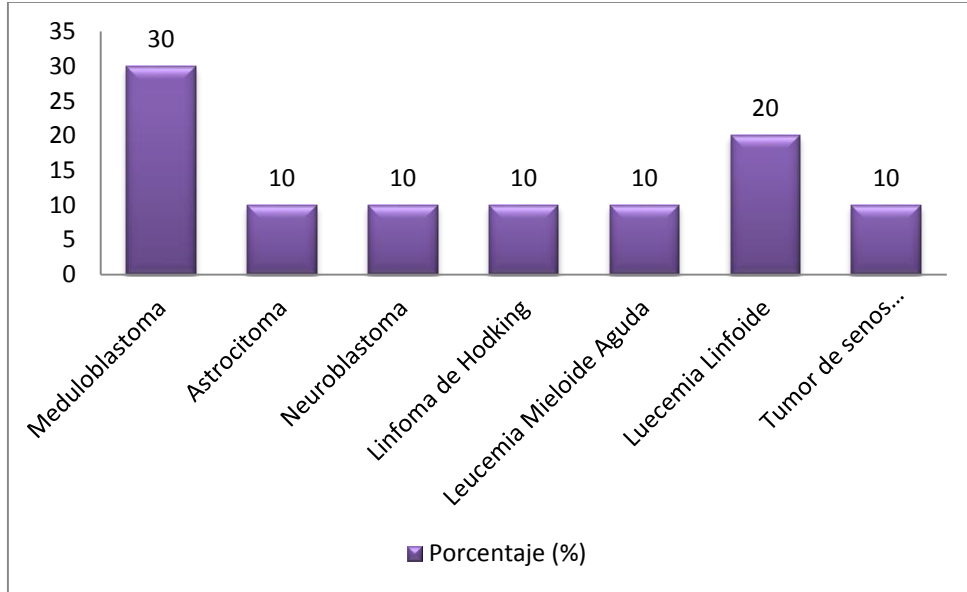


Gráfico 3.- Porcentaje de pacientes con Cáncer que acudieron al servicio a aplicación o no de su tratamiento de Quimioterapia de Mayo 2011 a Noviembre 2011

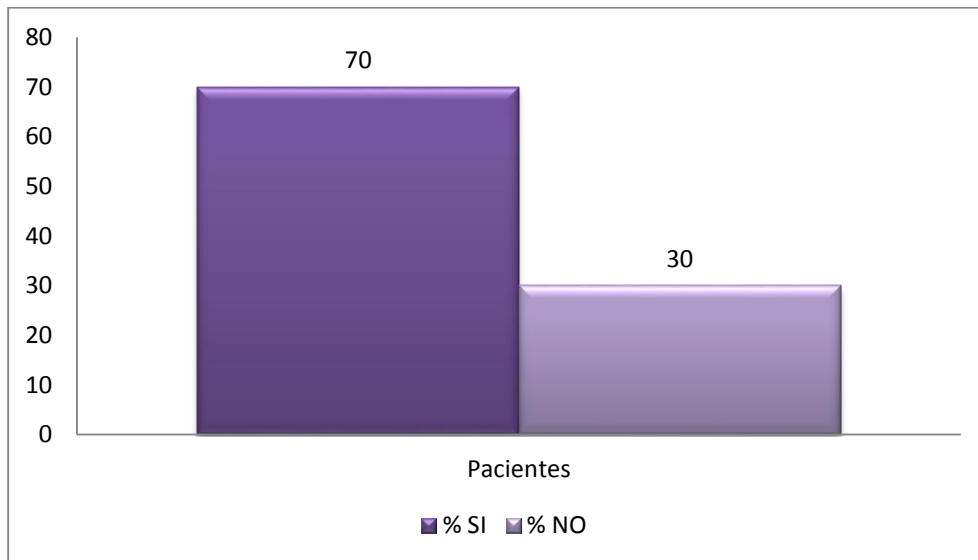


Gráfico 4.- Porcentaje de pacientes con Cáncer que acudieron al servicio de Pediatría para aplicación de Quimioterapia por mes de Mayo 2011 a Junio 2011

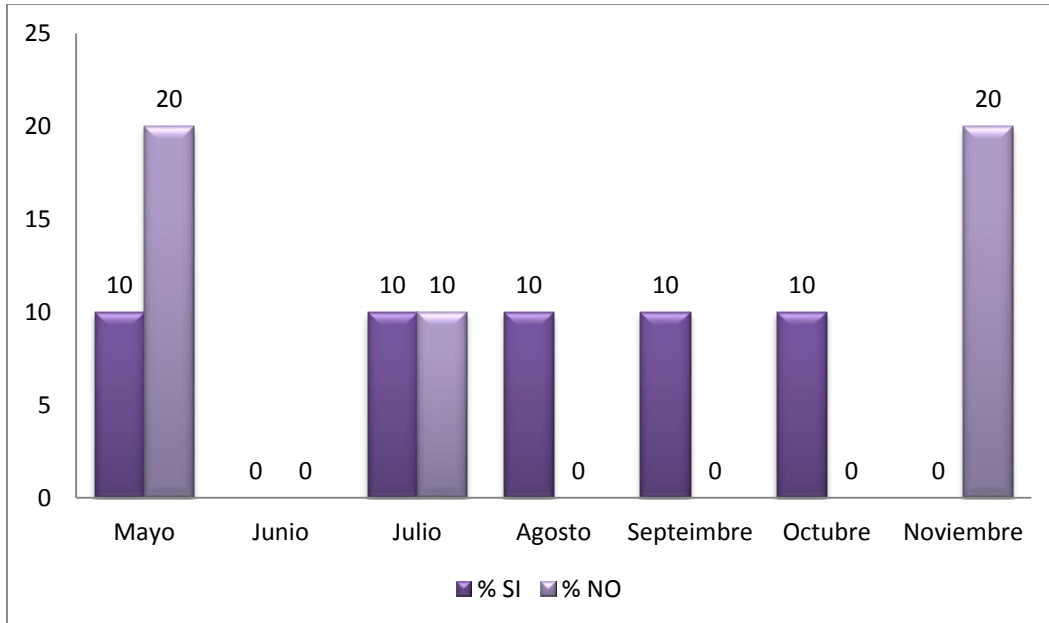


Gráfico 5.- Comparativo de Pacientes con cáncer que acudieron al servicio de Pediatría por mes de Mayo 2011 a Noviembre 2011

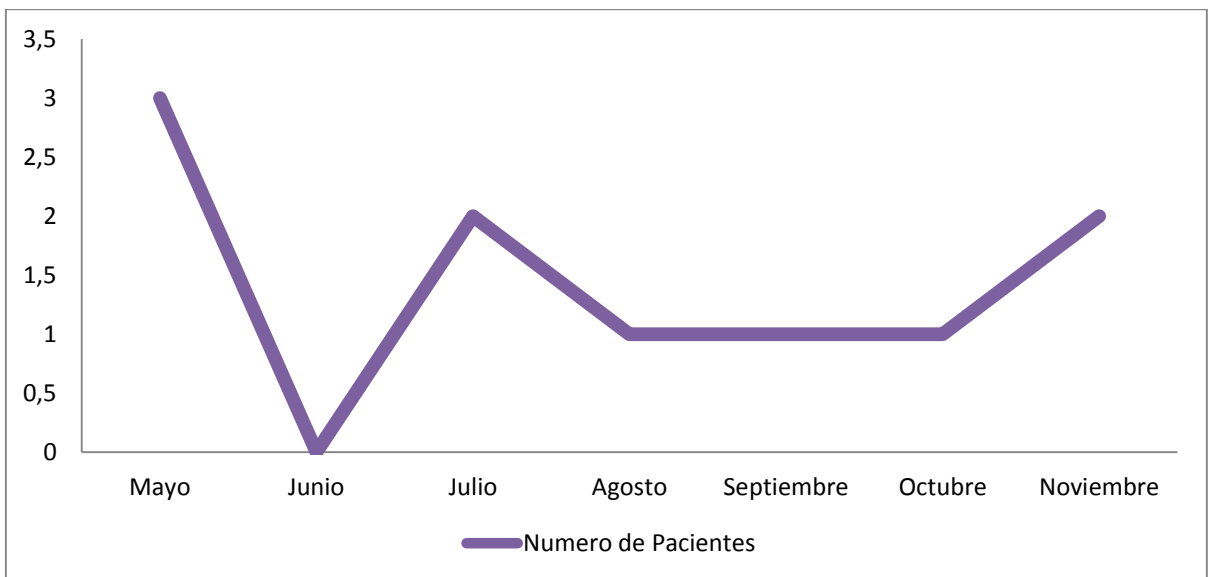


Gráfico 6.- Comparativo entre Género (Masculino/Femenino) de Pacientes Pediátricos con cáncer que acudieron al servicio durante la investigación Mayo 2011 a Noviembre 2011

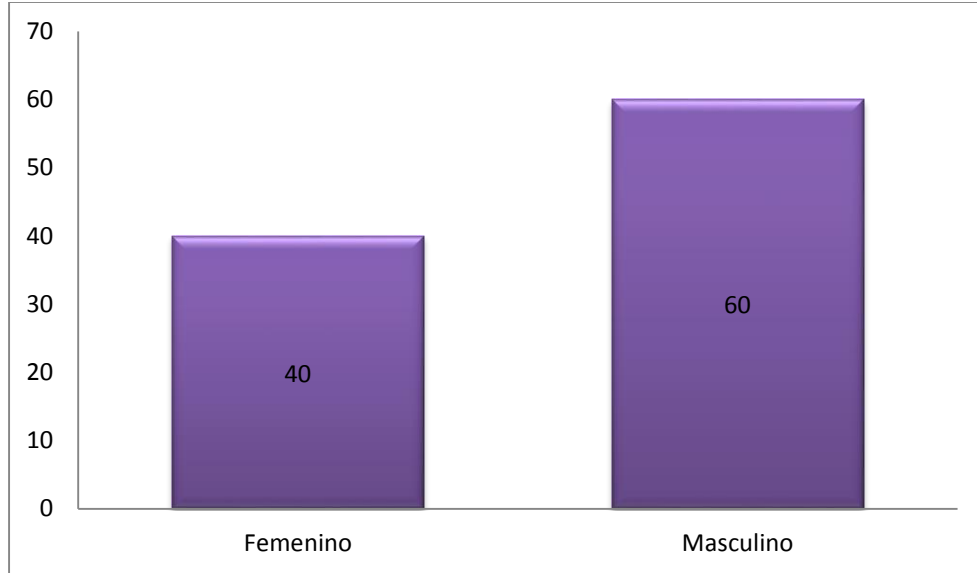


Gráfico 7.- Comparativo entre género (Masculino/Femenino) de pacientes con Pediátricos con Cáncer que acudieron por mes al Servicio de Mayo 2011 a Noviembre 2011

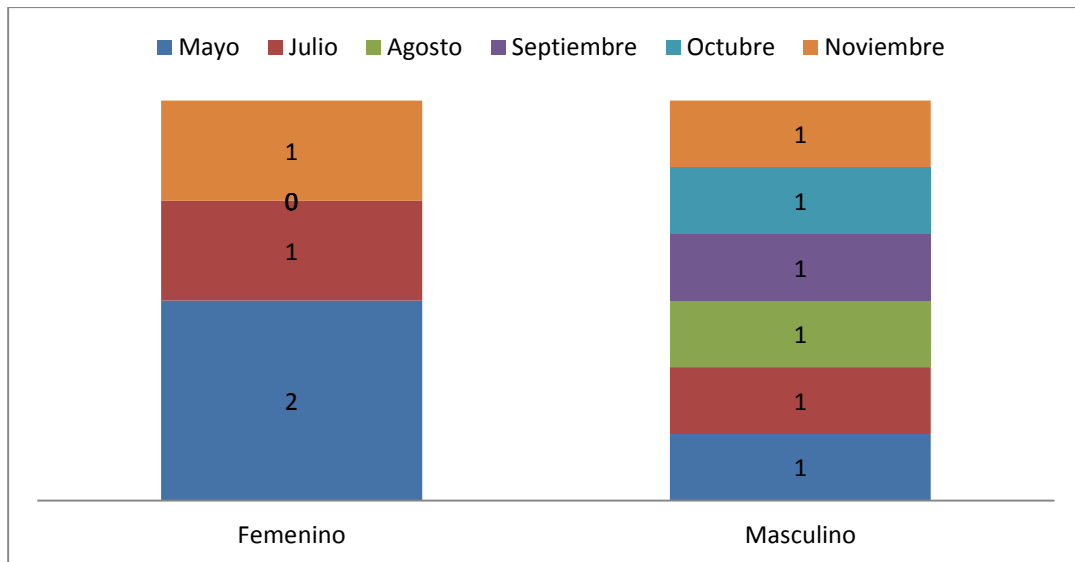


Gráfico 8.- Porcentaje de Eventos (Reacciones Adversas Medicamentosas RAM / Interacciones Farmacológicas IF) que se dieron en Pacientes Pediátricos con Cáncer durante Mayo 2011 a Noviembre 2011

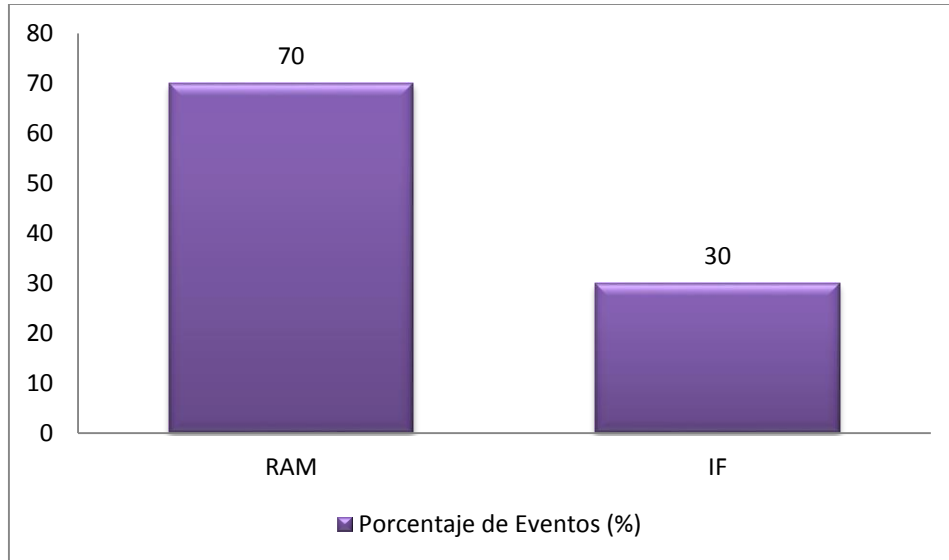


Gráfico 9.- Comparativo de Porcentaje de Eventos (RAM / IF) que se dieron por mes durante la fase de investigación de Mayo 2011 a Noviembre 2011 en pacientes Pediátricos con Cáncer

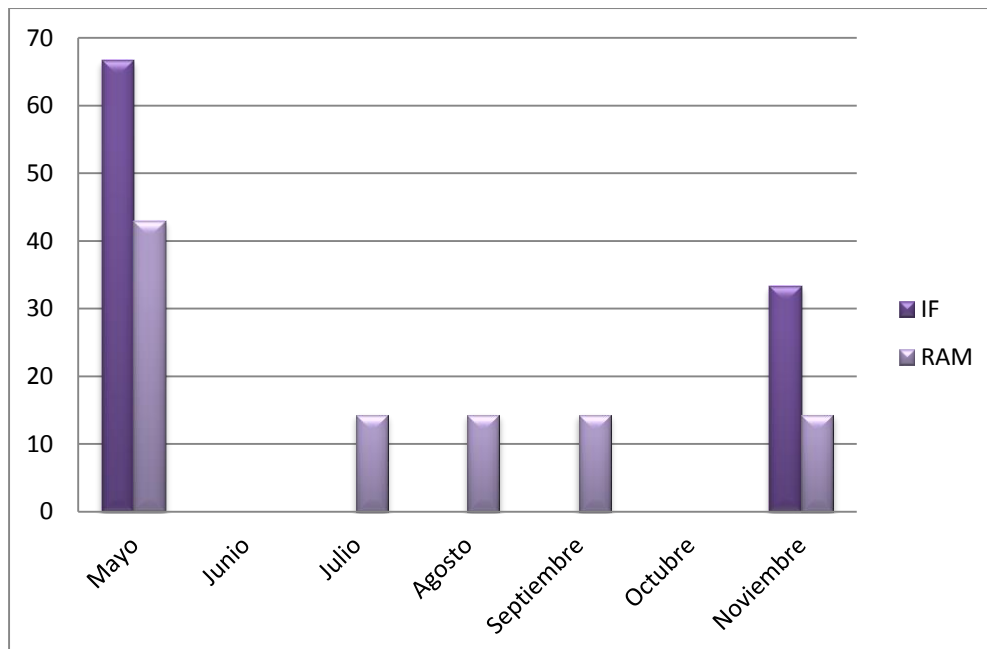


Gráfico 10.- Intensidad de las IF que se presentaron en niños que recibieron Quimioterapia por mes durante la investigación de Mayo 2011 a Noviembre 2011 en el servicio de Pediatría

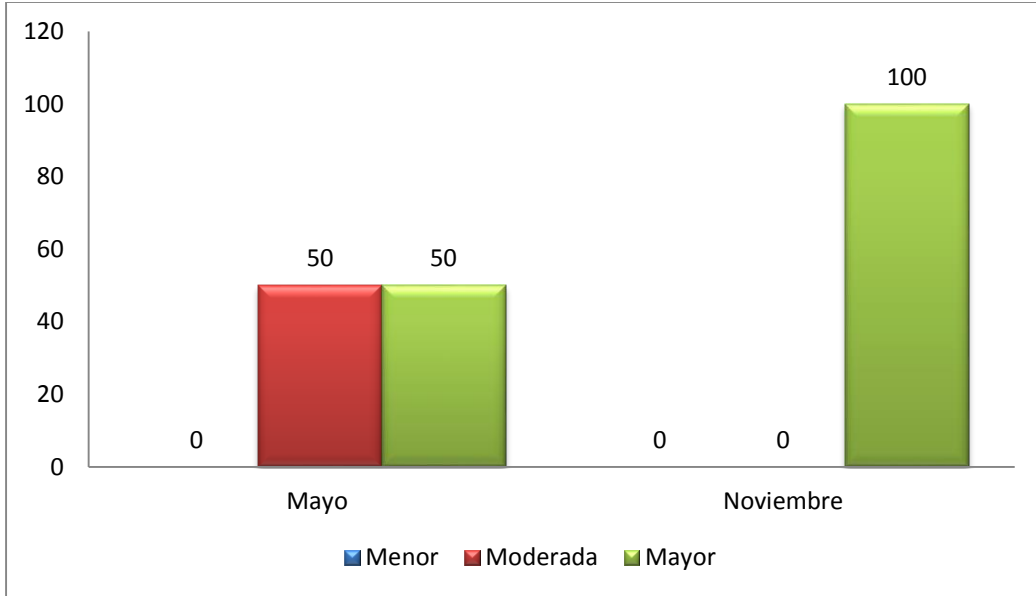


Gráfico 11.- Intensidad de las IF que se presentaron en niños que recibieron Quimioterapia durante la investigación de Mayo 2011 a Noviembre 2011 en el servicio de Pediatría

