

112415



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN ONCOCLOGIA PEDIATRICA

PANCREATITIS AGUDA EN EL PACIENTE ONCOLOGICO

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ONCOLOGIA PEDIATRICA**  
P R E S E N T A :  
DR. MIGUEL ANGEL PALOMO COLLI

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Sergio Gallegos Castorena".

ASESOR: DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA.



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2005

m343372



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA



SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PANCREATITIS AGUDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ONCOLOGIA PEDIATRICA  
PRESENTA:

Dr. Miguel Ángel Palomo Collí.





ASESOR: Dr. Sergio Gallegos Castorena.

*Y.R. Perea*



MÉXICO D.F.

FEBRERO DE 2005

**PANCREATITIS AGUDA EN EL PACIENTE  
ONCOLOGICO**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ONCOLOGIA  
PEDIATRICA PRESENTA**

**DR. MIGUEL ANGEL PALOMO COLLI**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA**

**México D.F. a 23 de Febrero del 2005**

## **RESUMEN**

### **TITULO**

**PANCREATITIS AGUDA EN EL PACIENTE ONCOLOGICO**

### **OBJETIVO**

Determinar la prevalencia de pancreatitis en pacientes con neoplasias que reciben tratamiento con L asparaginasa , en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y evaluar la asociación de características del paciente con leucemia al momento del diagnostico de pancreatitis.

### **MATERIAL**

**Y**

### **METODOS**

Se realizo revisión de expedientes y fase descriptiva de los pacientes con Pancreatitis asociada a Leucemia, posteriormente se realizo un estudio de casos y controles para identificar los factores de riesgo para pancreatitis en los pacientes con Leucemia, realizándose un análisis univariado y multivariado de las variables de riesgo

### **RESULTADOS**

En un lapso de 10 años existieron 31 casos de pancreatitis en pacientes con Leucemia, los factores de riesgo identificados fueron las cifras de plaquetas por debajo de 86,000 y los niveles de hemoglobina menores de 10 gr/dL en el análisis univariado , la desnutrición grado 3 fue el factor de mas riesgo con razón de momios de  $1.43 \times 10^{13}$  Sin embargo al realizar el análisis multivariado el riesgo disminuyo en los pacientes con desnutrición pero se mantuvo en aquellos con valores de hemoglobina y plaquetas establecidos previamente.

### **CONCLUSIONES**

Deben de considerarse los factores identificados en los pacientes que serán tratados con L asparaginasa ya que como se reflejo existe un riesgo incrementado de presentar Pancreatitis en este grupo.

**A todos los niños que siguen adelante, y a los que intentaron todo  
Sin importarles los obstáculos que tienen que vencer:**

Una etapa mas de mi vida ha concluido, nos tendremos que separar, ustedes se harán hombres, recorrerán el mundo, podrán ver ciudades inmensas, monumentos maravillosos, muchos de ustedes serán buenos y honrados, padres de familia, trabajadores y quizás algunos prestaran grandes servicios a sus semejantes.

Me separo de todos ustedes afectuosamente por que hemos llevado juntos este camino experimentando alegría y sufrimiento, estoy seguro de que ustedes mas que yo, todo cambiara en nuestras vidas, sin embargo yo conservare en mi memoria aquel sitio donde nos conocimos, donde juntos aprendimos un poco mas de la vida.

**No detengan su lucha.**

## ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>No. Pág.</b>
I. Introducción	1
II. Marco Teórico	2
III. Antecedentes	8
IV. Planteamiento del problema	11
V. Justificación	12
VI. Hipótesis	13
VII. Objetivos	14
VIII. Material y métodos	14
IX. Plan de análisis	18
X. Resultados	19
XI. Análisis	21
XII. Conclusiones	23
XIII. Bibliografía	24
XIV. Anexos	26

## I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la prevalencia del cáncer infantil se ha incrementado; en México en 1991 el registro histopatológico de neoplasias reporta al cáncer como segunda causa de mortalidad, superada únicamente por accidentes y violencia, siendo el responsable de 11.1% del total de muertes ocurridas ese año, La incidencia de cáncer infantil en la Republica Mexicana en población de 0 a 18 años es de 120 nuevos casos por millón por año. LA mortalidad para toda la población por esta enfermedad es de 57 casos/100,000 por año. La mortalidad por abajo de 15 años en México para todas las neoplasias malignas de 1980 a 2000 muestra un aumento de 20.3%, de 46.8/1, 000,000 en 1980 a 56.3/1, 000,000 en el año 2000. Sin embargo, la sobrevida en los pacientes oncológicos se ha prolongado, debido al tratamiento multidisciplinario, pero el mismo conlleva situaciones que requieren de atención médica en los centros de tercer nivel. (1,2).

