

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEÓN
FACULTAD DE C.C.Q.Q**



**TRABAJO DE DIPLOMA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO
QUIMICO FARMACEUTICO.**

**COMPARACION DE ESQUEMAS DE TERAPIA ANTINEOPLASICA* EN
NIÑOS INGRESADOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA AL HOSPITAL MANUEL DE JESUS RIVERA
(LA MASCOTA) DE MANAGUA. ENERO-JUNIO 2005.**

AUTORES:

BR. MIRIAM YASMINA ARGUELLO GONZALEZ.
BR. DAYSI LILIETT MEDRANO LOPEZ.
BR. AMILCER JAVIER NAVARRETE PALMA.

TUTOR: LIC. GLORIA MARIA HERRERA.

ASESOR: DR. BYRON JOSUE MUÑOZ.

*Esquemas de tratamiento de LLA de Hospital universitario del Valle,
Cali Colombia y San Juan, Chile.

LEÓN, 22 DE MAYO 2006, NICARAGUA.

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Por habernos dado la vida, permitiéndonos llegar hasta donde estamos y así, ver culminado con éxito nuestros estudios.

A nuestra tutora Lic. Gloria Maria Herrera:

Por su gran apoyo incondicional en todas las etapas de nuestro trabajo y por habernos brindado su valiosa amistad.

A nuestro asesor Dr. Byron Muñoz:

Por haber sido una luz guía en momentos inciertos en el transcurso de nuestro trabajo.

A nuestros profesores:

Por haber sido nuestros guías a lo largo de nuestra formación académica porque sin su ayuda se nos hubiera hecho difícil recorrer este largo camino.

A nuestro grupo de amigos:

Por brindarnos momentos de alegría, sirviéndonos de apoyo en los momentos más difíciles y por su comprensión para poder superar nuestras diferencias.

A todas aquellas personas:

Que de alguna u otra manera nos dieron su ayuda para la culminación de esta monografía, en especial la Msc. AZUCENA MONTENEGRO.

Daysi, Miriam y Amilcer.

DEDICATORIA

A mi DIOS todopoderoso por haberme dado:

- lo más valioso, sagrado que tengo,,

MIS PADRES.

- La vida
- el don del razonamiento.
- AMOR ETERNO

A mis padres :

- MIRIAM GONZÁLEZ ICABALCESA

Por haber dedicado su vida entera a mi cuidado, enseñanza, por ser un ejemplo insuperable a seguir como mujer luchadora, valiente, llena de valores y virtudes porque gracias a mi DIOS tuve la dicha de haber nacido de su vientre, por tener todo su amor y abnegación, por ayudarme siempre a levantarme cada vez que tropiezo, por tus consejos, por cada uno de tus regaños porque sé que son por mi bien porque tu amor es el único amor verdadero, **GRACIAS POR SER LA MEJOR MADRE DEL MUNDO.**

- JULIO CÉSAR ARGUELLO AMADOR

Por haberme dado siempre todo su amor, por brindarme su cariño y comprensión por nunca haberme abandonado, por siempre estar ahí, por tener la dicha de poder decirle papá te amo, respeto y admiro aunque a veces sienta que no comprenda tus regaños y consejos, pero sé que todo lo haces por mi bien, nunca podré retribuir todo lo que hiciste y sigues haciendo por mí, por que sé que me amas.

A mi hermana ALBA IRIS ARGUELLO por su apoyo, cariño y comprensión por sus buenos consejos.

A mis amigas Gloria María, Eveling, María Alejandra por darme muchos de los momentos más hermosos de mi vida, por brindarme su cariño y comprensión, por haberme ayudado a superar mis temores, tristeza y por sobre todas las cosas su COMPAÑÍA.

MIRIAM YASMINA ARGUELLO GONZÁLEZ

DEDICATORIA

A Jehová Dios:

Por haberme creado y por darme tantas cosas maravillosas y ser esa fuente de energía que me da fuerzas para salir adelante y sobre todo por ser mi amigo incondicional que siempre está presente en las buenas y en las malas y brindarme su ayuda para no desfallecer.

A mi Madre Danelia López:

Por ser La mujer que me dio la vida y que día a día se sacrifica por mi y por mis hermanos para brindarnos lo mejor que pueda y sobre todo por ser un ejemplo para mi, inculcándome valores para ser una persona de bien y una buena madre.

A mi Bebé Fernando Josué:

Por ser esa personita que día a día ilumina mi existencia y ser ese motivo que me impulsa a luchar y salir adelante.

A mis Hermanos, Ruth, Bayron, Juan Carlos, Hamilton:

Por estar conmigo brindándome su mano cuando lo necesito y por compartir los buenos y malos momentos.

A mi Tío Victoriano:

Por ser como un Padre para mí, por ayudarme en todo lo que esté a su alcance.

A Julia Castellón Fiallos Y Yanina de Fiallos:

Por ser como mí segunda mamá, por brindarme sus consejos siempre y brindarme su ayuda incondicional, animándome a salir adelante y progresar en este mundo tan difícil.

Daysi Liliett Medrano López.

DEDICATORIA

En primera instancia a Dios:

Por regalarme el don de la vida, todo cuanto soy y por permitirme alcanzar una meta más de mi vida.

A mis Padres Francisco Navarrete y María Lourdes Palma:

Por haberme formado por el camino del bien y que con su amor, dedicación y esfuerzos me ayudaron a concluir un peldaño más de mi formación integral, impulsándome a ser cada día mejor.

A mi hermano Adalberto Gabriel Navarrete:

Una persona especial, con la que he compartido varios años de mi vida.

A mi tía Mireya de la Cruz Abarca:

Que siempre esta brindándome su apoyo y su amor y la cual me ha enseñado a superarme como persona.

A la Dr. Yalile Bermúdez López y su hija la Lic. Edel Yalile Bonilla:

Por darme siempre su apoyo incondicional y por ser dos instrumentos positivos en mi vida quienes son la fuente de inspiración para seguir adelante y tener sed de superación.

A mi amiga la Lic. Brenda Muñoz Lacayo:

Por haberme ofrecido momentos de apoyo, alegría e incondicional amistad.

Amilcer Javier Navarrete Palma.

INDICE

I. Tema.....
II. Introducción.....
III. Antecedentes.....
IV. Justificación.....
V. Objetivos.....
VI. Marco teórico.....
VII. Diseño metodológico.....
VIII. Resultados.....
IX. Discusión.....
X. Conclusión.....
XI. Recomendaciones.....
XII. Referencias bibliográficas.....
XIII. Anexos.....

Tema

Comparación de esquemas de la terapia antineoplásica* utilizados en niños ingresados con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda al Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota". Enero – Junio 2005.

*Esquemas de tratamiento de LLA de Hospital universitario del Valle, Cali Colombia y San Juan, Chile.

INTRODUCCIÓN

La leucemia es la forma de cáncer más frecuente en la infancia. En los EE.UU. afecta cada año a unos 2500 niños, constituyendo así casi la tercera parte de todas las enfermedades malignas en este grupo de edad. El 80% de todas las leucemias infantiles son Leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y el resto corresponde a Leucemias Mieloides (no linfoides) Agudas (LMA).¹

Las formas agudas de las leucemias fueron reconocidas en 1987 por **Friedreich** y por **Ebstein** en 1989 quienes describieron las características de la enfermedad.

A partir de 1948 se inició con **Farber** una nueva y revolucionaria época en la historia de las leucemias con la aplicación de los primeros tratamientos utilizando la Ametopterina (Metotrexate). A partir de ese momento, se despertó del sueño morfológico y se inició una verdadera lucha con la enfermedad.²

Durante los últimos 30 años han sido tantos los adelantos logrados que se considera la posibilidad de obtener curaciones definitivas especialmente en algunas formas de leucemia.

La creciente precisión de los métodos de diagnóstico, el desarrollo de tratamientos más eficaces mediante estudios controlados, y los adelantos de la asistencia médica general han mejorado en forma sustancial el pronóstico de los niños con esta enfermedad. En la actualidad, se calcula que el 70% de los niños con LLA se encontrarán en remisión completa a los 5 años del diagnóstico y que la mayoría de ellos se curarán. Sin embargo, el progreso de la lucha contra la LMA ha sido más lento, e incluso con quimioterapia intensiva y trasplante de médula ósea, solo del 30-40% de los niños afectados logran alcanzar una remisión a largo plazo. Además, las secuelas tardías del tratamiento en los pacientes que consiguen supervivencias prolongadas

suponen nuevos problemas terapéuticos que previsiblemente aumentarán a medida que la población crezca. ¹

En Nicaragua el tratamiento de esta patología se realiza en el Hospital MJR “La Mascota” que sirve como centro de referencia nacional, en el cual se llevan a cabo terapias con esquemas de acuerdo a la situación clínica del niño y la disponibilidad de los fármacos antineoplásicos. En dicho hospital se encuentran establecidos protocolos de tratamiento que sirven de pauta para estos casos, así mismo estos protocolos se basan en la experiencia de otros servicios de oncología infantil de diferentes países latinoamericanos (Chile y Colombia) adaptándolo a la realidad nicaragüense.

Como puede observarse, esta patología causa gran impacto en la población debido a su letalidad y la inevitable necesidad de tratamiento intrahospitalario que genera gastos en la economía familiar y lo que es más importante angustia ante el tipo de desenlace de esta enfermedad.

El estudio de la leucemia en los niños ha producido beneficios que van más allá de la mejoría de los índices de curación. Debido a su incidencia relativamente elevada en niños, se han realizado estudios terapéuticos en gran escala y ha servido como paradigma para el desarrollo de otras estrategias terapéuticas en cánceres de todos los tipos. ¹

ANTECEDENTES

Fue en 1948 cuando Farber empleó con algún éxito la aminopterina (un antagonista del ácido fólico) en el tratamiento de enfermos con leucemia. Hasta entonces la supervivencia media de estos pacientes era de cinco meses. En la década de los cincuenta medicamentos como mercaptopurina, ciclofosfamida, y corticoides fueron a añadirse al entonces menguado arsenal terapéutico contra estas enfermedades. Posteriormente, en los sesenta y setenta se introdujeron nuevos fármacos antineoplásicos, tales como, antracíclicos (doxorubicina y daunorubicina), asparaginasa, y epipodofilotoxinas. Estos fármacos eran usados en pacientes que tras ser tratados con otros agentes más conocidos no habían conseguido una respuesta, por lo que los resultados eran infravalorados. Hasta ese momento se utilizaban los fármacos de forma única (monoterapia), obteniéndose remisiones completas en un 20-60%.

Pero, paralelamente a estos descubrimientos, Skipper en los años sesenta introdujo una serie de conceptos en el tratamiento de las leucemias que supuso un replanteamiento de la estrategia antitumoral. Esto fue posible merced a los trabajos sobre cinética tumoral en líneas celulares en ratones. La conclusión más importante de estos trabajos fue que el crecimiento del tumor seguía una cinética de primer orden; es decir, que cada fármaco antineoplásico destruía un porcentaje fijo de células, independientemente de la cantidad de masa residual. Como segunda conclusión, existe una relación inversa entre la cantidad inicial de células tumorales y la curabilidad del tumor. Pero se comprobó que todos los tumores no seguían el mismo patrón de crecimiento y que la fracción de células tumorales en crecimiento no es constante sino que decrece conforme aumenta la masa tumoral. A estos trabajos se añadieron los conocimientos sobre cinética celular y mecanismos de acción de los agentes antineoplásicos. La división celular sigue unas fases, por las que pasan las células desde un estado de reposo hasta completar dicha división. Esta tiene una importancia decisiva si tenemos en cuenta que la mayoría de los fármacos antineoplásicos tienen un mayor efecto sobre las células en división y menos sobre las que están en reposo.

Todos estos conocimientos hicieron que se iniciara, en los años sesenta, la poliquimioterapia

Con todos estos conocimientos se comenzaron a aplicar en los años setenta y, de manera más extensa en los ochenta, los llamados protocolos de quimioterapia en el seno de grupos cooperativos de Hospitales o Sociedades de Hematología, estableciéndose un esquema común a todos y dividiendo el tratamiento en fases: fase de inducción, fase de mantenimiento. Paralelamente a estas fases se aplicaba la profilaxis neuromeningea.

En década de los ochenta se comenzaron a estudiar los factores pronósticos que podrían tener influencia en el éxito del tratamiento, esto supuso un mayor acercamiento al tratamiento cada vez más individualizado de los pacientes. ³

En Nicaragua los estudios acerca del impacto de esta enfermedad se relacionan con el reporte de datos epidemiológicos de su frecuencia y la mortalidad causada por esta. Particularmente la evolución de uso de antineoplásicos en niños y el empleo de protocolos es prácticamente nulo.

Como resultado del esfuerzo de atención integral para estos casos se ha obtenido información con carácter epidemiológico que ha permitido establecer políticas de atención aunque poco definidas pretenden generar resultados alentadores. En los años 90, por medio de la fundación del departamento docente – asistencial Hemato – oncológico del Hospital Infantil se pretende brindar con éxito atención especializada tanto quirúrgica como terapéutico y psicológico por medio de hermanamientos con otros centros hospitalarios tales como el Centro de Hemato – oncología del Hospital San Gerardo Monza, Italia.

JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias malignas de las células linfoides son enfermedades que engloban desde procesos más insidiosos hasta las neoplasias más agresivas para el ser humano. Estos cánceres se originan en las células del sistema inmunitario que se encuentran en las distintas etapas de su diferenciación, lo que da lugar a una gran variedad de datos morfológicos e inmunitarios y de manifestaciones clínicas. Las leucemias linfoblásticas agudas predominan en niños y adultos jóvenes; corresponden al 75% de todos los casos de leucemia en la infancia.²

Hasta hace poco tiempo el pronóstico era uniformemente fatal pero, en la actualidad, aproximadamente el 70% de los niños con esta enfermedad logran curarse con la aplicación de planes terapéuticos a través de los protocolos.

La utilización de protocolos de tratamiento tiene entre otras ventajas la estandarización de esquemas de dosis y duración de medicamentos con eficacia y seguridad demostrada a través de experiencia clínica. Dichos protocolos varían de un servicio a otro de acuerdo a la disponibilidad y recursos del sistema sanitario.¹

De acuerdo a datos obtenidos del registro de expedientes de niños diagnosticados con leucemia Linfoblástica aguda en el hospital Manuel de Jesús Rivera se obtuvo que la principal causa de morbimortalidad por egresos hospitalarios fue:

En el servicio de hematología: de un total de 173 pacientes ingresados 105 casos correspondieron a leucemia linfoblástica aguda y en el servicio de oncología II: leucemia linfoblástica aguda diagnosticada en 73 casos de un total de 165 pacientes con patologías cancerígenas.

La implementación de protocolos tiene entre otros fines garantizar al máximo los éxitos terapéuticos que en este caso sería egreso de los pacientes con una calidad de vida aceptable.

Debido al gran impacto en la esfera psicológica de los pacientes y su entorno familiar, a través de este trabajo se pretende establecer comparaciones de diferentes protocolos de tratamiento utilizados en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños, con el fin de proponer pautas de revisión de dichos protocolos basándose en la realidad de nuestro país y en la experiencia clínica de otras unidades hospitalarias latinoamericanas aportando de esta manera datos en pro de la salud de la niñez nicaragüense y motivar a su vez a otros investigadores sobre la relevancia de este tema.

Este dato por sí sólo, basta para justificar toda preocupación y la toma de conciencia general que se debe observar en todos los diferentes niveles de atención, ligadas al área de salud, en nuestro caso del “Hospital Manuel de Jesús Rivera” (La Mascota).

OBJETIVOS

Objetivo General:

Comparar los esquemas terapéuticos para Leucemia Linfoblástica Aguda utilizados en niños menores de 14 años ingresados en el Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”, durante el primer semestre del año 2005 con los servicios de oncología pediátrica de los hospitales “Universitario del Valle, Cali Colombia” y “San Juan”, Chile.

Objetivos Específicos:

- I. Categorizar a los pacientes en estudio según grupos de edad y sexo.

- II. Describir los esquemas de Protocolo de tratamiento antineoplásico utilizados en los casos de LLA involucrados en el estudio.

- III. Comparar y analizar las diferencias y semejanza presentadas en los esquemas terapéuticos antineoplásicos empleados en el Hospital Manuel de Jesús Rivera (MJR) “La Mascota” y los de referencia “Hospital Universitario del Valle, Cali Colombia” y “San Juan, Chile.

MARCO TEORICO

1. Introducción, conceptos.

Las neoplasias de las células linfoides son enfermedades que engloban desde procesos insidiosos hasta las neoplasias más agresivas para el ser humano. Estas patologías se originan en las células del sistema inmunitario que se encuentran en distintas etapas de su diferenciación, lo que da lugar a una gran variedad de datos morfológicos e inmunitarios así como de manifestaciones clínicas.

Algunas neoplasias malignas de las células linfoides se manifiestan como una leucemia (afectando principalmente la sangre y la médula ósea), mientras que otras se presentan siempre como linfomas (tumores sólidos del sistema inmunitario).

Existen otras neoplasias linfoides que se presentan como leucemias unas veces y como linfomas otras. Además, la forma clínica puede cambiar durante la evolución de la enfermedad. Este cambio se observa con mayor frecuencia en pacientes que parecen tener un linfoma y que más tarde, en el curso de la enfermedad, presentan las manifestaciones de una leucemia.

El estudio de los pacientes con LLA finaliza al obtener recuentos sanguíneos completos y datos bioquímicos relativos al estado funcional de los principales órganos, una biopsia de la médula ósea con estudios genéticos e inmunitarios, y una punción lumbar. Esto último es necesario para descartar una afección oculta del SNC. Con esta estrategia, la mayoría de los pacientes están en condiciones de iniciar el tratamiento.

El pronóstico de LLA depende de las características del tumor, de la edad del paciente, de la cifra de leucocitos, de la situación funcional de los principales órganos y del estado clínico general del enfermo.⁴

2. Definición:

La Leucemia es una neoplasia caracterizada por la proliferación no controlada de las células linfoides de la sangre y constituye la neoplasia maligna más común en niños, constituyendo alrededor de las tres cuartas partes de todas las leucemias de nuevo diagnóstico. ⁴

3. Epidemiología y etiología:

La incidencia de LLA en la infancia en los Estados Unidos es aproximadamente 4 por cada 100.000 niños antes de los 15 años. La LLA es la neoplasia de mayor frecuencia significando un poco más del 30% de todos los cánceres diagnosticados presentándose aproximadamente 60 casos nuevos por año. ²

La incidencia máxima ocurre entre los tres a cuatro años de edad y un alza menos notoria entre 9 a 13 años. La incidencia por edad es de aparición variable de un país a otro. La LLA es más común en niños de raza blanca y la incidencia es mayor en niños que niñas y más alta en los países industrializados. ⁴

Los niños con Trisomía 21 (Síndrome de Down) están más expuestos a padecer Leucemia Linfoblástica Infantil y aquellos niños pequeños expuestos a radiaciones de alta energía aumentan el riesgo de aparición de una Leucemia Linfoblástica Aguda de las células T. ⁵

La leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) corresponde al 75% de todos los casos de Leucemia en la infancia.

Hasta hace poco tiempo el pronóstico era uniformemente fatal pero, en la actualidad, aproximadamente el 70% de los niños con esta enfermedad logran curarse con los planes terapéuticos contemporáneos. ²

4. Origen, fisiopatogenia.

El cáncer más frecuente de los niños es la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B. Este proceso puede manifestarse también como un linfoma en los adultos o en los niños, sin embargo esta forma de presentación es rara.

La etiología es desconocida pero podría ser el resultado de un proceso de múltiples pasos el cual conduce a la transformación maligna de las células linfoides; dicha transformación toma lugar en diferentes estadios de las vías de maduración celular.

La mayoría de las Leucemias Linfoblásticas Agudas son del tipo inmaduro y dentro de este grupo las que contienen el Antígeno Leucémico Común (CALLA). Las Leucemias con características celulares más maduras, raramente T ó B, tienen menor frecuencia con un porcentaje aproximadamente del 20%.

La causa de la mayor parte de los tipos de cáncer se desconoce. Sin embargo, de manera reciente, se han relacionado mutaciones en la secuencia del DNA que conducen a la expresión anormal o no regulada de protooncogenes o la delección de genes supresores de tumores, o ambos procesos, con la proliferación celular anormal.

Los oncogenes codifican para receptores de factores de crecimiento celular, factores de crecimiento o elementos de la maquinaria proliferativa de la célula cancerosa. Los genes supresores de tumores rigen las proteínas reguladoras que normalmente suprimen a la proliferación celular.