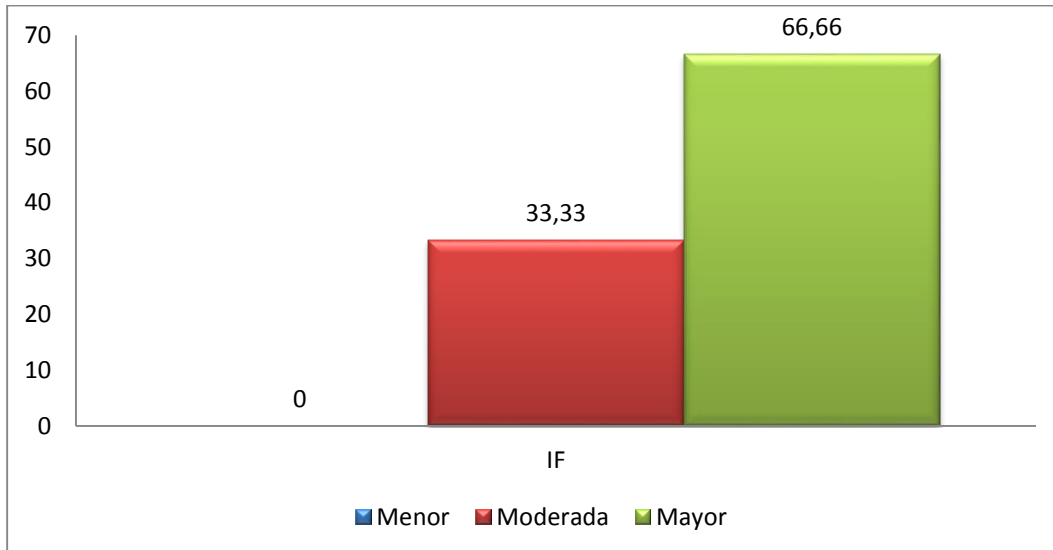


Gráfico 12.- Clasificación y Porcentaje de las RAM que se presentaron en niños que recibieron Quimioterapia por mes durante la investigación de Mayo 2011 a Noviembre 2011 en el servicio de Pediatría

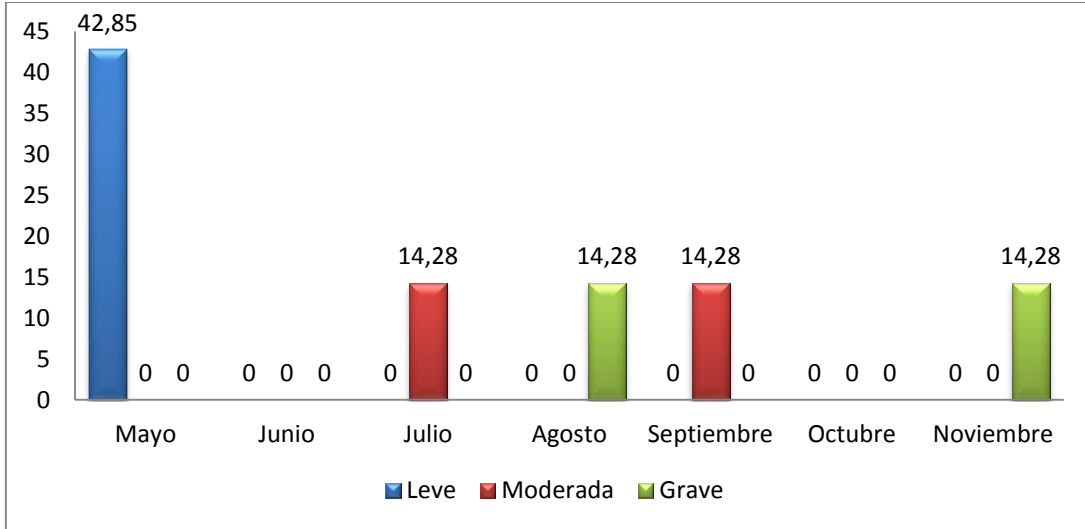
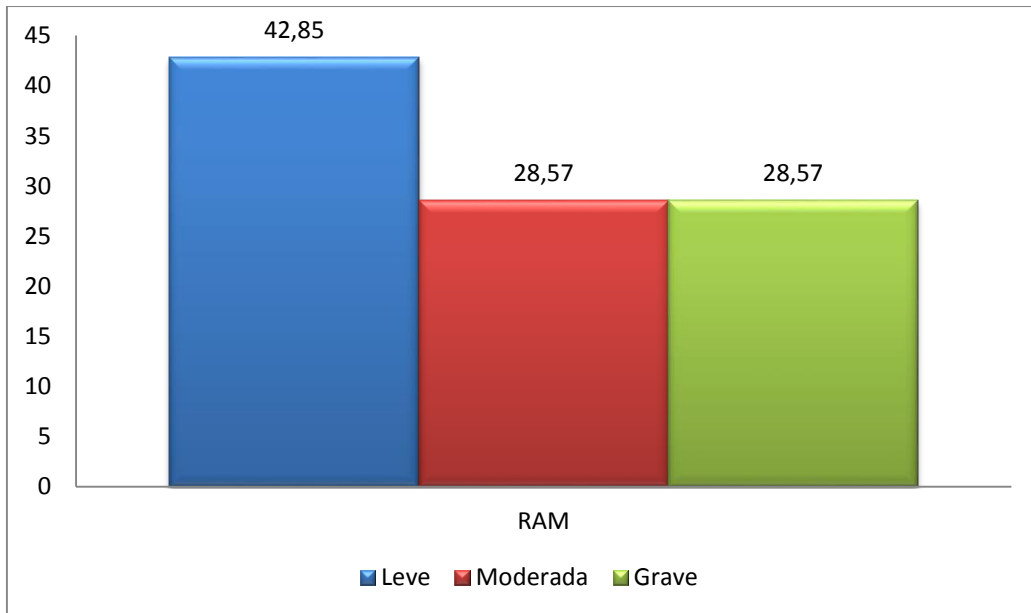


Gráfico 13.- Clasificación de las RAM que se presentaron en niños que recibieron Quimioterapia durante la investigación de Mayo 2011 a Noviembre 2011 en el servicio de Pediatría



Tal como se observa en la tabla 4 durante los meses de investigación se presentaron 3 Interacciones Farmacológicas y 7 Reacciones Adversas debidas a la administración de Agentes Antineoplásicos.

Durante el mes de Mayo se presentaron 3 RAM clasificadas como Leves, es decir, el evento no afecto la actividad cotidiana habitual del paciente y no requiere tratamiento. En Julio se presentó un evento clasificado como Moderada, es decir, perturbo o altero la actividad cotidiana habitual del paciente, pero desapareció con el tratamiento y el mismo caso en Septiembre tal como se observa en la tabla 5. En agosto se presentó una RAM clasificada como Grave o Severa, la cual se define como evento que impide la actividad cotidiana habitual del paciente, requiere hospitalización o la prolonga, en este caso produjo la muerte del paciente.

En el caso de las interacciones se presentaron 2 en el mes de Mayo clasificadas como Moderada y Mayor y una en Noviembre clasificada como Mayor.

En la tabla 8 se reporta el número de muertes de pacientes con cáncer en el servicio que fue un total de 2, es decir un 20%.

Ahora, si se observa el Gráfico 1, la enfermedad que más se presentó en pacientes que visitaron el Servicio es el Meduloblastoma que se presentó en un 30% de los pacientes, seguida de la Leucemia Linfoide con un 20% y 10% el Neuroblastoma, Linfoma de Hodking, Leucemia Mieloide y tumor de senos endodérmicos con una incidencia de 1 paciente por cada 10.

El gráfico 3 indica el porcentaje de pacientes que acudieron al servicio para aplicación de quimioterapia, que fueron 7 de 10 es decir un 70% que acudió a aplicación de su ciclo y un 30% que están diagnosticados con algún tipo de cáncer pediátrico pero acudieron por otro malestar.

Analizando el gráfico 4, se planteó el porcentaje de pacientes con cáncer que visitan el servicio y se aplican o no quimioterapia. En mayo fueron 3 de los cuales a dos se les administró su ciclo, en Junio no hubo pacientes registrados, en Julio 2 de los cuales el 50% se aplicó quimioterapia y el otro 50% no. En Agosto, Septiembre y Octubre acudió un paciente por cada mes para aplicación de su ciclo mientras que en Noviembre acudieron 2 pacientes.

En lo que respecta al género como se indica en el gráfico 6, un 40% de pacientes son de género femenino y otro 60% son de género masculino cumpliendo la hipótesis que los tumores malignos infantiles se presentan con mayor frecuencia en género masculino.

Observando el gráfico 9, el mes donde más IF y RAM se presentaron en pacientes fue Mayo donde se presentaron el 65% de IF y cerca de un 45% de RAM. En los siguientes meses (Julio, Agosto, Septiembre) únicamente se presentaron más del 13% de RAM así como en Noviembre, sin embargo también se presentaron cerca del 35% de IF.

En lo que respecta a la intensidad de las IF, en mayo se presentaron el 50% de IF Moderadas y el 50% de IF mayores mientras q en Noviembre el 100% fueron IF mayores. La presencia de interacciones farmacológicas en el tratamiento puede

interferir en la efectividad del tratamiento que se le administra al niño es muy por lo q es muy importante el monitoreo de las mismas.

En lo que respecta a RAM, observando el gráfico 13 la mayoría de eventos adversos que se presentaron son clasificados como Leves, seguida de Moderada y Grave con un 28.57% cada una, sin embargo, es importante llevar un monitoreo de la terapia de cada paciente para garantizar la seguridad del mismo y así evitar la aparición de RAM severas o graves.

Análisis de Resultados por Paciente

Paciente 1 (NP)

Esquema de Quimioterapia y Dosis

El esquema de quimioterapia utilizado para paciente 1 (NP) con diagnóstico de Meduloblastoma Supratentorial no metastásico en el servicio de Pediatría fue el siguiente:

Tabla 8.- Esquema de Quimioterapia aplicado en Paciente 1 (NP) con Meduloblastoma Supratentorial no metastásico

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis (mg)	Dosis / metro cuadrado (mg / m²)
ETOPÓSIDO (ETOPOS)	110	87.4
VINCRISTINA	1.5	1.2

(ONCOVIN)		
CICLOFOSFAMIDA (GENOXAL)	1300	1029.0
MESNA (UROMITEXAN) *	400	316.6
FILGASTRIM (NEUPOGEN)	300 mcg	2.37

*** A las 3 y 6 horas de administrado la Ciclofosfamida**

Ahora, comparando con el esquema reportado para este tipo de cáncer, en este tipo de meduloblastoma se utiliza lo siguiente:

Tabla 9.- Esquema de quimioterapia de mantenimiento para TNEP (Tumor neuroectodérmico primitivo) supratentorial no metastásico ¹

Vincristina: 1.5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg) IV directo. Días 1, 7, 14 de cada ciclo.
Ciclofosfamida: 1000 mg/m ² , en infusión de mínimo 60 minutos en solución mixta. Día 1 y 2 de cada ciclo
Mesna: 360 mg/m ² administrar 15 min antes de la ciclofosfamida IV directo, después repetir a las 3 y 6 h la misma dosis. Días 1 y 2 de cada ciclo
Filgastrim: 10 mcg/kg (dosis máxima 300 mcg) por vía subcutánea diario. Inicia el día 3 de cada ciclo
Etopósido: 100 mg/m ² , infusión de 60 minutos. Día 28 de cada ciclo

Como se observa al comparar el tratamiento recibido por el Paciente 1 (NP) (Tabla 7 y 8) en el servicio de pediatría con la quimioterapia que se reporta se aplica a pacientes con Meduloblastoma, tanto la dosis de Vincristina, Etopósido, Mesna y Filgastrim entran en lo establecido por el esquema (en mg/m²), sin embargo la

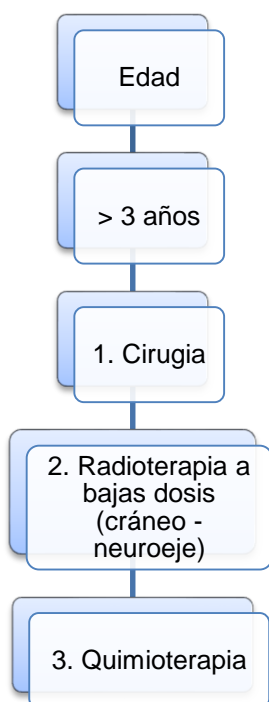
dosis de ciclofosfamida excede el límite en un 2.9%. Esto puede deberse a que en ocasiones se dan altas dosis de Quimioterapia para lograr una “impregnación” en el paciente, cuando como en este caso la enfermedad reincide o no cede a pesar del tratamiento.

Cabe mencionar que esta dosis (Ciclofosfamida) debe de ir acompañada de Mesna, un uroprotector que se aplica cada 3 horas de forma intravenosa con el fin de proteger vejiga y vías urinarias.

La ciclofosfamida pertenece al grupo de los agentes alquilantes, se encuentra dentro de las mostazas nitrogenadas y de manera general, actúa como un depresor de la médula ósea, principal efecto tóxico de la misma. Existe una complicación característica que se presenta en pacientes que reciben tratamientos con ciclofosfamida, que es la cistitis hemorrágica, debida a la formación de un metabolito que es la acroleína. Esta cistitis hemorrágica se evita hidratando al paciente y usando Mesna que como ya se mencionó, es un protector de las células de la vejiga, por ende se está utilizando en esta terapia de forma correcta y en dosis terapéutica. ¹

Los meduloblastomas son tumores que tienen muchas excepciones para el tratamiento, el cual va depender si el tumor es intratentorial, supratentorial, o bien si el paciente es mayor o menor de tres años de edad. ¹

El esquema aplicado a la paciente 1 es un tratamiento de mantenimiento en meduloblastomas, que sigue el siguiente flujo de acuerdo a riesgo edad, básicamente este protocolo de tratamiento abarca tres modalidades: ¹



Y sigue el siguiente cronograma de acuerdo a los días y ciclos administrados:¹

Tabla 10.- Cronograma de aplicación de Quimioterapia de mantenimiento en un tumor TNEP ¹

Día	Medicamento
1	Vincristina , Ciclofosfamida + Mesna, Filgastrim
2	Vincristina, Filgastrim
7	Vincristina, Filgastrim
14	Vincristina
21	
28	Etopósido
35	Se repite ciclo durante 8 ciclos más

Es importante mencionar que el filgastrim se administra diario únicamente hasta completar 10 días y/o hasta recuperar neutrófilos absolutos $>75 \text{ mcL}^1$, para la paciente 1 se aplicó durante los días de estancia en el servicio.

Además, se sabe que la paciente 1 (NP) no es candidata a recibir un trasplante autólogo de células por los dos siguientes factores:

- Mayor de 3 años
- El meduloblastoma es de riesgo estándar

Por ende el tratamiento aplicado es correcto y se espera después de completar los 8 ciclos tenga una vigilancia mensual durante un año y trimestral en el segundo y tercer año.

La edad es un factor determinante, ya que en pacientes menores de tres años no se acepta que la terapia convencional deba administrarse, debido al alto grado de morbilidad.¹ De tal manera que es la radioterapia conformacional, exclusivamente de lecho tumoral, la variedad que estos pacientes pueda recibir. Sin embargo, esta modalidad de terapia no se administra de modo rutinario en instituciones de México.

Mecanismo de Acción

Tabla 11.- Fase en la que actúa el antineoplásico, Especificidad de ciclo y acción más importante de los antineoplásicos administrados a la paciente 1 (NP)

Principio Activo / Nombre comercial	Fase del Ciclo donde actúa	Especificidad de ciclo celular	Principal acción
ETOPOSIDO (ETOPOS)	Fase G ₂	Específico de ciclo celular	Inhibición de síntesis de ADN
VINCRISTINA (ONCOVIN)	Fase M	Específico de ciclo celular	Inhibición de la formación de microtúbulos.
CICLOFOSFAMIDA (GENOXAL)	Fase S	No Específico de ciclo celular	Producción de uniones cruzadas intercordonaes provocando ruptura y dificultando la reparación del DNA.

El Etopósido pertenece a la familia de los derivados de alcaloides y productos vegetales, específicamente es un derivado de la epipodofilotóxina que tiene su mayor efecto sobre la fase G₂ del ciclo celular con dos diferentes acciones dependiendo a la dosis: a alta concentración se observa lisis de las células que entran en mitosis; a baja concentración inhibe células para que pasen a la profase.¹⁴ En el caso de la paciente 1, el principal efecto que está ejerciendo es una inhibición de las células para que pasen a Profase.

Su mecanismo de acción predominante es la inhibición de la síntesis de ADN (Ácido Desoxirribonucleico) en las células. ¹⁴ Es un agente específico de ciclo celular.

La vincristina es un alcaloide de base nitrogenada de origen vegetal. Al ser administrada a la paciente empezó a inhibir el ciclo celular de la mitosis específicamente la metafase. A altas dosis también provoca bloqueo de crecimiento celular en la fase S (síntesis de ADN)¹⁵, pero no es recomendable ya que es un agente muy neurotóxico que puede producir la muerte y/o daño cerebral irreversible si se administran más de 2 mg.

Lo que produce la vincristina es la cristalización del microtúbulo y de la proteína del huso mitótico y los cromosomas se detienen en metafase al azar. ¹⁵ De la misma forma que el Etopósido, es un agente específico de ciclo celular.