La principal complicación relacionada con los efectos secundarios a la quimioterapia es la neutropenia y fiebre con los subsecuentes riesgos de infección. Existen otras complicaciones que se presentan con menor frecuencia, pero que no por ello dejan de ser graves, entre ellas destacan las de abdomen (desde eventos de gastritis hasta eventos que pueden poner en peligro la vida como pancreatitis y colitis neutropénica).

Dentro de las causas de pancreatitis en pediatría, a diferencia de la población adulta, se encuentran principalmente: traumatismo, enfermedades infecciosas, ingesta de fármacos y picadura por insectos.

De especial importancia es el grupo de pacientes que reciben fármacos ya que algunos de éstos son de uso común en pacientes pediátricos con neoplasias. Se mencionan como causa de pancreatitis: la L-asparaginasa (él más frecuente), seguido de los esteroides y otros que rara vez la causan son 6-mercaptopurina, Arabinósido de Citosina en altas dosis, Cisplatino e incluso Ifosfamida.

Si bien los eventos de pancreatitis aguda no son frecuentes en los niños que reciben tratamiento antineoplásico su presentación es un evento que presupone morbimortalidad importante para el que lo padece, por tal motivo se propone determinar la prevalencia de pancreatitis y los factores que pueden asociarse a ella.



## II. MARCO TEÓRICO

### **Pancreatitis Aguda**

Es un proceso inflamatorio del páncreas caracterizado por necrosis de la glándula por autodigestión ante la activación de sus profermentos, con atrapamiento y descarrilamiento enzimático. La enfermedad comprende diversos grados de inflamación aguda hasta la necrosis glandular y peri glandular de magnitud variable que se asocia a diversas causas, la mayoría de los casos son leves (80-90%) y se caracterizan por edema pancreático con escasa repercusión sistémica y el restante con severidad importante produciendo necrosis glandular con complicaciones, tanto generales como locales que condicionan un peor pronóstico (3,4).

Desde el punto de vista anatomopatológico y macroscópico existen dos formas de pancreatitis aguda: una forma edematosa de curso clínico en general favorable y otra necrótico hemorrágica, que suele cursar con complicaciones y de evolución en general mas grave.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El aspecto morfológico de la pancreatitis aguda abarca un espectro de severidad, pero no orienta hacia la posible causa de la enfermedad. La pancreatitis edematosa, generalmente se inicia y queda autolimitada a la cabeza del páncreas, cursa con un cuadro inflamatorio intersticial difuso, congestión vascular, infiltración leucocitaria, edema, focos de necrosis grasa con restitución completa después del episodio. En la forma necrótica hemorrágica la glándula aparece con formas nodulares situadas en los espacios interlobulares (citoesteatonecrosis) las que alternan con zonas rojo oscuro correspondientes a áreas hemorrágicas, la necrosis puede estratificarse en tres niveles de acuerdo a la extensión: Inferior a 30%, de 30 a 50% y más de 50%, ésta puede ser focal o difusa y acompañarse o no de hemorragia del páncreas (5,6,7).

### FISIOPATOLOGIA

Los eventos que la desencadenan no son claros pero existe un número de factores que se asocian al desarrollo de pancreatitis, estos factores se han denominado etiológicos, sin embargo los eventos que conducen a pancreatitis no se han determinado en forma precisa. En algunos casos la etiología puede ser múltiple y en otros casos no identificables.

La fisiopatología es compleja, se han determinado múltiples factores predisponentes que pueden dar lugar a eventos de pancreatitis. Las teorías

vigentes son múltiples y no unánimemente aceptadas. Se acepta que las lesiones histológicas que caracterizan a la pancreatitis aguda, al menos en la forma necrótica hemorrágica, son el resultado de la activación consecutiva en forma de cascada de todas las enzimas presentes en la glándula, dando lugar a la teoría de la autodigestión.