Las mutaciones en el gen P53, resultan en la pérdida de la capacidad del producto del gen para unirse al DNA removiendo así su efecto supresor. Se ha descrito otro control contra la proliferación celular anormal que también contribuye al envejecimiento celular. Conforme se divide y envejece la célula, existe un acortamiento progresivo en los extremos de los cromosomas o telómeros. Se ha encontrado que

el estadio y la gravedad del neuroblastoma, cáncer de mama y otros tipos de cáncer, tienen una correlación con los niveles de actividad de la telomerasa enzima encargada de la morfología normal del código genético , indicando una función pronóstica de la actividad enzimática.

El cáncer resulta de éstas y otras mutaciones, las cuales pueden deberse a exposición ambiental, susceptibilidad genética, agentes infecciosos y otros factores. Los carcinógenos ambientales incluyen a los químicos tales como benceno y asbestos, virus oncógenos tales como el virus del papiloma humano y el virus Epstein-Barr, y agentes físicos como la radiación ionizante y la luz ultravioleta.

Gran parte de los tumores muestran anomalías cromosómicas tales como deleciones, inversiones, translocaciones o duplicaciones. Aunque, por lo general no resultan específicas, ciertas alteraciones genéticas se encuentran estrechamente relacionadas con cánceres específicos.

Las células malignas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica de precursores de las células B se forman casi siempre a partir de las células Pre-B. Por lo común, los pacientes presentan signos de insuficiencia de la médula ósea, como palidez, cansancio, hemorragias, fiebre e infecciones relacionadas con las citopenias hemoperiféricas.

Los recuentos sanguíneos muestran constante anemia y trombocitopenia pero también puede haber leucopenia, cifras normales de Leucocitos o leucocitosis, dependiendo ante todo del número de células malignas circulantes. Los pacientes que presentan leucemia suelen tener localizaciones extraganglionares del proceso que pueden manifestarse por adenopatías, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, afección del sistema nervioso central (SNC), aumento del tamaño de los testículos e infiltración cutánea. 6

5. Diagnóstico.

El diagnóstico suele establecerse por biopsia medular al apreciarse una infiltración de linfoblastos malignos, y se confirma al demostrar el inmunofenotipo de células Pre-B y muchas veces también alteraciones citogenéticas características. Los pacientes con LLA de precursores de las células B tienen mal pronóstico cuando el recuento leucocitario es muy alto, cuando hay síntomas de afectación del SNC o cuando se encuentran alteraciones citogenéticas desfavorables. 7

6. Cuadro Clínico:

El inicio de la LLA es muchas veces insidioso, caracterizado por síntomas inespecíficos como palidez, astenia, adinamia, febrículas, que se prolongan por un período variable de días a meses (promedio de 2 a 3 semanas). La pérdida de peso es rara.

Las manifestaciones clínicas están determinadas por la afectación a la médula ósea, expresándose como:

- a) Síndrome Anémico con palidez, adinamia, cansancio.
- b) Síndrome Hemorrágico con petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia, y menos frecuente, sangrado de tubo digestivo.
- c) Síndrome Infeccioso con fiebre, infecciones y afectación al estado general.
- d) El síndrome Infiltrativo con hepato-esplenomegalia, adenomegalias, y menos frecuente, infiltración a testículos, SNC (menos del 5%) y riñones. Los dolores osteo-articulares frecuentes reflejan el compromiso de huesos y pueden causar dificultad para deambular.
- e) La infiltración al SNC es caracterizado por signos de hipertensión intracraneal muchas veces pasajero (cefaleas, náuseas, vómitos, disturbios visuales, somnolencia, o irritabilidad) y/o afectación de los pares craneales.

El aumento de los glóbulos blancos ($>10,000 /\text{mm}^3$) esta presente en más del 50% de los casos y se asocia a granulocitopenia ($< 500 \text{ cel}/\text{mm}^3$), anemia normocítica normocrómica con hemoglobina inferior a 10 gr/dl y reticulocitos bajos o ausentes en casi todos los pacientes. La plaquetopenia ($< 50,000 \text{ mm}^3$) casi nunca es un fenómeno aislado y está presente en el 50% de los casos.

DEBE TENERSE EN CONSIDERACIÓN QUE HASTA UN 10% DE CASOS PUEDEN PRESENTARSE CON GLÓBULOS BLANCOS DENTRO DE LÍMITES NORMALES.

6.1 Estudios Complementarios:

La biometría hemática es el examen que más ayuda a reforzar la sospecha diagnóstica y el examen de aspirado de médula ósea confirma el diagnóstico.

- 1) Biometría Hemática Completa se realiza al ingreso y:
 - a) Tres veces por semana durante la hospitalización.
 - b) Cada vez que acuda a la consulta externa. 7

7. Indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico

1. Edad al momento del diagnóstico

La edad al momento del diagnóstico es de gran importancia pronóstica y refleja las diferentes características biológicas subyacentes de la LLA en los diferentes grupos de edades.

Los niños menores de un año con LLA, corren un riesgo particularmente alto de no responder al tratamiento, resultando mayor entre niños menores de tres meses y aquellos con respuesta precaria y temprana a la prednisona.

La LLA entre niños menores de un año se caracteriza por un elevado recuento leucocitario, mayor afectación al SNC, carencia de la expresión

CD10 (antígeno CALLA) con lo cual se espera una respuesta precaria al tratamiento inicial.

Los niños de 1-9 años de edad presentan una mejor supervivencia comparada a los niños mayores o adolescente, una vez superada la terapia de inducción.

2. Recuento de GB al momento del diagnóstico

Un recuento alto de GB al momento del diagnóstico representa un aumento en el riesgo de que el tratamiento fracase en pacientes con LLA de precursor B. Generalmente se usa un recuento de GB de 50,000 mm³ como umbral operacional entre un mejor o peor pronóstico. Un recuento de GB elevado esta relacionado a otros factores pronósticos de alto riesgo, entre los que se encuentran desplazamientos cromosómicos desfavorables tales como t (4; 11) y t (9; 22)

3. Estado del SNC al momento del diagnóstico

Los niños con LLA que presentan enfermedad del SNC al momento del diagnóstico, tienen un mayor riesgo de fracaso ante el tratamiento en comparación con los pacientes que no llenan el criterio de enfermedad del SNC al momento del diagnóstico.

Los pacientes con número reducido de células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo al momento del diagnóstico, por debajo del número necesario para un diagnóstico de enfermedad del SNC podrían estar en mayor riesgo de una recaída del SNC, a pesar de que esta observación podría no ser pertinente en todos los regímenes de tratamiento.

Una punción lumbar traumática con blastos al momento del diagnóstico, parece estar relacionado con un aumento en el riesgo de recaída del SNC e indica en general un resultado más precario.

4. **Género**

El pronóstico en las niñas con LLA es ligeramente mejor que en los niños. Una de las razones se explica por los episodios de recaídas testiculares entre estos últimos, también parecen tener un riesgo mayor de recaída de médula ósea y SNC debido a factores que aún no se comprenden en su totalidad.

5. **Raza**

Las tasas de supervivencia entre niños negros e hispanos con LLA han sido un poco más bajas que entre niños blancos, a pesar de que esta diferencia podría depender de la terapia. Se desconocen las razones por la que los niños blancos o asiáticos tienen un resultado más positivo que los niños negros e hispanos, pero no pueden ser explicadas en base a factores pronósticos conocidos.⁴

8. Factores pronóstico

Muy importantes son los factores pronósticos, es decir la relación entre las características clínicas y biológicas que se ha demostrado capaces de predecir particularmente o en general y de manera significativa, la evolución clínica de un determinado grupo de pacientes. A continuación se describe algunos de los más importantes factores pronóstico:

1. Recuento leucocitario, considerado el más importante. Por arriba de 50,000 leucocitos se considera de mal pronóstico.
2. Edad al diagnóstico. En menores de 1 año y por arriba de 10 años se considera de alto riesgo.
3. Sexo. El femenino se considera de mejor pronóstico.
4. Inmunofenotipo. El CALLA positivo es de mejor pronóstico.

5. Masa Leucémica. La masa leucémica extramedular (Linfadenomegalia y/o hepatoesplenomegalia) tiene peor pronóstico.
6. Alteraciones Cromosómicas. Algunas traslocaciones tienen un reconocido pronóstico desfavorable: entre estos recordamos la t (9.22), la t (4,11), la t (1; 19).
7. DNA Index: Análogamente a la hiperdiploidia un alto índice de DNA (> 1.16) tiene un significado pronóstico positivo. La Hipodiploidia y la Pseudohiploidia parecen en cambio indicar una evolución clínica menos favorable.
8. Respuesta a la monoterapia esteroidea. Si la respuesta es buena el pronóstico es favorable. ⁴

9. Tratamiento.

El tratamiento de los pacientes con Leucemia Linfoblástica de precursores de las células B comprende la inducción de una remisión utilizando una pauta de quimioterapia combinada, una fase de consolidación que consiste en la administración sistémica general de fármacos en dosis altas y de un tratamiento para erradicar la afección del SNC y al final, un período de tratamiento continuo para evitar la recidivas y conseguir la curación definitiva. En los niños, el porcentaje total de curaciones es de 85%.

El tratamiento de los niños con LLA se divide en etapas:

- Inducción a la remisión.
- Consolidación o intensificación.
- Terapia de mantenimiento (continuación).

Generalmente se provee terapia santuario al SNC en cada etapa (la cual persigue conseguir las concentraciones óptimas del antineoplásico exclusivamente en el SNC incluyendo bulbo raquídeo). En todos los pacientes se lleva a cabo una fase de intensificación de la terapia después de una inducción a la remisión. La intensidad, tanto de la terapia de inducción como post inducción se determina mediante

factores de pronósticos clínicos y biológicos que se utilizan para las asignaciones de tratamiento basadas en el riesgo y algún tipo de evaluación sobre la respuesta temprana (en el séptimo o decimocuarto día, porcentaje de blastos en la médula, día siete recuento de blastos de la sangre periférica, determinación de la carga de inducción de enfermedad residual mínima según la medida de la reacción en cadena de la polimerasa [PCR], citometría de flujo o ambas). La duración media de la terapia de mantenimiento en los niños con LLA, varía entre dos y tres años.

9.1 Aspectos generales de las opciones de tratamiento

Las asignaciones de tratamiento en base al riesgo es una importante estrategia terapéutica que se utiliza en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Este enfoque permite que los niños quienes históricamente han obtenido muy buenos resultados sean tratados con una terapia modesta, y liberarlos de esa manera de terapias intensivas y tóxicas, a la vez que permite a los niños que históricamente han tenido menos probabilidades de supervivencia a largo plazo, recibir terapias más intensivas que puedan aumentar sus probabilidades de curación.

Un número de cualidades clínicas y de laboratorio han mostrado tener valor pronóstico. Un subconjunto de los factores de pronósticos conocidos (por ejemplo, edad, recuento de glóbulos blancos (GB) al momento del diagnóstico, presencia de anormalidades citogenéticas específicas) se usan en la estratificación inicial de los niños con LLA en grupos de tratamiento que constan con varios grados de riesgo de fracasar ante el tratamiento. Las tasas de supervivencia (EFS, por sus siglas en inglés) entre niños que tienen "riesgo favorable" el criterio edad y GB excede el 80%, mientras que los niños con criterio de "alto riesgo" las tasas de EFS son de aproximadamente de 70%.

La aplicación de factores biológicos como (por ejemplo, desplazamientos cromosómicos específicos e hipodiploide) puede identificar grupos de

pacientes con una tasa de supervivencia de resultados esperados que varía de menos del 40% a más del 85%.

Muchos de los avances terapéuticos que han dado como resultado un aumento en la tasa de supervivencia de niños con LLA, han sido la planificación de un tratamiento con énfasis en el trabajo multidisciplinario. El mejor lugar para llevar a cabo este tratamiento es en un centro médico con especialidad en cáncer pediátrico.

Tanto los niños adolescentes y niños menores (<12 meses) tienen resultados menos favorables que los niños de 1-9 años al momento del diagnóstico, por tanto en estos pacientes se emplea tratamientos más intensos.

En la actualidad, las terapéuticas dirigidas a corregir este estado inmunodeficiente y a estimular la respuesta inmunitaria del huésped contra las células tumorales están en desarrollo y bajo prueba en la clínica.

Es difícil vincular las exposiciones a carcinógenos con el desarrollo de cáncer, debido a que la latencia es prolongada y la naturaleza de la exposición no se ha documentado suficiente.

Una causa adicional al desarrollo del estado de inmunodeficiencia es la quimioterapia o radioterapia de algún cáncer anterior. Los regímenes de radiación y quimioterapia más agresivos –y en especial aquellos que combinan las dos modalidades de tratamiento- se relacionan con mayores porcentajes de leucemia secundaria y tumores sólidos. 4

9.2 Antineoplásicos incluidos en el protocolo de tratamiento para Leucemia Linfooblástica Aguda. MINSA – Nicaragua.

➤ **METHOTREXATE: Antineoplásico.**

- **Indicación:**

Profilaxis y tratamiento de la meningitis leucémica, sólo o combinado con radiación. Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mielocítica Aguda, Coriocarcinoma y Osteosarcoma. Tratamiento del Carcinoma de diversos tejidos. Artritis reumatoide grave refractario.

- **Reacciones Adversas:**

Frecuentes:

Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea, ulceraciones y sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, estomatitis, gingivitis, faringitis.

Hematológicas: Depresión de médula ósea con anemia, leucopenia y trombocitopenia.

Otras: Con dosis elevadas se presentan neuropatía, insuficiencia renal, vasculitis cutánea, aumento de ácido úrico.

Poco frecuentes:

Gastrointestinales: Con tratamiento prolongado: Hepatotoxicidad.

Respiratorio: Neumonitis y fibrosis pulmonar.

Dermatológicas: Acné, piel pálida, erupción cutánea.

Otras: Con administración intratecal o con dosis altas ocurren manifestaciones graves de neurotoxicidad.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Meningitis leucémica, intratecal: 6mg (menor de 1 año) a 12mg (3 años y mayores) por m² de superficie corporal cada 2 – 5 días.

➤ **L – ASPARAGINASA: Antineoplásico.**

- **Indicación:**

Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda, en combinación con otros quimioterapéuticos.

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Dermatológicas: Reacciones alérgicas leves (prurito, erupción cutánea).

Osteoarticular: Inflamación articular.

Graves o mortales: reacción anafiláctica, pancreatitis, hepatotoxicidad, disminución del fibrinógeno y otros factores de coagulación.

Poco frecuentes:

Hiperglucemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, estomatitis e insuficiencia renal.

Sistema nervioso: Confusión, depresión nerviosa, somnolencia.

Raras:

Hematológicas: Leucopenia y trombosis.

Sistema nervioso: Hemorragia intracraneal.

Otras: Infecciones agregadas.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Venoclisis: Como agente único, 200 UI / Kg. de peso por día durante 28 días. Intramuscular: como parte del régimen terapéutico, 6000 UI / m² de superficie corporal los días 4, 7, 13, 16, 19, 22, 25 y 28 del período de tratamiento en combinación con Vincristina y Prednisona. En ambos casos, la dosis deberá ajustarse a la edad y condición del paciente.

➤ **DEXAMETASONA: Corticosteroide.**

- **Indicación:**

Por vía sistémica: Tratamiento auxiliar a corto plazo de episodios agudos y exacerbaciones de enfermedades reumáticas. Tratamiento

auxiliar en enfermedades del colágeno. Control de manifestaciones alérgicas grave que no responden al tratamiento convencional. Terapéutica auxiliar de padecimientos dermatológicos y hematológicos (leucemias y linfomas en adultos, leucemias agudas en niños).

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Sistema nervioso: Sensación de bienestar, aumento de apetito, nerviosismo, intranquilidad, dificultad para dormir.

Dermatológicas: Acné.

Osteoarticular: Dolor muscular.

Gastrointestinales: Úlcera péptica, indigestión, gastritis.

Otras: Cansancio, cara de luna llena.

Poco frecuentes:

Visión borrosa, polaquiuria, sed.

Raras:

Erupción cutánea u otras manifestaciones de hipersensibilidad, alteraciones psíquicas.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Intramuscular: La dosis estará determinada más por la condición, gravedad y respuesta del paciente que por la edad o peso corporal. En general, 27.76 – 166.65 mcg / Kg. de peso corporal cada 12 – 24 horas.

➤ **PREDNISONA: Corticosteroide.**

- **Indicación:**

Indicada en el tratamiento de varias enfermedades. En adultos, en especial en la exacerbación aguda de la esclerosis múltiple y en

casos de síndrome suprarrenal. En niños, si hay carditis reumática, leucemia, tumores y tuberculosis.

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Gastrointestinales: Apetito exagerado con aumento de peso, úlcera péptica.

Sistema nervioso: Insomnio, nerviosismo, intranquilidad.

Osteomuscular: Osteoporosis.

Otras: Distribución anormal de grasas, miopatías, hipopotasemia, edema, facies lunar y supresión de crecimiento en niños.

Poco frecuentes:

Visión borrosa (cataratas), manifestaciones de diabetes mellitus.

Raras:

Erupción cutánea, alteraciones psiquiátricas, pancreatitis, glaucoma, cefalea e hirsutismo.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Oral, inicial, 0.14 – 2 mg / Kg. de peso al día en dosis única o fraccionada. Carditis reumática, leucemia y tumores 0.5 mg / kg. 4 veces al día durante 2 – 3 semanas, luego 375 mcg / kg. 4 veces al día. La dosis pediátrica se regula por la gravedad y respuesta del paciente que por la edad y el peso corporal.

➤ **6 – MERCAPTOPURINA: Antineoplásico.**

- **Indicación:**

Tratamiento de las leucemias agudas: linfocíticas, mielocíticas, mielomonocíticas. Tratamiento de la leucemia mielocítica crónica.

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Hematológicas: Depresión de médula ósea, manifestada por leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Gastrointestinales: Ictericia por hepatotoxicidad o estásis biliar.

Otras: Manifestaciones de infección.

Poco frecuentes:

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea.

Dermatológicas: Prurito, erupción cutánea, hiperpigmentación de la piel.

Otras: Hiperuricemia, neuropatía ácido úrica.

Raras:

Estomatitis, ulceración gastrointestinal.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Oral, inducción para mayor de 5 años: 1.5 mg / kg. / día en dosis única o dividida. Esta dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta y tolerancia. Mantenimiento: 1.5 – 2.5 mg / kg. / día.

➤ **CICLOFOSFAMIDA: Antineoplásico.**

- **Indicación:**

Tratamiento de las leucemias agudas: linfocítica, mielocítica, monolítica. Leucemias crónicas: mielocíticas, linfocíticas. Mieloma múltiple, carcinomas: ovárico, mamario. Neuroblastoma, osteosarcoma. Tumor de células germinales del ovario.

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, anorexia.

Dermatológicas: Caída del cabello (reversible), hiperpigmentación de piel y uñas.

Hematológicas: Leucopenia, cistitis hemorrágica y cardiotoxicidad.

Endocrino: Supresión de función gonadal (amenorrea reversible).

Otras: Infecciones.

Poco frecuentes:

Gastrointestinales: Dolor estomacal, diarrea.

Sistema nervioso: Sudación, cefalea.

Dermatológicas: Prurito, erupción cutánea.

Hematológicas: Anemia, trombocitopenia.

Raras:

Reacción anafiláctica, colitis hemorrágica, estomatitis, hepatitis.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Oral, inducción, 2 – 8 mg / kg. de peso al día en dosis dividida por 6 ó más días, o bien, 60 – 250 mg / m² de superficie corporal al día. Mantenimiento: 2-5 mg / kg. de peso o 50-150 mg / m² de superficie corporal 2 veces a la semana.

Intravenosa, inducción: 2-8 mg / kg. de peso o bien 60 - 250 mg / m² de superficie corporal al día por 6 ó más días. Mantenimiento: 10 – 15 mg / kg. de peso cada 7 – 10 días, o bien, 30 mg / kg. de peso a intervalos de 3 – 4 semanas.

➤ **VINCRIPTINA: Antineoplásico.**

- **Indicación:**

Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, de las leucemias crónicas, linfocítica y mielocítica. También indicada en el tratamiento de carcinoma mamaros, uterino, colorrectal y embrionario de los ovarios.

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Neurotoxicidad: que se manifiesta por visión borrosa o doble, dificultad para caminar, adormecimiento de los dedos, caída de los párpados, cefalea, debilidad, hiperuricemia y neuropatía por ácido úrico, dolor estomacal, aumento y disminución de orina, dificultad para orinar, hipotensión, caída del cabello.

Poco frecuentes:

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia.

Sistema nervioso: Agitación, confusión, alucinaciones.

Otras: Pérdida de peso.

Raras:

Leucopenia, trombocitopenia, estomatitis.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Intravenosa: 1.5 – 2 mg / m² de superficie corporal como dosis única una vez a la semana. En los niños con peso inferior a 10 Kg., iniciar con una dosis menor.