En el caso de la ciclofosfamida, esta actúa como agente no específico de ciclo celular.¹⁶ Pertenece a la familia de los alquilantes y su compuesto alquilado clave es la guanina, en la cual el nitrógeno 7 es muy nucleofílico. La guanina, una vez alquilada, forma pares de bases con la timina, lo cual hace posible el error en la lectura del código y la sustitución final del par guanina – citosina por el par adenina timina lo que produce un daño importante en la molécula de ADN. ¹⁴

La base de un buen resultado en la administración de quimioterapia es el uso de Agentes Específicos aunado a agentes no específicos. Generalmente cada agente utilizado tiene una toxicidad y mecanismo de acción únicos, por lo que puede manifestarse una potenciación terapéutica, sin toxicidad aditiva que es lo que se

busca en cada paciente. Es muy raro que se alcancen resultados igualmente buenos con tratamientos que incluyan un solo agente ya sea específico o no específico, por ende, el esquema aplicado es correcto.

Interacciones Medicamentosas

Durante la aplicación de este tratamiento a la paciente 1 (NP), se presentaron dos interacciones medicamentosas, la primera entre el Ondasetrón, antiemético usado antes y después de la aplicación de quimioterapia y la Ciclofosfamida, lo que provoca una disminución en la concentración sistémica de la misma, por lo que lo correcto sería monitorear las concentraciones de la misma durante su tiempo de vida media que es de 8.5 al a partir de que se activa su metabolito, la acroliena.¹⁶ Esta es una interacción de intensidad moderada.

La otra interacción que se presentó en la paciente es entre el Filatil y la Ciclofosfamida, es una interacción de intensidad mayor que puede provocar una neuropatía grave periférica por lo tanto es importante el monitoreo en el uso conjunto de ambos medicamentos.

Reacciones Adversas

Al investigar lo reportado el Expediente Médico Electrónico durante su estancia la paciente presento malestares como nausea, vómito y diarrea (de forma esporádico) debido a la administración del Etopósido y/o Ciclofosfamida por lo que se indica iniciar Ondasetron 8 mg cada 8 horas estando dentro del límite de dosis máxima que es de 32 mg/día.

Las tres se clasifican como Reacciones Adversas Leves.

Estabilidad y Preparación

En cuestión de estabilidad en la preparación de quimioterapia de la paciente 1 (NP) se preparó por Central de Mezclas Intravenosas de la siguiente forma:

Tabla 12.- Preparación y estabilidad de medicamentos antineoplásicos administrados a la paciente 1 (NP) durante su tratamiento en el servicio

Principio Activo	Dosis (mg)	Solución	Volumen (mL)	Concentración (mg / mL)	Concentración reportada para estabilidad (mg / mL) ⁴
ETOPOSIDO	110	Solución Dextrosa al 5%	90	1.22	1 estable 1 h
ONCOVIN	1.5	Solución Salina 0.9%	50	0.03	Hasta 0.04
GENOXAL / MESNA	1300	Solución Mixta (SSF / Dextrosa 5%)	600	2.17	8
UROMITEXAN (MESNA)	400	Solución Dextrosa al 5%	100	4	Directo

Los cuatro medicamentos son diluidos correctamente y a concentraciones adecuadas por lo que se garantiza la estabilidad en el momento de administración; en cuanto al Etopósido, la concentración es de 1.22 mg/mL por lo tanto, la etiqueta de la mezcla debe de tener la leyenda de “Estable 1 hora” y modificar la caducidad de la misma o en su defecto hablar con el médico tratante para modificar el volumen de dilución con el objetivo de garantizar al 100% la estabilidad de la mezcla, ya que hay un desfase entre el momento de preparación y la administración de la mezcla por lo que se tiene que hacer casi inmediatamente para garantizar la estabilidad. En caso de que la concentración no afecte la

estabilidad de la mezcla se le da caducidad de 24 h a partir de la fecha y hora de preparación.

Como se observa en la tabla 1, los pacientes 2 (LS), 3 (SM) y 4 (RM) no acudieron al servicio para aplicación de quimioterapia, sin embargo tienen diagnóstico de cáncer por lo que se incluyeron dentro del estudio en los porcentajes pero no hay registro de aplicación de quimioterapia por lo no se les da seguimiento.

Paciente 5 (MA)

Esquema de Quimioterapia y Dosis

El paciente 5 (MA) es diagnosticado con Astrocitoma de Tallo Cerebral, donde el esquema de quimioterapia aplicado en el servicio es el siguiente reportado en la tabla 12:

Tabla 13.- Esquema de Quimioterapia aplicado en Paciente 5 (MA) con Astrocitoma de Tallo Cerebral

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis (mg)	Dosis / Metro cuadrado (mg / m²)
NIMOTUZUMAB (NIMOTUZUMAB GI)	280	173.33
CARBOPLATINO (BLASTOCARB)	500	323.05
VINCRITINA (ONCOVIN)	1.5	0.97

El papel de la quimioterapia en astrocitomas de bajo grado con recesión incompleta no está por completo definido y continúa en estudio. Sin embargo, hay evidencia que apoya su beneficio en algunos casos.

El esquema utilizado depende de la edad (mayor o menor de 30 meses), tamaño del residual (mayor o menor de 3 cm) o localización (tallo cerebral u otro sitio no resecable).¹

En este caso, el esquema que se utiliza para el paciente 5 (MA) es un CBP-VCR¹, donde la radioterapia se aplica después del 2° ciclo en caso de progresión, y después del 4° ciclo si hay buena respuesta clínica o por imagen.¹

Tabla 14.- Esquema de Quimioterapia CBP – VCR para pacientes con Astrocitoma de Tallo Cerebral de alto riesgo¹

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis / metro cuadrado (mg / m ²)	Día
Carboplatino (Blastocarb)	350 mg / m ²	Día 1 y 2
Vincristina (Oncovin)	1.5 mg /m ²	Día 1

Repetir cada 3 semanas por 9 ciclos

Al comparar la tabla 12 con la tabla 13, se observa que las dosis aplicadas están dentro de los límites (mg/m²) de lo reportado en el esquema anterior (Tabla 13), por lo tanto en cuando a dosis es una terapia segura para el paciente y no se le administrara sobredosis de ninguno de los antineoplásicos.

En este caso se agrega la administración de Nimotuzumab, un anticuerpo monoclonal que reconoce al receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) con alta afinidad. Está indicado en el glioblastoma cerebral en combinación con la radioterapia. El medicamento está indicado en pacientes con tumores epiteliales de cabeza y cuello en estado avanzado, en combinación con la radioterapia y en glioma pediátrico de tallo cerebral (Astrocitoma).¹⁷

En Astrocitomas recurrentes pediátricos de alto grado de malignidad, la dosis recomendada del nimotuzumab es de 150 mg/m², administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará 1 dosis de 150 mg/m² cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita. En esta caso la dosis esta excedida siendo la dosis ideal de 250 mg Intravenosos.¹⁷

Tabla 15.- Fase en la que actúa el antineoplásico, Especificidad de ciclo y acción más importante de los antineoplásicos administrados a la paciente 5 (MA)

Principio Activo / Nombre comercial	Fase del Ciclo donde actúa	Especificidad de ciclo celular	Principal acción
VINCRISTINA (ONCOVIN)	Fase M	Específico de ciclo celular	Inhibición de la formación de microtúbulos.
CARBOPLATINO (BLASTOCARB)		No específico de ciclo celular	Platinación de ADN

Como se mencionó anteriormente en el caso de la paciente 1 (NP) al ser administrada la vincristina, esta comenzó a inhibir el ciclo celular de la mitosis

específicamente la metafase. A altas dosis también provoca bloqueo de crecimiento celular en la fase S (síntesis de ADN) ¹⁵, pero de la misma manera que en el caso anterior no es recomendable ya que es un agente muy neurotóxico que puede producir la muerte y/o daño cerebral irreversible si se administran más de 2 mg.

Lo que produce la vincristina es la cristalización del microtúbulo y de la proteína del huso mitótico y los cromosomas se detienen en metafase al azar. ¹⁵

Después de la introducción del cisplatino en la terapia antineoplásica, se estudiaron varios compuestos que pudieran disminuir las propiedades nefrotóxicas y mielosupresoras del cisplatino sin limitar su valor terapéutico, es por eso que surgió el Carboplatino con propiedades antitumorales y bioquímicas similares pero con mejor tolerancia y efectividad terapéutica. ¹⁸

Es un compuesto que pertenece al grupo del platino y se considera un agente alquilante no clásico. Ejerce un efecto citotóxico a través de la platinación del ADN. Este provoca en forma predominante uniones cruzadas entre las cadenas de ADN aparentemente con un efecto ciclo celular no específico. ¹⁵

No está ligado a las proteínas plasmáticas y la mayoría del platino libre ultrafiltrable se encuentra como carboplatino; después de infusión intravenosa desaparece rápidamente de la sangre y los niveles plasmáticos de carboplatino intacto disminuyen en forma bifásica después de 30 minutos de su administración.¹⁵

Es muy importante que el Farmacéutico verifique la dosis de Carboplatino en base a la depuración de Creatinina del paciente, este es un valor que a partir de la siguiente formula (que también toma en cuenta la edad y el sexo) permite determinar si la dosis cae dentro de los límites que esta misma establece. Es de gran importancia también ya que este antineoplásico su depuración es renal, y cuando disminuye la depuración de creatinina reduce también la excreción renal del carboplatino.

Interacciones Medicamentosas

Durante la aplicación de este tratamiento al paciente 5 (MA), no se presentaron Interacciones Medicamentosas entre agentes antineoplásicos.

Reacciones Adversas

Al revisar el expediente médico clínico se observa el reporte de que el paciente presenta cefalea y dolor articular posterior a la administración de Nimotuzumab 280 mg por vía intravenosa, aun cuando se premédica al paciente con Difenhidramina 15 mg, Paracetamol 1 g e Hidrocortisona 100 mg todos por vía de administración intravenosa. Se mantuvo al paciente bajo observación y continuó con el tratamiento establecido a base de Nimotuzumab 280 mg no volviendo a presentar el malestar. El departamento de Farmacia Clínica registra y reporta ante COFEPRIS esta Reacción Adversa clasificada como Moderada.

Estabilidad y Preparación

En cuestión de estabilidad en la preparación de quimioterapia se preparó de la siguiente forma:

Tabla 16.- Preparación y estabilidad de medicamentos antineoplásicos administrados a la paciente 5 (MA) durante su tratamiento en el servicio

Principio Activo	Dosis (mg)	Solución	Volumen (mL)	Concentración (mg / mL)	Concentración reportada para estabilidad (mg / mL)⁴
VINCRISTINA (ONCOVIN)	1.5	Solución Salina 0.9%	50	0.03	0.04
CARBOPLATINO (BLASTOCARB)	500	Solución Dextrosa al 5%	300	1.67	4
NIMOTUZUMAB	280	Solución Salina 0.9%	406	0.69	Desde 0.20

Los dos medicamentos antineoplásicos son diluidos de manera correcta, a concentraciones que caen dentro de lo establecido. Es importante incluir en la etiqueta de la mezcla de Nimotuzumab debe de tener la leyenda “No agitar” y en el caso de Carboplatino “Protéjase de la luz”.

En todas las indicaciones clínicas el Nimotuzumab serán administrado por vía I.V. 50 mg diluidos en 250 ml de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

Paciente 6 (ZG)

Esquema de Quimioterapia y Dosis

El Paciente 6 fue diagnosticado con tumor de senos endodérmicos candidato a trasplante de células y que se le aplica el siguiente esquema de quimioterapia en el servicio para paciente 6 (ZG):

Tabla 17.- Esquema de Quimioterapia aplicado en Paciente 6 (ZG) con Tumor de Senos Endodérmicos

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis (mg)	Dosis / metro cuadrado (mg / m²)
ALKERAN (MELFALAN)	20	36.31

En niños menores de cuatro años de edad, los tumores de células germinales surgen a partir de sitios gonadales y extragonadales que son histológica, clínica y genéticamente similares. Muchos de los teratomas en este grupo de edad son diploides, con cariotipo normal y, al ser resecados completamente, su conducta biológica es benigna. Los tumores de células germinales malignos son casi exclusivos del saco vitelino (como en este caso). Las anomalías citogenéticas incluyen a los cromosomas 1, 3 y 6, pero rara vez 12p.¹

Es importante mencionar, que los tumores de células germinales tienen la misma morfología, independientemente de tener localización gonadal o extragonadal, con variaciones que dependen de la célula de origen.¹

Pueden tener componentes benignos o malignos, por lo que es fundamental un estudio histopatológico exhaustivo para el diagnóstico y tratamiento adecuados.¹

El tratamiento para este tipo de tumores es el esquema PEB pediátrico:

Tabla 18.- Esquema de Quimioterapia PEB para pacientes con Tumor de células germinales y gonadales ¹

Principio Activo (Nombre Comercial)	Dosis / metro cuadrado (mg/m²)	Día
Cisplatino (Blastolem)	20 mg / m ²	Día 1 al 5
Etopósido (Etopos)	100 mg /m ²	Día 1 al 5
Bleomicina (Bleolem)	15 UI / m ²	Día 1

Sin embargo, el tratamiento aplicado al paciente es un régimen de acondicionamiento para trasplante de células madre con las siguientes dosis:

Tabla 19.- Esquema de Quimioterapia Acondicionamiento de altas dosis para pacientes candidatos a trasplante de células

Principio Activo (Nombre Comercial)	Dosis / metro cuadrado (mg/m²)	Día
Alkeran (Melfalan)	40 mg / m ²	Día -8 y -5
Ciclofosfamida (Genoxal)	60 mg /m ²	Día -4 y -3
Etopósido (Etopos)	1200 / m ²	Dosis única

Lo único que se le administro al paciente fue la primero dosis de Alkeran de 20 mg. Posteriormente presento Choque séptico, Choque hemorrágico y muerte.

Mecanismo de Acción

Tabla 20.- Fase en la que actúa el antineoplásico, Especificidad de ciclo y acción más importante de los antineoplásicos administrados a la paciente 6 (ZG)

Principio Activo / Nombre comercial	Fase del Ciclo donde actúa	Especificidad de ciclo celular	Principal acción
ALKERAN (MELFALAN)		No específico de ciclo celular	Escisiones, depurinaciones y entrecruzamientos que impiden la correcta transducción del DNA

El melfalan es un fármaco antineoplásico inespecífico que pertenece a la familia de los quimioterápicos alquilantes.¹⁵ El melfalan ejerce sus efectos reaccionando con las bases que constituyen el ADN produciendo escisiones, depurinaciones y entrecruzamientos que impiden la correcta transducción del DNA y su transcripción al m-RNA. Al quedar interrumpida la función de los ácidos nucleicos, se para la síntesis de proteínas y la célula tumoral muere. Sin embargo, el melfalan no discrimina entre las células normales y las cancerosas por lo que también tiene propiedades citotóxicas, mutagénicas y carcinogénicas.¹⁹

Interacciones Medicamentosas

Durante la aplicación de este tratamiento al paciente 5, no se presentaron Interacciones Medicamentosas entre agentes antineoplásicos y medicamentos.

Reacciones Adversas

No se reportan reacciones adversas (Tabla 1). Sin embargo, se cree el Melfalan por la dosis alta necesaria como régimen de acondicionamiento para el trasplante de células provocó el sangrado pulmonar, al ser una de sus principales reacciones adversas el sangrado excesivo.

Estabilidad y Preparación

En cuestión de estabilidad en la preparación de quimioterapia se preparó de la siguiente forma:

Tabla 21.- Preparación y estabilidad de medicamentos antineoplásicos administrados a la paciente 6 (ZG) durante su tratamiento en el servicio

Principio Activo	Dosis (mg)	Solución	Volumen (mL)	Concentración (mg / mL)	Concentración reportada para estabilidad (mg / mL) ⁴
MELFALAN (ALKERAN)	20	Solución Salina 0.9%	200	0.10	5

Como se observa en la tabla 20, la concentración máxima del Alkeran es de 5 mg/mL por lo que la mezcla está en una dilución correcta. Cabe mencionar que es muy inestable y la etiqueta debe de contener la leyenda “Estable una hora” y modificar la fecha de caducidad.

Paciente 7

Paciente 8 (PD)

Esquema de Quimioterapia y Dosis

El paciente 8 (PD) se diagnosticó con meduloblastoma de riesgo estándar y el esquema de quimioterapia utilizado para paciente este paciente es el siguiente:

Tabla 22.- Esquema de Quimioterapia aplicado en Paciente 8 (PD) con Meduloblastoma en el servicio de Pediatría

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis (mg)	Dosis / m ² (mg / m ²)
CISPLATINO (BLASTOLEM)	110	66.62
VINCRISTINA (ONCOVIN)	1.5	0.95
CICLOFOSFAMIDA (GENOXAL)	1500	953.78
MESNA (UROMITEXAN) *	550	316.6
FILGASTRIM (NEUPOGEN)	300 mcg	

* A las 3 y 6 horas de administrado la Ciclofosfamida

Es un esquema muy parecido al del paciente 1 (NP), sin embargo este esquema es aplicado en quimioterapia para meduloblastoma de riesgo estándar. El cual es el siguiente:

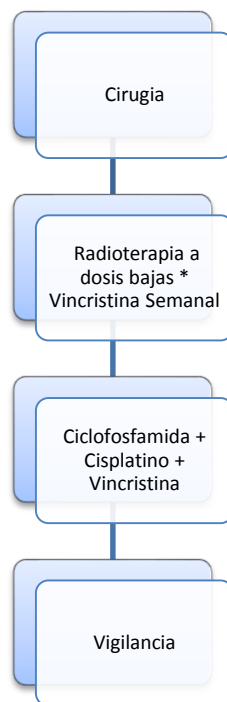
Tabla 23.- Esquema de para Meduloblastoma de riesgo estándar ¹

Vicnristina: 1.5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg) IV directo. Días 0, 7, 14 de cada ciclo.
Ciclofosfamida: 1000 mg/m ² , en infusión de mínimo 60 minutos en solución mixta. Días 21 y 22 de cada ciclo
Mesna: 360 mg/m ² administrar 15 min antes de la ciclofosfamida IV directo, después repetir a las 3 y 6 h la misma dosis. Días 21 y 22 de cada ciclo
Filgastrim: 10 mcg/kg (dosis máxima 300 mcg) por vía subcutánea diario. Inicia el día 23 de cada ciclo
Cisplatino: 75 mg/m ² , infusión de 6 h en solución salina con manitol al 20%. Día 0 de cada ciclo

Como se observa al comparar la tabla 21 y 22 el esquema recibido por el Paciente 8 (PD) en el servicio de pediatría con lo reportado para este tipo de cáncer, todas las dosis de antineoplásico recibidas entran dentro del límite establecido por el mismo esquema. De la misma manera que en el caso del paciente 1, se aplican cada 3 horas la terapia de rescate con Mesna. Recordando, la ciclofosfamida es un agente alquilante depresor de la médula ósea porque es su principal efecto tóxico.¹⁵

Anteriormente se mencionó que la cistitis hemorrágica es la principal complicación de este tratamiento y se debe a la formación de un metabolito a partir de la ciclofosfamida que es la acroleína. Esta cistitis hemorrágica se evita hidratando al paciente y usando Mesna que es un protector de las células de la vejiga, por ende se está utilizando en esta terapia de forma correcta y en dosis terapéutica además de contar con dosis de rescate cada 3 y 6 h.¹

El protocolo de tratamiento que se sigue como en el caso del paciente 8 (PD) para meduloblastoma de riesgo estándar es el siguiente: ¹



Y sigue el siguiente cronograma de acuerdo a los días y ciclos administrados tal como se aplicó en el paciente 8 (PD):¹

Tabla 24.- Cronograma de aplicación de Quimioterapia para Meduloblastoma de riesgo estándar ¹

Día	Medicamento
0	Vincristina , Cisplatino
7	Vincristina
14	Vincristina
21	Ciclofosfamida + Mesna
22	Ciclofosfamida + Mesna
23	Filgastrim
42	Se repite ciclo durante 8 ciclos más

Es importante mencionar nuevamente que el filgastrim se administra diario únicamente hasta completar 10 días y/o hasta recuperar neutrófilos absolutos >75 mcL. En este caso se aplicó hasta que el paciente recuperó en un 85% la cuenta de neutrófilos.

