

236 11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

I.M.S.S.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PANCREATITIS AGUDA POR L-ASPARGINASA EN PEDIATRIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A :

DRA. IRMA MEZA CONTRERAS

Handwritten signature and stamp: M. S. S. C. M. N. HOSPITAL DE PEDIATRIA OCT. 1 2002 MEXICO, D. F., DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TUTOR: DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA WILDOSOLA

Handwritten signature and stamp: ESPECIALIZACION DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA MARZO 2002

Stamp: TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
I.M.S.S.

***FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
PANCREATITIS AGUDA POR L-ASPARGINASA EN
PEDIATRIA***

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA:

DRA IRMA MEZA CONTRERAS

TUTOR:
DRA. ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDÓSOLA_____

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

*Por estar siempre a mi lado
y darme la fortaleza para realizar
mi sueño de ser Pediatra.*

A mis Padres:

*Por su amor y por darme
la oportunidad de cumplir
siempre mis metas.*

A mis Hermanos:

*Por ayudarme a llegar
al final de mi carrera.*

A la Dra. Ana Carolina Sepúlveda:

*Por sus enseñanzas y apoyo
para culminar este trabajo.*

A ti Marco Antonio:

*Porque tu presencia se ha vuelto
indispensable en mi vida.*

*Por tu siempre incondicional apoyo
y amor a prueba de cualquier adversidad.*

*Por llenar mi vida de instantes mágicos
y satisfacer la sed de mi alma.*

*A todos los niños:
por ser el propósito de mis esfuerzos
y la constante chispa que mantiene vivo mi espíritu.*

*Un niño es la verdad con la cara sucia,
la belleza con una cortada en el dedo,
la sabiduría con el chicle en el pelo, y la
esperanza del futuro con una rana en el bolsillo.*

Alan Beck (fragmento)

ANTECEDENTES

La Pancreatitis Aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas con participación variable de los tejidos adyacentes o distantes, secundario a traumatismos, enfermedades infecciosas, ingestión de medicamentos, alteraciones anatómicas, enfermedades sistémicas, etc. Las manifestaciones clínicas generalmente son de inicio súbito y de diversos grados de intensidad, acompañadas de elevación de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa). Esta enfermedad ha sido considerada clásicamente como un padecimiento de adultos y poco frecuente en niños, sin embargo, en este último grupo de edad es un diagnóstico cada vez más común al grado de ser considerado dentro de las principales causas de abdomen agudo por algunos autores (1,2).

La incidencia y prevalencia reales de la pancreatitis en niños son difíciles de establecer debido a que los reportes existentes en la literatura en su mayoría son de casos individuales o pequeñas series de pacientes. Silvert en 1975, reportó un caso por cada 500 mil habitantes en el norte de Inglaterra (3); mientras que Hironashi y col reportaron una incidencia de un caso por 50,000 habitantes (4). En el Hospital de Pediatría CMN SXXI en 1998, Rojas y col reportaron 70 casos en 5 años (5) y García-Aranda del HIM reporta 6.5 casos en 10,000 egresos hospitalarios en 1997 (6). Este padecimiento se presenta con mayor frecuencia en niños en etapa escolar (7), aunque hay informes donde se incluyen lactantes sépticos (8). Es más frecuente en niñas con una relación 5:1 (2). Cuando se sospecha el padecimiento son importantes los antecedentes de traumatismos abdominales, presencia de infecciones virales, exposición reciente a tóxicos y ascariasis (1,6,9,10).

En cuanto a la mortalidad esta depende claramente de la causa subyacente de pancreatitis, en adultos se reporta un rango de mortalidad de 5 a 17.5% para la presentación leve de la pancreatitis aguda y de 80 a 100% para la pancreatitis hemorrágica ó con afección multisistémica grave (10). Los datos en población

pediátrica son escasos, pero se ha reportado una mortalidad de 21% (10,11); otros reportes informan de 17.5% a 30% en cuadros con inflamación intersticial, mientras que en los cuadros hemorrágicos se eleva hasta 80% (6,12,13).

Los factores de riesgo que se han asociado con mayor frecuencia a los episodios de pancreatitis aguda en niños son: 1) Obstrucción congénita o adquirida a la corriente de líquido pancreático (páncreas divisum, páncreas anular, quiste de colédoco, litiasis vesicular, lodo biliar); 2) Fármacos o toxinas; 3) Trastornos metabólicos o sistémicos (hiperlipidemias, hipercalcemia, desnutrición, Lupus eritematoso sistémico, Dermatomiositis juvenil, Diabetes mellitus, Síndrome hemolítico urémico, Síndrome de Reye, errores innatos del metabolismo, fibrosis quística, etc.); 4) Agentes infecciosos (ascaris, CMV, virus coxsackie B, hepatitis A y B, VEB, etc.), y 5) Cuadros hereditarios o idiopáticos (25%) (9,10,11,12,14,16,17). Jordan y Ament en una serie de 54 niños con pancreatitis aguda comunicaron que en 13 casos (24%) la pancreatitis fue secundaria al consumo de medicamentos siendo la prednisona el fármaco más frecuente; 19% se catalogó como idiopática, 13% secundaria a traumatismos abdominales y el resto a anomalías del aparato biliar como quiste de colédoco, duplicación del duodeno y otras malformaciones digestivas que producían obstrucción (12).

Aunque la etiopatogenia es distinta y la evolución varía con relación al tipo y extensión de la lesión, las manifestaciones clínicas son semejantes y se caracterizan por dolor abdominal en epigastrio, de inicio súbito en el 75% de los casos, en ocasiones irradiado en hemicinturón o hacia la espalda, se exacerba con la ingesta de alimentos, es constante y dura alrededor de 24 a 72 hrs. El período agudo puede estar precedido de síntomas y signos inespecíficos como anorexia, náuseas, diarrea, fiebre e ictericia (1,5,6,9,11,14,15).