➤ **ADRIAMICINA (DOXORRUBICINA): Antineoplásico.**

- **Indicación:**

Se usa en combinación con otros antineoplásicos en leucemia linfocítica aguda (excepto leucemia linfoblástica aguda de bajo riesgo en niños), leucemia mieloide aguda, enfermedad de Hodgkin, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos en adultos, cáncer de mama metastático, cáncer de pulmón, neuroblastoma.

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Dermatológicas: Con dosis de 550 mg / m²: alergias dermatológicas, alopecia completa, hiperpigmentación de uñas y pliegues cutáneos, onicolisis.

Cardíacas: Insuficiencia ventricular.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, úlcera bucal.

Poco frecuentes:

Orina oscura, hiperuricemia, conjuntivitis, lagrimeo.

Raras: Anorexia y diarrea.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Como agente único, 75 – 90 mg / m², o bien, 30 mg / m² / día durante 3 días repetidos cada 4 semanas. En combinación con otros antineoplásicos, 50 – 75 mg / m².

Las normas para su correcta administración: Infusión intravenosa durante 3 – 5 minutos. Si hay riesgo de cardiotoxicidad se aconseja la infusión intravenosa durante 24 horas.

➤ **DAUNORRUBICINA (DAUNOMICINA): Antineoplásico.**

- **Indicación:**

Tratamiento en leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia monolítica aguda, eritroleucemia, neuroblastoma, linfomas no-hodgkin, sarcoma de Swing, tumor de Wilms.

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, estomatitis.

Hematológicas: Leucopenia.

Dermatológicas: Caída de cabello.

Otras: Color rojizo en la orina.

Poco frecuentes:

Hematológicas: Trombocitopenia.

Gastrointestinales: Diarrea, ulceración gastrointestinal.

Dermatológicas: Enrojecimiento u oscurecimiento de la piel.

Cardíacas: Cardiotoxicidad.

Endocrino: Hiperuricemia, nefropatía ácidoúrica.

Raras: Reacción alérgica de la piel, cardiotoxicidad en forma de pericarditis – miocarditis.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Intravenosa, mayores de 2 años, 25 mg / m² de superficie corporal una vez a la semana, de ordinario combinada con vincristina y prednisona. La dosis acumulada no debe exceder e 300 mg / m² de superficie corporal en un período de 2 años.

➤ **6 – TIOGUANINA : Antineoplásico.**

- **Indicación:**

En leucemias: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda y leucemia mieloide crónica granulocítica.

- **Reacciones adversas:**

Frecuentes:

Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.

Dermatológicas: Prurito, erupción cutánea.

Endocrino: Hiperuricemia, nefropatía por ácido úrico.

Poco frecuentes:

Hematológicas: Depresión de la médula ósea.

Gastrointestinales: Hepatotoxicidad.

Otras: infección.

Raras:**Gastrointestinales:** Estomatitis, ulceración gastrointestinal.

- **Vía de administración y dosis:**

Niños: Se han utilizado dosis similares a las del adulto (inducción, 2 mg / kg. / día ó 75 – 100 mg / m² / día), con las correcciones apropiadas según la superficie corporal, aunque en ciertos tratamientos se han utilizado dosis inferiores entre 60 – 75 mg / m².

9

ARABINÓSIDO C (CITARABINA):

-Indicación:

Leucemias (tumor de los órganos formadores de las células sanguíneas).
Linfomas (tumor de las células del tejido linfoide como los ganglios linfáticos, bazo, médula ósea o amígdalas) no Hodgkin en niños.

-Reacciones adversas:

Frecuentes:

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, úlceras en la boca, alteraciones en el hígado.

Dermatológicas: erupciones en la piel.

Hematológicas: anemia y otras alteraciones sanguíneas, tromboflebitis (inflamación de la vena con formación de trombos).

Otras: afecciones respiratorias, dolor en el pecho, fiebre, y retención urinaria.

-Vía de administración y dosis:

Este producto puede administrarse por infusión I.V., inyección subcutánea o intratecal y se utiliza a bajas y altas dosis con diferentes esquemas terapéuticos que también pueden incluir otras drogas antineoplásicas. La dosis usual para adultos y adolescentes en leucemia mielocítica aguda-eritroleucemia, como inducción administrar vía I.V. 100 a 200 mg/m² de superficie corporal o bien 3 mg/kg de peso corporal, por día (como infusión

continua durante 24 horas o en dosis divididas mediante inyección rápida) durante 5 a 10 días; el tratamiento debe repetirse cada 2 semanas. *Mantenimiento*: 100 mg/m² subcutáneos 2 veces al día durante 5 días en cada mes. La terapia con altas dosis de citarabina ha sido usada en pacientes con leucemias agudas o linfomas refractarios. Un régimen comúnmente usado es 2 a 3 mg/m² de superficie corporal mediante inyección I.V. (durante 1 a 3 horas) cada 12 horas; el tratamiento se efectuará por 2 a 6 días. La terapia con altas dosis de citarabina deberá ser usada con extrema precaución. *Leucemia meníngea*: Vía intratecal: 5 a 75 mg/m² de superficie corporal a intervalos que van de 1 vez al día durante 4 días hasta 1 inyección cada 4 días. La dosificación usada más frecuentemente es de 30 mg/m² de superficie corporal 1 vez cada 4 días, hasta que los hallazgos de LCR sean normales y agregando una dosis adicional. Para la administración por esta vía el diluyente no debe contener preservantes (alcohol bencílico). Dosis pediátricas usuales (ver dosis usual para adultos y adolescentes). La seguridad del uso en niños no ha sido establecida; evaluar riesgos y beneficios. Se prefiere un esquema de dosis bajas de 10 mg/m² por vía subcutánea, 2 veces al día por períodos de 10, 14 a 21 días.

10 Prevención del cáncer.

10.1 Modificaciones del estilo de vida.

Estudios de población sugieren que el estilo de vida –incluso el uso de tabaco, dieta y consumo de alcohol- tiene que ver en la mayoría de las muertes por cáncer evitables en EUA. Otros factores, incluyendo obesidad, fertilidad y duración de la lactancia, también se han relacionado con riesgo de cáncer.

La dieta es un área importante de intervención para prevención primaria del cáncer sugiriendo que las ingestiones altas de grasa y ácidos grasos específicos aumentan el riesgo de cáncer de mama, colon, próstata y pulmón.

Desde hace mucho tiempo se ha considerado que una ingestión alta de fibra dietética reduce el riesgo de cáncer y adenomas colorrectales.

11. Quimioprevención.

La quimioprevención se enfoca en la prevención del cáncer, administrando compuestos químicos que interfieren con el proceso carcinógeno de múltiples etapas. La mejor comprensión de los mecanismos bioquímicos y moleculares de la carcinogénesis ha hecho posible la identificación de agentes quimiopreventivos potenciales.

Se han identificado cuatro grupos de riesgo para intervención:

- 1) pacientes con cáncer previo (para prevenir neoplasias secundarias)
- 2) pacientes con lesiones paraneoplásicas
- 3) pacientes con alto riesgo de neoplasia (antecedentes familiares, estilo de vida, ocupación)
- 4) la población en general.

Los químicos utilizados en la quimioprevención deben ser atóxicos y bien tolerados por individuos que de otro modo son asintomático. 5

12. Evolución Clínica:

El éxito en el tratamiento de la LLA requiere el control de la enfermedad sistémica (de la médula, el hígado y el bazo, los ganglios linfáticos, etc.) así como el tratamiento (o prevención) de la enfermedad extramedular, particularmente en el sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, todos los niños con LLA deberán recibir quimioterapia de combinación sistémica y profilaxis del SNC. En la actualidad la mayoría de los grupos tratan a los pacientes con leucemia establecida en el SNC en el momento del diagnóstico con terapia intratecal (IT) e irradiación craneal subsiguiente.

Los regímenes actuales para niños menores de un año de edad con LLA, emplean enfoques de tratamientos intensificados y podrían ofrecer control de la enfermedad, comparados con los enfoques menos intensivos utilizados previamente, pero se desconocen los resultados a largo plazo así como su toxicidad.

Ciertos niños con LLA mayores de un año, tienen menos del 50% de probabilidades de remisión a largo plazo con la terapia actual. En estos pacientes se pueden tomar en cuenta la realización de un trasplante de médula ósea alogénica de un hermano con el mismo antígeno de histocompatibilidad a la primera remisión. Sin embargo, los trasplantes entre donantes hermanos con el mismo antígeno de histocompatibilidad, no han demostrado ser beneficiosos en pacientes que han sido catalogados como de alto riesgo solamente por su recuento de GB, género y edad.

Ya que la mielosupresión y la inmunosupresión generalizada es una consecuencia prevista tanto de la leucemia como de su tratamiento con quimioterapia, es imperativo que los pacientes sean vigilados cuidadosamente durante el tratamiento.

13. Motivos de Ingreso:

Se consideran motivos de ingreso los pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones:

- a) Todo paciente con sospecha clínica de LLA.
- b) Paciente al momento del diagnóstico para estabilizar condiciones e iniciar tratamiento específico de la patología, así como para vigilar complicaciones y/o efectos colaterales ligados a la terapia.
- c) Pacientes que presentan complicaciones infecciosas.
- d) Paciente que ingresa para la administración de quimioterapia que amerita manejo intrahospitalario. (Ej: methotrexate a dosis alta o intermedia)

- e) Todo paciente con fiebre y neutropenia debe ser considerado con criterio de hospitalización absoluta e iniciar antibióticos de amplio espectro.
- f) Todo paciente con manifestaciones de sangrado.
- g) Todo paciente referido por una unidad de salud o por un pediatra con diagnóstico presuntivo de LLA y los pacientes referidos por uno de los médicos de base de hemato-oncología debe ingresar directamente al departamento de hemato-oncología. 7

3.1 Leucemia linfoblástica aguda infantil no tratada

Quimioterapia de inducción

El régimen de inducción trifármaco (vincristina, prednisona/ dexametasona y L-asparaginasa) además de terapia intratecal (IT, por sus siglas en inglés) ha dado resultados en las tasas de remisión completa de más del 95%.

En pacientes considerados de alto riesgo, un régimen de inducción más intenso (con cuatro o cinco agentes) da un mejor resultado de supervivencia libre de eventos; y los pacientes de "alto riesgo" generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina (por ejemplo, daunomicina) además de la vincristina, dexametasona y L-asparaginasa.

Para los pacientes que tienen un bajo riesgo o un riesgo promedio de no responder a la terapia, una terapia de inducción de cuatro fármacos no parece ser necesario para obtener unos resultados favorables, siempre y cuando se administre una terapia intensificada posremisión adecuada.

Debido a las probabilidades de que ocurra un aumento en los efectos secundarios, con la terapia de inducción de cuatro fármacos, la mayoría de los centros tratan a sus pacientes de riesgo promedio o de bajo riesgo con un glucocorticoide (por ejemplo, prednisona, dexametasona), vincristina y L-asparaginasa y reservan el uso de los regímenes de inducción que usan cuatro o más agentes para paciente de mayor riesgo.

Algunos terapeutas prefieren el uso de dexametasona sobre la prednisona en pacientes con riesgo estándar. La dexametasona debe emplearse con cuidado en aquellos pacientes que reciben terapia de inducción intensiva (de más de tres fármacos) ya que su uso podría aumentar la frecuencia y severidad de infecciones u otras complicaciones. Además, dexametasona parece tener un efecto supresor mayor en el crecimiento lineal a corto plazo.

Terapia del sistema nervioso central (SNC)

La meta actual del diseño de la terapia contra LLA es lograr una terapia eficaz del SNC reduciendo la neurotoxicidad al mínimo.

Los medicamentos que se administran de forma sistémica como la dexametasona, L-asparaginasa, methotrexate de alta dosis, y el Arabinósido-C de alta dosis pueden proveer cierto grado de protección al SNC.

Los efectos secundarios de la terapia dirigida al SNC para el LLA infantil, se puede dividir en dos grupos amplios. Toxicidad aguda o subaguda la cual incluye convulsiones, derrames, síndrome de somnolencia y parálisis ascendente. La toxicidad crónica incluye la leucoencefalopatía y una variedad de trastornos conductuales, neuropsicológicos y neuroendocrinos.

Los intentos para reducir una secuela adversa han utilizado enfoques hiperfraccionados, pero con pruebas de cualquier disminución en los efectos tardíos cognitivos y un posible riesgo de un aumento en la recaída del SNC. Los niños más jóvenes (por ejemplo, menores de cuatro años) corren un mayor riesgo de disminución neurocognitiva y otras secuelas después de someterse a radiación craneal. Parece ser que las niñas corren un riesgo mayor que los niños de presentar una secuela de trastornos neuropsicológicos y neuroendocrinos inducidos por la radiación. En general, no se recomienda la administración de altas dosis de methotrexate después de la radiación craneal.

El efecto secundario más frecuente relacionado con la quimioterapia intratecal sola, suele ser las convulsiones. Aproximadamente del 5% al 10%

de los pacientes con LLA presentarán al menos una convulsión durante la terapia.

A los pacientes con LLA que desarrollan convulsiones en el transcurso del tratamiento y que reciben tratamiento anticonvulsivo, no se les recomienda el uso de fenobarbital o fenitoína como tratamiento anticonvulsivo, ya que estos fármacos podría aumentar la eliminación del sistema de algunos fármacos quimioterapéuticos y afectar de manera adversa el resultado del tratamiento.

El ácido valproíco o la gabapentina constituyen anticonvulsivos alternativos con menos capacidad de inducción enzimática.

13.2 Leucemia linfoblástica aguda infantil en remisión

Consolidación/intensificación

Una vez lograda una remisión, le sigue un período de tratamiento sistémico conjuntamente con terapia santuaria del sistema nervioso central (SNC). La intensificación podría constar con el uso de dosis intermedia o de alta dosis de methotrexate.

En los niños con enfermedad de riesgo promedio, se ha hecho un intento de limitar la exposición a fármacos, tales como la antraciclinas y agentes alquilantes, que están relacionados con un aumento en el riesgo de desarrollar efectos tóxicos tardíos. Por ejemplo, se han usado regímenes con un número limitado de cursos de dosis intermedias o de alta dosis de methotrexate en niños con leucemia linfoblástica aguda estándar (LLA) con buenos resultados.

Otro enfoque de tratamiento para reducir los efectos tardíos de la terapia, utiliza antraciclinas y agentes alquilantes, pero limita la dosis acumulativa a una cantidad no relacionada con una toxicidad substancial a largo plazo.

El uso de intensificación tardía mejora los resultados en niños con LLA de riesgo promedio, en comparación con la lograda sin la fase de

intensificación. En los pacientes de alto riesgo, se ha usado un sin número de enfoques de eficacia comparable. El tratamiento de pacientes de alto riesgo, generalmente incluye bloques de terapia intensificada, tales como las de bloques de intensificación tardía (reinducción/reconsolidación) usada por el antiguo Grupo de Cáncer Infantil (CCG) y por el grupo alemán Berlin-Frankfurt-Munster (BFM).

14. Mantenimiento

La espina dorsal de la terapia de mantenimiento en la mayoría de los protocolos incluye mercaptopurina diaria oral y methotrexate semanal de forma oral. Si el paciente no ha tenido radiación craneal, generalmente se le administra quimioterapia intratecal para la terapia santuaria del SNC, durante la terapia de mantenimiento. Es imperativo vigilar cuidadosamente a los niños que se encuentran bajo terapia de mantenimiento, tanto para la toxicidad relacionada con el medicamento, como para asegurarse que el paciente cumpla con las indicaciones estipuladas en los agentes quimioterapéuticos orales usados durante la terapia de mantenimiento.

Es importante que los médicos a cargo del tratamiento, reconozcan el hecho de que algunos pacientes podrían desarrollar toxicidad hematopoyética severa, cuando reciben dosis convencionales de mercaptopurina, debido a una deficiencia heredada (mutante homocigote) de S-tiopurina metiltransferasa, una enzima que inactiva la mercaptopurina. Estos pacientes solo pueden tolerar la mercaptopurina si se les administran dosis mucho menores que las administradas convencionalmente.

La quimioterapia de mantenimiento generalmente continúa hasta los dos o tres años de remisión completa continua. El extender la duración de la terapia de mantenimiento a cinco años, no mejora los resultados.

15. Opciones de tratamiento bajo evaluación clínica

Una de las estrategias terapéuticas más importantes, que se utiliza en niños con LLA, lo constituye el asignar el tratamiento, en base al riesgo, y los protocolos se diseñan para poblaciones específicas de pacientes con

diferentes grados de riesgo ante el fracaso del tratamiento. Las propiedades clínicas y de laboratorio utilizadas en la estratificación inicial de los niños con LLA, en grupos de tratamiento basados en el riesgo.

Niños con riesgo de recaída normal o bajo

1. El Grupo de Oncología Pediátrica (COG) está evaluando si el methotrexate en alta dosis, se puede administrar de forma más conveniente en infusión de cuatro horas, en vez de la infusión estándar de 24 horas.
2. Otro protocolo COG para pacientes de riesgo promedio, está comparando el methotrexate oral versus methotrexate intravenoso sin rescate de leucovorina, en dosis escaladas, después de una terapia de inducción a la remisión.

Niños con mayor riesgo de recaída

1. Durante la primera fase interina de mantenimiento, los pacientes reciben ya sea methotrexate intravenoso (IV) de forma escalada sin rescate de leucovorina conjuntamente con vincristina y L-asparaginasa (Capizzi metotrexato) o metotrexato de alta dosis con rescate de leucovorina como se administra en los protocolos BFM.
2. Quimioterapia intensificada con antimetabolitos y asparaginasa que incluye terapia de doble reinducción para determinar si este régimen puede aumentar la supervivencia general y si la irradiación craneal puede ser omitida en todos los pacientes.

Niños con riesgo elevado de recaídas.

El COG esta evaluando altas dosis de quimioterapia intermitente incluyendo las altas dosis de methotrexate, altas dosis de arabinosido, citosina e ifosfamida para pacientes con t (9; 22).

16. Tratamiento de post inducción para los subgrupos de leucemia linfoblástica aguda infantil

Leucemia linfoblástica aguda de células T

Históricamente, aquellos pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células T han tenido un pronóstico más precario que los niños con LLA de precursores B.

Todos los pacientes con LLA de células T están considerados de alto riesgo sin importar la edad y el recuento de glóbulos blancos.

17. Niños menores de un año con Leucemia Linfoblástica Aguda

Debido a sus distintivas características biológicas y su alto riesgo a sufrir de recaídas leucémicas, estos niños son sometidos a tratamiento bajo protocolos estrictamente diseñados para esta población de pacientes: La inducción intensiva y la quimioterapia de consolidación, incluyendo el methotrexate de alta dosis.

18. Niños con leucemia linfoblástica aguda positiva al cromosoma Filadelfia

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) de un pariente donante compatible, es el tratamiento de elección para pacientes con LLA positivo al cromosoma Filadelfia.

19. Leucemia linfoblástica aguda infantil recurrente

El pronóstico para un niño con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cuya enfermedad recurre depende del momento y el sitio en que ocurrió la recidiva. Si la recidiva ocurre ya sea durante la terapia de primera línea o poco después de cesar la terapia inicial de seis meses, el pronóstico de supervivencia a largo plazo en pacientes con recurrencia medular es precario, con menos de un 10% de probabilidad de supervivencia a largo plazo cuando se usa la quimioterapia sola. Sin embargo, si la recidiva ocurre más de un año después de la suspensión de la terapia inicial, el

pronóstico es mejor. En este caso entre el 30% y el 45% de los pacientes pueden lograr supervivencia a largo plazo libre de enfermedad con terapia agresiva de rescate.

Los niños con LLA de células T que tienen recaídas en cualquier momento, también tienen una tasa de supervivencia de menos de 20%. La selección de terapia para el niño cuya enfermedad recurre durante o poco después de la terapia depende de varios factores entre los cuales se encuentran el tratamiento previo, si la recidiva es medular o extramedular y las consideraciones individuales de cada paciente.

La mortalidad relacionada con el tratamiento permanece alta (>20%) y las tasas de enfermedad crónica clínicamente generalizada permanecen alta en algunos informes de trasplante con donantes compatibles que no son de la familia a consecuencia del injerto versus huésped. Con el éxito optimizado en el tratamiento de la LLA, la incidencia de recaídas extramedulares aisladas se ha reducido.

Actualmente la incidencia de recaídas aisladas del sistema nervioso central (SNC) es menor de 10% y la de recaídas testiculares es menos del 5%.