El caso particular de esta paciente 9 (PD) no es candidato a trasplante autólogo de células por los dos siguientes factores: ¹

- Mayor de 3 años
- El meduloblastoma es de riesgo estándar

Por ende el tratamiento aplicado es correcto y se espera después de completar los 8 ciclos tenga una vigilancia mensual durante un año y trimestral en el segundo y tercer año. ¹

Igual que en el caso del paciente anterior, la edad es un factor determinante, ya que en pacientes menores de tres años de edad no se acepta que la terapia convencional deba administrarse, debido al alto grado de morbilidad.¹ De tal manera que es la radioterapia conformacional, exclusivamente de lecho tumoral, la variedad que estos pacientes pueda recibir. Sin embargo, esta modalidad de terapia no se administra de modo rutinario en instituciones de México.

Mecanismo de Acción

Tabla 25.- Fase en la que actúa el antineoplásico, Especificidad de ciclo y acción más importante de los antineoplásicos administrados a la paciente 8 (PD)

Principio Activo / Nombre comercial	Fase del Ciclo donde actúa	Especificidad de ciclo celular	Principal acción
CISPLATINO (BLASTOLEM)		No específico de ciclo celular	Inhibición de síntesis de ADN
VINCRISTINA (ONCOVIN)	Fase M	Específico de ciclo celular	Inhibición de la formación de microtúbulos.
CICLOFOSFAMIDA (GENOXAL)	Fase S	No Específico de ciclo celular	Producción de uniones cruzadas intercordinales provocando ruptura y dificultando la reparación del DNA.

Al igual que en el caso de la Paciente 1 (NP) la Vincristina se encarga inhibir el ciclo celular de la mitosis específicamente la metafase, cristalizando el microtúbulo y de la proteína del huso mitótico y los cromosomas se detienen en metafase al azar. ¹⁵ De la misma forma que el Etopósido, es un agente específico de ciclo celular.

A altas dosis también provoca bloqueo de crecimiento celular en la fase S (síntesis de ADN) ¹⁵, pero no es recomendable ya que es un agente muy neurotóxico.

En el caso de la ciclofosfamida, esta actúa como agente no específico de ciclo celular. ¹⁶ Su compuesto alquilado clave es la guanina, en la cual el nitrógeno 7 es muy nucleofílico. La guanina, una vez alquilada, forma pares de bases con la timina, lo cual hace posible el error en la lectura del código y la sustitución final del par guanina citosina por el par adenina timina lo que produce un daño importante en la molécula de ADN.¹⁴

Generalmente cada agente utilizado tiene una toxicidad y mecanismo de acción únicos, por lo que cuando se usan de manera conjunta, puede manifestarse una potenciación terapéutica, sin toxicidad aditiva que es lo que se busca en cada paciente. Raramente se alcanzan resultados igualmente buenos con tratamientos que incluyan un solo agente ya sea específico o no específico, por ende, el esquema aplicado es correcto.

Interacciones Medicamentosas

Durante la aplicación de este tratamiento a la paciente 9 no se presentaron interacciones medicamentosas con los medicamentos de quimioterapia.

Reacciones Adversas

No se reportan reacciones Adversas en el tratamiento.

Estabilidad y Preparación

Tabla 26.- Preparación y estabilidad de medicamentos antineoplásicos administrados a la paciente 8 (PD) durante su tratamiento en el servicio

Principio Activo	Dosis (mg)	Solución	Volumen (mL)	Concentración (mg / mL)	Concentración reportada para estabilidad (mg / mL) ⁴
CISPLATINO	110	Solución Salina + Manitol al 20%	400	0.275	2
ONCOVIN	1.5	Solución Salina 0.9%	50	0.003	0.004
GENOXAL/MESNA	1500	Solución Mixta	800	1.875	8
UROMITEXAN (MESNA)	550	Solución Salina 0.9%	50	11	Directo ó 20 mg/dL

Los cuatro medicamentos son diluidos correctamente y a concentraciones adecuadas por lo que se garantiza la estabilidad en el momento de administración.

Cabe mencionar que en el caso del mesna la concentración que posee la mezcla es de 1100 mg/dL, siempre se busca que la concentración sea en promedio de 20 mg/dL, sin embargo, puede administrarse directamente sin diluir, por lo tanto la concentración no es un factor que disminuya la estabilidad de la mezcla.

Paciente 9 (MR)

Esquema de Quimioterapia y Dosis

La paciente 9 (MR) fue diagnosticado con Leucemia Linfoblástica de alto riesgo pre B y fue tratado en el servicio de Pediatría con el siguiente esquema:

Tabla 27.- Esquema de Quimioterapia aplicado en Paciente 10 (MR) con Meduloblastoma en el servicio de Pediatría

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis (mg)	Dosis / m ² (mg / m ²)
CITARABINA (CYTOSAR) INTRATECAL	18	45.88
METOTREXATE (TRIXILEM) INTRATECAL	10	25.49
CLORAFABINA (CLOLAR)	16.5	42.74
ETOPOSÍDO (ETOPOS)	42	108.79
CICLOFOSFAMIDA + MESNA (GENOXAL + UROMITEXAN)	185	479.20

En este caso se trata de una Leucemia de Alto Riesgo Pre B la cual se encuentra en un tratamiento posremisión con duración de 120 semanas, sin embargo la paciente falleció por neumonía adquirida en la comunidad a consecuencia de baja de defensas por neutropenia febril de alto riesgo tratada con Vancomicina.

La neutropenia febril es una condición frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer. En el momento en que se hace este diagnóstico, el médico debe conducir una entrevista y un examen físico rigurosos, obtener cultivos e iniciar antibióticos

para combatir un amplio espectro de microorganismos. La decisión de suspender los antibióticos se debe basar en el conteo de neutrófilos, la persistencia de la fiebre y la presencia o ausencia de factores de riesgo.¹²

Se define como fiebre la presencia única de temperatura igual o mayor de 38,5 °C o mayor de 38 °C en dos o más ocasiones durante un período de 12 horas.¹²

Neutropenia es el conteo absoluto de neutrófilos, incluso neutrófilos y células en banda, menor de 500/mm³ o un conteo menor de 1000 células/mm³ cuando la tendencia de depleción celular, pronostica una disminución a menos de 500/mm³. Se establece un límite (500/mm³) en los pacientes con neutropenia grave ya que estos pacientes tienen un aumento significativo del riesgo de infección.¹²

El objetivo de la administración de quimioterapia en niños con LAL es reducir la recaída y mejorar la supervivencia, aplicando una fase de inducción y consolidación intensiva con múltiples agentes las primeras 16 semanas, conocida como la hipótesis de Goldie-Colman.¹

En este tipo de leucemia la edad, el recuento leucocitario, el inmunofenotipo y el genotipo de las células leucémicas son frecuentemente utilizados para la clasificación de riesgos.

Actualmente se sabe que ciertos factores del hospedador ejercen una gran influencia crítica en la eficacia del tratamiento y en la toxicidad. La importancia de

la participación de un Farmacéutico es que el fracaso terapéutico puede resultar de una dosificación inadecuada de los fármacos, más que de una resistencia intrínseca a los mismos por parte de las células leucémicas.

Este esquema se basa en administración intratecal e intravenosa siguiendo el siguiente protocolo:

Tabla 28.- Esquema de Quimioterapia intratecal reportado para pacientes con Leucemia de alto riesgo ¹ y dosis administradas a la paciente 9 (MR)

Edad	Metotrexato (mg)	Hidrocortisona (mg)	Citarabina (mg)
< 2 años (Literatura)	8	16	24
< 2 años (Administrado)	10	24	18

Tal como se observa la dosis de Metotrexato e Hidrocotisona son más elevadas de lo normal, esto es con el objetivo de reducir el número de recaídas utilizando como estrategia la administración de terapia intratecal, así como altas dosis de metotrexato.

La serie de condiciones para definir el grado de riesgo de una leucemia de alto riesgo son: ¹

1. Leucocitos 50 a 100000/mm³ y/o

2. Edad <1 año - > 10 años y/o
3. Inmunofenotipo T y/o
4. Traslocación 9;22 (con fusión de genes abl-bcr) y leucocitos <25000/mm³ y/o
5. Hipodiploidia (ADN <1.0) o cerca de aploidia (24 a 28 cromosomas)

Por otro lado, el esquema propuesto en la literatura es a base de las siguientes dosis:

Tabla 29.- Esquema de para Leucemia Linfoblástica de Alto Riesgo ¹

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis / metro cuadrado (mg / m²)	Días
ETOPÓSIDO (ETOPOS)	300	Semana 1
CICLOFOSFAMIDA + MESNA (GENOXAL + UROMITEXAN)	300	Semana 1
CLOFARABINA (CLOLAR)	52 mg/m ²	Durante 5 días

La dosis de Etopósido y de Clofarabina entra dentro de los límites establecidos por el propio esquema (la Clofarabina no se incluye en el esquema establecido sin embargo es usado en tratamientos de leucemia en pacientes pediátricos que han presentado una recidiva o son refractarios al tratamiento), sin embargo la dosis de ciclofosfamida aplicada a la paciente 9 (MR) es una dosis más elevada en un 159% con respecto a la dosis que debía de haber recibió que es de 120 mg. La administración de dosis altas se puede deber a que la quimioterapia en altas dosis destruye la médula ósea, lugar donde se forman nuevas células sanguíneas. Esto podría causar infecciones potencialmente fatales, sangrado, y otros problemas debido a las cuentas bajas de células sanguíneas. Un trasplante de células madre

permite que los médicos usen dosis más altas de quimioterapia, y algunas veces radioterapia. Cuando termina el tratamiento, el niño recibe un trasplante de células madre productoras de sangre para restablecer la médula ósea.¹³

Las células madre productoras de sangre que se usan para un trasplante se obtienen ya sea de la sangre (un trasplante de células madre de sangre periférica o un trasplante de sangre del cordón umbilical) o de la médula ósea (para un trasplante de médula ósea). En el pasado eran más comunes los trasplantes de médula ósea, pero han sido sustituidos por el trasplante de células madre de sangre periférica y por trasplantes de sangre del cordón umbilical.¹³

Hay dos tipos principales de trasplantes de células madre: el alotrasplante y el autotrasplante. Su diferencia consiste en la fuente de las células madre productoras de sangre.¹³

V. Alogénico de células madre (trasplante alogénico): en el caso de la leucemia infantil, generalmente las células productoras de sangre son donadas por otra persona. A esto se le llama alotrasplante, lo cual significa que las células provienen de otra persona. El tipo de tejido del donante (también conocido como el tipo HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos)) debe ser casi idéntico al tipo de tejido del paciente para ayudar a evitar el riesgo de que surjan problemas importantes con el trasplante. El tipo de tejido se basa en ciertas sustancias sobre la superficie de las células del cuerpo. Estas sustancias pueden causar que el sistema inmune reaccione contra las células. Por lo tanto, cuanto más compatibles sean los tejidos del donante y del receptor, mejor es la probabilidad de que las células trasplantadas sean aceptadas y comiencen a producir nuevas células sanguíneas.¹³ Usualmente el donante es el hermano o la hermana, si tiene

el mismo tipo de tejido que el paciente. En pocas ocasiones se encuentra un donante no relacionado que tiene un tipo HLA compatible, un extraño que se ofrece como voluntario para donar células madre productoras de sangre. Algunas veces se usan células madre del cordón umbilical. Estas células madre provienen de la sangre del cordón umbilical y de la placenta después del nacimiento de un bebé y después de que se corta el cordón umbilical. (Esta sangre es rica en células madre). Entonces la sangre se congela y se almacena hasta que la necesita alguien que tiene el mismo tipo de tejido. Los alotrasplantes de células madre son el tipo más común de trasplante en niños con leucemia, como en este caso que la paciente era candidata a trasplante de células madre.

VI. Autotrasplante de células madre (trasplante autólogo): en un autotrasplante, las propias células madre del paciente se extraen de su médula ósea (células madre de la médula ósea) o de su torrente sanguíneo (células madre de sangre periférica). Las células se congelan y se almacenan mientras el niño recibe tratamiento (quimioterapia y/o radiación en altas dosis). Se puede usar un procedimiento llamado purga para tratar de extirpar cualquier célula leucémica de las muestras. Entonces las células madre se vuelven a infundir en la sangre del niño después del tratamiento. Este tipo de trasplante es rara vez usado en niños con leucemia, ya que el riesgo de que la leucemia regrese (recaída) después del tratamiento es mucho mayor en comparación con el alotrasplante. Esto se debe a varias razones. Una de las preocupaciones es que haya células leucémicas en la sangre y la médula ósea del niño, por lo que existiría el riesgo de devolver estas células al niño después del tratamiento. El purgado puede reducir este riesgo, pero puede que no lo elimine por completo. Un alotrasplante también pudiera ser más eficaz que el autotrasplante debido al efecto de “injerto contra leucemia”. Cuando las células inmunitarias del donante se administran en el organismo por infusión como parte del trasplante, puede

que ellas reconozcan cualquier célula leucémica remanente como extrañas y procesan a atacarlas. Este efecto no ocurre con el autotrasplante de células madre. ¹³

Aunado a este esquema se encuentra la clofarabina. La clofarabina ha aparecido como medicamento huérfano para los afectados que no responden a las dos primeras fases terapéuticas. Ha sido codesarrollado por Genzyme, cuyo director médico, Carlos Martínez, ha explicado a Diario Médico en qué consisten las ventajas que aporta el fármaco: “Su actividad supone una mejora de dos moléculas pequeñas, la cladribina y la fludarabina, que se obtiene gracias a un triple mecanismo celular”. ¹⁴

Mecanismo de Acción

Tabla 30.- Fase en la que actúa el antineoplásico, Especificidad de ciclo y acción más importante de los antineoplásicos administrados a la paciente 9 (MR)

Principio Activo / Nombre comercial	Fase del Ciclo donde actúa	Especificidad de ciclo celular	Principal acción
CITARABINA (CYTOSAR)	Fase S	Específico de ciclo celular	Inhibición de síntesis ADN
METOTREXATE (TRIXILEM)	Fase M	Específico de ciclo celular	Inhibición de la formación de microtúbulos.
CICLOFOSFAMIDA + MESNA (GENOXAL + UROMITEXAN)	Fase S	No Específico de ciclo celular	Producción de uniones cruzadas intercordonaes provocando ruptura y dificultando la reparación del

DNA.			
ETOPÓSIDO (ETOPOS)	Fase G ₂	Específico de ciclo celular	Inhibición de síntesis de ADN
CLORAFABINA (CLOLAR)	Varias Fases	Específico de ciclo celular	1) Inhibición de la ADN polimerasa alfa 2) Inhibición de la ribonucleótido reductasa 3) Ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial

La citarabina es un antineoplásico, citostático del grupo de los antimetabolitos, indicado para inducción de la remisión de las leucemias agudas. Es específico de ciclo celular, su mecanismo aún no se conocen del todo pero se sugiere produce inhibición de la formación de ADN a través de la reducción de la difosfato de citidina; puede también incorporarse directamente al ADN evitando la replicación, y competir con la deoxicitidina – difosfato por la polimerasa del ADN, al suprimir su síntesis. ¹⁵

El metotrexate también se clasifica como un antimetabolito derivado del ácido fólico, el cual compite con el mismo por la enzima dihidrofolato reductasa; esta enzima una vez una al metotrexato no permite la conversión del ácido fólico a factor citrovoro y a otros compuestos, los cuales poseen un solo átomo de carbono, reduciendo la deoxiuridina a timidina. Por tanto, se limitara la síntesis del ADN y la división celular. Este bloqueo se lleva a cabo en la fase S del ciclo celular. ¹⁵

En lo que respecta a la clofarabina se cree que su actividad antitumoral se debe a 3 mecanismos: 1) Inhibición de la ADN polimerasa alfa, que da lugar a una

terminación de la elongación de la cadena de ADN y/o de la síntesis/reparación del ADN. 2) Inhibición de la ribonucleótido reductasa, con la consiguiente disminución de los depósitos celulares de desoxinucleótido trifosfato. 3) Ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial, con liberación de citocromo C y de otros factores proapoptóticos que llevan a la muerte programada de la célula, incluso de los linfocitos no proliferativos.²⁰

Concretamente, este tridente terapéutico consiste en el bloqueo de la ADN polimerasa, que inhibe la síntesis y reparación genéticas; una inhibición de la ribonucleótido reductasa, que disminuye la reserva de deoxinucleótido trifosfato (dNTP), y una ruptura de la membrana mitocondrial con activación de la vía de las caspasas, un proceso que pone en marcha la apoptosis celular.¹⁴

La molécula penetra en las células atravesando su membrana externa y se transforma en la forma activa clofarabina-trifosfato, diez veces más eficiente. Una de sus principales ventajas frente a los anteriores tratamientos es su mayor capacidad para dañar el ADN de las células tumorales. Martínez ha explicado que un 30 por ciento de los afectados que no responden a otras terapias se benefician de la acción del fármaco.¹⁴

Aporta 56 semanas más de vida a los pacientes infantiles y “proporciona el tiempo suficiente para recibir un trasplante que elimine definitivamente la leucemia”. Además, puede ser útil en otras indicaciones; se está probando en adultos con leucemia mieloblástica aguda y recidivas tras un primer tratamiento. Se administra durante 5 días consecutivos, repetido una vez cada 2 a 6 semanas.¹⁴

Interacciones Medicamentosas

Durante la aplicación de este tratamiento a la paciente 9 (MR) no se presentaron interacciones medicamentosas con los medicamentos de quimioterapia.