*Teoría de la autodigestión:* La activación de las enzimas pancreáticas es el punto central de la patogenia de la pancreatitis aguda, Las enzima proteolíticas (tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y fosfolipasa-A) son activadas en el páncreas en vez de en la luz intestinal. Se cree que diversos factores (endo y exotoxinas, infecciones vírales, hipoxia, isquemia, anoxia y traumatismos directos) activan estas proenzimas. Las enzimas proteolíticas activadas sobretodo la tripsina no solo digieren los tejidos pancreáticos y peripancreáticos sino que también pueden activar otra enzima como la elastasa y fosfolipasa. Estas enzimas activadas digieren las membranas celulares y producen proteólisis y edema, hemorragia intersticial, daño vascular, necrosis de coagulación, necrosis grasa y celular parenquimatosa. El mecanismo desencadenante de la activación del tripsinógeno a tripsina, paso fundamental para explicar la activación de las restantes enzimas pancreáticas, es el aspecto más desconocido; las opciones consideradas son activación de la tripsina por bilis, difusión retrograda del jugo pancreático en el parénquima y auto activación de la tripsina, activación de la tripsina por la enterocinasa duodenal. En los últimos años se ha implicado un mecanismo intracelular mediado por lisosomas que podría ser común para la etiología de la enfermedad, esta teoría considera que las enzimas pancreáticas digestivas pueden activarse de forma patológica, dentro de la propia célula acinar por el efecto de las enzimas lisosomales <sup>(8,9)</sup>.

## ETIOLOGÍA

Los eventos que desencadenan la pancreatitis no son claros pero en el grupo pediátrico se encuentran principalmente las relacionadas a traumatismos, procesos infecciosos, enfermedades sistémicas y fármacos.

Entre las enfermedades infecciosas más relacionadas a pancreatitis en niños se encuentran parotiditis, infección por virus *coxsackie*, *Mycoplasma pneumoniae* e incluso algunos parásitos como *Áscaris lumbricoides* y *clonorchis*, siendo el desencadenante en estos dos últimos la obstrucción de la vía biliar <sup>(10, 11,12)</sup>.

La exposición a fármacos se ha demostrado como causa de pancreatitis, siendo la relación con respecto a la enfermedad y el uso del mismo variable, ya que en algunos de ellos se demuestra una exposición aguda y en otros el empleo en forma prolongada. Los eventos de pancreatitis que se asocian a empleo de fármacos es de tipo crónico, los fármacos que se encuentran asociados a pancreatitis son diuréticos tipo furosemide y tiazidas, azatioprina, L-asparaginasa,

6-mercaptopurina, estrógenos, metildopa, sulfonamidas, tetraciclinas, pentamidinas, procainamida, ácido valproico y cimetidina.

Entre otros factores causales en la patogenia de la pancreatitis aguda se encuentran: dislipidemias, alteraciones anatómicas y tóxicos (insecticidas y organofosforados) <sup>(13, 14, 15,16)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma principal es el dolor abdominal presente en más del 90% de los enfermos, se presenta desde el inicio del proceso, ya sea en forma brusca o con intensidad creciente, es de tipo constante, tenebrante, localizado en el epigastrio y región periumbilical que se irradia en cinturón hacia ambos hipocondrios, puede también irradiarse hacia la espalda, tórax y porción inferior del abdomen, suele ser más intenso en decúbito supino y aliviarse cuando el paciente se sienta con el tronco flexionado y las rodillas recogidas, se acompaña de náuseas, vómito durante varios días, estos son de carácter gástrico o biliares, dando lugar a deshidratación por su intensidad y frecuencia, cuando se presentan con emesis indican gravedad y mal pronóstico.