En el presente existen ensayos clínicos que investigan nuevos fármacos y combinaciones terapéuticas que deben ser tomadas en cuenta en los niños con LLA recurrente. Se están desarrollando terapias específicas para la LLA, como la terapia monoclonal basada en los anticuerpos y la utilización de medicamentos que inhiben las señales de los conductos transductuales que son necesarios para el crecimiento y desarrollo de las células leucémicas. 4

DISEÑO METODOLOGICO

La presente investigación según los estudios de utilización de medicamentos está clasificada como *Hábitos de Prescripción Médica*, el cual valora los tipos de prescripciones para una indicación en particular. Además, este estudio se caracteriza por ser descriptivo y de corte transversal.

Población estudio:

- **Universo:** Este estudio estuvo constituido por los expedientes clínicos correspondientes a los niños ingresados al hospital infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda en el período del 1 de Enero del 2005 al 30 de Junio del 2005.

- **Muestra:** Debido a las características de estudio (observacional descriptivo) el tamaño de la muestra no fue calculada de previo, sin embargo, se revisó y analizó al menos 80 casos a través de los expedientes antes mencionados según los criterios de inclusión y exclusión.

- **Criterios de inclusión:**
 - Pacientes con diagnósticos de Leucemia Linfoblástica Aguda confirmado.
 - Pacientes ingresados al hospital Manuel de Jesús Rivera por Leucemia Linfoblástica Aguda durante el período de estudio planteado.
 - Pacientes con criterios 1 y 2. Pacientes menores de 14 años.
 - Expedientes con datos completos respecto a la terapéutica planteada en el aspecto de estudio.

- **Criterios de exclusión:**
 - Diagnóstico no confirmado o en estudio de Leucemia Linfoblástica Aguda.
 - Expedientes con datos incompletos en relación a la terapia antineoplásica utilizada.

Área de estudio:

El presente estudio se realizó a nivel de atención secundaria específicamente en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” el cual sirve como centro de referencia nacional de todos los casos pediátricos que requieren atención especializada incluyendo el nivel terciario. En dicho centro a través de los servicios de Hematología y Oncología se atienden 200 casos mensuales de niños con enfermedades malignas o premalignas, por medio de médicos especialistas (pediatras, cirujanos pediatras y hemato-oncólogos).

Instrumento de recolección de información:

Para lograr alcanzar los objetivos de este estudio se elaboró una ficha especial para cada paciente el cual consta de:

- Datos generales del niño (Edad, Sexo).
- Datos de la terapia antineoplásica.
- Terapia complementaria.

Dicho instrumento fue llenado por los autores con datos obtenidos directamente de los expedientes clínicos de los casos involucrados en el estudio, durante la primera semana de marzo del 2006 con previa autorización de las autoridades del hospital.

Por lo antes mencionado la fuente de información se consideró secundaria (Expedientes clínicos, notas de evolución y notas de enfermería incluidas en el mismo).

Plan de análisis:

Los datos obtenidos fueron introducidos en una base de datos y analizados estadísticamente mediante el programa SPSS (Statistical Package for the social sciences), versión 10 para Windows XP. El texto fue procesado en Word 2000, además de Excel 2000 para Windows XP.

Los resultados fueron expresados mediante tablas de frecuencia simple y tablas con cruces de variables y gráficos. Las variables estudiadas fueron:

- Edad.
- Sexo.
- Número de Antineoplásicos.
- Antineoplásicos.
- Dosis.
- Vía de administración.
- Intervalo de dosis.
- Duración de tratamiento.
- Medicamentos complementarios.
- Grupo farmacológico

Se efectuaron los siguientes cruces de variables:

- A) Frecuencia y porcentaje por grupo de edad y sexo.
- B) Número y frecuencia de usos de Antineoplásicos utilizados.
- C) Frecuencia y porcentaje de protocolos utilizados según categorización de las normas para el abordaje de las enfermedades hemato-oncológicas pediátricas, Ministerio de Salud, Nicaragua 2006.
- D) Frecuencia y porcentaje de medicamentos complementarios más utilizados.
- E) Porcentaje de prescripciones (no Antineoplásicos) según grupos farmacológicos.
- F) Moda y mediana de dosis e intervalos de dosis más frecuentemente usados.
- G) Porcentaje y frecuencia de las vías de administración utilizadas.

Operacionalización de la variable.

Variable	Concepto	Valores
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de realización de la investigación	A) Menores de 4 Años. B) 4-7 años. C) 8-10 años. D) 10 a más años.
Sexo	Diferencia física y de conducta que distingue al ser humano	Masculino. Femenino.

	(hombre o mujer).	
Número de antineoplásicos	Cantidad de medicamentos según el protocolo para Leucemia utilizados.	Número de antineoplásicos utilizados.
Antineoplásicos	Fármaco útil y eficaz para el tratamiento de Leucemia.	Prednisona Dexametasona Vincristina Adriamicina (Doxorrubicina) Daunorrubicina(Daunomicina) Methotrexate L – asparginasa 6 – Mercaptopurina Ciclofosfamida 6 – Tioguanina Arabinócido C
Dosis	Cantidad de medicamento que se administra al enfermo refiriéndose exclusivamente a la cantidad de principio activo.	Miligramos, microgramos, etc.
Intervalo de dosis	Tiempo transcurrido entre una y otra administración del medicamento.	Cada 6 horas Cada 8 horas Cada 12 horas Cada 24 horas
Vía de administración	Diversos medios por los que el medicamento puede introducirse en el organismo.	Vía oral Vía cutánea Vía parenteral Vía tópica mucosa Vía sublingual Vía rectal Vía pulmonar
Duración de tratamiento	Tiempo total transcurrido de la terapia medicamentosa.	Días, meses.
Fármacos complementarios	Medicamentos utilizados conjuntamente a la terapia antineoplásica, no incluidos estos en el protocolo para Leucemia linfoblástica aguda.	Gentamicina Amikacina Ácido Polínico Alopurinol Nistatina Ceftriaxona Ketoconazol Dipirona Dicloxacilina
Grupo Farmacológico	Según bibliografía farmacológica, clasificación de acuerdo al mecanismo de acción o efecto farmacológico.	Nombre del grupo. (ej.: cefalosporinas, antigotosos, aminoglicòsidos, etc.)

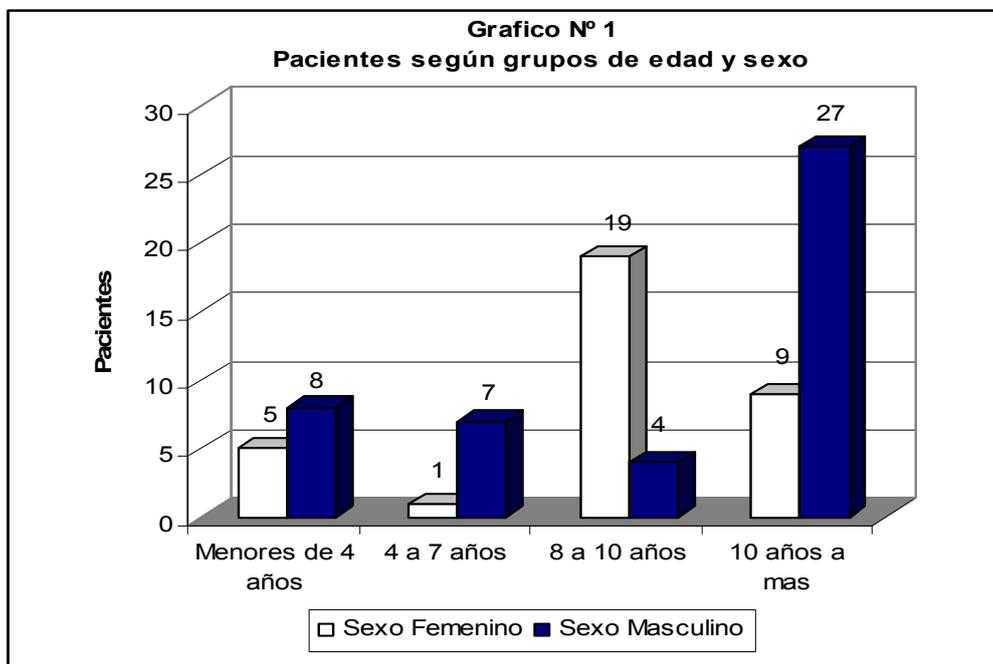
RESULTADOS

Los siguientes datos fueron obtenidos a través de la revisión de los expedientes clínicos de ochenta pacientes pediátricos ingresados y atendidos en el Hospital Manuel de Jesús Rivera «La Mascota» de la ciudad de Managua, Nicaragua durante el periodo estipulado en la sección de metodología del presente estudio.

Tabla No.1 Frecuencia y porcentaje de pacientes involucrados en el estudio, según grupos de edad y sexo.

Grupos de edad	Sexo		Total (%)
	Femenino	Masculino	
Menores de 4 años	5	8	13 (16,25)
4 a 7 años	1	7	8 (10,0)
8 a 10 años	19	4	23 (28,75)
10 años o más	9	27	36 (45,0)
Total	34(42,5%)	46 (57,5%)	80 (100,0)

Fuente: Expedientes clínicos de los pacientes. HMJR



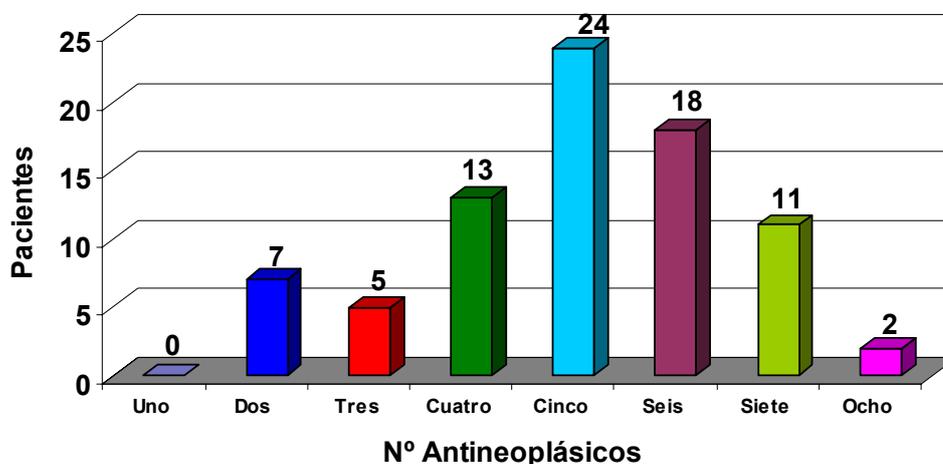
Los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda involucrados en este estudio, fueron divididos en cuatro grupos, de los cuales los de diez a más años resultaron con un porcentaje de 45,0 del total de pacientes (treinta y seis

de ochenta) a su vez, los pacientes de ocho a diez años (veinte y tres) resultaron con un porcentaje de 28,75 del total. (Tabla No.1)

Los pacientes menores de ocho años: de cuatro a siete y menores de cuatro reportaron los menores porcentajes respecto a los grupos poblacionales (10 y 16,25% respectivamente) (Tabla No.1)

En relación al sexo de los pacientes, los pacientes masculinos reportaron un porcentaje mayor que el de los participantes del sexo femenino (57,5 y 42,5 respectivamente, de treinta y cuatro niñas, diez y nueve presentaron edad de ocho a diez años, nueve de diez años o mayores y cinco menores cuatro años. En el caso de los niños, de cuarenta y seis pacientes, veinte y siete se encontraron en el grupo de edad de diez años o mayores, ocho menores de cuatro años y siete de cuatro a siete años. Solamente cuatro pacientes masculinos presentaron edades comprendidas entre los ocho y los diez años. (Tabla No.1)

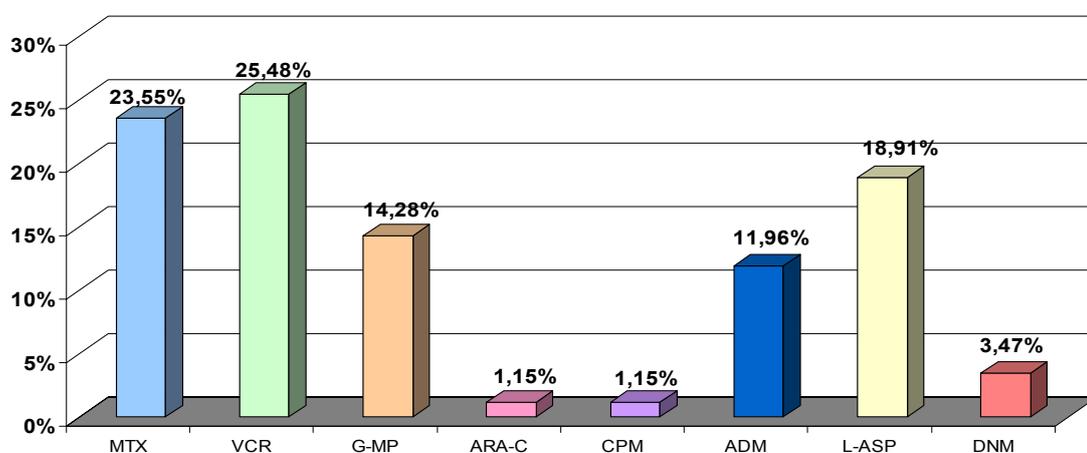
Grafico N° 2 Número de Antineoplásicos utilizados en los pacientes en estudio.



En relación al número de medicamentos utilizados dentro del protocolo de tratamiento antineoplásico para casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) se observó que el 30% de los pacientes (veinte y cuatro) recibieron cinco medicamentos dentro de su protocolo, en segundo orden, diez y ocho pacientes (22,5%) fueron tratados con seis diferentes medicamentos dentro del protocolo de LLA. (Gráfico No.1)

En trece casos de niños con LLA (16,25%) se utilizó conjuntamente en el protocolo de su terapia cuatro medicamentos diferentes. Solamente en dos casos se usaron ocho medicamentos dentro de la estrategia de protocolo intrahospitalaria (2,5%) y no se reportó ningún caso de niños tratados con un solo medicamento antineoplásico. (Gráfico No.1)

Gráfico N° 3 Porcentaje de Antineoplásicos utilizados en protocolos de tratamiento de LLA.



Respecto a los antineoplásicos empleados en el protocolo de tratamiento de LLA en los niños involucrados en el estudio se determinó que Arabinosido y Ciclofosfamida fueron los menos utilizados (tres ocasiones cada uno), por otro lado, los de mayor frecuencia de uso fueron Vincristina (sesenta y seis), Methotrexate (sesenta y uno), L-asparaginasa (cuarenta y nueve) y 6-Mercaptopurina (treinta y siete ocasiones). (Gráfico No.2)

Dentro del protocolo de tratamiento de la LLA se incluyen los medicamentos prednisona y dexametazona los cuales fueron utilizados en cincuenta y siete y sesenta y cinco ocasiones diferentes en un total de ochenta pacientes. (Gráfico No2)

Tabla No.2 Antineoplásicos utilizados para el tratamiento de LLA en pacientes pediátricos. HMJR.

Antineoplásico	n	Dosis (mg)		Intervalo (horas)		Vía (Moda)	Intervalo (días)	
		min.	máx.	min.	máx.		min.	máx.
Vincristina	66	0,4	2,0	UD	-	IV	UD	7
Methotrexate	61	10	500	UD	-	IT/IV	15	15
L-asparaginasa	49	500 *	10000*	UD	-	IM	4	4
6-Mercaptopurina	37	25	100	UD	-	VO	7	20
Adriamicina	31	10	40	UD	-	IV	7	7
Daunomicina	9	13	30	UD	-	IV	1	7
Arabinosido	3	75	95	UD	-	IV	3	3
Ciclofosfamida	3	500	500	12	12	IV	28	28

UD Única dosis

Min. Mínima

Máx. Máxima

IV intravenosa

IT intratecal

VO vía oral

IM intramuscular

n número de prescripciones

* Unidades Internacionales

Como se mencionó anteriormente, Vincristina fue utilizado en sesenta y seis ocasiones a una dosis mínima de 0,4 mg y una máxima de 2 gramos, methotrexate también presento un margen amplio de dosificación: desde 10 mg hasta 500mg como máximo. En el caso de L-asparaginasa, las dosis utilizadas fueron de 500 a 10000 UI.. Solamente Ciclofosfamida fue prescrita a una misma dosis en los tres casos reportados.

Todos los antineoplásicos prescritos durante el período de estudio se utilizaron a dosis única, sin intervalos de tratamiento por día, solo Ciclofosfamida se utilizó cada 12 horas en un solo día. Respecto a los intervalos de tratamiento con estos fármacos, Vincristina y 6-Mercaptopurina se utilizaron a diferentes intervalos, en el caso del primero como dosis única o bien cada siete días; para el segundo fármaco, los intervalos utilizados fueron desde siete días o en otros casos cada veinte días. (Tabla No2)

Las vías de administración utilizadas para el tratamiento de LLA fueron en general la intravenosa, sin embargo, para el caso de methotrexate se utilizó por igual las vías intratecal como la vía intravenosa. En el caso del antineoplásico 6-Mercaptopurina, su uso se caracterizó por la vía oral. (Tabla No.2)

Tabla No.3 Medicamentos utilizados conjuntamente a la terapia antineoplásica de los pacientes en estudio.

Medicamento	n	%	Medicamento	n	%
Alopurinol	66	15,10	Trimetoprim Sulfamet	4	0,91
Gentamicina	57	13,04	Ketoconazol	4	0,91
Hidroxido de aluminio	43	9,83	Hidrocortisona	2	0,45
Ceftriaxona	34	7,78	Ceftazidima	2	0,45
Amikacina	33	7,55	Furosemida	2	0,45
Nistatina	32	7,32	Diazepam	2	0,45
Acido Folinico	20	4,57	Anfotericina B	2	0,45
Ampicilina	18	4,11	Difenhidramina	1	0,22
Cefazolina	13	2,97	Carbamacepina	1	0,22
Cefuroxima	11	2,51	Cefepime	1	0,22
Clindamicina	11	2,51	Aciclovir	1	0,22
Ranitidina	10	2,28	Mebendazol	1	0,22
Dipirona	10	2,28	Dexametazona	1	0,22
Granisetron	9	2,05	Nifedipina	1	0,22
Dicloxacilina	9	2,05	Diclofenac	1	0,22
Ambroxol	7	1,60	Metoclopramida	1	0,22
Penicilina Cristalina	5	1,14	Hidralazina	1	0,22
Lansoprazol	5	1,14	Rifampicina	1	0,22
Fluconazol	5	1,14	Aloperidol	1	0,22
Acetaminofen	4	0,91	Imipenem	1	0,22
Metronidazol	4	0,91			

Fuente: Expedientes clínicos de los pacientes, HMJR

En el presente estudio, se prescribieron cuarenta y un medicamentos diferentes a los incluidos en los protocolos para el tratamiento de la LLA de los pacientes incluidos en la investigación. Los medicamentos con mayor frecuencia de prescripción resultaron ser Alopurinol con 15,1% del total de prescripciones (sesenta y seis ocasiones) en segundo término Gentamicina, prescrita en cincuenta y siete ocasiones (13,04% del total) y el tercer lugar lo ocupó el Hidróxido de Aluminio (cuarenta y seis prescripciones para un 9,83%) (Tabla No. 3)

Fueron utilizados de manera poco frecuente (en uno o dos casos) medicamentos como Hidrocortisona (no incluida en los protocolos de LLA), furosemida, diazepam, anfotericina B, carbamacepina, Dexametazona (como prescripción fuera de protocolo de LLA) diclofenac, metoclopramida, entre otros. (Tabla No. 3)

Tabla No. 4 Grupos farmacológicos de los medicamentos prescritos como tratamiento concomitante a los protocolos de LLA en pacientes en estudio.