Reacciones Adversas

Se reporta neutropenia febril y muerte a causa de infección adquirida en la comunidad. Conteo final de leucocitos: 0.0

Estabilidad y Preparación

En cuestión de estabilidad en la preparación de quimioterapia se preparó de la siguiente forma, cabe mencionar que la terapia intratecal es directa y no se diluye con ninguna solución:

Tabla 31.- Preparación y estabilidad de medicamentos antineoplásicos administrados a la paciente 9 (MR) durante su tratamiento en el servicio

Principio Activo	Dosis (mg)	Solución	Volumen (mL)	Concentración (mg / mL)	Concentración reportada para estabilidad (mg / mL) ⁴
ETOPÓSIDO	42	Solución Salina 0.9%	120	0.35	0.4 es 24 h estable
GENOXAL/MESNA	185	Solución Salina 0.9%	200	0.93	8
CLORAFABINA	16.5	Solución Salina 0.9%	100	0.17	0.15 a 0.4

Los cuatro medicamentos son diluidos correctamente y a concentraciones adecuadas por lo que se garantiza la estabilidad en el momento de administración.

El Etopósido deberá de llevar la leyenda “No agitar” y “No refrigerar”. Además la clofarabina es 24 h estable.

Paciente 10 (SG)

Esquema de Quimioterapia y Dosis

El paciente 10 (SG) fue diagnosticado con Leucemia Linfoblástica de alto riesgo pre B y fue tratado en el servicio de Pediatría con el siguiente esquema:

Tabla 32.- Esquema de Quimioterapia aplicado en Paciente 10 (SG) con Meduloblastoma en el servicio de Pediatría

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis (mg)	Dosis / m² (mg / m²)
L-ASPARAGINASA (LEUNASE) INTRAMUSCULAR	10000	6893.82
VINCRISTINA (ONCOVIN)	1.8	1.24
DEXRAZOXANO (CARDIOXANE)	500	344.69
DAUNORUBICINA (RUBILEM)	30	20.68
ETOPÓSIDO (ETOPOS)	450	294.59
CITARABINA (CYTOSAR)	450	297.6
TRIPLE INTRATECAL		
METOTREXATE (TRIXILEM) INTRATECAL	15	20.68

CITARABINA (CYTOSAR) INTRATECAL	30	10.34
METILPREDNISOLONA (SOLUMEDROL) INTRATECAL	45	31.02

Tabla 33.- Combinación de Esquema de Quimioterapia para pacientes con leucemia Linfoblástica de Alto riesgo pre B (combinación de inducción con san judas XIII) ¹

Principio Activo / Nombre comercial	Dosis / metro cuadrado (mg / m²)	Días
L-ASPARAGINASA (LEUNASE)	10000 UI/m ²	Días 2,4,6,8,10,12; agregar días 15,17 y 19 si hay menos del 5% de blastos en el día 15
VINCRISTINA (ONCOVIN)	1.5 mg/m ² /semana	4 semanas días 1,8,15,22
DAUNORUBICINA (RUBILEM)	45 mg/m ²	Días 1,8,15,22
ETOPÓSIDO (ETOPOS)	300 mg/m ²	Días 22, 25 y 29
CITARABINA (CYTOSAR)	300 mg/m ²	Días 22, 25 y 29

El esquema que se está utilizando con este paciente es un esquema resultado de la combinación del esquema de quimioterapia llamado San Judas III y el esquema de inducción para este tipo de cáncer. En ocasiones el cambio de esquema se

debe al desarrollo de etapas refractario lo que implica que los antineoplásicos dejen de ejercer el efecto deseado en las células y no haya una recesión de la enfermedad.

De la misma forma que en el caso anterior, el objetivo de la administración de quimioterapia en niños con LAL (Leucemia Linfoblástica de alto riesgo) es reducir la recaída y mejorar la supervivencia, aplicando una fase de inducción y consolidación intensiva con múltiples agentes las primeras 16 semanas, conocida como la hipótesis de Goldie-Colman III. ¹

Este esquema se basa en administración intratecal e intravenosa siguiendo el siguiente protocolo:

Tabla 34.- Esquema de Quimioterapia intratecal reportado para pacientes con Leucemia de alto riesgo ¹ y dosis administradas a la paciente 10 (SG)

Edad	Metotrexato (mg)	Metilprednisona (mg)	Citarabina (mg)
> 8 años (Literatura)	15	60	15
> 8 años (Administrado)	20	31.02	10.34

Tal como se observa la dosis de Metotrexato está en una dosis más elevada de lo normal, esto de la misma forma que en el caso de la paciente 10 (SG) es con el objetivo de reducir el número de recaídas utilizando como estrategia la administración de terapia intratecal, así como altas dosis de metotrexato.

En este caso todas las dosis administradas e indicadas para el paciente 10 (SG) entran dentro de los límites establecidos por ambos esquemas (a excepción de las dosis altas de Metotrexato ya justificado anteriormente).

El uso de Cardioxane en esta terapia es adecuado y es un fármaco preventivo. El Dexrazoxano se usa para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes bajo terapia antineoplásica, en este caso el fármaco que pertenece al grupo de antraciclinas es la daunorrubicina.

Las antraciclinas tienen entre sus reacciones adversas la cardiotoxicidad, ésta puede manifestarse clínicamente con grado de severidad diverso de manera inmediata, en pocos casos durante el tratamiento; mediata, después de finalizar el tratamiento; tardía años después de haber terminado la quimioterapia.²¹

Este, protege al corazón permitiendo usar dosis plenas de antraciclina en cada ciclo, sobrepasar la dosis máxima acumulativa establecida hasta antes del cardioprotector, proteger al paciente que reciba radiación al tórax en tratamientos combinados de quimioradioterapia. Así como también, la cardioprotección se ofrece a pacientes que deban recibir un nuevo tratamiento médico con antraciclinas por recurrencia del tumor primario o por una segunda neoplasia maligna que requiera ser tratada con antraciclinas.²¹

Posterior a este tratamiento el paciente debe de recibir el tratamiento de consolidación a base de bolos IV de Metotrexate con sus respectivos rescates de Leucovorin o Acido Folínico y posteriormente el tratamiento de consolidación.

En la fase de inducción debe de estar recibiendo Radioterapia.

Mecanismo de Acción

Tabla 35.- Fase en la que actúa el antineoplásico, Especificidad de ciclo y acción más importante de los antineoplásicos administrados a la paciente 10 (SG)

Principio Activo / Nombre comercial	Fase del Ciclo donde actúa	Especificidad de ciclo celular	Principal acción
CITARABINA (CYTOSAR)	Fase S	Específico de ciclo celular	Inhibición de síntesis ADN
METOTREXATE (TRIXILEM)	Fase M	Específico de ciclo celular	Inhibición de la formación de microtúbulos.
VINCRISTINA (ONCOVIN)	Fase M	Específico de ciclo celular	Inhibición de la formación de microtúbulos.
ETOPÓSIDO (ETOPOS)	Fase G ₂	Específico de ciclo celular	Inhibición de síntesis de ADN
L- ASPARAGINASA (LEUNASE)		No específico de Ciclo Celular	Hidroliza la L- asparagina a ácido aspártico
DAUNORUBICINA (RUBILEM)		No específico de Ciclo Celular	Inhibición de enzimas que causan la replicación

En los análisis de los casos anteriores ya se ha descrito el mecanismo de acción del Etopósido, Metotrexato, Citarabina y Vincristina.

Sin embargo en este esquema se encuentran dos fármacos más, que son la L-aspariginasa y la Daunorrubicina.

La L-asparaginasa es un fármaco que se encuentra dentro del grupo de las enzimas, y son agentes no específicos de ciclo celular. Es una enzima extraída de cultivos bacterianos de *Escherichia coli* o *Erwinia carotovora*.¹⁵

Su actividad se caracteriza por hidrolizar un aminoácido no esencial, la L-Asparagina, al ácido aspártico. Este proceso bioquímico hace que los valores de L-Asparagina se depleten de manera específica en personas con leucemia aguda linfoblástica que requieren de este aminoácido y, por tanto, las células malignas carecerán de síntesis proteínica y, como consecuencia, la inhibición se realizara sobre la síntesis de ADN y ARN. Las células no neoplásicas normalmente sintetizan L-asparagina y, por ende, esta enzima no las afecta. Debido a la presencia de la enzima sintetasa es posible que las células malignas puedan mostrar resistencia a este medicamento.¹⁵

Al conjugar el polietilenglicol con la asparaginasa *E. coli* (pegasparaginasa), disminuye la inmunogenicidad de esta proteína extraña y prolonga la vida media del fármaco, permitiendo su utilización de manera menos frecuente, a intervalos de dos a cuatro semanas la dosis de 2500 UI/m².¹⁵

Un número considerable de pacientes con leucemia aguda, particularmente linfocítica, las células malignas dependen de una fuente exógena de asparagina para su supervivencia. Las células normales, en cambio, pueden sintetizar asparagina, por lo que son menos afectadas por la rápida disminución de ésta

provocada por el tratamiento con la enzima asparaginasa. Este es un singular procedimiento terapéutico, basado en un defecto metabólico en la síntesis de asparagina de algunas células malignas. ²²

La daunorrubicina es un fármaco no específico de ciclo celular. Es un antibiótico antraciclínico que se obtiene de una cepa del hongo *Streptomyces coeruleorubidus*. Posee actividad inhibidora de la síntesis de ácidos nucleicos, en especial sobre el DNA, lo que provoca inhibición de la mitosis y citotoxicidad. El mecanismo de acción preciso no se conoce ²⁴, sin embargo se cree que actúa intercalándose entre bases de ADN, inhibe la actividad de topoisomerasa II generando radicales libres que provocan toxicidad y muerte celular. ²³

Interacciones Medicamentosas

Durante la aplicación de este tratamiento a la paciente 10 (SG) se presentó una interacción farmacológica clasificada como Mayor entre el Metotrexato y el Omeprazol lo cual provoca un incremento en el riesgo de intoxicación por Metotrexato. Se recomienda suspender la administración de Omeprazol durante la administración de la quimioterapia o emplear otro inhibidor de la bomba de protones como el pantoprazol.

Reacciones Adversas

No se reportan reacciones adversas durante la administración del tratamiento del paciente en el Servicio de Pediatría.

Estabilidad y Preparación

En cuestión de estabilidad en la preparación de quimioterapia se preparó de la siguiente forma, cabe mencionar que la terapia intratecal es directa y no se diluye con ninguna solución:

Tabla 36.- Preparación y estabilidad de medicamentos antineoplásicos administrados a la paciente 10 (SG) durante su tratamiento en el servicio

Principio Activo	Dosis (mg)	Solución	Volumen (mL)	Concentración (mg / mL)	Concentración reportada para estabilidad (mg / mL) ⁴
ETOPÓSIDO	450	Solución Salina 0.9%	500	0.90	0.9 es 96 h estable
CITARABINA	450	Solución Salina 0.9%	500	0.90	10
DAUNORUBICINA	30	Solución Salina 0.9%	500	0.06	2
L- ASPARAGINASA	10000	DIRECTO	-	-	-
VINCRISTINA	1.8	Solución Salina 0.9%	50	0.04	0.04
DEXRAZOXANO (CARDIOXANE)	500	Solución Hartmann	400	1.25	5

Los seis medicamentos son diluidos correctamente (es decir con la solución adecuada y/o recomendada) y a concentraciones adecuadas por lo que se garantiza la estabilidad en el momento de administración.

El Etopósido deberá de llevar la leyenda “No agitar” y “No refrigerar”. La citarabina también deberá llevar la leyenda de “No refrigerar”

En el caso de L-asparaginasa se deberá modificar la caducidad ya que esta es solo 8 h estable; así mismo en el caso del dexrazoxano que es 6 h estable.

6. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo una investigación observacional, retrospectiva, prospectiva y longitudinal durante seis meses de la población pediátrica de un Hospital Privado del Distrito Federal diagnosticada con algún tipo de cáncer, siendo la muestra 10 pacientes de los cuales se valoró la aparición de Interacciones Medicamentosas y Reacciones Adversas durante su tratamiento, así como el análisis del Esquema y dosis de quimioterapia con lo cual se llevó a cabo una Farmacovigilancia de dicha población y se determinó si la terapia administrada al paciente era segura o no, analizando también la preparación para garantizar la estabilidad de la mezcla al momento de iniciar la infusión intravenosa, los cuales fueron preparados de manera correcta con lo que se garantiza la estabilidad del medicamento (con bases teóricas) al momento de administrarse.

El evento que más se presentó en la población son las Reacciones Adversas a medicamentos, mientras que las interacciones farmacológicas fue poco común que aparecieran y que pudieran cuantificarse, como ejemplo la disminución de concentración sérica de Ciclofosfamida al interaccionar esta con el Ondasetrón.

Se presentaron siete Reacciones Adversas Medicamentosas las cuales en un 42.85% fueron clasificadas como leves que fueron náusea, vómito y diarrea mientras que un 28.57% fueron moderadas y un 28.57% fueron graves. Dentro de las moderadas se clasificaron la Cefalea y el Prurito y dentro de las graves el sangrado pulmonar y la neutropenia febril.

En lo que respecta a interacciones se presentaron tres eventos durante la investigación, de las cuales 75% fueron clasificadas como Mayores que fue la posible neuropatía grave periférica al interaccionar la Ciclofosfamida con el Filatil

y el incremento de toxicidad al interaccionar este con el Omeprazol y un 25% como moderadas que fue la disminución de niveles de Ciclofosfamida al interaccionar con el Ondasetrón.

Dentro de la muestra en estudio, el género diagnosticado con algún tipo de cáncer que más visito el Servicio de Pediatría fue el género masculino y el diagnóstico más común fue Meduloblastoma con 3 de cada 10 pacientes seguido de Leucemia Linfoide con 2 de cada 10 pacientes.

Un fármaco anticanceroso ideal debería ser capaz de destruir exclusivamente las células malignas sin provocar reacciones adversas, el cual hasta el momento no existe. Sin embargo, la quimioterapia es un tratamiento indispensable para eliminar los tumores malignos y lograr así la curación; es en este momento en el cual se debe de hacer un balance riesgo – beneficio, ya que en este tipo de terapias es imposible que no se presenten Reacciones Adversas pero es mayor el beneficio que se obtendrá al lograr una remisión del tumor maligno.

Es muy importante que el farmacéutico reevalúe y recalcule (en base a al área superficial) las dosis de antineoplásico indicadas por el médico para evitar se administre una sobredosis que pueda ser fatal para un paciente.

Los efectos secundarios varían de un niño a otro: algunos efectos pueden resultar simplemente desagradables, mientras que otros pueden ser mucho más graves; algunos surgen enseguida y otros se desarrollan con el tiempo. En otros casos, algunos niños tienen muy pocos efectos secundarios mientras que otros padecen una gran cantidad a lo largo del tratamiento.

Es de gran importancia la aparición de un Farmacéutico en el equipo de salud para el tratamiento de este tipo de enfermedades. En México desgraciadamente se desconoce mucho sobre tratamientos para cáncer de niños, son muy pocos los oncólogos que se dedican a estos pacientes. Sin embargo, es de vital importancia evaluar la estabilidad de un medicamento cuando es preparado para infusión intravenosa y así, asegurar que lo que se está administrando es el fármaco al 100% y no algún producto degradado o del cual ha disminuido su potencia.

Como farmacéuticos, tenemos la responsabilidad clínica de la detección temprana de las RAM y otros problemas relativos al uso de medicamentos, así como el control de la eficacia de los mismos. Al unirnos al equipo de salud somos fuente de información y un evaluador crítico de la información relativa a los medicamentos, ya que los conocimientos que adquirimos son de gran importancia para garantizar la seguridad de la terapia del paciente.

En este tipo de medicamentos es imposible que no se presenten Reacciones Adversas, pero como farmacéuticos se puede llevar a cabo un monitoreo de las mismas y así mismo se puede evitar que se presenten Interacciones Farmacológicas sugiriendo al médico se sustituya el medicamento que genera la Interacción por otro que posea el mismo efecto terapéutico.

7. ANEXOS

RESUMEN DE PRINCIPALES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADOS EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUMORES PEDIÁTRICOS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PEDIÁTRICA.

Inducción:

Citarabina: 100mg/m²/dosis en IC días 1 y 2

Citarabina: 100mg/m²/dosis en infusión de 30 minutos cada 12hs días 3 a 8

Idarrubicina: 12mg/m²/dosis en infusión de 30 minutos días 3, 5 y 7

Etopósido: 150mg/m²/dosis en infusión de 60 minutos días 6, 7 y 8

Ondansetrón 8mg días 1 a 8

DIT con Citarabina 30mg y dexametasona 4mg día 1

Intensificación:

Citarabina: 3000mg/m²/dosis en infusión de 3 h cada 12 h días 1, 2 y 3

Mitoxantrona: 12mg/m²/dosis en infusión de 30 minutos días 4 y 5

Ondansetrón 8mg días 1 a 5

DIT con Citarabina 30mg y dexametasona 4mg días 5

Filgastrim 5microgramos/kg/dosis días 8 a 18

Consolidación:

Meprednisona 40mg/m²/dosis días 1 a 29

6 Tioguanina 60mg/m²/dosis días 1 a 45

Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1, 8, 15 y 22

Idarrubicina 12mg/m²/dosis días 1, 8, 15 y 22

Citarabina 75mg/m²/dosis días 3 a 6, 10 a 13, 17 a 20, 24 a 27, 31 a 34, 38 a 41.