El signo clínico más frecuente es el dolor epigástrico a la palpación, con disminución de los ruidos intestinales. El niño asume una posición de flexión de rodillas y caderas, y puede estar irritable o quieto. En casos de que la presentación inicial sea sistémica o haya complicaciones remotas, el cuadro

clínico puede mostrar predominantemente deterioro fulminante, choque, una masa en abdomen que asume la forma de un pseudoquistes, insuficiencia respiratoria por derrame pleural, e ictericia o ascitis no explicada (5,6,9,10,15)

No existe hasta el momento un solo estudio que diagnostique la pancreatitis aguda, y algunos de ellos pueden generar datos desorientadores, por su inespecificidad. La amilasa en suero sigue siendo el método más utilizado en el diagnóstico de pancreatitis aguda. Su nivel aumenta en término de 2 a 12 hrs., y en la pancreatitis no complicada sigue estando alto durante 2 a 5 días. Los niveles de amilasa sérica mayores de tres tantos de lo normal son importantes en el diagnóstico. El nivel de amilasa sérica no guarda relación alguna con la intensidad de la pancreatitis ni con su curso clínico. Su sensibilidad varía de 75 a 92% y su especificidad entre 20 y 60% (9,10). El segundo examen más utilizado para el diagnóstico de pancreatitis aguda es la determinación de lipasa sérica ya que su valor se ha atribuido a que sus niveles permanecen elevados aún después de que los niveles de amilasa se han normalizado (8 a 14 días), permitiendo el diagnóstico de los pacientes que llegan más tardíamente al médico. Su sensibilidad para establecer el diagnóstico de pancreatitis varía de 86 a 100% y su especificidad de 50 a 99%. Al utilizar la determinación de amilasa y lipasa juntas se incrementa la sensibilidad para el diagnóstico de pancreatitis hasta 94% (1,7,10,12). Los métodos de imagenología ayudan para establecer la probabilidad diagnóstica; las radiografías simples de abdomen tienen poca utilidad para evaluar la pancreatitis aguda. Los métodos más útiles y usados son la ultrasonografía abdominal y la tomografía computarizada.

Por otro lado, se ha visto que la frecuencia de pancreatitis aguda secundaria a medicamentos en niños es mayor que en adultos. Existen reportes en la literatura en cuanto a la incidencia de pancreatitis aguda por medicamentos en edad pediátrica que varía desde un 0.3% hasta un 27%. En nuestro medio la importancia de la pancreatitis aguda por medicamentos cada vez es mayor debido a la introducción de una gran cantidad de agentes terapéuticos potentes. No existe

un cuadro clínico específico para el diagnóstico de pancreatitis por medicamentos, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico. Generalmente la evolución de la pancreatitis inducida por medicamentos es de tipo agudo, de intensidad leve a moderada y autolimitada, cursando con inflamación de la cabeza y el cuerpo del páncreas, y en general se espera una recuperación rápida, pero existe una pequeña proporción que puede evolucionar hasta la muerte, por lo cual es necesario identificar oportunamente el medicamento asociado para prevenir el desarrollo de pancreatitis y/o un desarrollo fatal (5,16,17,18,19).

En **1980 Mallory y Kern** crearon los criterios para identificar si un medicamento es el causante de pancreatitis. De acuerdo a la presencia de dichos criterios se establecen tres grupos: los medicamentos con asociación definitiva, asociación probable y asociación posible con pancreatitis (16).

Se define como **asociación definitiva** cuando la pancreatitis se presenta durante el tratamiento con el medicamento, descartando previamente otra causa de pancreatitis, cuando la pancreatitis se resuelve al descontinuar el medicamento y cuando la pancreatitis recurre al reiniciar el tratamiento con el medicamento (16,17).

Una **asociación probable** se define como la presencia de los criterios para asociación definitiva excepto que la reexposición al medicamento se haya realizado, o que más de un caso se haya reportado (16,17).

Una **asociación posible** del medicamento con el desarrollo de pancreatitis se define cuando la evidencia es incompleta o contradictoria (16,17).

Entre los medicamentos clasificados con **asociación definitiva** para el desarrollo de pancreatitis están: ácido valproico, alcaloides de la vinca, **L-asparginasa**, azatioprina, calcio, didanosido, estrógenos, furosemide, pentamidina, sulindac y tetraciclinas (17,20).

Los medicamentos con **asociación probable** para el desarrollo de pancreatitis son: ácido etacrínico, ampicilina, ciclosporina A, cimetidina, clortalidona, dexametasona, esteroides, fenformina, 6-mercaptopurina, alfa metildopa, paracetamol y ranitidina (17,20).

Los medicamentos con **asociación posible** son: acetaminofén, amiodarona, carbamazepina, clorpromazina, colestiramina, cisplatino, clofibrato, colchicina, danazol, diazóxido, difenoxilato, enalapril, ergotamina, histamina, indometacina, isoniazida, lovastatin, metilfenidato, nitrofurantoína, piroxicam, procainamida, triptófano y warfarina (17,20).

Diversos mecanismos de acción han sido propuestos en el desarrollo de pancreatitis por medicamentos. Entre los mecanismos directos están los efectos tóxicos (diuréticos, sulfonamidas y esteroides) y las reacciones inmunológicas (aminosalicilatos, azatioprina, mercaptopurina y metronidazol); estos medicamentos pueden producir pancreatitis dentro del primer mes después de la exposición. Entre los mecanismos indirectos se encuentran postulados la hipercalcemia, la isquemia (diuréticos, azatioprina), trombosis intravascular (estrógenos) e incremento de la viscosidad del jugo pancreático (diuréticos y esteroides).