*Examen físico:* Paciente angustiado, ansioso, frecuentemente presenta febrícula, taquicardia, hipotensión, taquipnea con respiración superficial, ocasionalmente agitación psicomotriz, puede haber choque hipovolémico en un 30 a 40% de pacientes siendo este causado por exudación del plasma al espacio retroperitoneal, acumulo de liquido en intestino atónico, vómitos y hemorragias, se incluyen también la vasodilatación periférica y el aumento de la permeabilidad vascular causada por un exceso de quininas circulantes. El abdomen se encuentra con distensión y dolor, lo mas frecuente es encontrar el abdomen blando pero si hay compromiso importante pueden detectarse datos de irritación peritoneal. El dolor localizado en el epigastrio durante la palpación profunda es intenso, los datos de irritación peritoneal pueden estar ausentes, debido a la localización retroperitoneal del páncreas. Puede presentarse íleo paralítico, que implica que el proceso se ha extendido hacia el mesenterio del intestino delgado y del colon o al desarrollo de una peritonitis química secundaria a una ascitis pancreática. En la forma necrótica la ocupación por liquido hemorrágico del retroperitoneo y de los canales parietocólicos da lugar a la formación de manchas cutáneo violáceas o hematomas en flancos (signo de Grey Turner) o si el drenaje ocurre hacia el compartimiento anterior en el epiplón menor aparecen manchas violáceas periumbilicales (Signo de Cullen), el dolor a la palpación del ángulo costolumbar posterior izquierdo da el signo de Mayo Robson. Puede detectarse también la presencia de derrame pleural que generalmente es izquierdo dando lugar a hipoventilación en las bases pulmonares.

## DIAGNÓSTICO

a) *Presentación clínica:* mencionados en los párrafos anteriores.

b) *Datos de Laboratorio:* Se disponen de diversos estudios, siendo la elevación de la amilasa sérica un dato a favor del diagnóstico siempre y cuando se haya excluido afección de glándulas salivales, perforación o infarto intestinal; la elevación se mantiene en promedio de 48 a 72 horas a pesar de que persista la pancreatitis, no hay correlación entre el grado de gravedad de la pancreatitis y las cifras de amilasa. La amilasa urinaria también puede ser medida, su elevación persiste aproximadamente de 7 a 10 días, también puede presentarse elevación de amilasa en líquido peritoneo o pleura. La determinación de amilasa sérica total es muy inespecífica ya que puede elevarse en presencia de otras afecciones abdominales. La determinación de isoamilasas de la amilasa, puede ayudar al diagnóstico. La isoamilasa-P es exclusiva del páncreas y la S de otros órganos, dentro de ellas existen isoamilasa-P1, P2 y P3 de las cuales la fracción P3 es la que aparece de forma constante en la pancreatitis aguda y esta ausente en otras etiologías. La lipasa sérica es otro dato que nos orienta al diagnóstico teniendo superioridad sobre la amilasa, tiene una vida media de 5 a 8 días pero tiene en contra que también se eleva en presencia de problemas abdominales como la patología biliar aguda, úlcera perforada, obstrucción intestinal, trombosis de mesenterio y apendicitis aguda <sup>(17,18,19)</sup>.

Otros datos que pueden presentarse son hemoconcentración, hiperglucemia, hiperbilirrubinemia, disminución de la albúmina sérica, elevación de cifras de proteína C reactiva.

c) *Estudios de imagen:* Los estudios de imagen permiten determinar la presencia de enfermedad pancreática, detectar complicaciones locales y el compromiso a órganos vecinos y a demostrar la existencia de trastornos asociados.

**RADIOGRAFIA TORAX Y ABDOMEN:** En la actualidad funcionan como patrón de base y para descartar otras patologías. La radiografía de abdomen se efectúa de pie o en incidencia lateral puede mostrar el signo de asa centinela en el hipocondrio izquierdo y signos de íleo, una de las ventajas es que permite descartar la presencia de aire intraperitoneal libre secundario a una perforación gástrica o intestinal y el engrosamiento y la impresión del dedo pulgar en la pared intestinal asociados a infarto mesenterio.

**RADIOGRAFIA TORAX:** Determina compromiso diafragmático y complicaciones pulmonares, lo más frecuente es el derrame pleural y si hay severidad el síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

**ULTRASONIDO ABDOMINAL:** La visualización de la glándula pancreática no es fácil, en ocasiones ayuda a confirmar el diagnóstico, puede detectar edema de la

glándula, pero cabe aclarar que la glándula puede visualizarse en rangos de 25 a 50% de los casos, por lo que este método no puede ser empleado como único para establecer el diagnóstico <sup>(20, 21, 22)</sup>

**TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DINAMICA:** Es el método estándar para determinar la existencia de enfermedad pancreática aguda y evaluar la presencia y la severidad de las complicaciones locales. El estudio consiste en la aplicación de contraste oral y endovenoso en bolo. Este método permite distinguir entre pancreatitis edematosa y hemorrágica. En la forma edematosa la afección es al intersticio y la administración del contraste le da un realce uniforme a la glándula, en la forma necrotizante existe una alteración de la microcirculación demostrando áreas del parénquima donde no se realiza el realce. En la actualidad representa el estándar de oro para determinar necrosis pancreática con exactitud del 90% cuando hay más de 30% de necrosis glandular, la sensibilidad y especificidad para detectar es de 80 y 98% respectivamente. Ha permitido una clasificación de la gravedad con el sistema desarrollado por Balthazar que valora la extensión de la necrosis pancreática y la presencia de lesiones extrapancreáticas en niveles de puntuación. El nivel de puntuación mayor de 7 a 10 se asocia con mayor mortalidad 17% y morbilidad de 92% <sup>(23, 24, 25)</sup>.

#### CRITERIOS RADIOLOGICOS DE GRAVEDAD DE LA PANCREATITIS

Tipo Pancreatitis	Grado	Puntuación	Descripción Morfológica	Extensión necrosis	Puntos
PAL	A	0	Páncreas normal	0%	0
PAL	B	1	Aumento focal o difuso del páncreas	0%	0
	C	2	B mas alteraciones de la glándula con inflamación peri pancreática	0-30%	2
PAG	D	3	C mas colección líquida única	30-50%	4
PAG	E	4	D mas 2 o mas colecciones líquidas o presencia de gas	> 50%	6

Índice de gravedad según TAC dinámica : suma de grado + extensión = 0 -10 puntos

Grupos de Pancreatitis Aguda

I.- 0-3 puntos: Pancreatitis Aguda Leve (PAL)

II.- 4-6 puntos = Pancreatitis Aguda Grave (PAG)

III.- 7-10 puntos = Pancreatitis Aguda Necrótica (PAN)

Modificado de: Baltasar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North AM: 1989; 27:19

#### L-ASPARAGINASA

Descubierto en 1953, este medicamento derivado de bacterias (*Escherichia coli* y *Erwinia carotova*), actúa depletando en forma rápida los depósitos de asparagina catalizando la conversión de asparagina a ácido aspártico y amonio. En la mayoría de los tejidos la asparagina es sintetizada a partir de ácido aspártico y glutamina por la enzima asparagina sintetasa, en los tejidos normales estos pueden compensar la depleción de asparagina, sin embargo las neoplasias linfoides no

pueden regular la asparagina sintetasa y por lo tanto dependen de la asparagina para la síntesis de proteínas.

La administración de la L-asparaginasa es en forma intravenosa o intramuscular a dosis variable desde 6,000 a hasta 25,000 UI por metro cuadrado siendo también los esquemas de administración variables de acuerdo a cada protocolo empleado; generalmente se administran en las formas nativas 3 dosis por semana. Se menciona que la aplicación intramuscular tiene menos riesgo de reacciones alérgicas severas que la intravenosa. Dado que se tienen formas nativas y formas sintéticas existe también diferente farmacocinética y farmacodinamia. La  $K_M$  de *E. coli* asparaginasa para asparagina es de 10mM que es aproximadamente 10 veces más alta que la concentración mínima requerida para suprimir el crecimiento celular. La continua producción de asparagina por tejidos normales al plasma requiere que la actividad de asparaginasa exceda 0.1 IU/ml para suprimir la concentración de asparagina a niveles bajos críticos de 1 a 3 mM. Dosis de L-asparaginasa derivada de *E. coli* de 2,500 UI/m<sup>2</sup> pueden ser suficientes para depletar la asparagina sérica. El tiempo para la concentración pico después de la aplicación intramuscular es de 24 a 48 horas para *E. coli* y menos de 24 horas para *E. carotova* y de 72 horas para asparaginasa pegilada (PEG asparaginasa), el volumen de distribución es similar al plasmático y la tasa de eliminación es baja. La vida media de L-asparaginasa *E. coli* es de 24 a 36 horas, para *E. carotova* de 10 a 15 horas y para la forma pegilada de 5 a 7 días. La concentración plasmática de asparagina cae a niveles indetectables a las 24 horas de aplicación de L-asparaginasa, esto dependerá de la formación de anticuerpos que se formen contra la L-asparaginasa siendo estos los principales que interfieren con el efecto terapéutico de la L-asparaginasa. La eliminación de la L-asparaginasa pegilada es más rápida en una tercera parte de pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad con respecto a los que reciben L-asparaginasa derivada de *E. coli*.