Ciclofosfamida 500mg/m²/dosis días 29 y 45

Mesna 500mg/m²/dosis días 29 y 45

Ondansetrón 8mg/m³/

DIT con Citarabina 30mg y dexametasona 4mg días 1, 15, 29 y 45

Intensificación

Citarabina 3000mg/m²/dosis en infusión de 3hs cada 12hs. días 1, 2 y 3

Etopósido 125mg/m²/dosis en infusión de 1 hora días 2, 3 4 y 5.

Ondansetrón 8mg días 1 a 5

DIT con Citarabina 30mg y dexametasona 4mg

Filgastrim 5microgramos/kg/dosis días 8 a 18.

Mantenimiento

6 tioguanina 60mg/m²/dosis diariamente por 18 meses

Citarabina 30mg/m²/dosis SC días 1 a 4 mensualmente

Ondansetrón 8mg días 1 a 4 mensualmente

DIT con Citarabina 30mg y dexametasona 4mg cada dos meses durante 18 meses.

Leucemia Mieloide Aguda Promielocítica M3

Inducción

Idarrubicina 12mg/m²/dosis días 3, 5 y 7

Ácido retinoico 25mg/m²/día dividido en dos dosis días 1 a 29

Ondansetrón 8mg días 1 a 8

Consolidación

Dos cursos para riesgo estándar

Tres cursos para riesgo elevado

Curso 1

Ácido retinoico 25mg/m²/día días 1 a 14

Citarabina 1gr/m²/dosis en infusión de 2 horas cada 12 horas días 1, 2 y 3

Mitoxantrona 10mg/m²/día en infusión de 60 minutos días 4 y 5
DIT con Citarabina 30mg dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 6

Curso 2

Ácido retinoico 25mg/m²/día en dos dosis días 1 a 14.
Idarrubicina 5mg/m²/dosis en infusión de 4hs días 1, 3 y 7
DIT con Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 8

Curso 3

Ácido retinoico 25mg/m²/día 3n dos dosis días 1 a 14
Citarabina 1gr/m²/dosis en infusión de 2 h cada 12hs días 1, 2 y 3
Idarrubicina 10mg/m²/dosis día 4
DIT con Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 6

Mantenimiento

Ácido retinoico 25mg/m²/día días 1 a 14 cada 3 meses
6 Mercaptopurina 50mg/m²/día diariamente
Metotrexato 25mg/m²/dosis semanal
DIT Citarabina 30mg dexametasona 4mg

Recaída de Leucemia Mieloide Aguda

FLAG – Ida

Filgastrim 5mcg/kg días 0, 1, 2 y 3
Fludarabina 25mg/m²/dosis días 1, 2 3 y 4
Citarabina 2000mg/m²/dosis días 1, 2, 3 y 4
Idarrubicina 12mg/m² dosis días 1, 2 y 3
Filgastrim 5mcg/kg días 7 hasta recuperación hematológica.
Ondansetrón 8mg días 1 a 6

Protocolo I

Fase1

Meprednisona 60mg/m²/día días 1 a 29
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29
Daunoblastina 30mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29
L- asparaginasa 5000U/m²/dosis días 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33
DIT con Metotrexato 12 y dexametasona 4mg días 1, 8, 15, 22 y 33
Ondansetrón 8mg días 8, 15, 22 y29

Fase 2

6 Mercaptopurina 60mg/m²/ día días 36 a 64
Ciclofosfamida 1000mg/m²/dosis días 36 y 64
Mesna 1000mg/m²/dosis días 36 y 64
Citarabina 75mg/m²/dosis días 38 a 41, 45 a 48, 52 a 55 y 59 a 62
DIT con Metotrexato 12mg y dexametasona 4mg días 45 y 59
Ondansetrón 8mg días 36 y 37 - 64 y 65

Protocolo M Pacientes con LLA no T

6 Mercaptopurina 25mg/m²/dosis días 1 a 57
Metotrexato 2000mg/m²/ dosis días 8, 22, 36 y 50
Leucovorina 15mg/m² dosis horas 36, 42, 48, 54, 60 y 66 días 8, 22, 36 y 57
DIT con Metotrexato 12mg y dexametasona 4mg días 8, 22, 36 y 50
Ondansetrón 8mg días 8 a 11, 22 a 25, 36 a 39 y 50 a 53

Protocolo M Pacientes con LLA T

6 Mercaptopurina 25mg/m²/dosis días 1 a 57
Metotrexato 5000mg/ m²/dosis días 8, 22, 36 y 50
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 36, 42, 48, 54, 60 y 66 días 8, 22, 36 y 50
DIT con Metotrexato 12mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 8 a 11, 22 a 25, 36 a 39 y 50 a 53

LEUCEMIA PEDIÁTRICA	LINFÁTICA	AGUDA
--------------------------------	------------------	--------------

Incluye dosis de Metotrexato horas 24, 36, 42, 48, 54, 60 y 66 hasta dosis inferior 0,25

Los rescates con leucovorina varían de acuerdo a los dosis pudiendo la dosis de leucovorina variar significativamente siendo los anteriores los mínimos.

Protocolo II

Fase 1

Dexametasona 10mg/m²/día días 1 a 22
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29
Doxorrubicina 30mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29
L asparaginasa 10000U/m²/dosis días 8 y 11 y 15 y 18
Ondansetrón 8mg días 8, 15, 22 y 29

Fase 2

6 Tioguanina 60mg/m²/dosis días 36 a 50
Ciclofosfamida 1000mg/m²/dosis día 36
Mesna 1000mg/m²/dosis día 36
Citarabina 75mg/m²/dosis días 38 a 41 y 45 a 48
DIT con Metotrexato 12mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 36 y 37

Riesgo elevado

Bloque RA1

Dexametasona 20mg/m²/día días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1 y 6
Metotrexato 5000mg/m²/dosis día 1
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 24,36, 42, 48, 54, 60 y 66
Ciclofosfamida 200mg/m²/dosis cada 12 horas por 5 dosis inicia día 2 al finalizar Metotrexato
Mesna 70mg/m²/dosis horas 0, 4 y 8 de cada ciclofosfamida
Citarabina 2000mg/m²/dosis cada 12 horas día 5
L asparaginasa 25000U/m²/dosis días 6 y 11
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 6 y 11
Filgastrim 5mcg/kg/dosis días 8 a 18

Bloque RA2

Dexametasona 20mg/m²/día días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1 y 6
Metotrexato 5000mg/m²/dosis día 1
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 24, 36, 42, 48, 54, 60 y 66
Ifosfamida 800mg/m²/dosis cada 12 horas por 5 dosis inicia día 2 al finalizar Metotrexato
Mesna 300mg/m²/dosis horas 0, 4 y 8 cada ifosfamida
Daunoblastina 30mg/m²/ dosis en IC de 24 horas día 5
L asparaginasa 25000 U/m²/dosis días 6 y 11
Ondansetrón 8mg días 1 a 6 y 11
Fligastin 5mcg/kg/ dosis día 8 a 18

Bloque RA3

Dexametasona 20mg/m²/día días 1 a 5
Citarabina 2000mg/m²/dosis cada 12 horas días 1 y 2
Etopósido 100mg/m²/dosis cada 12 horas por 5 dosis a partir del día 3
L asparaginasa 25000U días 6 y 11
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 6 y 11
Filgastrim 5mcg/kg/dosis días 8 a 18

Mantenimiento

6 - mercaptopurina 60mg/m²/dosis diariamente por 18 meses
Metotrexato 20mg/m²/dosis semanalmente por 18 meses
DIT con Metotrexato 12mg y dexametasona 4mg mensual por 4 meses

LLA Recaída 2005

Citorreducción

Dexametasona 6mg/m²/día días 1 a 5
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg

F 1

Dexametasona 20mg/m²/día días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1 y 6
Metotrexato 1000mg/m²/dosis en IC de 36hs día 1

Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 48 y 54

Lasparaginasa 10000U/m²/dosis día 4
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 6

F2

Dexametasona 20mg/m²/día días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Citarabina 3000mg/m²/dosis cada 12hs días 1 y 2

Asparaginasa 10000U/m²/dosis día 4
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg

Bloque R2

Dexametasona 20mg/m²/dosis días 1 a 5
6Tioguanina 100mg/m²/dosis días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1

Metotrexato 1000mg/m²/dosis día 1 IC de 36hs

Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 48 y 54

Ifosfamida 400mg/m²/dosis días 1 a 5
Mesna 400mg/m²/dosis días 1 a 5
Daunoblastina 30mg/m²/dosis día 5 en IC de 24hs

TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg

Ondansetrón 8mg días 1 a 5

Filgastrim 5mcg/kg dosis días 7 a 17

Bloque R1

Dexametasona 20mg/m²/día días 1 a 5
6 Mercaptopurina 100mg/m²/dosis días 1 a 5

Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1 y 6
Metotrexato 1000mg/m²/dosis día 1 en IC de 36hs

Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 48 y 54

Citarabina 2000mg/m²/dosis cada 12hs día 5

Lasparaginasa 10000U/m²/dosis día 6
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg

Ondansetrón 8mg día 1 a 6

Filgastrim 5mcg/kg/dosis día 8 a 18

Protocolo II – Ida

Dexametasona 6mg/m²/día 1 a 14

Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1, 8, 15 y 22

Idarrubicina 6mg/m²/dosis días 1, 8, 15 y 22

L asparaginasa 10000U/m²/dosis días 1, 6, 11 y 16

Ciclofosfamida 1000mg/m²/dosis día 29

Citarabina 75mg/m²/dosis días 31 a 34 y 38 a 41

6 Tioguanina 60mg/m²/dosis días 29 a 43

TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg días 1, 15, 31 y 38.

Ondansetrón 8mg días 1, 8, 15, 22 29 y 30

Las infusiones de Metotrexato 1000 mg en 36hs conllevan dosis de caída del mismo con las consiguientes variaciones en las dosis de leucovorina del plan estándar.

Mantenimiento

6mercaptopurina 60mg/m²/dosis diariamente por 18meses

Metotrexato 20mg/m²dosis semanalmente por 18 meses

LEUCEMIA CONGÉNITA (Menores de 1 año)

INDUCCIÓN

Meprednisona 60mg/m²/dosis días 1 a 7
Dexametasona 8mg/m²/dosis días 8 a 28

Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29

Daunoblastina 30mg/m²/dosis días 8 y 9

Citarabina 75mg/m²/dosis días 8 a 21

L asparaginasa 10000U/m²/dosis días 15, 18, 22, 25, 29 y 33

DIT con Metotrexato 6 u 8mg y dexametasona 4mg días 1 y 29 con Citarabina 15 o 20mg día 15

PROTOCOLO IB

Ciclofosfamida 1000mg/m²/dosis días 1 y 29

Mesna 1000mg/m²/dosis días 1 y 29

6 mercaptopurina 60mg/m²/dosis días 1 a 29
Citarabina 75mg/m²/dosis días 3 a 6, 10 a 13, 17 a 20 y 24 a 27
DIT con Citarabina 15 o 20mg y dexametasona mg día 10 con Metotrexato 6 u 8mg y dexametasona 4mg día 24

ADE

Citarabina 100mg/m²/dosis cada 12hs días 1 a 10
Daunoblastina 50mg/m²/dosis día 1, 3 y 5
Etopósido 100mg/m²/dosis días 1 a 5
DIT Citarabina 15 o 20mg y dexametasona 4mg día 1

MAE

Citarabina 100mg/m²/dosis cada 12 horas días 1 a 10
Mitoxantrona 12mg/m²/dosis días 1, 3 y 5
Etopósido 100mg/m²/dosis días 1 a 5
DIT con Metotrexato 6 u 8mg y dexametasona 4mg día 1

MARMA

6 Mercaptopurina 25mg/m²/dosis días 1 a 14
Metotrexato 5000mg/m²/dosis días 1 y 8
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 36, 42, 48, 54, 60 y 66
Incluye dosis de caída de Metotrexato horas 24, 37, 42, 48, 54, 60 y 66
DIT con Metotrexato 6 u 8mg y dexametasona 4mg al finalizar Metotrexato día 2 y 9
Citarabina 3000mg cada 12 horas días 15, 16, 22 y 23
PEG asparaginasa 2500U/m² día 23 a las 3 horas de finalizar Citarabina

OCTADA

Dexametasona 6mg/m²/dosis días 1 a 14
6 Tioguanina 60mg/m²/dosis días 1 a 28
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1, 8, 15 y 22
Daunoblastina 30mg/m²/dosis días 1, 8, 15 y 22

PEG L asparaginasa 2500U/m²/dosis día 1
Citarabina 75mg/m²/dosis días 2 a 5, 9 a 12, 16 a 19 y 23 a 26
DIT con Citarabina 15 o 20 mg y dexametasona 4mg días 1 y 15
6 Tioguanina 60mg/m²/dosis días 36 a 49
Ciclofosfamida 500m/m²/dosis días 36 y 49
Mesna 200mg/m²/dosis horas 0, 4 y 8 días 36 y 49
Citarabina 75mg/m²/dosis días 37 a 40 y 45 a 48

MANTENIMIENTO

6 Mercaptopurina 50mg/m²/ dosis diariamente por 78 semanas
Metotrexato 20mg/m²/dosis semanalmente por 78 semanas
DIT con Metotrexato 6 u 8mg y dexametasona 4mg días 1 semanas 1 y 15 con Citarabina 15 y 20mg y dexametasona día 1 semana 8

LINFOMA NO HODGKIN PEDIÁTRICO

LINFOMA NO HODGKIN NO B

Protocolo I

Fase 1

Meprednisona 60mg/m²/día días 1 a 29
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29
Daunoblastina 30mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29
L-asparaginasa 10000U/m²/dosis días 15, 17, 19, 22, 24, 26, 29 y 31
TIT con Citarabina 30mg, dexametasona 4mg y Metotrexato 12mg días 1, 8, 15, 22 y 33
Ondansetrón 8mg días 8, 15, 22 y 29

Fase 2

6 mercaptopurina 60mg/m²/dosis días 36 a 64
Ciclofosfamida 1000mg/m²/dosis días 36 y 64
Mesna 1000mg/m²/dosis días 36 y 64
Citarabina 75mg/m²/dosis días 38 a 41, 45 a 48, 52 a 55 y 59 a 62

TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg días 45 y 59
Ondansetrón 8mg días 36 y 37, 64 y 65

Protocolo M

6 mercaptopurina 25mg/m²/dosis días 1 a 57
Metotrexato 2000mg/m²/dosis días 8, 22, 36 y 50

LINFOMA T

Metotrexato 5000mg/m²/dosis días 8, 22, 36 y 50
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 36, 42, 48, 54, 60, 66 y 72
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg días 8, 22, 36 y 50
Ondansetrón 8mg días 8 a 12, 22 a 26, 36 a 40 y 50 a 54
Metotrexato 5000mg/m²/dosis requiere dosis de Metotrexato horas 24, 36, 42, 48, 54, 60 y 66 y la dosis y número de rescates con leucovorina se efectuará de acuerdo a ello.

Protocolo II

Fase 1

Dexametasona 10mg/m²/dosis días 1 a 22
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29
Doxorrubicina 30mg/m²/dosis días 8, 15, 22 y 29
Lasparagnasa 10000U/m²/dosis días 8 y 11, 15 y 18
Ondansetrón 8mg días 8, 15, 22 y 29

Fase 2

6Tioguanina 60mg/m²/dosis días 36 a 50
Ciclofosfamida 1000mg/m²/dosis día 36
Mesna 1000mg/m²/dosis día 36
Citarabina 75mg/m²/dosis día 38 a 41 y 45 a 48
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30m y dexametasona 4mg días 38 y 45

Mantenimiento

6 Mercaptopurina 60mg/m²/dosis diariamente por 18 meses
Metotrexato 20mg/m²/dosis semanalmente por 18 meses

LINFOMA NO HODGKIN BURKITT y LINFOMA NO HODGKIN A CELULAS GRANDES

PREFASE

Meprednisona 30mg/m²/dosis días 1 a 5
Ciclofosfamida 200mg/dosis días 1 a 3
Mesna 200mg/m²/dosis días 3, 4 y 5
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 5

BLOQUE A

Dexametasona 10mg/m²/día días 1 a 5
Ifosfamida 800mg/m²/dosis días 1 a 5
Mesna 300mg/m²/dosis horas 0, 4 y 8 días 1 a 5
Etopósido 100mg/m²/dosis días 4 y 5
Citarabina 150mg/m²/dosis cada 12 horas días 4 y 5
Metotrexato 500mg/m²/dosis en IC de 24hs día 1
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 48 y 54
DIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg día 1
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg /kg/ dosis días 7 a 17

BLOQUE B

Dexametasona 10mg/m²/dosis días 1 a 5
Metotrexato 500mg/m²/dosis en IC de 24hs día 1
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 48 y 54
Ciclofosfamida 200mg/m²/dosis días 1 a 5
Mesna 70mg/m²/dosis horas 0, 4 y 8 días 1 a 5
Doxorrubicina 30mg/m²/dosis días 4 y 5
DIT con Metotrexato 12mg y Citarabina 30mg día 1
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg/m²/dosis días 7 a 17

BLOQUE AA

Dexametasona 10mg/m²/dosis días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Metotrexato 2000m²/dosis día 1

Leucovorina 15mg/m² horas 36, 42, 48, 54, 60 y 66
Ifosfamida 800mg/m²/dosis días 1, 2, 3, 4 y 5
Mesna 300mg/m²/dosis días 1, 2, 3, 4 y 5
Etopósido 100mg/m²/dosis días 4 y 5
Citarabina 150mg/m² cada 12hs días 4 y 5
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg/kg/dosis días 7 a 17

BLOQUE BB

Dexametasona 10mg/m²/dosis días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/ dosis día 1
Metotrexato 2000mg/m²/dosis día 1
Leucovorina 15mg horas 36, 42, 48, 54, 60 y 66
Ciclofosfamida 200mg/m²/dosis días 1, 2, 3, 4 y 5
Mesna 70mg/m²/dosis horas 0, 4 y 8 días 1, 2, 3, 4 y 5
Doxorrubicina 25mg/m²/día días 4 y 5
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg día 1
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg/kg/dosis días 7 a 20