Drogas como la pentamidina, ácido valproico y el didanosido aparecen como causa de pancreatitis semanas o meses después de la exposición posiblemente a través de la acumulación de sus metabolitos tóxicos (18,21).

Rojas y cols. en 1998 reportaron la experiencia del Hospital de Pediatría de CMN SXXI durante 5 años sobre pancreatitis aguda en niños, encontrando que en 27% de los casos fue secundaria a medicamentos, siendo la L-Asparginasa el fármaco más frecuente asociado a pancreatitis (5). Loeb y cols. encontraron pancreatitis aguda en 11 de 44 pacientes (25%) con leucemia aguda tratados con L-Asparginasa (16). Otros reportes mencionan una incidencia de pancreatitis por L-Asparginasa entre 8-18% (17).

La **L-Asparginasa** es una enzima macromolecular aislada de diversas fuentes naturales: *E.coli*, *Serratia marcescens*, *Erwinia caratovora* y de suero de cobayo. Las enzimas clínicamente útiles se obtienen del bacilo gram negativo *E.coli* y del parásito vegetal *E. caratovora*. La L-asparginasa actúa indirectamente inhibiendo la síntesis proteica de algunas células tumorales que, como las de la leucemia linfoblástica aguda y las de algunos linfomas, no poseen la capacidad para sintetizar la mayor parte de los aminoácidos, comprendida la asparagina. La administración de la enzima hidroliza la asparagina sérica en ácido aspártico y amoníaco; por consiguiente, es inhibida la síntesis de DNA y RNA y la actividad inhibidora se ejerce sobre todo en las fases G1 y S. La vida media plasmática varía de 8 a 30 horas y la administración diaria produce un aumento acumulativo de los niveles plasmáticos. La L-Asparginasa puede producir ante todo reacciones alérgicas (20-35%) en general de tipo urticariforme y a veces de tipo anafiláctico; tiene además toxicidad a nivel gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos), hepático, SNC y como ya se refirió a nivel pancreático (pancreatitis aguda). La incidencia de pancreatitis por L-Asparginasa es muy variable y esto se puede deber al tipo de fuente donde se saca la asparginasa, las diferentes dosis que se utilizan, la severidad de la enfermedad subyacente y el uso de drogas concomitantes (16,17).

El inicio de los síntomas de pancreatitis aguda por L-Asparginasa varía de 2 días después de iniciado el medicamento hasta 10 semanas de haberse descontinuado la terapéutica (media de 6 días después de iniciada la asparginasa). El rango de mortalidad reportada en la literatura es de 1.8 a 4.6% (20).

Ante la alta frecuencia de pancreatitis por L-Asparginasa y la ausencia de estudios que establezcan factores de riesgo para desarrollar pancreatitis por este medicamento en niños se decide realizar la presente investigación.

JUSTIFICACIÓN

La pancreatitis aguda inducida por medicamentos es frecuente en nuestro medio. En nuestro Hospital se ha encontrado que hasta un 27% de las pancreatitis en un período de 5 años ha sido secundaria a medicamentos y de estos la L-Asparginasa ocupa el primer lugar (5). Es necesario conocer cuales son los factores predisponentes en estos pacientes para poder hacer intervenciones preventivas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo para presentar pancreatitis aguda secundaria a L-Asparginasa en pacientes pediátricos del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional SXXI?

JUSTIFICACIÓN

La pancreatitis aguda inducida por medicamentos es frecuente en nuestro medio. En nuestro Hospital se ha encontrado que hasta un 27% de las pancreatitis en un período de 5 años ha sido secundaria a medicamentos y de estos la L-Asparginasa ocupa el primer lugar (5). Es necesario conocer cuales son los factores predisponentes en estos pacientes para poder hacer intervenciones preventivas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo para presentar pancreatitis aguda secundaria a L-Asparginasa en pacientes pediátricos del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional SXXI?

OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar cuales son los factores de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda por L-Asparginasa en pacientes pediátricos.

ESPECIFICOS:

1. Determinar si el tiempo de exposición a L-Asparginasa es factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparginasa en pacientes pediátricos.
2. Determinar si el estado nutricional es factor de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda por L-Asparginasa en pacientes pediátricos.
3. Determinar si los antecedentes de atopia personal o familiar son factores de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda por L-Asparginasa en pacientes pediátricos.

HIPÓTESIS

1. El tiempo de exposición a L-Asparginasa será un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparginasa en pacientes pediátricos.
2. El estado nutricional será un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparginasa en pacientes pediátricos.
3. Los antecedentes personales o familiares de atopia serán factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparginasa en pacientes pediátricos.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizará en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, que atiende pacientes procedentes del sur del D.F. y los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro entre los meses de junio de 1999 a julio del 2001.

TIPO DE ESTUDIO:

Casos y Controles.

CASOS:

***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- a) Pacientes menores de 16 años con diagnóstico confirmado de Pancreatitis aguda por cuadro clínico, hiperamilasemia, hiperlipasemia, ultrasonido o pancreatografía con edema o necrosis del páncreas.
- b) Cualquier sexo
- c) Antecedente de administración de L-Asparginasa

***CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con pancreatitis aguda secundaria a otras causas tales como: traumatismo abdominal, sepsis, enfermedades de la colágena, enfermedades estructurales biliares, infecciones virales y litiasis vesicular.

***CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- a) Aquellos pacientes cuyo expediente se encuentre incompleto.

CONTROLES:

***CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con la misma edad y sexo que los casos.
- b) Antecedente de aplicación de L-Asparginasa.

***CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con amilasa o lipasa elevadas.

***CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- a) Pacientes con mal apego al tratamiento o con cambios frecuentes de tratamiento.
- b) Pacientes con expediente incompleto.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de casos y controles en un período comprendido entre junio de 1999 y julio del 2001, en el HP CMN SXXI.

Se incluyeron a todos los pacientes menores de 16 años de edad que ingresaron al Hospital de Pediatría de CMN SXXI con diagnóstico confirmado de pancreatitis aguda secundaria a L-Asparginasa (casos), en quienes se descartó otras causas de pancreatitis aguda tales como trauma abdominal, sepsis, enfermedades de la colágena, enfermedades estructurales biliares, infecciones virales y litiasis vesicular. Se revisaron sus expedientes y se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico principal, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de administración (semanas) de L-Asparginasa, estado nutricional y antecedentes personales o familiares de atopia.

Se recolectaron los mismos datos de los expedientes de los pacientes controles pareados por edad, sexo y con antecedente de aplicación de L-Asparginasa. Se incluyeron a dos controles por cada caso. Al encontrarse expedientes incompletos se intentó contactar con el paciente o sus familiares para completar la información necesaria.

Todos los datos anteriores se recopilaban en la hoja de recolección de datos para posteriormente analizar los resultados. Se utilizó la prueba de "U Mann Whitney" para ver si los grupos eran comparables. El resto de análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó cálculo de promedios y porcentajes para las diferentes variables. Se realizó razones de probabilidad (razón de momios) para cada variable para determinar el riesgo relativo de dichas variables. Se consideró riesgo aumentado cuando se obtuvo una OR mayor o igual a 2.5.

CALCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo a lo reportado por Dawson, en los métodos estadísticos para estudios de variables múltiples, normalmente se acepta que para cada variable independiente, se requieren de 10 casos. En nuestro estudio se manejaron 3 variables independientes, por lo que el total de pacientes será de 30 casos. Se refiere también en los estudios de casos y controles, que el número de controles, debe ser el doble que el de los casos (23).

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLES UNIVERSALES:

***EDAD:** Tiempo de vida del paciente medido en años. Variable cuantitativa:
Años.

***SEXO:** Género al que pertenece él (la) paciente. Variable cualitativa:
Femenino, Masculino.

VARIABLE DEPENDIENTE:

***PANCREATITIS AGUDA INDUCIDA POR L-ASP:** Se define como la inflamación aguda del páncreas acompañado de sintomatología como dolor abdominal, náusea, vómito, fiebre, datos de choque o ascitis, con reporte de estudios de imagen (USG abdominal, TAC abdominal, pancreatografía) con edema o necrosis del páncreas y con niveles de amilasa sérica por arriba de 120mg/dl y lipasa sérica por arriba de 200mg/d, con antecedente de administración de L-Asparaginasa y en quienes otra causa de pancreatitis aguda haya sido descartada. Variable nominal dicotómica: Sí, No

VARIABLES INDEPENDIENTES:

***ESTADO NUTRICIONAL:** Se refiere al equilibrio que debe existir entre el peso para la edad, peso para la talla y talla para la edad de acuerdo al sexo del paciente según las tablas del National Center for Health Statistic (NCHS). Variable cualitativa: Desnutrido (por debajo de 2 DS), eutrófico y obeso (por arriba de 2 DS).

***ANTECEDENTES PERSONALES O FAMILIARES DE ATOPIA:**

Presencia o no de cuadros de alergia a medicamentos en los pacientes o sus familiares. Variable nominal: Sí, No.

***TIEMPO DE EXPOSICIÓN A L-ASPARGINASA:** Tiempo que ha transcurrido entre el inicio de la administración de L-Asparginasa y el inicio del cuadro de pancreatitis. Variable cuantitativa: Medición en número de semanas.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE PANCREATITIS
AGUDA POR L-ASPARGINASA EN PEDIATRIA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____
No.AFILIACIÓN: _____
Edad: _____ años Sexo: M F
Peso: _____ Kg (DS _____) Talla: _____ cm (DS _____)
IMC: _____ (DS _____)
Diagnóstico principal: _____
Medicamentos recibidos: _____
_____ (encircular el identificado como
predisponente de pancreatitis)
Tiempo de exposición al medicamento: _____ semanas
Tiempo transcurrido entre la exposición y el desarrollo de
síntomas: _____ días
Niveles séricos de amilasa: _____ mg/dl
Niveles séricos de lipasa: _____ mg/dl
Antecedentes personales de atopia: Si No
Antecedentes familiares de atopia: Si No
Enfermedades concomitantes: _____

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 27 pacientes en este estudio: 9 pacientes en el grupo de pacientes con pancreatitis aguda por L-Asparginasa (casos) y 18 pacientes en el grupo de pacientes sin pancreatitis expuestos a L-Asparginasa (controles).

De los 9 pacientes caso, 6 pacientes (66.7%) fueron del sexo masculino y 3 pacientes (33.3%) del sexo femenino. La mediana para la edad fue de 11.7 años con un rango de edad de 6 a 14.7 años. Seis pacientes (66.6%) se encontraban eutróficos, 2 pacientes (22.2%) con desnutrición de 1º grado y 1 paciente (11.1%) con desnutrición de 3º grado. Ningún paciente presentó antecedente de atopía personal y solo el 11% (1 paciente) tuvo antecedente familiar de atopía.

Los diagnósticos clínicos de estos pacientes fueron: 4 pacientes con LLA L1, 1 paciente con LLA Cel.T, 1 paciente con LLA L2, 1 paciente con LLA L2 Cel. T, 1 paciente con Linfoma No Hodgkin Linfoblástico y 1 paciente con Linfoma No Hodgkin cutáneo. Una paciente además cursó con un trastorno depresivo mayor.