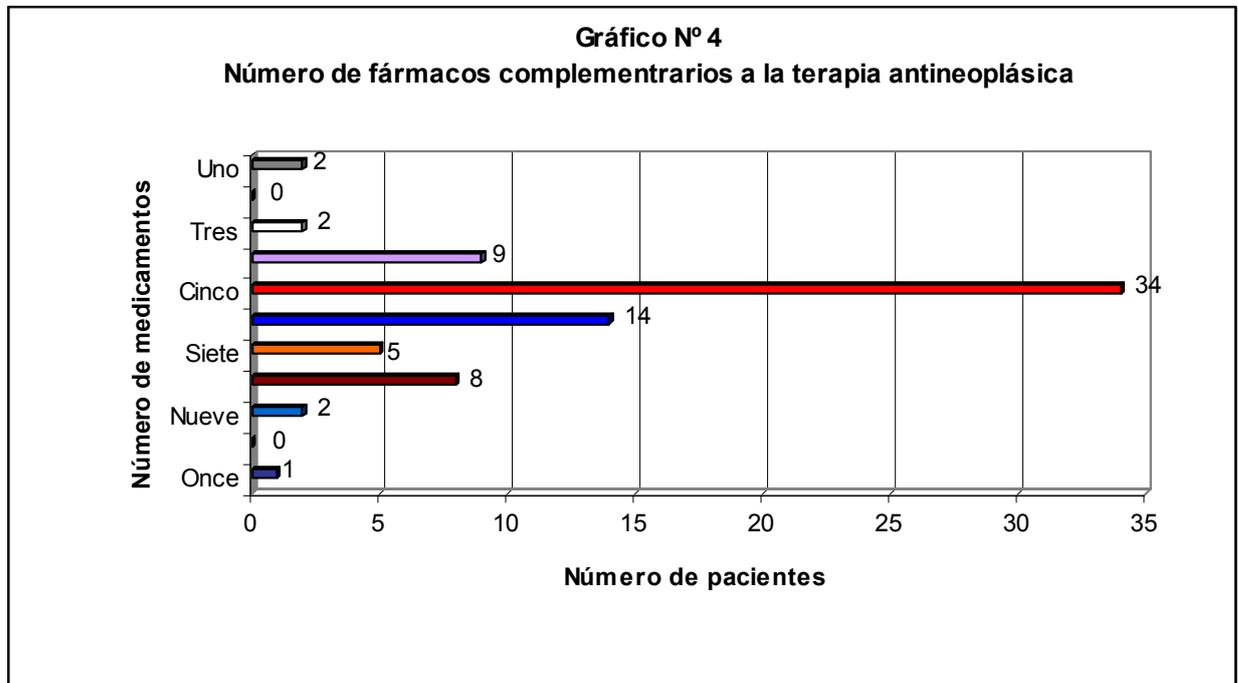
Grupo farmacológico	Frecuencia	Porcentaje
Aminoglicósidos	89	20,50
Antigotosos	65	14,97
Cefalosporinas	61	14,05
Antiácidos	43	9,90
Antifúngicos	43	9,90
Penicilinas	32	7,37
Vitaminas	20	4,60
Antiulcerosos	15	3,45
Anti inflamatorios No Esteroideos	15	3,45
Macrólidos	11	2,53
Antieméticos	10	2,30
Mucolíticos	7	1,61
Antiprotozoarios	5	1,15
Sulfonamidas	4	0,92
Corticoides	3	0,69
Antihipertensivos	2	0,46
Diuréticos	2	0,46
Benzodiacepinas	2	0,46
Antifímicos	1	0,23
Antipsicóticos	1	0,23
Otros β lactámicos	1	0,23
Anticonvulsivantes	1	0,23
Antihistamínicos	1	0,23
Total de precripciones	434	100,0

Fuente: Expedientes clínicos de los pacientes HMJR

De un total de cuatrocientos treinta y cuatro prescripciones con veinte y tres grupos farmacológicos de diferentes medicamentos, los aminoglicósidos, antigotosos y las cefalosporinas resultaron ser los más utilizados como terapia alterna a la antineoplásica. En estos tres grupos se resumió la mitad de las prescripciones a los pacientes con LLA en este estudio. (Tabla No.4)

Los antiácidos y los antifúngicos resultaron con un porcentaje cerca del diez por ciento de uso (9,90%). Otros grupos de medicamentos utilizados en menor frecuencia fueron las penicilinas, vitaminas, antiulcerosos, antiinflamatorios, antieméticos y mucolíticos. (Tabla No.4)

En una ocasión se utilizó como terapia alterna a la antineoplásica los antifúngicos, antihistamínicos, anticonvulsivantes, antisicóticos y otros β lactámicos. (Tabla No.4)



En relación al número de fármacos complementarios a la terapia antineoplásica, se pudo observar que la mayoría de niños (treinta y cuatro) con diagnóstico de leucemia linfoblástica, además de su tratamiento para esta patología, recibieron durante su estancia hospitalaria cinco medicamentos diferentes. Así mismo, en catorce niños se utilizaron seis medicamentos para tratar otros padecimientos y en nueve niños ingresados se les prescribió cuatro medicamentos adicionales a su terapia antineoplásica. (Gráfico No.3)

A dos niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica se les prescribió un solo medicamento diferente a los antineoplásicos, por otro lado, en un caso se reportó el uso de once medicamentos que se sumaron a la terapia antineoplásica. (Gráfico No.3)

Tabla No.5 Comparación del cumplimiento de las terapias de los pacientes con LLA según los protocolos LLA 2000 Riesgo Estándar (SR) y LLA 2000-SR Inducción, recomendados por el MINSA-Nicaragua, Hospital Manuel de Jesús Rivera, Managua.

Protocolo LLA 2000 Riesgo Estándar (SR)						
n: 6 pacientes	Px	Px	Px	Px	Px	Px
PDN	*	*	*	*	*	*
+						
MTX (IT)	*	*	*	*	*	*
+ Intervalo 4 semanas						
DMZ/ VCR/ DNM	*	*	*	*	*	*
+Intervalo 4 semanas						
DMZ/ VCR/ ADM/ ARA-C/ 6-TG § (sin 6-TG) §§	*	*	*	*	*	
+ Intervalo 2 semanas						
MTX (it)	*	*	*	*	*	
+ Intervalo 4 semanas						
DMZ/ VCR / Interim. Mantenimiento	*					
+ Intervalo 1 semana						
MTX (VO)						
Protocolo LLA 2000 –SR inducción						
n: 3 pacientes	Px	Px	Px			
MTX (IT)		*	*			
+ Intervalo 8 días						
DNM/ VCR/ DMZ	*		*			
+ Intervalo 2 días						
L-ASP/ DMZ	*	*				
+ Intervalo 8 días						
VCR/ DMZ	*	*				
+ Intervalo 2 días						
L-ASP/ DMZ	*	*				
+ Intervalo 2 días						
L-ASP / VCR/ DMZ	*					
+ Intervalo 2 días						
L-ASP/ VCR/ DMZ	*					

Tabla No.6 Comparación del cumplimiento de las terapias de los pacientes con LLA según los protocolos LLA 2000-SR Consolidación y LLA 2000 –AR Reinducción, recomendados por el MINSA-Nicaragua, Hospital Manuel de Jesús Rivera, Managua.

Protocolo LLA 2000 –SR Consolidación						
n: 6 pacientes	Px	Px	Px	Px	Px	Px
MTX (IT)	*	*	*IV	*IV	*	*IV
+ Intervalo 7 días						
6 MP (VO) (UD)	*	*+DMZ	*	*	*	*
+ Intervalo 28 días						
MTX	*	*	*		*	*
+ Intervalo 7 días						
Protocolo LLA 2000 –AR Reinducción						
n: 1 paciente	Px					
DMZ						
+ Intervalo 8 días						
ADM/ VCR/ DMZ	*					
+ Intervalo 8 días						
ADM/ VCR/ DMZ	*					
+ Intervalo 8 días						
MTX (IT)/ ARA-C/ 6 -TG	* Sin ARA-C					
+ lintervalo 8 días						
MTX (IT)/ ARA-C/ 6-TG						

A los pacientes involucrados en el estudio, se les trato farmacológicamente con diferentes protocolos para la leucemia linfoblástica, el protocolo LLA 2000 Riesgo estándar SR se utilizó en seis pacientes diferentes, de los cuales en ninguno de ellos se culminó el protocolo según la guía del mismo. Cabe destacar que cinco de los pacientes con este protocolo lograron recibir más de la mitad del esquema original, solamente uno recibió dentro de su terapia el protocolo DMZ/ VCR (dexametazona/ vincristina + mantenimiento por una semana más. A los pacientes que recibieron este protocolo no se les administró MTX (methotrexate) por vía oral a como está planteado original mente en la guía de tratamiento. (Tabla No.5)

En los casos de tres pacientes que recibieron el protocolo LLA 2000 –SR Inducción, uno de ellos fue tratado casi de manera completa con dicho protocolo excluyendo el paso de tratamiento intratecal con MTX, por otro lado ,

en los dos restantes los últimos pasos del protocolo (L-aspariginasa, Vincristina y Dexametazona) no se cumplieron. (Tabla No.5)

A los pacientes que recibieron protocolo SR consolidación se les cambio la vía de administración del methotrexate de intratecal a intravenoso. Solo un paciente recibió terapia a través de protocolo alto riesgo (AR) sin recibir arabinósido C. (Tabla No.6)

Tabla No.7 Comparación del cumplimiento de las terapias de los pacientes con LLA según los protocolos LLA 2000-AR Interim-Mantenimiento, LLA 2000 –AR Mantenimiento y AR reinducción recomendados por el MINSA-Nicaragua, Hospital Manuel de Jesús Rivera, Managua.

Protocolo LLA-2000-AR Interim-Mantenimiento	
n: 1 paciente	Px
VCR	*
+ Intervalo 8 días	
MTX /6-MP	*(+DMZ)
+ Intervalo 8 días	
MTX /6-MP	*
+ Intervalo 8 días	
MTX/ 6-MP	*
+	
MTX/ 6-MP	*
Protocolo LLA-2000-AR Mantenimiento	
n: 1 paciente	Px
VCR	
+ Intervalo 8 días	
MTX/ 6MP	*(+DMZ)
+Intervalo 8 días	
MTX/ 6MP	*
+Intervalo 8 días	
MTX/ 6MP	
Protocolo LLA-2000-AR Reinducción	
n: 1 paciente	Px
6-TG	*(+MTX IT.)
+ Intervalo 8 días	
ADM/ VCR/ 6-TG	*(sin 6-TG)
+ Intervalo 8 días	
ADM/VCR/ 6-TG	*(sin 6-Tg, + MTX)
+ Intervalo 8 días	
ARA-C/ 6-TG	*(sin 6-Tg, + MTX)
+ Intervalo 8 días	
ARA-C/6 -TG	
+ Intervalo 8 días ARA-C	

Tabla No.8 Comparación del cumplimiento de las terapias de los pacientes con LLA según los protocolos LLA 2000-AR Inf.- SNC y AR Inf.- SNC recomendados por el MINSA-Nicaragua, Hospital Manuel de Jesús Rivera, Managua.

Protocolo LLA-2000 Alto riesgo (AR) Inf-SNC			
n: 1 paciente	Px		
PDN/Protocolo I: L-ASP/CPM			
+ Intervalo 12 semanas			
Protocolo Consolidación (6-MP/MTX)+ 6-TG+ADM	*		
+ Intervalo 4 semanas			
Protocolo III (DMZ/ VCR/ADM/ARA-C/6-TG	*		
+ Intervalo 4 semanas			
Protocolo Interim. Mantenimiento (DMZ/VCR)	* (sin VCR)		
+ Intervalo 4 semanas			
Protocolo III	*		
+ Intervalo 8 semanas			
Protocolo Interim.			
+ Intervalo 4 semanas			
Protocolo III			
+ Intervalo 4 semanas			
Protocolo Interim.			
+ Intervalo 8 semanas			
Protocolo Interim. Mantenimiento (DMZ/VCR)			
Protocolo LLA 2000-AR-Inf-SNC Inducción			
n: 3 pacientes	Px	Px	Px
PDN	*	*	*
+ Intervalo 8 días			
L-ASP (20 días)/ DNM/VCR	*	*(sin DNM)	*
+ Intervalo 8 días			
L-ASP/DNM/VCR/DMZ	*	*	*
+ Intervalo 8 días			
L-ASP/DNM/VCR/DMZ	*	*	*
+ Intervalo 8 días			
CPM/ARA-C/6-MP		*	
+ Intervalo 8 semanas			
ARA-C/ 6MP			
+ Intervalo 8 semanas ARA-C/ 6MP			

Tabla No.9 Comparación del cumplimiento de las terapias de los pacientes con LLA según los protocolos LLA 2000-SR Interim. Mantenimiento recomendado por el MINSA-Nicaragua, Hospital Manuel de Jesús Rivera, Managua.

Protocolo LLA 2000-SR Interim Mantenimiento		
n: 2 pacientes	Px	Px
VCR	*(+PDN)	*
+ Intervalo 8 días MTX/6-MP (por 20 días)	*(+VCR)	*(+VCR, L-ASP)
+ Intervalo 8 días MTX/6-MP	*(+VCR)	*(+VCR, L-ASP)
+ Intervalo 8 días MTX/6-MP	*	*(+VCR, L-ASP)
+ Intervalo 8 días MTX/6-MP		

Tabla No.10 Comparación de las terapias de los pacientes con LLA según los protocolos LLA en Chile, Hospital San Juan.

Inducción Protocolo I							
n:5 pacientes	Px						
PDN (1-28)	*(1-7)		*(1-7)	*	*		
VCR (8,15,22,29)	*(8,15)	*(8,15)	*(8,15)	*	*		
DNM (8,15,22,29)	*(8,9)	*					
L-ASP (19,22,25,28,31,34,37,40)		*(40)	*	*	*		
CPM (43-71)							
Citarabina (45,48,52,59,62)							
6-MP (43-70)	*(1-36)	*(8-28)	*	*	*		
MTX (IT) (1,45,59)			*	*(1, 15)	*		
Consolidación Protocolo M							
n: 7 pacientes	Px						
6-MP (1-56)	*(1-36)	*(8-28)	*	*	*(+VCR)	*	*
MTX (24 horas IV)	*(8-15)	*(8-22)	*	*	*	*	*(8-15)
MTX (IT)	*				*		*
Consolidación protocolo E							
n: 0 pacientes							
PDN (1,7,15,21,29-35,43-49)							
Citarabina (1-2, 29-30)							
CPM (15-43)							
Etoposido (1-29)							
MTX (VO) (8,22,36,50)							
MTX (IT) (8,22,36,50)							
Reinducción Protocolo III							
n: 0 pacientes							
DMZ (1-21)							
VCR (8,15,22,29)							
Doxorrubicina (8,15,22,29)							
L-ASP (8,11,15,18)							
CPM (36)							
6-TG (36-49)							
MTX (38-45)							
Mantención							
n: 2 pacientes						Px	Px
MTX (1 vez por semana)						*	*
6 –MP diario (8-15)						*	*(8-22)

Tabla No.11 Comparación de las terapias de los pacientes con LLA según los protocolos LLA –AR Inducción, reinducción Colombia, Hospital HUV Cali.

Protocolo LLA-AR Inducción, reinducción				
n: 4 Pacientes	Px	Px	Px	Px
PDN (1-6,14-19)	*(1-6)	*	*	*
VCR (1-4,14-19)	*(8,15,22)	*	*(1-4)	*
DNM (1-2, 14-15)				
Metilprednisolona (1)	*(DMZ)	*(DMZ)	*(DMZ)	*(DMZ)
ARA-C (3,4)			*	*
L-ASP (2-5,16-17)	*	*		
MTX (IT) (1,3,7,14)	*(sin día 3)	*(sin día 3)	*(sin día 3)	*(sin día 3)
CPM (12,16)				*
6-MP (12,16)	*(8,-28)	*(8,12-28)	*(8,-28)	*

Todos los pacientes recibieron además ADR.

Tabla No.12 Comparación de las terapias de los pacientes con LLA según los protocolos LLA –Riesgo Bajo Inducción, reinducción Colombia, Hospital HUV Cali.

Protocolo LLA-BR Inducción, reinducción				
n: 4 Pacientes	Px	Px	Px	Px
PDN (1,5,13)	*(sin día 5)	*(sin día 5)	*(sin día 5)	*(sin día 5)
VCR (1-4,14-19)	*(sin día 14)	*(sin día 14)	*(sin día 19)	*(14-18)
DNM (1-2, 14-15)				
Metilprednisolona (1)	*(DMZ)	*(DMZ)	*(DMZ)	*(DMZ)
L-ASP (2-5,16-18)	*	*	*(+29)	*
MTX (IT) (1,4,7,14)	*(sin día 4)	*(sin día 4)	*(sin día 4)	*(sin día 4)
CPM (12,16)				
ARA-C (12,18)			*	*
6-MP (12,16)	*(8,-28)			*
Acido Fólnico				

Todos los pacientes recibieron además ADR.

Tabla 13. Casos relevantes de pacientes sin clasificación de su terapia de protocolo LLA.-MINSA-Nicaragua.

Prescripciones/ Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
VCR (8-15)	*		*	*	*		*	*			*	*	*	*			*	*	*	*	
VCR (15,29)															*						
VCR (1-14)																*					
VCR (8,15,22,29)																					*
L-ASP (11, 15, 18, 22, 25, 29)	*			*		*	*			*	*	*	*			*	*	*		*	*
L-ASP (8,15,22)															*						
ARA-C (24- 27, 31-34)		*							*												
CPM (36-64)		*								*											
6-MP (8-28)		*				*			*					*				*	*	*	
6-MP (1-7)										*											
PDN (1-7)			*	*	*	*		*	*		*	*	*			*		*	*		
DMZ (1-14)			*							*	*	*						*			
DMZ (1-28)					*	*	*						*	*	*	*	*			*	*
DMZ (1-28 , 31,33,37))																			*		
ADR (8-15)				*					*			*	*	*		*	*		*		
ADR (8- 15,22,29)							*														
DNM (8,9)					*			*								*					
DNM (8- 15,22,29)																		*	*		
MTX (24-31)											*										
MTX (1,15,29)													*		*		*		*	*	

DISCUSIÓN

El presente estudio se caracteriza por establecer comparación de los esquemas terapéuticos para el tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de pacientes pediátricos. Dichos esquemas han sido elaborados como protocolos (Hospital la Mascota y hospitales infantiles en Colombia y Chile).

La utilización de medicamentos para las enfermedades neoplásicas(quimioterapia) se caracteriza entre otras cosas por la incorporación de nuevos medicamentos de este tipo para uso clínico contra este tipo de patologías que hasta hace 50 años eran consideradas letales o bien no admitían tratamiento convencional, o se prestaban a terapias muy riesgosas. Los protocolos clínicos para esta patología incorporan en general fármacos cuya base de mecanismo de acción es la estimulación de los elementos hematopoyéticos e inhibición de la génesis de la división celular anormal. Estos medicamentos son utilizados en la terapia antitumoral en conjunto con otros fármacos inmunosupresores como es el caso del methotrexate y fármacos corticoides como prednisona y dexametazona. Como puede observarse la quimioterapia es ineludible para tratar estas enfermedades, es considerada por muchos autores como citotóxicas tanto para las células anormales así como para los blastos en desarrollo. Aunque se demuestra en esta investigación que no hubo una diferencia muy marcada en relación al sexo de los niños ingresados con LLA durante el período de estudio, los niños de por sí, podrían considerarse con pronóstico más reservado que las niñas principalmente por los efectos de estos medicamentos en las gónadas masculinas. Por otro lado aunque el factor pronóstico, edad al momento del diagnóstico considera a los niños menores de 1 año como de mayor riesgo; según el presente reporte, éstos constituyeron en total solo un 16.25% lo cual puede considerarse en términos generales un grupo especial pero que no constituyó obviamente la mayoría.

Los protocolos de tratamientos actuales emplean estrategias terapéuticas más intensas para los casos de niños menores de un año , con el fin de ofrecer un mejor control del cáncer; sin embargo en algunos estudios realizados en el

hospital universitario de Colombia los resultados y beneficios de este tipo de tratamiento a largo plazo son contradictorios, la probabilidad de remisión para los niños pequeños puede evitarse en un alto porcentaje con otros tipos de terapias que no incluyen la quimioterapia, como el trasplante de médula ósea alogénica.

En los casos de los niños mayores, los de 8-10 años o más, que representaron más del 70% de los casos estudiados la posibilidad de recurrencias depende del uso de quimioterapia sola o si ésta ameritó tratamiento con radioterapia. Es conocido que las recaídas denominadas “testiculares” en los casos de los niños mayores (8-10 años) es infrecuente (5%) con lo que puede concluirse que de los

casos estudiados, los niños de 4-10 años fueron categorizados como una proporción relativamente pequeña de riesgo de moderada a alto, y con un pronóstico de supervivencia relativamente bueno para los niños mayores, independientemente de si éstos son masculinos.

Como se ha mencionado anteriormente este tipo de enfermedades de gran impacto social requieren la utilización de diferentes medicamentos con diferentes tipo de acción, efectos adversos y riesgos potenciales colaterales, en promedio el número de medicamentos antineoplásicos incluidos, tanto en protocolos nacionales como internacionales fue de cinco destacándose entre estos la vincristina, methotrexate, y L-asparaginasa; prácticamente un tercio de los pacientes recibieron cinco antineoplásicos diferentes durante su estancia intrahospitalaria, lo cual coincide con las recomendaciones de los protocolos de tratamientos para éstas enfermedades.

Uno de los principios básicos de terapéutica es la utilización óptima de medicamentos con el fin de producir el menor daño posible para el paciente; esta recomendación puede lograrse a través del uso racional del medicamento basándose en criterios de eficacia y seguridad. Al utilizar antineoplásicos para tratar la Leucemia se persigue causar el menor daño posible con estrategias eficaces, el número de medicamentos a emplear en cada protocolo puede estar determinado bajo los principios de eficacia y seguridad de los mismos siendo

este objetivo coherente con protocolos cuyos números de antineoplásicos es mayor para pacientes con factores de riesgos mayores.