BLOQUE CC

Dexametasona 20mg/m²/dosis días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Citarabina 2000mg/m²/dosis cada 12hs días 1, 2 y 3
Etopósido 150mg/m²/dosis días 3, 4 y 5
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg/kg/dosis días 7 a 20

LINFOMA NO HODGKIN A CÉLULAS GRANDES

PREFASE

Dexametasona 10mg/m²/dosis días 1 a 5
Ciclofosfamida 200mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Mesna 70mg/m²/dosis 0, 4 y 8 días 1, 2 y 3

TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg

K1 A1 Y B1

BLOQUE A

Dexametasona 10mg/m²/dosis días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1
Metotrexato 500mg/m²/dosis en IC de 24 horas día 1
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 48 y 54 día 1
Ifosfamida 800mg/m²/dosis días 1 a 5
Mesna 300mg/m²/dosis horas 0, 4 y 8 días 1 a 5
Etopósido 100mg/m²/dosis días 4 y 5
Citarabina 150mg/m²/dosis cada 12 horas días 4 y 5
TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg/kg/dosis días 7 a 17

BLOQUE B

Dexametasona 10mg/m²/dosis días 1 a 5
Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Metotrexato 500mg/m²/dosis día 1 en IC de 24 horas
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 48 y 54
Ciclofosfamida 200mg/m²/dosis días 1 a 5
Mesna 70mg/m²/dosis horas 0, 4 y 8 días 1 a 5
Doxorrubicina 25mg/m²/dosis días 4 y 5
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg/kg/dosis días 7 a 17

K2

Bloques A1, B1, A2, B2, A3 Y B3

K3

AAV1, BBV1, AAV2, BBV2, AAV3 y BBV3

BLOQUE AAV

Dexametasona 10mg/m²/dosis días 1 a 5
Vinblastina 6mg/m²/dosis día 1
Metotrexato 2000mg/m²/dosis día 1
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 36, 42, 48, 54, 60 y 66

Ifosfamida 800mg/m2/dosis días 1 a 5
 Mesna 300mg/m2/dosis horas 0, 4 y 8 días 1 a 5
 Etopósido 100mg/m2/dosis días 4 y 5
 Citarabina 150mg/m2/dosis cada 12 horas días 4 y 5
 TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
 Ondansetrón 8mg días 1 a 5
 Filgastrim 5mcg/kg días 7 a 17

BLOQUE BBV

Dexametasona 10mg/m2/días 1 a 5
 Vinblastina 6mg/m2/dosis día 1
 Metotrexato 2000/m2/dosis día 1
 Leucovorina 15mg/m2/dosis horas 36, 42, 48, 54, 60 y 66
 Ciclofosfamida 200mg/m2/dosis días 1 a 5
 Mesna 70mg/m2/dosis horas 0, 4 y 8 días 1 a 5
 Doxorubicina 25mg/m2/dosis días 4 y 5
 TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
 Ondansetrón 8mg días 1 a 5
 Filgastrim 5mcg/kg días 7 a 17

MANTENIMIENTO

Vinblastina 6mg/m2/dosis semanalmente por doce meses comenzando a las dos semanas de finalizar BBV3

Pacientes con afectación de SNC en lugar de AAV3 y BBV3 recibirán CCV3
 Bloque CCV3
 Dexametasona 10g/m2/día días 1 a 5
 Vinblastina 6mg/m2/dosis día 1
 Citarabina 2000mg/m2/dosis cada 12horas días 1 y 2
 Etopósido 150mg/m2/dosis día 3, 4 y 5
 TIT con Metotrexato 12mg, Citarabina 30mg y dexametasona 4mg
 Ondansetrón 8mg días 1 a 5
 Filgastrim 5mcg/kg días 7 a 17

MANTENIMIENTO

Vinblastina 6mg/m2/dosis semanalmente por 12 meses comenzando 2 semanas después de CCV3

LINFOMA	ENFERMEDAD	DE
HODGKIN PEDIATRICO		

ABVD
 Doxorubicina 25mg/m2/dosis días 1 y 15
 Bleomicina 10mg/m2/dosis días 1 y 15
 Vinblastina 6mg/m2/dosis días 1 y 15
 Dacarbacina 375mg/m2/dosis días 1 y 15

ABV alternando con CVPP

ABV

Doxorrubicina 25g/m2/dosis días 1 y 15
 Bleomicina 10mg/m2/dosis días 1 y 15
 Vinblastina 6mg/m2/dosis días 1 y 15
 Ondansetrón 8mg días 1 y 15

CVPP

Meprednisona 40mg/m2/dosis días 1 a 14
 Procarbazina 100mg/m2/dosis días 1 a 14
 Vincristina 1,5mg/m2/dosis días 1 y 8
 Ciclofosfamida 600mg/m2/dosis días 1 y 8
 Mesna 70mg/m2/dosis horas 0, 4 y 8 días 1 y 8
 Ondansetrón 8mg días 1 y 8

Dependerá de la posibilidad o no de conseguir regularmente procarbazina

ENF. DE HODGKIN O LINFOMA NO HODGKIN EN RECAÍDA
 ICE O ICE + RITUXIMAB O ESHAP O DHAP
 ICE

Ifosfamida 2000mg/m2/dosis días 1, 2 y 3
 Mesna 2400mg/m2/dosis días 1, 2 y 3
 Carboplatino 200mg/m2/dosis días 1, 2 y 3
 Etopósido 200mg/2/dosis días 1, 2 y 3
 Ondansetrón 8mg/m2/dosis días 1, 2 y 3
 Filgastrim 5mcg/kg días 6 a 17

LNH BURKITT CD20 POSITIVOS

Rituximab 375mg/m2/dosis día 0

ESHAP

Platino 25mg/m²/dosis días 1 a 4
Metilprednisolona 500 mg días 1 a 4
Etopósido 75mg/m²/dosis días 1 a 4
Citarabina 2000mg/m²/dosis día 5
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg/kg días 7 a 17

DHAP

Dexametasona 40mg/m²/dosis días 1 a 4
dosis máxima 40mg
Platino 100mg/m²/dosis día 1
Citarabina 2000mg/m²/dosis cada 12hs
día 2
Ondansetrón 8mg días 1 a 4
Filgastrim 5mcg/kg días 7 a 17
ABVD
Doxorrubicina 25mg/m²/dosis días 1 y 15
Bleomicina 10mg/m²/dosis días 1 y 15
Vinblastina 6mg/m²/dosis días 1 y 15
Dacarbacina 375mg/m²/dosis días 1 y 15

TUMORES DE LA FAMILIA DE EWING PEDIÁTRICOS

VIDE

Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Ifosfamida 3000mg/m²/dosis días 1, 2 y
3
Mesna 3600mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Doxorrubicina 20mg/m²/dosis días 1, 2 y
3
Etopósido 10mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Ondansetrón 8mg días 1 a 5
Filgastrim 5mcg/kg dosis días 6 a 17

Bajo riesgo
Mantenimiento
Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Ciclofosfamida 1500mg/m²/dosis día 1
Mesna 1800mg/m²/dosis días 1 y 2
Actinomicina D 0,75mg día 1 y 2
Ondansetrón 8mg días 1 a 3

HISTOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

BAJO RIESGO

Prednisona 40mg/m²/dosis días 1 a 28
Vinblastina 6mg/m²/dosis días 1, 8, 15,
22, 29 y 36
Mantenimiento:
Prednisona 40mg/m²/dosis días 1 a 5
semanas 9, 12, 15, 18, 21 y 24
Vinblastina 6mg/m²/dosis día 1 semanas
9, 12, 15, 18, 21 y 24

ALTO RIESGO

Prednisona 500mg/m²/dosis días 1 a 29
Metotrexato 500mg/m²/dosis días 1, 15 y
29
Vinblastina 6mg/m²/dosis días 1, 8, 15,
22, 29 y 36
Mantenimiento
Remisión completa:
Igual a bajo riesgo por doce meses
Respuesta parcial
Repite curso de inducción

Remisión completa:
Igual a bajo riesgo por doce meses

RETINOBLASTOMA

Carboplatino 18 mgs-kg dosis
Vincristina 0,5 mgs-kg-dosis

Carboplatino 18 mgs-kg-día 1 y 2
Etopósido 3,3 mgs-kg día 1 – 3

Vincristina 0,05 mgs-kg día 1
Ciclofosfamida 60 mgs-kgs día 1
Adriamicina 1 mg-kg día 1

(Posibilidad de ciclos alternos)

Carboplatino 18 mgs-kg día 1 y 2
Etopósido 3,3 mgs-kg-día 1 a 3
Ciclofosfamida 60 mgs-kg-día 1
Idarubicina 15 mgs-m² día 1

TUMOR DE WILMS

Quimioterapia preoperatoria Estadios I, II
y III clínicos
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1, 8, 15
y 22

Actinomicina D 15mcg/kg dosis días 1, 2 y 3 15, 16 y 17

Quimioterapia preoperatoria Estadio IV
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1, 8, 15, 22, 29 y 36

Actinomicina D 15mcg días 1, 2 y 3 15, 16 y 17 y 29, 30 y 31

Epidoxorrubicina 50mg/m²/dosis días 1 y 29

De acuerdo a la estadificación y anatomía patológica (variedad y grado de necrosis)

Recibirán todos:

Vincristina 1,5mg/m²/dosis

Actinomicina D 15mcg/kg/dosis por 5 dosis

Riesgo intermedio:

Asocia a Vincristina y actinomicina D epidoxorrubicina 50mg/m²/dosis

La combinación y secuencia es variable de acuerdo al estadio y anatomía. Patológica

Riesgo elevado

Etopósido 100mg/m²/dosis días 1 a 5

Carboplatino 600mg/m²/dosis día 1

Alternando con

Epidoxorrubicina 50mg/m²/dosis

Ifosfamida 3000mg/m²/dosis días 1 y 2 o

Ciclofosfamida 600mg/m²/dosis días 1 y 2

Mesna 3600mg/m²/dosis días 1 y 2 o

Mesna 600mg/m²/dosis días 1 y 2

Menores de un año sin N myc amplificado

Copla

con N myc amplificado

Recaídos

Ciclofosfamida 250mg/m²/dosis días 1 a 5 cada 21 – 28 días

Topotecan 0,75mg/m²/dosis días 1 a 5 cada 21 – 28 días

o

ICE ver linfoma

NEUROBLASTOMA

Estadio II y III sin amplificación del N – myc

Semana 0

Cisplatino 60mg/m²/dosis día 0

Doxorrubicina 30mg/m²/dosis día 2

Etopósido 100mg/m²/dosis día 2 y 5

Ciclofosfamida 900mg/m²/dosis días 3 y 4

Mesna 900mg/m²/dosis días 3 y 4

Semana 4

Ciclofosfamida 150mg/m²/dosis días 1 a 7

Doxorrubicina 35mg/m²/dosis día 1

Semana 7

Ciclofosfamida 150mg/m²/dosis días 1 a 7

Cisplatino 90mg/m²/dosis día 1

Doxorrubicina 35mg/m²/dosis día 1

Semana 11

Cisplatino 70mg/m²/dosis día 1

Etopósido 100mg/m²/dosis días 1, 2 y 3

Semana 15

Repite semana 7

Semana 18

Cirugía

Semana 19

Ciclofosfamida 150mg/m²/dosis días 1 a 7

Etopósido 150mg/m²/dosis día 1, 2 y 3

Radioterapia

Semana 20

Radioterapia

Semana 21

Radioterapia

Semana 22

Repite semana 4

Semana 26

Repite semana 11
Semana 30
Repite semana 4

Semana 34
Repite semana 11

Semana 38
Cirugía si persiste remanente tumoral

Estadio II, III con N – myc amplificado y Estadio IV
CDEC
Cisplatino 60mg/m²/dosis día 0
Doxorrubicina 30mg/m²/dosis día 2
Etopósido 100mg/m²/dosis días 2 y 5
Ciclofosfamida 900mg/m²/dosis días 3 y 4
Mesna 900mg/m²/dosis días 3 y 4
Repite por tres ciclos CDEC

Criopreservación

CDEC

Cirugía

Trasplante:
CIDE
Cisplatino 40mg/m²/dosis día 0 - 3
Doxorrubicina 30mg/m²/dosis día 0 – 3
Ifosfamida 2500mg/2m/dosis días 0 – 3
Mesna 2700mg/m²/dosis días 0 – 3
Etopósido 125mg/m²/dosis días 0 – 3
CIDE por tres

Mantenimiento
13- cis retinoico 160mg/m²/día dividido en dos dosis días 1 a 14 cada 28 días por un total de tres ciclos por curso por dos cursos

Neuroblastoma en menores de un año
N – Myc no amplificado y N - Myc amplificado en distintas combinaciones de acuerdo a su estadio
CO
Vincristina 0,05 mg/kg día 1
Ciclofosfamida 5mg/kg día 1 a 5

VP – CARBO
Carboplatino 6,6mg/kg días 1, 2 y 3
Etopósido 5mg/kg días 1, 2 y 3

CADO
Ciclofosfamida 10mg/kg días 1 a 5
Doxorrubicina 1mg/kg días 4 y 5
Vincristina 0,05mg/kg días 1 y 5

Los pacientes no respondedores o riesgo elevado llevan criopreservación de células madres y quimioterapia en altas dosis con rescate con células autólogas Estadio II y III sin amplificación del N – myc
Semana 0
Cisplatino 60mg/m²/dosis día 0
Doxorrubicina 30mg/m²/dosis día 2
Etopósido 100mg/m²/dosis día 2 y 5
Ciclofosfamida 900mg/m²/dosis días 3 y 4
Mesna 900mg/m²/dosis días 3 y 4

Semana 4
Ciclofosfamida 150mg/m²/dosis días 1 a 7
Doxorrubicina 35mg/m²/dosis día 1

Semana 7
Ciclofosfamida 150mg/m²/dosis días 1 a 7
Cisplatino 90mg/m²/dosis día 1
Doxorrubicina 35mg/m²/dosis día 1

Semana 11
Cisplatino 70mg/m²/dosis día 1
Etopósido 100mg/m²/dosis días 1, 2 y 3

Semana 15
Repite semana 7

Semana 18
Cirugía

Semana 19
Ciclofosfamida 150mg/m²/dosis días 1 a 7
Etopósido 150mg/m²/dosis día 1, 2 y 3
Radioterapia

Semana 20
Radioterapia

Semana 21
Radioterapia

Semana 22
Repite semana 4

Semana 26
Repite semana 11

Semana 30
Repite semana 4

Semana 34
Repite semana 11

Semana 38
Cirugía si persiste remanente tumoral

Estadio II, III con N – myc amplificado y
Estadio IV

CDEC

Cisplatino 60mg/m²/dosis día 0
Doxorrubicina 30mg/m²/dosis día 2
Etopósido 100mg/m²/dosis días 2 y 5
Ciclofosfamida 900mg/m²/dosis días 3 y 4

Mesna 900mg/m²/dosis días 3 y 4
Repite por tres ciclos CDEC

Criopreservación

CDEC

Cirugía

Trasplante:

CIDE

Cisplatino 40mg/m²/dosis día 0 - 3
Doxorrubicina 30mg/m²/dosis día 0 – 3
Ifosfamida 2500mg/2m/dosis días 0 – 3
Mesna 2700mg/m²/dosis días 0 – 3
Etopósido 125mg/m²/dosis días 0 – 3
CIDE por tres

Mantenimiento

13- cis retinoico 160mg/m²/día dividido en dos dosis días 1 a 14 cada 28 días por un total de tres ciclos por curso por dos cursos

Neuroblastoma en menores de un año

N – Myc no amplificado y N - Myc amplificado en distintas combinaciones de acuerdo a su estadio

CO

Vincristina 0,05 mg/kg día 1
Ciclofosfamida 5mg/kg día 1 a 5

VP – CARBO

Carboplatino 6,6mg/kg días 1, 2 y 3
Etopósido 5mg/kg días 1, 2 y 3

CADO

Ciclofosfamida 10mg/kg días 1 a 5
Doxorrubicina 1mg/kg días 4 y 5
Vincristina 0,05mg/kg días 1 y 5

Los pacientes no respondedores o riesgo elevado llevan criopreservación de células madres y quimioterapia en altas dosis con rescate con células autólogas

TUMORES DE SNC PEDIÁTRICOS

ASTROCITOMAS MADUROS:

Vinblastina 6mg/m²/dosis semanal
o
Vincristina 1,5mg/m²/dosis semanal
Carboplatino 500mg/m²/dosis cada 21 – 28 días

ASTROCITOMA DE ALTO GRADO

Temozolomida 75mg/m²/dosis diariamente asociado a radioterapia
Temozolomida 200/ 150mg/m²/dosis días 1 a 5 cada 28 días
Ondansetrón 8mg asociado con quimioterapia

MEDULOBLASTOMA / TUMOR PRIMITIVO NEUROECTODÉRMICO PERIFÉRICO

Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1, 8, 15, 22, 29 y 36
Asociado a radioterapia
Pos radioterapia
Vincristina 1,5mg/m²/dosis 1, 8 y 15
CeeNu 100mg/m²/dosis días 1
Cisplatino 75mg/m²/dosis día 1
Cada 6 semanas

Pacientes menores de tres años que no pueden ser irradiados recibirán protocolo especial que incluye colocación catéter de Ommaya con punciones ventriculares y lumbares con medicación intratecal así como Metotrexato en altas dosis

TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES
ICE y radioterapia posterior ver linfoma rescate

EPENDIMOMA

OLIGODENDROGLIOMA
PCV
Vincristina 1,5mg/m²/dosis días 1 y 10
CeeNU 100mg/m²/dosis día 1
Procarbazina 100mg/m²/dosis días 1 a 10 o 8 a 18

De no estar disponible procarbazina
Temozolomida 200mg/m²/dosis día 1, 2, 3, 4, y 5 cada 28 días
Ondansetrón 8mg días 1 a 5 cada 28 días

GLIOBLASTOMA MULTIFORME
Temozolomida 75mg/m²/dosis asociado a radioterapia
Temozolomida 200mg/m²/dosis día 1 a 5 por seis ciclos
Ondansetrón 8mg diariamente asociado a quimioterapia

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS PEDIÁTRICOS

Localizados
Vincristina 1,5mg/m²/dosis semanal por 7 dosis
Ifosfamida 3000mg/m²/dosis días 1 y 2 cada 21 días
Mesna 3600 mg/m²/dosis días 1 y 2 cada 21 días
Actinomicina D 1,5mg/m²/dosis día 1 cada 21 días
Evaluación luego de semana 9
RC
RP > 50% IVA por tres
RP <50% continuar con CEV – IVE - IVA
IVA

Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Actinomicina D 1,5mg/m²/dosis día 1
Ifosfamida 3000mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Mesna 3600mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Ondansetron 8mg días 1 a 4
Filgastrim 5mcg/kg días 6 a 16

CEV
Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Epidoxorrubicina 75mg/m²/dosis día 1
Carboplatino 500mg/m²/dosis día 1
Ondansetrón 8mg días 1 a 4
Filgastrim 5mcg/kg días 6 a 16

IVE
Vincristina 1,5mg/m²/dosis día 1
Etopósido 150mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Ifosfamida 3000mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Mesna 3600 mg /m²/dosis días 1, 2 y 3
Ondansetrón días 1 a 4
Filgastrim 5mcg/kg días 6 a 16

Rescate de paciente recaído ICE (ver rescate de Linfoma)

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS PEDIÁTRICOS:

(Incluye Rbdomiosarcoma y mesequimáticos malignos) - MMT 95 - SIOP.