La mediana de número de dosis de L-Asparginasa que recibió cada paciente fue de 10, con un rango de 2 hasta 23 dosis.

El promedio de días de inicio de síntomas de pancreatitis aguda después de recibida la última dosis de L-Asparginasa fue de 2, con un rango de 1 a 7 días.

El rango de semanas de exposición a L-Asparginasa en este grupo fue de 1 a 12 semanas.

En el grupo control 10 pacientes (56%) eran del sexo masculino y 8 pacientes (44%) eran del sexo femenino. La mediana para la edad fue de 9.4

años, con un rango de 3.7 a 14.1 años. Quince pacientes (84%) tenían un adecuado estado nutricional (eutróficos) y 3 pacientes (16%) presentaron desnutrición de 1er grado.

Tres pacientes (16%) tuvieron antecedente personal de atopía y 11% de atopía familiar.

Los diagnósticos clínicos en los pacientes controles fueron: 8 pacientes con LLA L1, 3 pacientes con LLA L2, 3 pacientes con Linfoma No Hodgkin, 1 paciente con LLA L1 Cel.T, 1 paciente con LLA bifenotípica, 1 paciente con LLA L1 indiferenciada y 1 paciente con LLA L2 Cel.T

La mediana de número de dosis de L-Asparginasa que recibió cada paciente fue de 16.5, con un rango de 4 a 45 dosis.

El rango de semanas de exposición a L-Asparginasa fue de 3 a 35 semanas.

Al analizar el estudio se observó que ambos grupos eran comparables en cuanto a la edad.

Al hacer el análisis estadístico se encontró que el número de dosis de L-Asparginasa aplicadas a los pacientes no resultó estadísticamente significativo ($p=0.095$).

El tiempo de exposición a L-Asparginasa tuvo un riesgo incrementado (OR 3.5) en las primeras 12 semanas de tratamiento; durante este lapso de tiempo se presentaron los datos clínicos de pancreatitis en los pacientes caso.

Al obtener el riesgo relativo del estado nutricional se encontró que los pacientes con algún grado de desnutrición (DNT 1º grado y DNT 3º grado)

presentan un riesgo elevado (OR 2.5) para el desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparginasa, comparado con aquellos pacientes eutróficos.

El antecedente de atopia personal o familiar no representa ningún riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparginasa (OR 1)

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON PANCREATITIS POR L-ASP

PTE	EDAD	SEXO	DX.	EDO NUTRICIONAL	ATOPIA PERSONAL	ATOPIA FAMILIAR	DOSIS L-ASP	TIEMPO EXP.	INICIO SINT.
1	7 años	M	LNH Linf	Eutrófico	NO	NO	2	1 sem	3 días
2	11.8 años	F	LLA L2	DNT 3er. Grado	NO	SI	8	8 sem	1 día
3	13 años	F	LLA L1	Eutrófico	NO	NO	21	12 sem	4 días
4	11.1 años	M	LLA L1	Eutrófico	NO	NO	22	9 sem	2 días
5	11.7 años	M	LLA L1	DNT 1er. Grado	NO	NO	13	6 sem	5 días
6	10.4 años	F	LLA L1	DNT 1er. Grado	NO	NO	23	8 sem	1 día
7	6 años	M	LNH Cutáneo	Eutrófico	NO	NO	10	3 sem	1 día
8	12.9 años	M	LLA L1 Cel.T	Eutrófico	NO	NO	4	11 sem	2 días
9	14.7 años	M	LLA L2 Cel. T	Eutrófico	NO	NO	9	3 sem	7 días

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

TABLA 2. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CONTROLES

PTE	EDAD	SEXO	DX	EDO NUTRICIONAL	ATOPIA PERSONAL	ATOPIA FAMILIAR	DOSIS I-ASP	TIEMPO EXP.
1	11.4 años	F	LLA L2	DNT 1er Grado	NO	NO	10	4 sem
2	12 años	F	LLA L2	Eutrófico	SI	NO	11	5 sem
3	14.1 años	M	LLA L1 Cel T	Eutrófico	NO	NO	4	4 sem
4	13.6 años	M	LLA L1	Eutrófico	NO	NO	37	26 sem
5	11.9 años	F	LLA L1	Eutrófico	NO	NO	14	10 sem
6	6 años	F	LLA L1	Eutrófico	NO	NO	35	25 sem
7	6.8 años	F	LLA L1	Eutrófico	NO	NO	45	35 sem
8	3.9 años	F	LLA L1	DNT 1er. Grado	NO	NO	33	25 sem
9	4.2 años	F	LLA L1	DNT 1er. Grado	NO	NO	27	26 sem
10	3.7 años	M	LLA L1	Eutrófico	SI	SI	9	4 sem
11	13.2 años	M	LNH	Eutrófico	NO	NO	9	3 sem
12	10.1 años	M	LLA L1 Bife	Eutrófico	NO	NO	9	9 sem
13	9.7 años	F	LLA L1 Indif	Eutrófico	NO	NO	24	19 sem
14	8.8 años	M	LNH	Eutrófico	NO	NO	9	4 sem
15	6.2 años	M	LNH	Eutrófico	NO	NO	12	5 sem
16	8.9 años	M	LLA L1	Eutrófico	NO	SI	19	13 sem
17	9.2 años	M	LLA L2 Cel T	Eutrófico	NO	NO	27	16 sem
18	14 años	M	LLA L2	Eutrófico	SI	NO	26	16 sem

DISCUSION

La L-Asparaginasa es un medicamento muy utilizado en las enfermedades linfoproliferativas de la infancia y se conoce desde hace más de 20 años su asociación con el desarrollo de pancreatitis, ocurriendo en 8 a 18% de los pacientes con una mortalidad reportada entre 1.8 a 4.6%, según una revisión realizada por McArthur en 1996 (17). Previamente Loeb y Cols. en 1970 reportaron 11 casos de pancreatitis aguda de 44 pacientes tratados con L-Asp, con una incidencia de 25%.