Como se pudo observar el apego a estos criterios puede evaluarse como satisfactorio.

Al analizar el empleo de antineoplásicos en general se determinó en éste estudio que los casos que reportaron menor número de prescripciones fueron ciclofosfamida(**CPM**) y arabinosido-c(**ARA-C**), en el caso del primero, es conocida la supresión moderada de las biometrías hemáticas en los pacientes en los que se ha utilizado, a su vez la dosis excesiva de este medicamento pueden producir supresión grave de la médula ósea; esta posibilidad de efecto adverso grave puede repercutir en la frecuencia de uso o bien en la recomendación de uso de este medicamento en los diferentes protocolos de LLA. En el caso del arabinosido-c (citarabina) se reporta la supresión de médula ósea severa y toxicidad en el SNC cuando se emplean altas dosis, sin embargo la razón de la poca frecuencia de uso no puede establecerse con seguridad en este estudio.

Al determinar las características de uso de los antineoplásicos recomendados en los diferentes protocolos de LLA se pudo establecer que respecto a la dosis empleada los medicamentos vincristina(**VCR**),adriamicina(**ADR**),arabinosido-c (**ARA-C**) y Ciclofosfamida(**CPM**) fueron prescritos dentro de los rangos de dosis recomendadas en los diferentes protocolos (**LLA-2000-SR Reinducción, mantenimiento, LLA-2000 AR Mantenimiento y reinducción**), en el caso de methotrexate la dosis máxima utilizada en este estudio fue de 500mg, dicha dosis según los protocolos nacionales debe calcularse de acuerdo a edad del paciente, o en los casos de alto riesgo según el peso, no pudo establecerse el motivo de las dosis relativamente alta de methotrexate, esta situación puede resultar nocivo principalmente con el uso de la vía intratecal, que por su naturaleza altamente traumática afecta la condición del paciente, sumado esto a la toxicidad retardada del methotrexate en relación a la supresión de médula ósea, hepatotoxicidad e insuficiencia renal aguda.

En el caso de vincristina la mayoría de los casos presentaron a través de expedientes clínicos dosis hasta de 1.2mg, sin embargo la dosis máxima utilizada en este estudio fue de 2mg lo cual coincide con la dosis máxima recomendada en los protocolos nacionales.

Al describir los intervalos de dosificación de los medicamentos, utilizados, ciclofosfamida se utilizó con intervalos de uso cada 12 horas, el resto de antineoplásicos se usaron respetando los protocolos a dosis única por día ; por otro lado la vía de administración para estos medicamentos fue en la mayoría de los casos intravenosa(IV); como se mencionó anteriormente sólo methotrexate intratecal(IT) para los pacientes con protocolo **LLA-2000-AR INF SNC**, protocolo **LLA-2000-AR INTERIM.MANT**, y el tercer grupo de niños protocolo **LLA-2000-AR-INFILTRAC.SNC .Reinducción**.

La 6-mercaptopurina (6-MP) fue el único antineoplásico que según recomendación de protocolo LLA fue utilizado por vía oral.

Uno de los principios de terapia antineoplásica es seleccionar medicamentos específicos o bien protocolos que se fundamentan en los resultados de estudios clínicos previos o bien de la experiencia clínica. La preferencia de la vía parenteral y en general de la intravenosa está dirigida a proporcionar ventajas clínicas en la farmacocinética de estos compuestos que pueden determinar una mejor respuesta terapéutica para las neoplasias refractarias o con riesgo elevado. La utilización de vías de administración alternativas como la intratecal, además del trauma ocasionado, puede causar reacciones adversas propias de esta vía de administración (dermatitis, dolor en sitio de aplicación e infecciones secundarias)

Los diferentes protocolos para tratamiento de LLA recomiendan para cada Antineoplásico en particular diferentes intervalos. Para el caso del protocolo **LLA 2000-SR INDUCCIÓN**, vincristina debe ser utilizada los días 8, 15,22 y 29 de hospitalización del paciente; Como pudo observarse en este estudio dichos intervalos fueron respetados para los casos que necesitaron este esquema.

Methotrexate (MTX) se recomienda en general cada 15 días (protocolo **LLA 2000-AR INTERIN Mant**, protocolo **LLA 2000-AR reinducción**, protocolo **LLA 2000-AR consolidación**) lo cual coincidió según reporte en los expedientes clínicos de los pacientes. En los casos de adriamicina (**ADM**) y daunorrubicina (**DNM**) para el protocolo **LLA 2000-AR infiltración SNC** se recomendó también un intervalo de aplicación cada 7 días. Prácticamente los intervalos de dosificación utilizados en los todos los casos de niños con diagnóstico de LLA fueron coincidentes y apegados a los protocolos nacionales.

Los antineoplásicos utilizados tanto en el tratamiento como en la quimioprevención en este tratamiento deben ser atóxicos y bien tolerados por los individuos, sin embargo por la fisiopatogenia de las leucemias el estado inmunológico y consecuentemente el hematopoyético determinan para estos pacientes altos riesgos de infecciones secundarias, así mismo los efectos adversos, la duración y la intensidad de estos obligan en muchos casos a utilizar medicamentos alternos para tratar dichas reacciones adversas. Como se menciono anteriormente el antineoplásico ideal debería producir el menor numero de efectos adversos severos, sin embargo, esta posibilidad no se cumple puesto que la mayoría de este tipo de medicamentos afectan principalmente los aparatos y sistemas dermatológicos, hematopoyético y nervioso.

Uno de los objetivos más importantes de la quimioterapia consiste en seleccionar una terapia adyuvante para disminuir o suprimir los efectos de la enfermedad después del tratamiento primario con cirugía o radiación. El fracaso en el tratamiento primario puede deberse a micrometástasis oculta de células tumorales o bien a aparición de infecciones secundarias debido a la supresión inmunológica del paciente que recibe el tratamiento, para esta situación la terapéutica sistémica puede erradicar la micrometastasis, sin embargo, la utilización de otros medicamentos puede ser ineludible en casos en que se requiera el tratamiento para complicaciones, efectos adversos o la metástasis antes mencionada.

Se pudo constatar que diversos tipos de antibióticos fueron utilizados con relativa frecuencia en este estudio, cabe destacar los Aminoglucósidos (Gentamicina y Amikacina), cefalosporinas de primera y segunda generación y los antimicóticos como la Nistatina. El hidróxido de aluminio ocupó porcentualmente el tercer puesto de frecuencia de uso, esta situación pudo deberse a que por lo general los agentes quimioterapéuticos actúan sobre las células cuya proliferación es rápida dando lugar a lesiones de células normales que recubren las vías intestinales y cavidad oral produciendo úlceras y amigdalinas, náuseas crónicas y diarrea; dichas ulceraciones a causa de la quimioterapia deben evaluarse con cuidado por la posibilidad de apariciones de infecciones por virus herpes simple, en estos casos los pacientes con leucemia, inmunodeprimidos y deben tratarse con antivirales, a su vez el dolor de garganta o esófago causado por la quimioterapia o por patógenos micóticos deben recibir tratamiento antimicrobiano y antimicótico. Estas situaciones posiblemente determinen la frecuencia de uso de los grupos farmacológicos antes mencionados y los medicamentos prescritos en particular (Hidróxido de aluminio, ceftriaxone, amikacina, cefazolina, ranitidina, fluconazol etc.).

Algunos agentes antineoplásicos también ocasionan efectos tóxicos para la piel en particular en la región plantar y palmar, las axilas e ingle. Los hallazgos como el eritema e hiperpigmentación son dolorosos o pruriginosos, la formación de vesículas aunque un poco frecuente puede causar también irritación de la piel, lo cual puede conllevar a infecciones secundarias.

Los antineoplásicos causan con frecuencia náuseas y vómitos los cuales son originados por efectos directos en el sistema nervioso central e indirectos en el tracto gastrointestinal. La administración parenteral de antineoplásicos, como ciclofosfamida se relacionan frecuentemente con náuseas y vómitos de leves a moderadas mientras que las nitrosureas (cisplatina) causan síntomas de este tipo mucho más graves. Las características de prescripción de antieméticos, en este estudio, de escasa utilización, (granisetron antagonista de los receptores 5-hidroxitriptamina) se debió posiblemente a una ventaja en la escasez de efectos colaterales.

Las directrices de tratamiento de los pacientes con leucemia obligan un manejo interdisciplinario cuyo objetivo es el empleo eficiente de estrategias farmacológicas o no farmacológicas, cada una de estas estrategias conlleva sus riesgos y beneficios, obviamente no todos los medicamentos son seguros o convenientes para todos los pacientes, es necesario considerar factores como la función renal y hepática, función de la médula ósea, así como el estado funcional y psicológico del paciente además de estas consideraciones existen factores más difíciles de evaluar como la evolución natural de la leucemia, la disposición del paciente a someterse a tratamiento muchas veces traumático, la tolerancia funcional y emocional a los efectos secundarios debidos a este tratamiento, así como los riesgos potenciales a largo plazo de complicaciones o la muerte misma. Debido a lo antes mencionado, el uso de una amplia variedad de medicamentos por grupos farmacológicos y fármacos en particular, evidencia que estos pacientes deben considerarse como casos muy especiales tanto al momento de decidir el tipo de protocolo a emplearse así como de las repercusiones que de éste se derivan.

En relación a los protocolos empleados para la LLA, se puede constatar que en seis pacientes se utilizó el protocolo **LLA 2000 RIESGO ESTANDAR (SR)** y en tres pacientes el protocolo **LLA 2000-SR INDUCCIÓN** en los que el primer protocolo se empleo apegado a los criterios y recomendaciones para estos casos, sin embargo, en las estrategias de empleo de dexametazona(**DMZ**), vincristina(**VCR**) y posteriormente a la semana siguiente metotrexate(**MTX**) por vía oral, no hubo ningún caso que según este protocolo, culminara con estas estrategias. En el segundo protocolo mencionado, de los tres pacientes en ninguno de ellos se reportó un apego completo a dicho protocolo (en un paciente no se utilizó methotrexate intratecal, en otro solo cumplió con los dos primeros pasos del protocolo y en el tercero no se efectuaron los dos últimos pasos recomendados en este protocolo)

Las repercusiones que pueden traer este tipo de prácticas pueden ser muy variadas principalmente por el alto riesgo de complicaciones que pueden conllevar a la muerte del mismo.

A su vez cabe destacar que ambos protocolos están recomendados para una categoría de pacientes cuyo riesgo de fracaso terapéutico y/o defunción no es alto. Comparando esta situación con los protocolos **LLA 2000-SR CONSOLIDACION**, de 6 pacientes, solamente a uno no se le cumplió a cabalidad dicho protocolo. La quimioterapia de consolidación está recomendada para completar y prevenir complicaciones una vez culminada la terapia antineoplásica, en estos casos se pudo constatar que el methotrexate fue utilizado en la mitad de los casos por una vía de administración alternativa a la recomendada en el protocolo (se usó intravenoso en vez de intratecal) esta práctica pudo deberse a las medidas de prevención de infecciones secundarias por el uso de una vía traumática, como la intratecal.

Para los casos de leucemia sin alto riesgo y con recaídas se recomienda el protocolo **LLA 2000-AR REINDUCCION**. En esta investigación solamente un paciente entró en esta categoría, destacándose que a pesar de su condición, no recibió completamente el tratamiento según protocolo: en vez de recibir methotrexate intratecal en dos ocasiones con intervalos de ocho días, solamente lo recibió en una ocasión omitiéndose a su vez la utilización del Arabinosido -C (**ARA-C**).

El **MINSA- NICARAGUA** recomienda otros protocolos denominados de mantenimiento para pacientes con alto riesgo, para estos casos se utilizan combinaciones de methotrexate con 6-mercaptopurina con vincristina. En los dos únicos casos en que se pudo establecer que estos pacientes recibieron con los protocolos se agregó dexametazona como estrategia terapéutica.

Paras los casos de niños con leucemia en los que según los diferentes protocolos antes mencionados se recomienda el uso de methotrexate, muchos autores recomiendan que por la regularidad de uso, éste debe emplearse a dosis no excesiva ya que pueden producir toxicidad letal de la médula ósea, dicha toxicidad en la mucosa y médula ósea puede prevenirse con la administración de ácido folínico ajustando las concentraciones séricas del methotrexate no mayor a 80mg/m^2 . Como se señaló anteriormente muchos de

los medicamentos prescritos de manera complementaria justificaron su uso para tratar o bien prevenir complicaciones propias del tratamiento.

Para los casos considerados de alto riesgo se utilizaron los protocolos **LLA 2000-AR INFECCIÒN SNC y LLA 2000-AR INFECCIÒN SNC INDUCCIÒN**, para ambos protocolos se recomienda usar por tiempo prolongado y con intervalos de hasta 8 semanas Ciclofosfamida y Arabinosido C, lo cual no se cumplió en ninguno de los casos (**LLA 2000-AR INFECCIÒN SNC INDUCCIÒN**), en el único caso en el que se utilizó el alto riesgo SNC el protocolo utilizado careció de cumplimiento a partir del quinto paso de este dejándose sin cumplir según expediente 5 protocolos de mantenimiento en este caso.

El estado orgánico del paciente con cáncer al momento del diagnóstico o bien al inicio del tratamiento es un factor pronóstico del tipo de respuesta clínica con o sin terapia antitumoral; por tanto es importante valorar no solamente el estado orgánico del niño sino también la capacidad de este para asimilar este tipo de terapia intensiva. Generalmente se utilizan las escalas de KARNOSKI para determinar si el paciente es asintomático y totalmente funcional (100%) o bien el fallecimiento (0%). Se desconoce a través de este estudio si estas valoraciones se efectúan, sin embargo pueden ser de utilidad en cuanto se decide suspender algunos pasos de los recomendados para este tipo de pacientes.

Uno de los objetivos de este estudio fue comparar la terapéutica empleada de los niños con leucemia y las estrategias antineoplásica de los hospitales en Chile y Colombia. Se pudo constatar que así como en los casos de los protocolos nacionales se omitieron algunos pasos de éstos.

Las principales diferencias entre los protocolos Chilenos y Colombianos y los empleados a nivel nacional fueron los intervalos de dosis recomendados en las unidades de salud de los países Sudamericanos.

Cabe destacar que los pacientes involucrados en este estudio recibieron diferentes estrategias terapéuticas en dependencia del tipo de riesgo que presentan cada uno de ellos y que basándose en esta situación fueron categorizados para recibir terapia por medio de diferentes protocolos nacionales. En esta investigación se pretendió comparar de ser posible, las estrategias utilizadas en Chile, Colombia y Nicaragua para el mismo tipo de problema, destacándose que más de la mitad de los niños con leucemia tratados en el hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” no pudieron ser categorizados bajo ningún tipo de protocolo.

Esta particularidad según el estudio, podría reflejar tanto la dificultad de accesibilidad de este tipo de medicamento por parte de la institución o de los familiares de los pacientes, o bien a las condiciones físicas de cada uno de los niños durante terapias tan traumáticas y prolongadas como son los protocolos de tratamiento para leucemia. Estos dos puntos de discusión podrían ser delucidados por medio de nuevas investigaciones con este igual tipo de perfil.

La Leucemia en pacientes pediátricos además de su impacto en la familia del paciente y el impacto en salud de este problema involucra un manejo multidisciplinario muy complejo el cual debe evaluarse de manera pertinente por las autoridades sanitarias con la finalidad de la permanente mejora de los servicios sanitarios para la población nicaragüense.

Conclusiones

1. De los pacientes involucrados en este estudio, se reportaron según los grupos de edad, el mayor porcentaje de ingresos y consecuente atención hospitalaria para los niños de 8-10 años y 10 años a más, al mismo tiempo se reporta una pequeña diferencia porcentual en relación al sexo de los pacientes atendidas por Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) la cual no se consideró significativa.
2. El numero promedio de medicamentos Antineoplásicos utilizados en los casos involucrados en el estudio fue de 5 medicamentos (30%), y en un segundo orden 6 Antineoplásicos (22.5%) incluidos en los diferentes protocolos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).
3. Los Antineoplásicos mas utilizados según su frecuencia fueron Vincristina (VCR), Methotrexate (MTX), L-Asparaginasa; solo se usaron en 3 ocasiones Arabinosido C (ARA-C) y Ciclofosfamida. Las dosis administradas tanto mínima como máxima, resultaron dentro de los rangos de dosis recomendadas por la literatura farmacológica y los diferentes protocolos nacionales, a su vez la vía de administración predominante fue intravenosa (IV), utilizándose por vía oral la 6-Mercaptopurina y el Methotrexate intratecal (IT) en diversas ocasiones.
4. Los intervalos de tratamiento con Antineoplásicos resultaron coincidente con los recomendados por los protocolos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) nacionales.
5. Los fármacos utilizados conjuntamente en la terapia antineoplásica que resultaron con mayor frecuencia de uso fueron: Alopurinol (15-20 %), Gentamicina (13.04%), Hidróxido de Aluminio (9.83%). Por otro lado, los grupos farmacológicos con mayor frecuencia de uso resultaron ser Aminoglucósidos (20.5%), Antigotosos (14.97%), Cefalosporinas (14.05%), Antiácidos y Antifúngicos (9.9% cada uno).

6. Para los protocolos de Leucemia Linfoblástica Aguda RS e inducción se reportaron relativamente pocos casos (6 y 3 respectivamente), caracterizándose en ambas situaciones la terapia como inconclusa principalmente en los últimos pasos de los protocolos antes mencionados.
7. Respecto a los protocolos RS-consolidación y AR-reinducción, en el segundo se reporto solamente un caso en el cual se omitió el paso del protocolo, a su vez para el protocolo RS- consolidación fueron respetados los intervalos de tratamiento, pero no así la vía de administración recomendada en el caso particular del Methotrexate.
8. Los pacientes con protocolos AR-infección-SNC y mantenimiento reportaron las mismas característica de uso que los de RS: omisión de los últimos 2 pasos de los protocolos recomendados; sin embargo se observo un respeto a los intervalos de tratamiento de los diferentes Antineoplásicos.
9. Los protocolos de tratamiento para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Chile difieren de los nacionales principalmente por los días recomendados para la administración de los Antineoplásicos, por tal razón, los casos estudiados y que pudieron clasificarse dentro de estos protocolos (inducción protocolo I) prácticamente no coincidieron en la totalidad de los casos.
10. Los protocolos recomendados para el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en Colombia presentaron al igual que el de Chile diferencias respecto a los nacionales, principalmente en lo que se refiere a los días en que aconsejan administrar los fármacos en estudio y en algunos casos la duración de los mismos.
11. A más de la mitad de los pacientes estudiados no se les pudo clasificar dentro de ningún protocolo de tratamiento, ya sea nacional o extranjero,

debido principalmente a intervalos de dosis, duración de los tratamientos y en algunos casos omisión de los pasos iniciales o finales de los protocolos en mención.

Recomendaciones

Al finalizar el presente estudio se sugiere lo siguiente:

- 1.** Realizar talleres con el personal de salud involucrados (Médicos, Farmacéuticos, enfermeras) en el tratamiento de los niños con leucemia enfatizando la importancia del apego de los diferentes protocolos recomendados a nivel nacional, a su vez definir criterios específicos en la selección de Antineoplásicos cuando estos presentan inconvenientes de uso en estos pacientes.
- 2.** promover estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar las condiciones de salud de los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA): enfatizando el aspecto psicoemotivo tanto del paciente como de su entorno familiar.
- 3.** Fomentar la cultura de registrar todos los datos del paciente considerados de interés clínico para un buen seguimiento del mismo.
- 4.** Realizar nuevos estudios que enfatizen los aspectos de calidad de vida del paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), así como los estudios de prescripción, indicación y evaluación económica de los Antineoplásicos empleados para este importante problema de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gerald P. Murphy. Oncología clínica de la American cancer society. 2da. Edición OPS/OMS, 1996, págs.561, 573-575.
2. Alberto Restrepo. Fundamentos de medicina. Hematología. Tercera edición. Corporación para investigaciones biológicas. CIB 1987. Págs.183-184.
3. Harrison. Principios de medicina interna.16ª edición. Vol. I MC Graw Hill. Interamericana. 2005. Págs. 719-726
4. Dr. Luis Fulgencio Báez .Normas para el abordaje de las enfermedades Hemato-oncológicas pediátricas. PNUD/UNOPS. Proyecto Nic./98/R51. Marzo 2001. Managua, Nic. Págs. 35-40
5. Rodolfo Rodríguez Carranza. Vademécum Académico de Medicamentos. 3ra edición. Editorial Mc.Graw – Hill Interamericana. 1999. Págs. № 629 – 630, 72 – 73, 256 – 257, 791 – 792, 604 – 605, 970 – 971, 242 – 243.
6. Martíndale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica.1era edición. Págs.625, 653, 662, 703, 704,731.
7. Lawrence M.Tierney.Stephen J. Mcphee. Diagnóstico Clínico y Tratamiento.37ª edición. México. Editorial El manual moderno2002.Págs. 65-66.
8. A.Molinés Honrubia. LLA infantiles evolución histórica.
WWW.comtf.es/pediatría/Bol20012/leucemia%20linfobl%c3%A1sticas%20agudas.pdk
9. Leucemia linfoblástica infantil.
www.meb.uni'bonn.de/cancernet/spanish/200026.htm/
- 10.Resultado del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños.
[www.Colombiamedica.univalle.edu.co/vo/30N04 leucemia.htm/](http://www.Colombiamedica.univalle.edu.co/vo/30N04_leucemia.htm/)
11. Información general.
www.acor.org/cnet/256671.htm
- 12.Miriam Campbell B. Mejoría en el pronóstico de la LLA
WWW.Scielo.cl/scielo.Php?pid.es

ANEXOS

Instrumento de recolección de datos

Ficha Nº

Nº de expediente

I. Datos generales del paciente.

1) Edad (años)

- a) Menores de 4 años
- b) 4 – 7 años
- c) 8 – 10 años
- d) 10 a más años

2) Sexo

- a) Femenino
- b) Masculino

II. Datos de la terapia antineoplásica.

3) Nº Antineoplásicos	4) Antineoplásicos	5) Dosis	6) Intervalo	7) Vía	8) Duración

III. Terapia complementaria.

9) Fármaco complementario.