Mayores de 3 meses y menores de 18 años.

Estrategia 951:
T1 N0 M0 no alveolar
Vincristina 1,5 mgs-m² semanal por 9 semanas
Actinomicina D: 1,5 mgs-m² semanas 0, 3,6 y 9

Estrategia 952:
Todos los de riesgo estándar
T1 N0 M0 estadio I pT3 a-b
I pT2
I pT2 T3 a-b

Localizados favorables- excluye alveolar.

IVA
Ifosfamida 3 g-m² día 1 y 2
Mesna 300 mgs-m² día 1 y 2
Actinomicina 1, 5 mgs-m² día 1
cada 21 días por 3 ciclos.
Vincristina 1,5 mgs-m² día,
semanal por 7 dosis

Semana 9 evaluación:

RC fin de terapia
RP > 50% continúa IVA x 3
RP < 50 % continúa con CEV-IVE-CEV

CEV
Carboplatino 500 mgs-m² día 1
Etopósido 150 mgs-m² día 1
Vincristina 1,5 mgs-m² día 1

IVE
Ifosfamida 3g-m² día 1,2 y 3
Mesna 3600 mgs-m² día 1,2 y 3
Etopósido 150 mgs-m² día 1,2 y 3
Vincristina 1,5 mgs día 1

Semana 18 reevaluación

RC fin de la terapia
RP terapia local cirugía o radioterapia-
IVE -CEV-IVE por 3 y fin de terapia.

Estrategia 953:

Alto Riesgo:
T1 N0 M0 - Estadio I Tp3 a-b
T1 N0 M0 - Estadio I Tp2
T2 N0 M0 - Estadio II Tp2 p3 a-b

Sitios no favorables
Todos los Estadios III
Todos los Alveolares
Todos los que presentan derrame pleural
o ascitis.
Todos los p T 3 c

IVA-CEV-IVE con Vincristina
semanal por 9 semanas

Semana 9 evaluar
RP > 50% IVA-CEV-IVE
RP < 50% terapia local y continuar.

Semana 18 re-evaluar
RC IVA-CEV-IVE y fin de terapia.
No respuesta a terapia local

Estrategia 954:
Protocolo Grupo Europeo
Interdisciplinario para Sarcoma.

OSTEOSARCOMA PEDIATRICO

CICLO A

Doxorrubicina 25mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Cisplatino 100mg/m²/dosis día 1
Amputación o cirugía de reemplazo luego del tercer ciclo A, evaluación de % necrosis luego de cirugía
Mayor del 95% completa tres ciclos más de A
Menor del 95%

CICLO B

Doxorrubicina 25mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Ifosfamida 3000mg/m²/dosis días 1, 2 y 3
Mesna 3600mg/m²/dosis días 1, 2 y 3

O

Metotrexato 12000mg/m²/dosis días 1 y 8 en infusión de 4hs
Dosis Metotrexato al finalizar la infusión y horas 24 luego hora 36, 42, 48, 72 hasta nivel Metotrexato inferior 0,25
Leucovorina 15mg/m²/dosis horas 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66 y 72
Cisplatino 100mg/m²/dosis día 15
Doxorrubicina 25mg/m²/dosis día 1, 2 y 3

Amputación o cirugía de reemplazo luego del tercer ciclo, evaluación del porcentaje de necrosis luego del tercer ciclo
Mayor de 95% completa tres ciclos más
Menor de 95%
Reemplaza cisplatino por ifosfamida 3000mg/m²/dosis días 1, 2 y 3 asociado amesna 3600mg/m²/dosis

FIBROMATOSIS AGRESIVA

Metotrexate 50 mgs-m² semanal
Vinblastina 10 mgs-m² semanal.

TUMORES PEDIATRICOS GERMINALES**BEP**

Bleomicina 15U/m²/dosis días 1, 8 y 15
cada 21 días

Cisplatino 100mg/m²/dosis día 1 cada 21
días o

20mg/m²/dosis días 1, 2, 3, 4 y 5 cada
21 días

Etopósido 100mg/m²/dosis días 1, 2, 3, 4
y 5 cada 21 días

Ondansetrón 8mg días 1 a 6

PVB

Reemplaza Etopósido de BEP por

Vinblastina 6mg/m²/dosis días 1 y 2

Rescate ante recaída o persistencia de
marcadores elevados

PEI

Ifosfamida 1200mg/m²/dosis días 1, 2, 3,
4 y 5

Mesna 1600mg/m²/dosis días 1, 2, 3, 4 y
5

Etopósido 75mg/m²/dosis días 1, 2, 3, 4
y 5

Cisplatino 20mg/m²/dosis días 1, 2, 3, 4
y 5

Ondansetrón 8mg días 1 a 5

Filgastrim 5mcg/kg días 1 a 5

El número de ciclos estará determinado por el tiempo
que le lleve al paciente normalizar los marcadores y la
resolución de su tumor.

8. GLOSARIO

Radioterapia: es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa).

Quimioterapia: es el tratamiento del cáncer con un medicamento antineoplásico o una combinación de dichas medicamentos en un régimen de tratamiento estándar.

Farmacovigilancia: es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes.

Reacción Adversa Medicamentosa: cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas

Apoptosis: es una forma de muerte celular, que está regulada genéticamente.

Angiogénesis: es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas. Sin embargo también es un proceso fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral.

Neoplasia: es una alteración de la proliferación y, muchas veces, de la diferenciación celular, que se manifiesta por la formación de una masa o tumor.

Carcinógeno: es un agente tanto físico como químico o biológico, es aquel que actúa sobre los tejidos vivos de tal forma que produce cáncer.

Citoquina: son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y

diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

Complejo Mayor de Histocompatibilidad: es una familia de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 cuyos productos están implicados en la presentación de antígenos a los linfocitos T.

Aflatoxina: son micotoxinas producidas por hongos del género *Aspergillus*, siendo los más notables *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus parasiticus*. También pueden ser producidas por hongos del género *Penicillium*, como *P. verrucosum*. Las aflatoxinas son tóxicas y carcinogénicas para animales, incluyendo humanos.

Oncogén: es un gen anormal o activado que procede de la mutación o activación de un gen normal llamado protooncogén.¹ Los oncogenes son los responsables de la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer.

Oncovirus: virus RNA de la familia de los Oncovirinae, que se clasifican según su morfología en 4 grupos y también según el huésped. Son inductores de diversos tipos de tumores.

Oncoproteína: proteína expresada por un gen mutado o por un virus, que interviene en el desarrollo del cáncer, como por ejemplo la oncoproteína BCR-ABL producida por el cromosoma Philadelphia que ocasiona la leucemia.

Sarcoma de Roux: Peyton Roux, inyectó material genético de células tumorales de pollos, a otras aves sanas, comprobando que estas últimas terminaban sufriendo un tumor, al que llamo Sarcoma de ROUX.

Cápside: es una estructura proteica formada por una serie de monómeros llamados capsómeros. En el interior de esta cápside se encuentra siempre el material genético del virus.

Vibrión: Bacteria con forma de coma, dotada de movimiento ondulatorio. vibrio.

Mutación: es una alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que, por lo tanto, va a producir un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia.

Delección: es un tipo especial de anomalía estructural cromosómica que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma.

Interacción Farmacológica: modificación del efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran conjuntamente.

Ataxia: es un síntoma o enfermedad que se caracteriza por provocar la descoordinación en el movimiento de las partes del cuerpo de cualquier animal, incluido el hombre.

Anemia Fanconi: Es una enfermedad hematológica que se desarrolla de forma gradual con una disminución de las tres series celulares sanguíneas (pancitopenia) eritrocitos (glóbulos rojos), leucocitos (blancos) y plaquetas, durante la infancia, es más frecuente en varones con una relación de 1,3:1. Se asocia con frecuencia a otras anomalías congénitas: anomalías del esqueleto, corazón y riñones, malformaciones del sistema nervioso central con retraso mental y pigmentación anormal de la piel.

Síndrome de Bloom: es un raro trastorno cromosómico autosómico recesivo caracterizado por una alta frecuencia de rupturas y reordenamientos en los cromosomas de los afectados.

Síndrome Diamond: La enfermedad se caracteriza por una deficiencia genética en la formación de las células eritropoyéticas madre probablemente debida a un defecto de los receptores para eritropoyetina en las células madre eritropoyéticas o a una ausencia en la médula ósea de los factores BFU-E y CFU-E

Síndrome Kostmann: Este trastorno se produce de forma esporádica o como un trastorno autosómico recesivo, este tipo de neutropenia congénita causa neutropenia intensa pero con preservación del linaje de células eritroides o megacariocíticas que son las que producen glóbulos rojos y plaquetas.

Piamater: es la meninge interna que protege al sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal). Se encuentra cerca de las estructuras nerviosas. Tapiza las circunvoluciones del cerebro y se insinúa hasta el fondo de surcos y cisuras.

9. REFERENCIAS

1. Rivera, R. (2010). *Protocolos Técnicos de Cáncer en niños*. Consejo Nacional para la prevención y tratamiento del Cáncer en la infancia y adolescencia. Secretaría de Salud. Editores de Textos mexicanos. México, D.F.
2. Madero, L. y Pacheco, M. *Oncología Pediátrica*. Servicio de Oncohematología. Hospital Infantil Niño Jesús de Madrid. Psicooncología. Vol. 0, Num. 1, pp. 107-116
3. Universidad Católica de Chile. *Oncología Pediátrica UC*. [en línea] [Fecha de Consulta 15 de Marzo de 2012] Disponible en: <http://contacto.med.puc.cl/oncologia_pediatica/oncologia_pediatica.html>
4. Palacios S. y Gómez A. (2010) *Dosis y diluciones*. [Base de datos en línea] [Fecha de Consulta Febrero, Marzo y Abril 2012] Disponible en: <Z:\TABLA DE DOSIS Y DILUCIONES\TABLA DE DOSIS Y DILUCIONES\mac_player oct 12.html>
5. Tamayo, P. y Mora, M. (2011) *Guía de Enfermería para la manipulación de medicamentos Citostáticos*. [en línea] [Fecha de Consulta 8 de Abril de 2012] <http://www.encolombia.com/medicina/enfermeria/nuestro_departamento.html>
6. Laboratorios Roche. *Farmacovigilancia*. [en línea] [Fecha de Consulta 21 de Enero 2010] <http://www.roche.com.mx/Services2/Farmacovigilancia_ES.htm>
7. Gómez, L., Telléz, A. y López, M., *Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos*. [en línea]. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2005. Vol. 34, no. 002 [Fecha de Consulta 27 de Enero de 2010] Disponible en: <<http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/579/57936206.pdf>> Consultado el 27 de Enero de 2010]
8. International Pharmaceutical Federation. *Posicionamiento Político de la FIP sobre el papel del farmacéutico en la farmacovigilancia* [en línea]: International Pharmaceutical Federation. Agosto 2006. [Fecha de Consulta 27 de Enero de 2010] Disponible en: <http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=283&table_id=>

9. Palma, Ch. y Sepulveda, F. *Atención de enfermería en el niño con cáncer*. [en línea]: Revista de Pediatría Electrónica. Unidad de Hemato-Oncología, Hospital de Niños Roberto del Río. Vol 2, N° 2, Agosto 2005. [Fecha de Consulta 27 de Enero de 2012] Disponible en: <<http://www.revistapediatria.cl/vol2num2/10.htm>>
10. Vazquez, A. *Para la lucha contra el cáncer en la infancia*. [en línea] [Fecha de Consulta 10 de Abril de 2012] Disponible en: <<http://fundacionannavazquez.wordpress.com/hospitales-oncologicos/>>
11. Mandell, GL. Bennett, JE y Dolin, R. *Neutropenia Febril en Pediatría*. [en línea] [Fecha de Consulta 15 de Abril 2012] Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen12_1/nuemro1/neutropenia%20febril%20en%20pediatr%C3%ADa%20art%206.pdf>
12. American Cancer Society. *Altas dosis de quimioterapia y trasplante de células madre para la leucemia en niño*. [en línea] [Fecha de Consulta 8 de Marzo 2012] Disponible en: <<http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Leucemiaenninos/Guiadetallada/leucemia-en-ninos-treating-bone-marrow>>
13. Librería Médica 8A. *Fármacos contra el cáncer*. [base de datos en línea] [Fecha de Consulta 15 de Abril 2012] Disponible en: <<http://www.libreriamedica8a.com/productos/698.htm>>
14. Rivera, R. (2006) *Hematooncología Pediátrica. Principios Generales*. Editores de Textos Mexicanos SA de CV. Mexico, DF.
15. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EEUU. *Diccionario del cáncer*. [en línea] [Fecha de Consulta 2 de Febrero 2012] Disponible en: <<http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=538634>>
16. Librería Médica 8A. *Fármacos contra el cáncer*. [base de datos en línea] [Fecha de Consulta 15 de Abril 2012] Disponible en: <<http://www.libreriamedica8a.com/productos/687.htm>>
17. Librería Médica 8A. *Fármacos contra el cáncer*. [base de datos en línea] [Fecha de Consulta 15 de Abril 2012] Disponible en: <<http://www.libreriamedica8a.com/productos/247.htm>>
18. Vademecum Internacional. *Clofarabina*. [base de datos en línea] [Fecha de Consulta 6 de Marzo] Disponible en: <<http://www.vademecum.es/principios-activos-clofarabina-l01bb06>>

19. Librería Médica 8A. Fármacos contra el cáncer. [base de datos en línea] [Fecha de Consulta 15 de Abril 2012] Disponible en: <<http://www.libreriamedica8a.com/productos/1018.htm>>
20. Vademecum IP. *Elspar*. [base de datos en línea] [Fecha de Consulta 5 de Enero 2012] Disponible en: <<http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/31306.htm>>
21. Vademecum IP. *Daunorrubicina*. [base de datos en línea] [Fecha de Consulta 5 de Enero 2012] Disponible en: <<http://www.vademecum.es/principios-activos-Daunorrubicina-L01DB02>>
22. Ciencia Explicada. *Daunorrubicina*. [en línea] [Fecha de Consulta 8 de Enero 2012] Disponible en: <<http://www.cienciaexplicada.com/2011/08/daunorrubicina.html>>
23. Instituto Nacional de Pediatría, Fundación Aquí Nadie se rinde y Rivera, R. *Signos y Síntomas de Alarma de Cáncer*. [en línea] [Fecha de Consulta 8 de Enero 2012] Disponible en: <http://www.anser.org.mx/la_enfermedad.html>
24. Cell Biology Wiki. *Pre-Medicine Program - Cell Cycle*. . [en línea] [Fecha de Consulta 23 de Diciembre 2012] Disponible en: <http://php.med.unsw.edu.au/cellbiology/index.php?title=Pre-Medicine_Program_-_Cell_Cycle>
25. Martin de Civetta. *Carcinogenesis*. . [en línea] [Fecha de Consulta 23 de Diciembre 2012] Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/cirugia_i/clases/carcinog.PDF>
26. Meza, J., Montaña, A. y Aguayo, A. *Bases Moleculares del Cáncer*.
27. Revista de Investigacion Clínica. Bases Moleculares del Cáncer. [en línea] [Fecha de Consulta 3 de Febrero 2012] Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762006000100008&script=sci_arttext>
28. Hethcote HW, Knudson AG Jr. Model for the incidence of embryonal cancers: application to retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 2453–7.
29. Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994; 266: 1821–8.

30. Diseño y Presentación de trabajos científicos. Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Oncogenes. [en línea] [Fecha de Consulta 15 de Marzo 2012] Disponible en: <<http://mural.uv.es/anuvi/indextrabajo.html>>
31. American Cancer society. Principios de la Quimioterapia. [en línea] [Fecha de Consulta 17 de Marzo 2012] Disponible en: <<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002996-pdf.pdf>>
32. Oliva. R., Ballesta F., Oriola J. y Claria J. (2008). *Genética Médica*. Publicaciones I Edicions de la Universitat de Barcelona. Díaz Santos Ediciones. España.
33. SEOM, Sociedad Española de Oncología Médica. [en línea] [Fecha de Consulta 30 de Marzo de 2012] Disponible en: <<http://www.seom.org/es/infopublico/guia-actualizada/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia/956-principales-farmacos-de-quimioterapia-antineoplasica>>
34. Debesa, F. y Llovet S. (2000) *La Farmacovigilancia, una reflexión 23 años después*. [en línea] [Fecha de Consulta 12 de Marzo 2012] Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/res/vol13_5_00/res04500.htm>
35. Instituto Nacional de Pediatría y Rivera, R. *El Cáncer en México*. Academia Mexicana de Pediatría. [en línea] [Fecha de Consulta de Abril 2012] Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/res/vol13_5_00/res04500.htm>
36. Fundación Aquí Nadie se rinde y y Rivera, R. *Algunos Conceptos Epidemiológicos del Cáncer infantil*. [en línea] [Fecha de Consulta 8 de Enero 2012] Disponible en: <<http://www.aquinadieserinde.org.mx/#!cancer-ninos/c8k2>>
37. Fundación Aquí Nadie se rinde y y Rivera, R. *Diagnóstico del Cáncer en la infancia*. [en línea] [Fecha de Consulta 8 de Enero 2012] Disponible en: <<http://www.aquinadieserinde.org.mx/#!cancer-ninos/c8k2>>