Ante la alta incidencia de pancreatitis aguda secundaria a medicamentos en nuestro Hospital y a los pocos reportes en la literatura sobre los factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparaginasa en pacientes pediátricos se decidió realizar el presente estudio. Logramos identificar 9 pacientes con pancreatitis secundaria a L-Asp en un lapso de 2 años, teniéndose que excluir a varios pacientes ya que contaban con otros factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis, por lo que el tamaño de muestra fue menor del previamente establecido.

La relación entre el tiempo de exposición a la L-Asparaginasa y el desarrollo de síntomas de pancreatitis aguda ha sido descrita por Mallory y cols.(16); ellos establecen un rango de inicio de síntomas de 2 días después de iniciada la L-Asparaginasa hasta 10 semanas después de descontinuado el tratamiento (media de 6 días después de iniciado el tratamiento). En el presente estudio se encontró que el promedio de días de inicio de síntomas de pancreatitis aguda posterior a la última dosis de L-Asp fue de 2 días con un rango de 1 a 7 días, lo cual es menor a lo reportado en la literatura.

Un hallazgo interesante de este estudio fue que los pacientes con síntomas de pancreatitis aguda presentaron dichos síntomas en las primeras 12 semanas de exposición a L-Asparginasa con una OR de 3.5, estos resultados obligan a realizar un monitoreo clínico más estrecho durante este período de tiempo para identificar tempranamente a los pacientes de riesgo. No se encontró reportes al respecto en la literatura..

El estado nutricional se ha asociado con el desarrollo de pancreatitis aguda en general, pero no existen estudios hasta el momento donde se establezca el riesgo para el desarrollo de pancreatitis por L-Asparginasa y mucho menos en población pediátrica. La presente investigación aportó un dato importante en relación a esto; se determinó que los pacientes con algún grado de desnutrición tienen un riesgo incrementado de desarrollar pancreatitis aguda secundaria a L-Asparginasa con una OR de 2.5 que aquellos pacientes eutróficos.

La evidencia de relación entre el número de dosis y la incidencia de pancreatitis es contradictoria de acuerdo a los reportes en la literatura (16,17). En nuestro estudio se observó que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.095$) que apoyara la premisa que a mayor número de dosis mayor riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparginasa. Se determinó una mediana de dosis en el grupo con pancreatitis aguda de 10 (rango de 2 a 23 dosis), mientras que en el grupo sin pancreatitis la mediana fue de 16.5 con un rango de 4 a 45 dosis.

En cuanto a los antecedentes de atopia personal y familiar, Matteo y Sarles en 1990 mencionan un caso aislado de pancreatitis aguda secundaria a alergia alimentaria (6); así mismo existen reportes en la literatura de pancreatitis aguda y crónica familiar (hereditaria), pero no hay reportes que determinen su relación con la pancreatitis secundaria a uso de L-Asp.(6,9,10).

Se sabe que la administración de L-Asparginasa para el manejo de enfermedades hemato-oncológicas implica un riesgo elevado de presentar

reacciones anafilácticas dada su fuente de obtención. Por lo que se debe prevenir tal complicación.

El presente estudio mostró que el antecedente de atopia personal o familiar no representa ningún riesgo para desarrollar pancreatitis aguda secundaria a L-Asparginasa.

Consideramos que la presente investigación puede servir como estudio preliminar para nuevas investigaciones, debido a que la muestra es pequeña y se requiere incluir mayor número de pacientes para poder establecer conclusiones sólidas al respecto.

De confirmarse estos factores de riesgo en estudios posteriores, se deberá crear medidas preventivas encaminadas a disminuir la incidencia de pancreatitis aguda por L-Asparginasa, incluyendo la mejoría del estado nutricional en estos pacientes, monitoreo clínico más estrecho durante las primeras 12 semanas de exposición a L-Asparginasa e inclusive la introducción de nuevos agentes quimioterápicos para el tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas.

CONCLUSIONES

1. La exposición a L-Asparginasa dentro de las primeras 12 semanas fue un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis por L-Asparginasa en pacientes pediátricos (OR=3.5).
2. Los pacientes pediátricos con algún grado de desnutrición tuvieron un riesgo elevado (OR 2.5) para desarrollar pancreatitis aguda secundaria a L-Asparginasa.
3. Los antecedentes personales o familiares de atopía no representaron ningún riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda por L-Asparginasa.