- a)
- b)
- c)
- d)

10) Grupo farmacológico.

- a)
- b)
- c)
- d)

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO UTILIZADO PARA LLA UTILIZADO EN CHILE.

Droga	Dosis	Día de administración
<i>Inducción protocolo I</i>		
Prednisona (o)	60 mg/m ²	1-28
Vincristina (ev)	1,5 mg/m ²	8,15, 22, 29
Daunorubicina (ev)	40 mg/m ²	8, 15, 22, 29
L-Asparginasa (im)	10000 IU/m ²	19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40
Ciclofosfamida (ev)	1000 mg/m ²	43 -71
Citarabina (ev)	75 mg/m ²	45-48, 52-55, 59-62, 66-69
6 Mercaptopurina (o)	60 mg/m ²	43 -70
Metotrexato (IT)	12 mg*	1, 45, 59
<i>Consolidación protocolo M</i>		
6 Mercaptopurina (o)	25 mg/m ²	1-56
Metotrexato (24 h ev)	1 g/m ²	8, 22, 36, 50
Metotrexato (IT)	12 mg*	8, 22, 36, 50
<i>Consolidación protocolo E</i>		
Prednisona (o)	100 mg/m ²	1-7, 15-21, 29-35, 43-49
Citarabina (3 h ev)	1 g/m ² x 2	1-2, 29-30
Ciclofosfamida (ev)	1,2 g/m ²	15-43
Etoposido (ev)	100 mg/m ²	1-29
Metotrexato (24 h ev)	2 g/m ²	8, 22, 36, 50
Metotrexato (IT)	12 mg*	8, 22, 36, 50
<i>Reinducción protocolo II</i>		
Dexametazona (o)	10 mg/m ²	1-21
Vincristina (ev)	1,5 mg/m ²	8, 15, 22, 29
Doxorubicina (ev)	30 mg/m ²	8, 15, 22, 29

L-Asparginasa (im)	10000 IU/m ²	8, 11, 15, 18
Ciclofosfamida (ev)	1 g/m ²	36
6 Tioguanina (o)	60 mg/m ²	36-49
Metotrexato (IT)	12 mg*	38, 45
<i>Mantenición</i>		
Metotrexato (o)	20 mg/m ²	Una vez por semana
6 Mercaptopurina (o)	50mg/m ²	Diario
* dosis según edad SNC (+) MTX en días 8, 15, 22, 28 protocolo II o: oral ev: intravenoso im: intramuscular IT: intratecal		

**PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO UTILIZADO PARA LLA EN
UNIVERSIDAD DEL VALLE, CALI COLOMBIA**

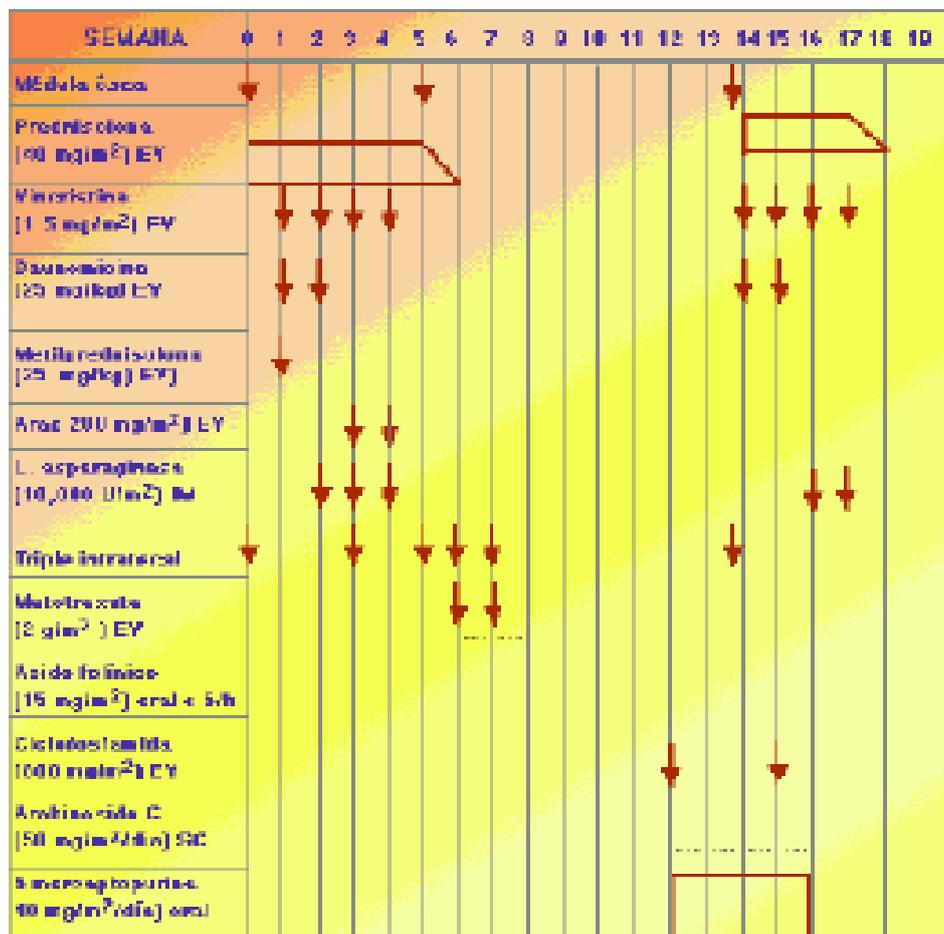


Figura 1. Leucemia linfoblástica aguda. Riesgo alto. Inducción, consolidación, reinducción. HUV, Cali

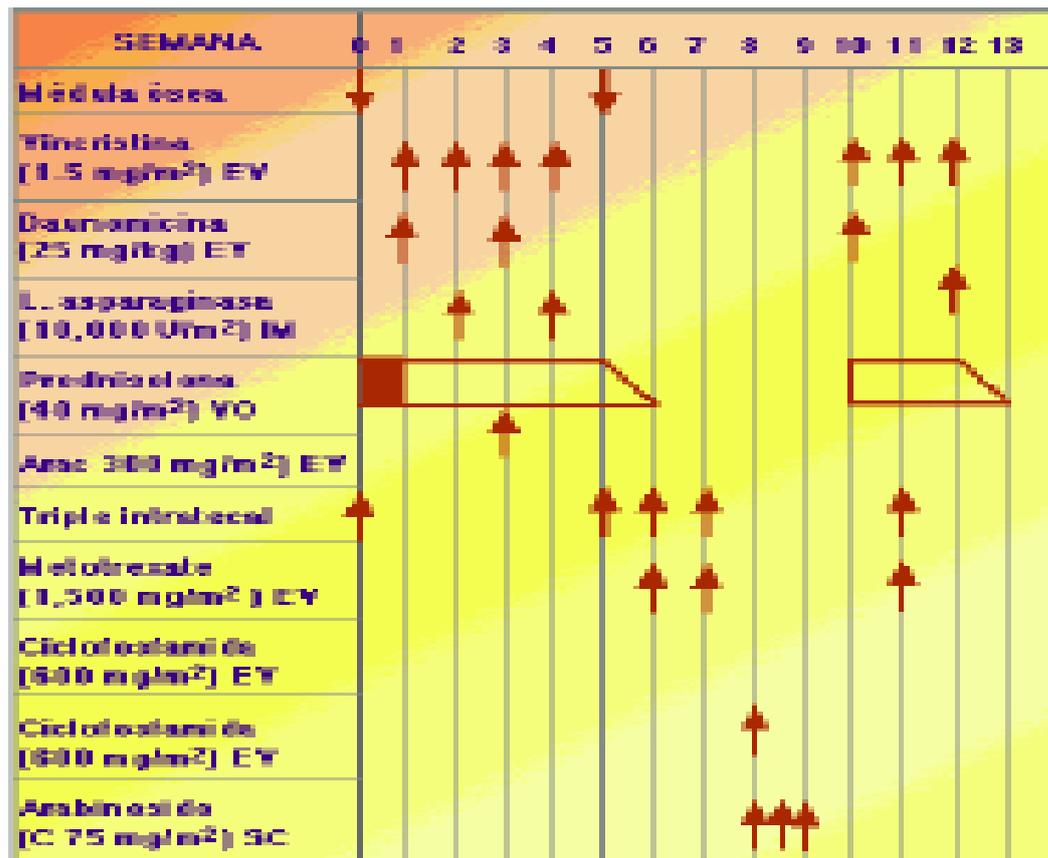


Figura 2. Protocolo de LLA, riesgo bajo. Inducción, consolidación, reinducción, HUV. Cali

**PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO
PARA LA LLA EMPLEADO EN EL
HOSPITAL MANUEL DE JESÚS
RIVERA "LA MASCOTA" MINSA,
NICARAGUA**

PROTOCOLO LLA 2000

RIESGO STANDARD (SR)



↓ = Methotrexate Intratecal: dosis por edad

IND.: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x4, DNM 45 mg/mq (día 8 y 9)

CONS.: 6-MP 50 mg/mq/día

Prot. III: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x2, ADM 30 mg/mq x2, ARA-C 75 mg/mq, 6-TG 60 mg/mq

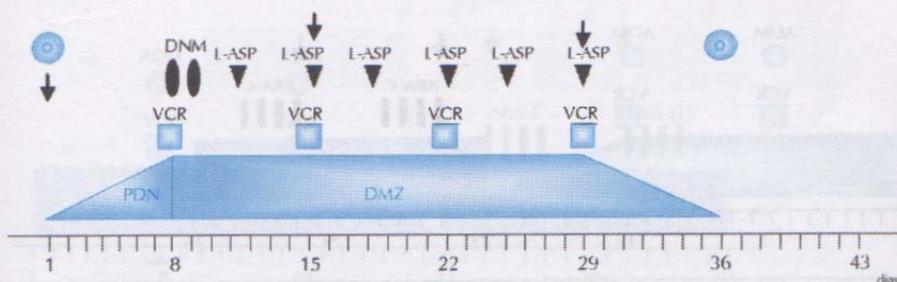
INTERIM MANT.: DMZ 6 mg/mq (día 1-5), VCR 1.5 mg/mq x1 (cada 4 semanas),

6-MP 50 mg/mq/día v.o. (día 8-28, cada 28 días), MTX 20 mg/mq/día v.o. (día 8, 15, 22)

MANTENIMIENTO.: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x1, 6-MP 50 mg/mq, MTX 20 mg/mq

PROTOCOLO LLA 2000 - SR

Inducción



↓ = Methotrexate Intratecal los días 1, 15 y 29 Dosis por edad

⊙ = Aspirado Medular día 1 y 43

PDN: Prednisona 20-60 mg/mq los días 1-7

DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 8 → 28. Disminuir cada 3 días hasta 36

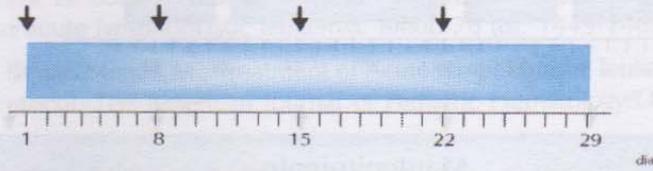
VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8, 15, 22, 29

DNM: Daunomicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 9

L-ASP: L-Asparginasa (Kyowa Hakko) 5,000 UIMq los días 11,15,18,22,25,29

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

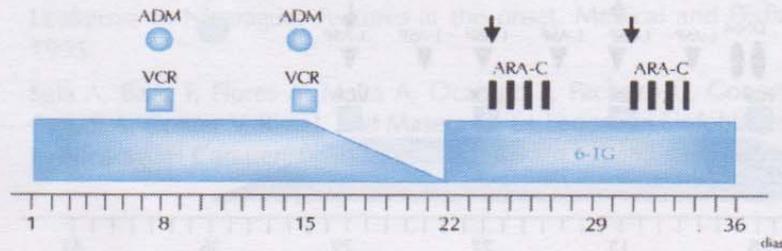
PROTOCOLO LLA 2000 - SR Consolidación



↓ = Methotrexate Intratecal los días 1, 8, 15 y 22 Dosis por edad
6-MP: 6 Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral en una dosis los días 1—> 28

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

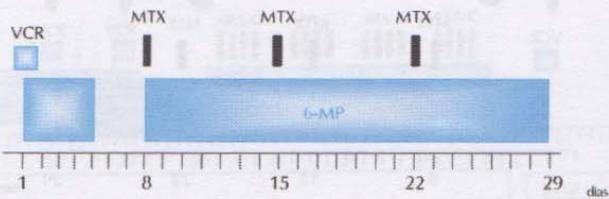
PROTOCOLO LLA 2000 - SR Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1–14.
Disminuir cada 3 días hasta el día 21
VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22–35
ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24–27 y 31–34
↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

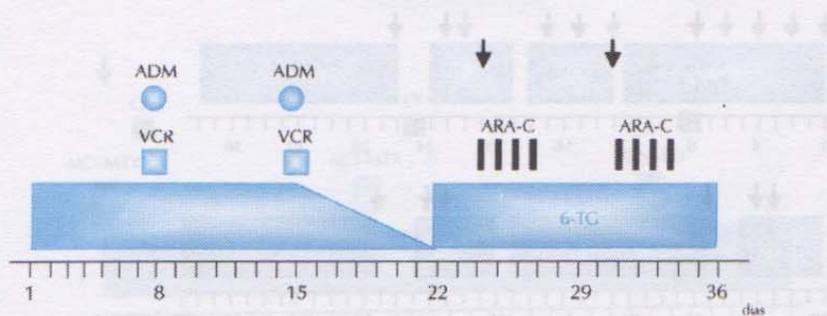
Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR INTERIM Mant.



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
 6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
 MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

PROTOCOLO LLA 2000 - AR Reinducción

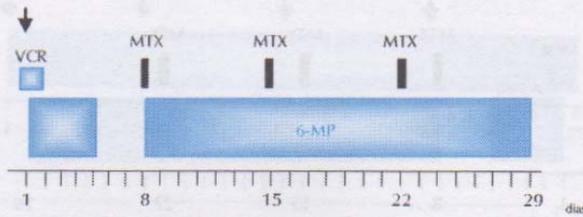


DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
 Disminuir cada 3 días hasta el día 21
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
 ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
 6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
 ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
 ↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - SR

Mantenimiento

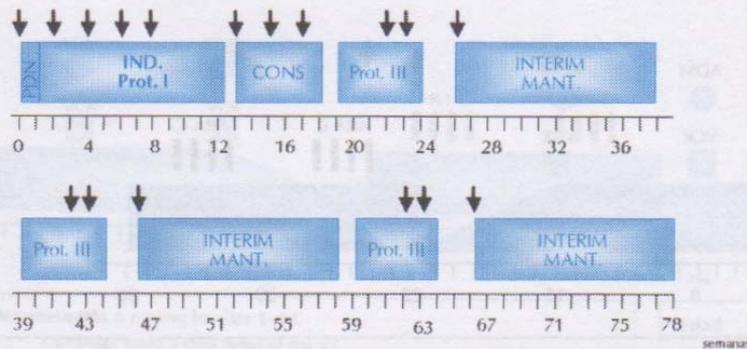


VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
 6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
 MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22
 ↓
 edad Methotrexate Intratecal el día 1 y cada 56 días. Dosis por

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000

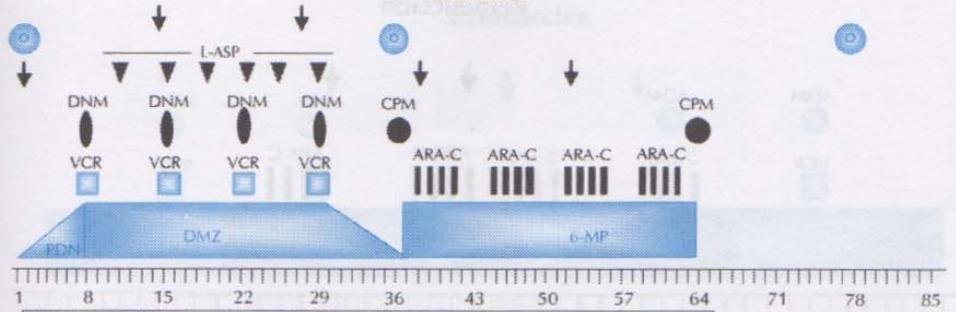
ALTO RIESGO (AR)



↓ = Methotrexate Intratecal: dosis por edad
 IND = Prot. I sin L-Asp y CPM 500 mg/mq/día i.v. (día 36 y 64)
 CONS.: 6-MP 50 mg/mq, MD-MTX 0.5 gr/mq x3 (día 1, 15, 29)
 Prot. III: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x2, ADM 30 mg/mq x2, ARA-C 75 mg/mq, 6-TG 60 mg/mq
 INTERIM MANT.: DMZ 6 mg/mq (día 1-5), VCR 1.5 mg/mq x1 (cada 4 semanas),
 6-MP 50 mg/mq/día v.o. (día 8-28, cada 28 días), MTX 20 mg/mq/día v.o. (día 8, 15, 22)
 MANT.: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x1, 6-MP 50 mg/mq, MTX 20 mg/mq

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Inducción



FASE Ia

↓ Methotrexate Intratecal los días 1, 15 y 29. Dosis por edad
 Aspirado Medular día 1 y 36
 PDM: Prednisona 20-60 mg/mq los días 1-7
 DMZ: Dexametazona 6 mg/mq los días 8 → 28. Disminuir cada 3 días hasta el día 37
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (máx 2 mg/dosis) los días 8, 15, 22, 29
 DNM: Daunorubicina 30 mg/mq en 30' los días 8, 15, 22, 29
 L-ASP: L-Asparaginasa (Kyowa Hakko) 5,000 U/mq los días 11,15,18,22,25,29

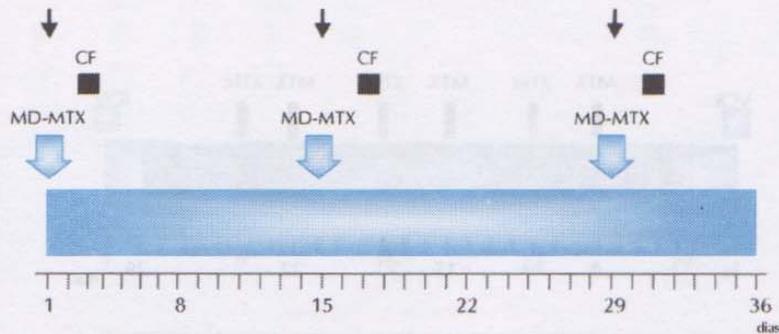
FASE Ib

CPM: Ciclofosfamida 500 mg/mq e.v. los días 36 y 64
 ARA-C: Arabinosido-C 75 mg/mq/día s.c. los días 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
 6-MP: 6-Mercaptopurina 60mg/mq los días 43-60
 ↓ = Methotrexate Intratecal los días 45 y 59. Dosis por edad
 ⬇ = Aspirado Medular día 78

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 < 2	8 mg
≥2 < 3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Consolidación

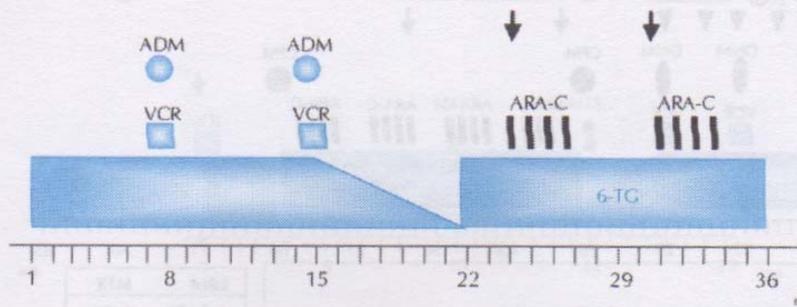


↓ = Methotrexate Intratecal los días 1, 15 y 29 Dosis por edad
 MD-MTX: Methotrexate Dosis Media 500 mg/mq e.v. 1/3 en push y 2/3 los días 1, 15 y 29
 CF: Citovorun Factor 7.5 mg/mq/dosis de producto leve (15 mg/mq/dosis de producto racemo) los días 3, 17 y 31
 6-MP: 6 Mercaptopurina 50 mg/mq/día por vía oral los días 1→36

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 < 2	8 mg
≥2 < 3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.