BIBLIOGRAFÍA

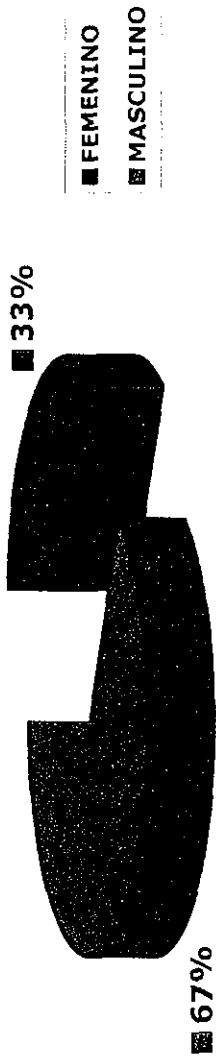
1. Ake CA, Jiménez EI, Thompson ChO, Yep FY, Mudo GF, Escobedo ChE. Experiencia en el diagnóstico y manejo de pancreatitis aguda en niños en un Hospital General. Bol Med Hosp. Infant Mex 1995; 52: 471-475
2. Buntain WL, Wood JB, Wolley MM. Pancreatitis in childhood. J Pediatr Surg 1978; 13: 143-149
3. Silvert JR. Pancreatitis in children: study in the North of England. Arch Dis Child 1975; 50: 443-449
4. Hironashi, Uchida, Akira. Pancreatitis: evolution with MR cholangiopancreatography in children. Radiology 1997; 203: 411-415
5. Rojas PN, Flores CJ, Ramírez CR, Yañez LY, Delgado RJ, López AI, González OB, Madrazo GA. Pancreatitis aguda en niños. Experiencia en 70 casos. Jornadas de Investigación HP CMN SXXI 1998.
6. García AJA, Luna CME. Pancreatitis aguda en el niño. Bol Med Hosp. Infant Mex 1999; 56: 136-143
7. Rojas PMA, Márquez ELM, Flores CJ. Pancreatitis necrótico hemorrágica. Bol Med Hosp. Infant Mex 1992; 49: 718-725
8. Vega FL, García AJA, Meza CC, González R. Pancreatitis en niños lactantes con diagnóstico clínico de septicemia. Bol Med Hosp. Infant Mex 1981; 38: 131-142

9. Lerner A, Branski D, Lebenthal E. Pancreatic diseases in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 125-156
10. Pietzak MP, Thomas DW. Pancreatitis in childhood. *Pediatr Rev* 2000; 21: 406-412
11. Weizman Z, Durie P. Acute Pancreatitis in childhood. *J Pediatr* 1998; 113: 24-29
12. Jordan SC, Amen ME. Pancreatitis in children and adolescents. *J Pediatr* 1977; 91: 211-216
13. Marotta PJ, Gregor JC, Taves DH. Biliary sludge: a risk factor for idiopathic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 1996; 10: 385-388
14. Haddock G, Coupar G, Youngson G, Mackinlay G, Raine P. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 719-722
15. Yeung CY, Lee HC, Huang FY, Ho MY, et al. Pancreatitis in children experience with 43 casos. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 458-463
16. Mallory A, Kern F. Drug induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterol* 1980; 78: 813-820
17. McArthur KE. Review article: drug induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23-28
18. Underwood TW, Frye CB. Drug induced pancreatitis. *Clin Pharm* 1993; 12: 440-448
19. Wilmink T, Frick TW. Drug induced pancreatitis. *Drug Sat* 1996; 14: 406-423

20. Werth B, Kuhn M, Hartman K, Reinhart WH. Drug induced pancreatitis: experience of the Swiss drug adverse effects center (SANZ) 1981-1983. Schweiz Med Wochenschr 1995; 125: 731-734
21. Runzi M, Lauer P. Drug associated pancreatitis: facts and fiction. Pancreas 1996; 13: 100-109
22. Frick TW, Speiser DE, Bimmler D, Largiader F. Drug induced acute pancreatitis: Further criticism. Dig Dis 1993; 11: 113-132
23. Saunders, Dawson. Basic and Clinical Biostatistics. Ed. Lange., 2a.ed. EUA, 1994. Pp 275-276

G R A F I C A S

SEXO DE PACIENTES CON PANCREATITIS POR L-ASP



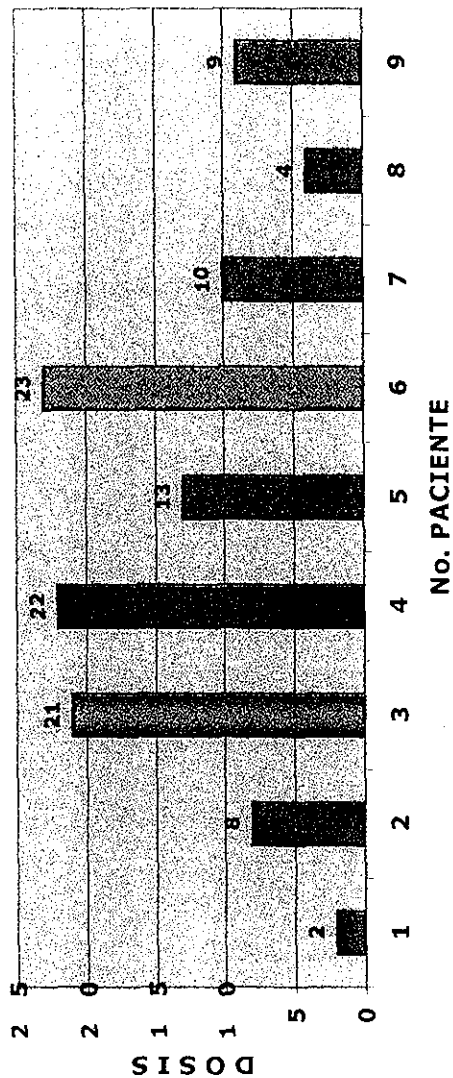
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES CON PANCREATITIS POR L-ASP



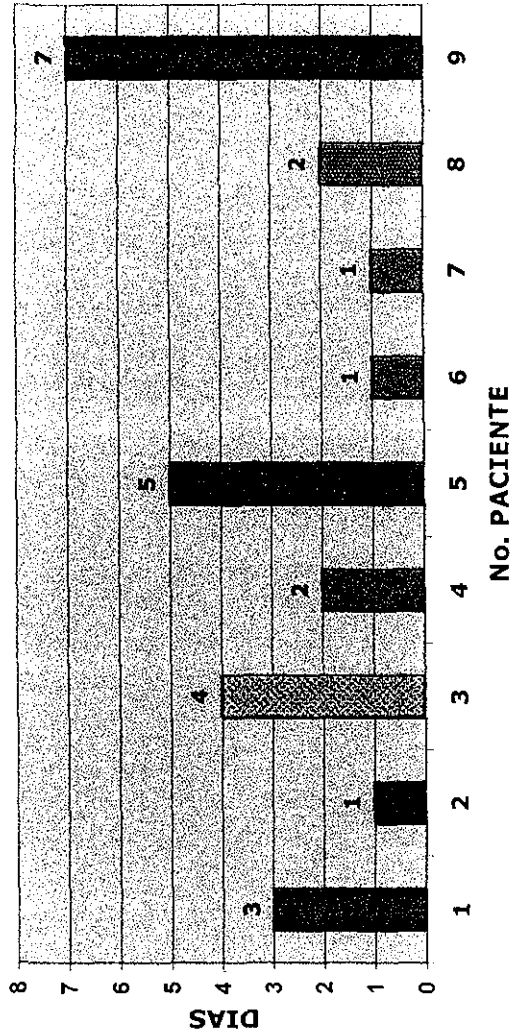
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**NUMERO DE DOSIS DE L-ASP POR PACIENTE
CON PANCREATITIS**



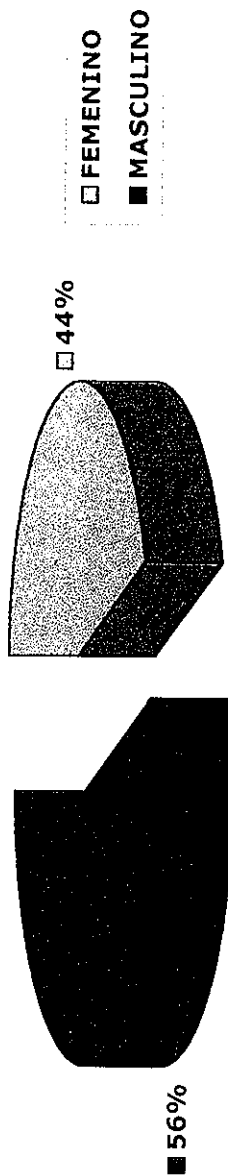
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INICIO DE SINTOMAS DE PANCREATITIS POR L-ASP



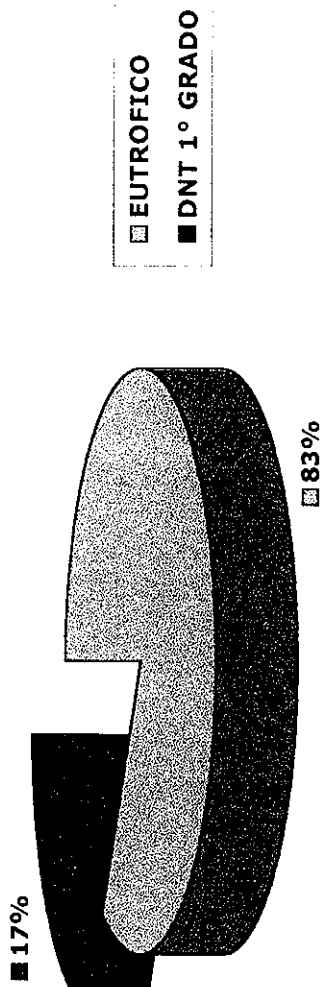
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SEXO DE PACIENTES CONTROLES



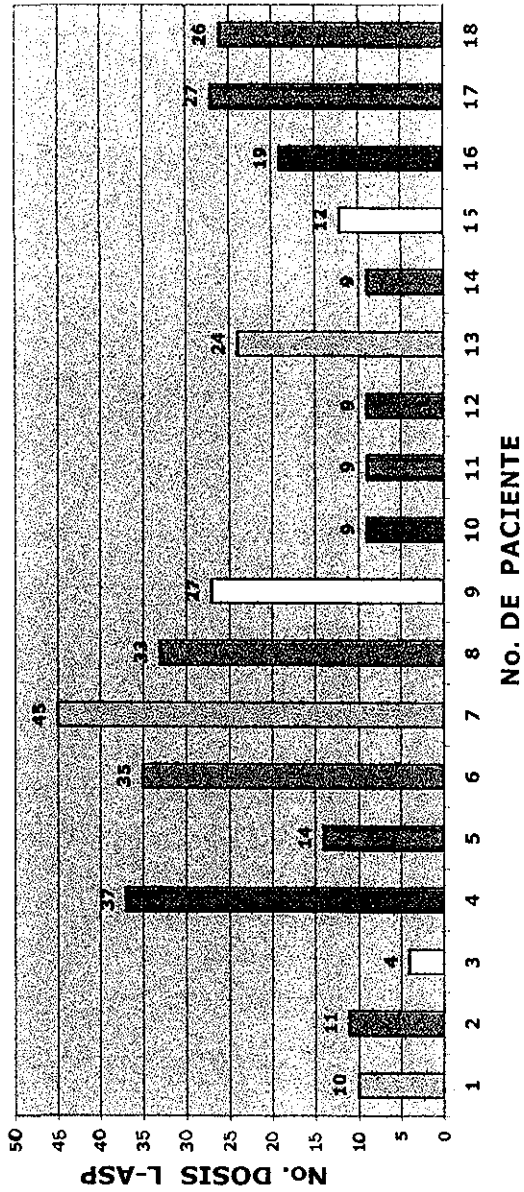
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES CONTROLES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No. DE DOSIS DE L-ASP EN PACIENTES CONTROLES



TESIS CON FALLA DE ORIGEN