Disminuir cada 3 días hasta el día 21

VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15

ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15

6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35

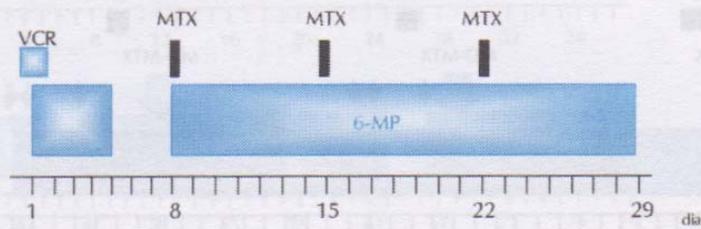
ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34

↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 < 2	8 mg
≥2 < 3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

INTERIM Mant.



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1

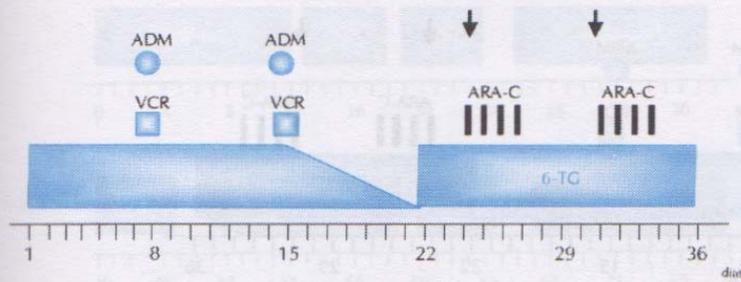
DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5

6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28

MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.

Disminuir cada 3 días hasta el día 21

VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15

ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15

6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35

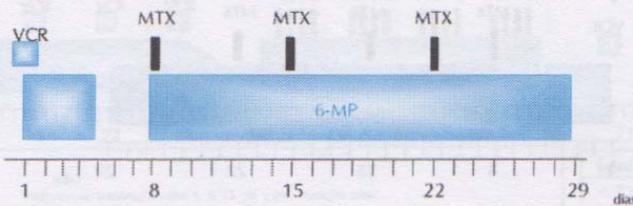
ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34

↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

INTERIM Mant.



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1

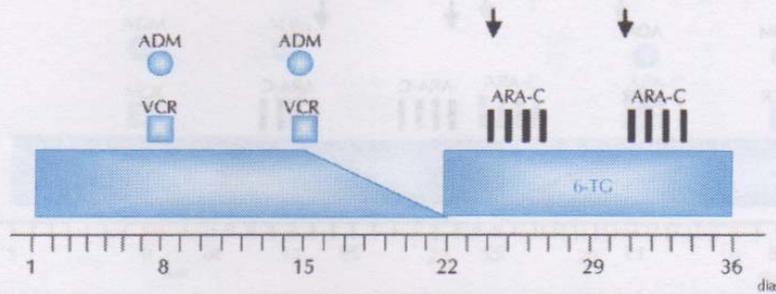
DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5

6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28

MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.

Disminuir cada 3 días hasta el día 21

VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15

ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15

6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35

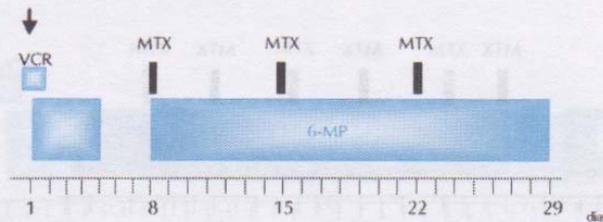
ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34

↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Mantenimiento



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1

DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5

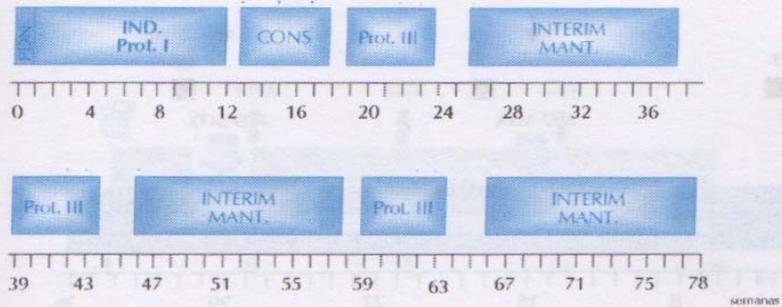
6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28

MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

↓ edad = Methotrexate Intratecal el día 1 y cada 56 días. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

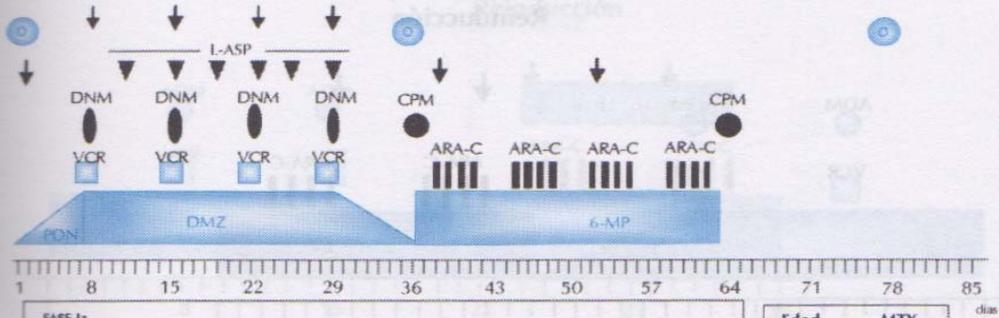
PROTOCOLO LLA 2000 ALTO RIESGO (AR) -INF-SNC



↓ = Methotrexate Intratecal: dosis por edad
 IND = Prot. I sin L-Asp y CPM 500 mg/mq/día i.v. (día 36 y 64)
 CONS.: 6-MP 50 mg/mq, MD-MTX 0.5 gr/mq x3 (día 1, 15, 29)
 Prot. III: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x2, ADM 30 mg/mq x2, ARA-C 75 mg/mq, 6-TG 60 mg/mq
 INTERIM MANT.: DMZ 6 mg/mq (día 1-5), VCR 1.5 mg/mq x1 (cada 4 semanas),
 6-MP 50 mg/mq/día v.o. (día 8-28, cada 28 días), MTX 20 mg/mq/día v.o. (día 8, 15, 22)
 MANT.: DMZ 6 mg/mq, VCR 1.5 mg/mq x1, 6-MP 50 mg/mq, MTX 20 mg/mq

PROTOCOLO LLA 2000 - AR-INF SNC

Inducción



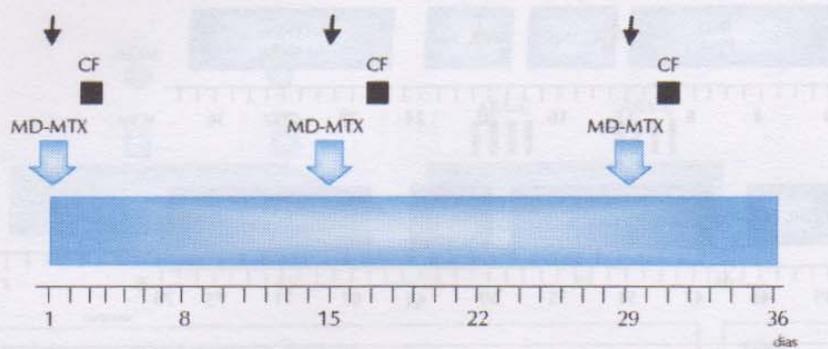
FASE Ia
 ↓ Methotrexate Intratecal los días 1, 8, 15, 22 y 29. Dosis por edad
 Aspirado Medular día 1 y 36
 PDN: Prednisona 20-60 mg/mq los días 1-7
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 8 → 28. Disminuir cada 3 días hasta el día 37
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8, 15, 22, 29
 DNM: Daunomicina 30 mg/mq en 3^{er} los días 8, 15, 22, 29
 L-ASP: L-Asparagina (Kyowa Hakko) 5.000 U/mq los días 11, 15, 18, 22, 25, 29

FASE Ib
 CPM: Cidofofamida 500 mg/mq e.v. los días 36 y 64
 ARA-C: Arabinosido-C 75 mg/mq/día s.c. los días 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
 6-MP: 6-Mercaptopurina 60mg/mq los días 43-66
 ↓ = Methotrexate Intratecal los días 45 y 59. Dosis por edad
 = Aspirado Medular día 78

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥ 1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Consolidación

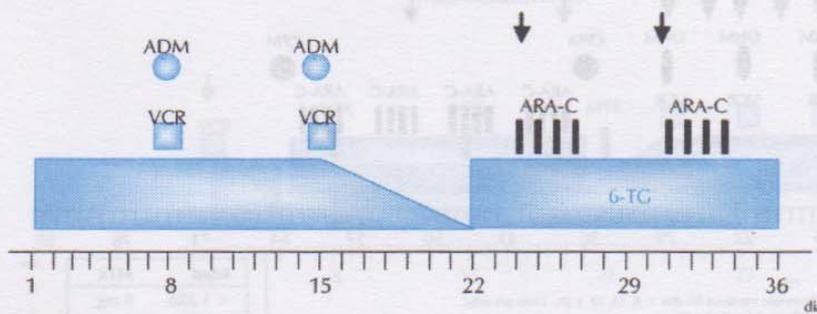


↓ = Methotrexate Intratecal los días 1, 15 y 29 Dosis por edad
 MD-MTX: Methotrexate Dosis Media 500 mg/mq e.v. 1/3 en push y 2/3 los días 1, 15 y 29
 CF: Citrovorum Factor 7.5 mg/mq/dosis de producto levo (15 mg/mq/dosis de producto racemo) los días 3, 17 y 31
 6-MP: 6 Mercaptopurina 50 mg/mq/día por vía oral los días 1—>36

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

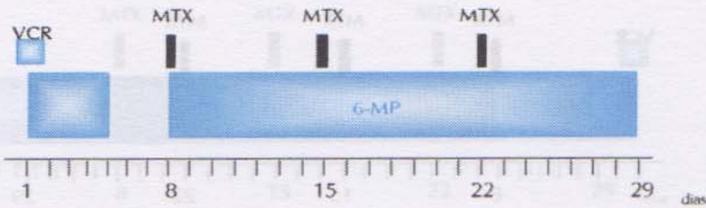
Reinducción



DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1–14.
 Disminuir cada 3 días hasta el día 21
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
 ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
 6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22–35
 ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24–27 y 31–34
 ↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

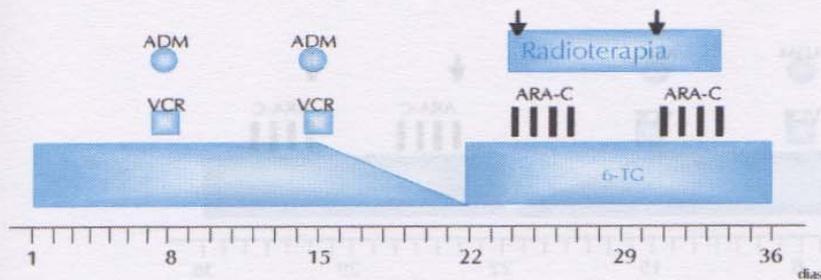
Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR INTERIM Mant.



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
 6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
 MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

PROTOCOLO LLA 2000 – AR-Infiltración SNC Reinducción

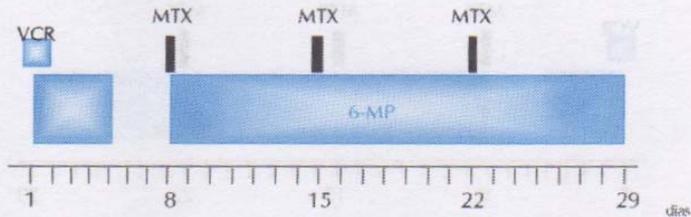


DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
 Disminuir cada 3 días hasta el día 21
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
 ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
 6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
 ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
 ↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad
 RADIOTERAPIA AL SNC: Dosis 1800cGy a 2400cGy los días 22-36

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - SR

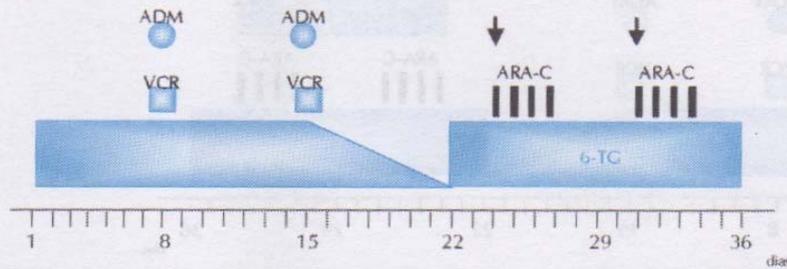
INTERIM Mant.



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1
 DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5
 6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28
 MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

PROTOCOLO LLA 2000 - SR

Reinducción

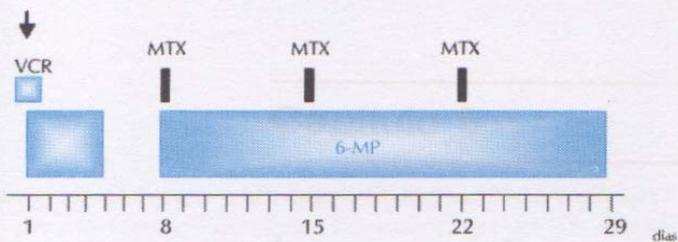


DMZ: Dexametasona 6 mg/mq los días 1-14.
 Disminuir cada 3 días hasta el día 21
 VCR: Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg/dosis) los días 8 y 15
 ADM: Adriamicina 30 mg/mq en 30' los días 8 y 15
 6-TG: 6-Thioguanina 60 mg/mq por vía oral los días 22-35
 ARA-C: Arabinosido C 75 mg/mq i.v. o subcutáneo los días 24-27 y 31-34
 ↓ = Methotrexate Intratecal los días 24 y 31. Dosis por edad

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
≥1 <2	8 mg
≥2 <3	10 mg
≥3	12 mg

PROTOCOLO LLA 2000 - AR

Mantenimiento



VCR: Vincristina 1.5 mg/mq el día 1

DMZ: Dexametasona 6 mg/mq por vía oral los días 1-5

6-MP: 6-Mercaptopurina 50 mg/mq por vía oral los días 8-28

MTX: Methotrexate 20 mg/mq por vía oral los días 8, 15 y 22

↓
edad Methotrexate Intratecal el día 1 y cada 56 días. Dosis por

Edad	MTX
< 1 año	6 mg
1 < 2	8 mg
≥ 2 < 3	10 mg
≥ 3	12 mg

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Adinamia: Astenia. Falta de actividad motora o fuerza.

ADM: Adriamicina.

Adenopatías: Tumefacción o tumoración correspondiente a un agrandamiento mórbido de los ganglios linfáticos.

Adenomegalia: Hipertrofia de una glándula.

Alogénico: Perteneciente a constituciones genéticas diferentes dentro de la misma especie.

ARA-C: Arabinosido-c.

Blastos: Sufijo que indica una célula precursora inmadura del tipo indicado por la palabra precedente. Prefijo que se usa en términos relacionados con el proceso de gemación por las células o tejidos.

Citopenias: Reducción, hipocitosis o falta de elementos celulares en la sangre circulante.

Citogenética: Rama de la genética que trata de la estructura y función de la célula, especialmente de los cromosomas.

Carcinógeno: Cualquier sustancia que produce cáncer como los hidrocarburos aromáticos policíclicos u otros agentes como ciertos tipos de radiaciones.

Citometría: Recuento de células, especialmente sanguíneas, con un citómetro o hemocitómetro.

DMZ: Dexametazona.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

DNM: Daunomicina.

Delección: Toda eliminación espontánea de parte del complemento genético normal, ya sea citogenéticamente visible o inferida por procesos fenotípicos.

Equimosis: Mancha veolácea causada por extravasación de sangre a la piel; las equimosis difieren de las petequias, solo por su tamaño.

Extraganlionares: fuera, lejos o sin relación con los ganglios.

Epistaxis: Hemorragia nasal; sangrado abundante de la nariz.

Esplenomegalia: Agrandamiento del bazo.

Gingivorragia: Sangrado de las encías.

Granulocitopenia: Deficiencia de leucocitos granulares en la sangre.

Histocompatibilidad: Estado de similitud o identidad inmunológica de los tejidos suficientes como para permitir un trasplante de hemoingerto satisfactorio; implica identidad de genes de HLA. En donante y receptor con respecto al tejido particular.

Hiperdiploidía: Existencia de un número de cromosomas que excede al propio de la especie, como ocurre en el síndrome de Down.

Hipodiploía: Disminución de la percepción de 2 imágenes de un solo objeto.

L-ASP: L-asparaginasa.

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

LMA: Leucemia mielocítica aguda

Linfoblastos: Célula joven, inmadura, que se transformara en linfocito. Los linfoblastos se caracterizan por que posee citoplasma mas abundante.

Linfadenomegalia: Nódulo linfático hipertrofiado.

Linfoma: Término general para las neoplasias, generalmente malignas, de los tejidos linfáticos y reticuloendoteliales que se presentan en la forma de tumores sólidos aparentemente circunscritos, compuestos por células que parecen primitivas o se asemejan a los linfocitos, células plasmáticas o histocitos.

Linfocitos B: Son células que circulan como elementos inmaduros y sintetizan anticuerpos.

Linfocitos T: Son células que han circulado a través del timo y se han diferenciado dando lugar a los timocitos, suelen denominarse células asesinas, ya que secretan compuestos químicos inmunológicamente esenciales y ayudan a las células B a destruir las proteínas extrañas.

6-MP: 6-Mercaptopurina.

MTX: Methotrexate.

Mielosupresión: Inhibición del proceso de producción de células sanguíneas y de plaquetas en la médula ósea.

Normocítica: Relacionado a un hematíe o eritrocito normal.

Neoplasias: Proceso patológico que tiene como consecuencia la formación o crecimiento de un tumor o bulto similar.

Neuroblastoma: Neoplasia maligna caracterizada por células nerviosas inmaduras poco diferenciadas de tipo embrionario(neuroblastoma).

Normocrómica: De color normal. Se refiere especialmente a los glóbulos rojos que poseen la cantidad normal de hemoglobina.

Neutropenia: Presencia de cantidades anormalmente pequeña de neutrófilos en la sangre circulante.

PDN: Prednisona.

Proliferación: crecimiento y reproducción de células similares.

Protooncogenes: Genes preexistentes, presentes en el genoma humano normal que aparentemente intervienen en la fisiología celular normal y a menudo están implicados en la regulación o proliferación celular normal; la intervención de estos genes en un proceso neoplásico es consecuencia de las mutaciones somáticas que los convierten en los alelos oncogénicos.

Pseudohiploidia: Constitución cromosómica anormal, constituida por un falso desdoblamiento cromosómico en células somáticas.

Polimerasa: En general, cualquier enzima que cataliza una polimerización como la de nucleótidos a poli nucleótidos, por los que pertenecen a la clase EC2, las transferasas.

Reticulocitos: glóbulo rojo joven con una red de sustancia basófila precipitada que presenta poli ribosomas residuales, y aparecen durante el proceso de regeneración activa de la sangre.

SNC: Sistema nervioso central.

Sarcoma: Neoplasia del tejido conjuntivo en general muy maligna, formada por proliferación de células mesodérmicas.

Trisomía: El estado de un individuo o célula con un cromosoma extra en lugar del par normal homólogos; en el hombre, el estado de una célula que contiene 47 cromosomas normales.

Talómeros: La extremidad distal de un cromosoma.

Translocación: Unión de un fragmento de un cromosoma a un cromosoma no homólogo.

VCR: Vincristina.