Este medicamento es primordial en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas ya que aumenta el porcentaje de remisión asociado con otros fármacos, se menciona que como fármaco único puede lograr la remisión en un 50 a 60% de pacientes sin embargo esta duración es variable mencionándose duraciones entre 1 y 6 meses; sin embargo también tiene efectos adversos que son variables, los principales de ellos relacionados con la sensibilización a las proteínas bacterianas o disminución de las síntesis de proteínas; las reacciones alérgicas varían desde eritema, edema local en el sitio de inyección hasta reacciones más severas como urticaria, angioedema, edema de laringe, espasmo bronquial y anafilaxia; las reacciones de hipersensibilidad en niños varían desde un 16 hasta un 33%, la derivada de *E. coli* es la mas frecuente en desencadenarla, las formas pegiladas generalmente presentan menos problema pero, su administración repetida puede dar lugar a reacciones similares. La incidencia de hipersensibilidad es baja (10%) en quien recibe la L-asparaginasa combinada, a diferencia de aquellos pacientes que la reciben como agente único (40%). Las alteraciones en el sistema de coagulación son otro efecto adverso que se presenta en pacientes con terapia que

colangiografía endoscopia retrograda percutanea a 12 pacientes que presentaron ataques recurrentes de dolor abdominal identificándose anomalías en 6, los restantes 6 se consideraron casos idiopáticos, el manejo empleado fue conservador con ayuno, reposo intestinal con un rango de 1 a 30 días (promedio 2-3 días), el promedio de días de empleo de líquidos intravenosos y nutrición parenteral fue de 4 días, el tiempo de estancia hospitalaria fue de 15 días (rango de 3 a 90 días), el 16% requirió de analgesia con narcóticos para control del dolor. Las complicaciones ocurridas: pseudoquiste pancreático en 10% de los casos, 6 pacientes requirieron aspiración de pseudoquiste y otras 4 cirugías por otras complicaciones. De los 61 pacientes 13 tuvieron desenlace fatal todos ocurrieron en pacientes con enfermedades multisistémicas. En este estudio compararon amilasa sérica contra tripsinogeno inmunorreactivo la determinación de esta enzima se realizó en 32 casos. En 3 pacientes los resultados de ambas enzimas fueron iguales, sin embargo la determinación de tripsinogeno catiónico sérico fue superior en la detección temprana de pancreatitis, más de la mitad con tripsinogeno sérico elevado tuvieron valores normales de amilasa. Los autores concluyen que no existen criterios definidos de pancreatitis en niños y que el empleo de valores de amilasa podría no ser indicativo de pancreatitis, asignan valor a la ecografía como estudio para integrar diagnóstico y detectar complicaciones<sup>(30)</sup>.

En el periodo de 1978 a 1992 en The Royal Hospital for Sick Children en Glasgow y Edimburgo y The Royal Aberdeen Children's Hospital realizaron una revisión de pacientes con diagnóstico de pancreatitis donde se identifican factores etiológicos y determinan factores pronósticos. Reportaron 51 casos, con edades desde 1 a 16 años con media de 7.4 años, predominio en género masculino 35, siendo la mayoría de los casos entre los 3 y 11 años de edad. Los factores precipitantes fueron infecciones con 20 casos; de los cuales 18 casos se asociaron a parotiditis, seguido de traumatismos con 7 casos y en 15 casos no se identificó algún factor relacionado. Respecto a los síntomas el dolor abdominal fue el más frecuente con 39 casos (80%), vómitos en 34 casos y dolor e hipersensibilidad a la palpación en 36 casos (78%). Existió elevación de la amilasa en 48 con valores desde 80 hasta 10960 U/litro con una media de 2557 U/litro, en 5 casos no se correlacionó con él diagnóstico y 2 casos con pancreatitis tuvieron amilasa normal. Destaca en este estudio la no asociación entre los niveles de amilasa y el cuadro de pancreatitis, en este estudio la etiología infecciosa fue la más común<sup>(31)</sup>.

The Children's Medical Center of Dallas realizó un estudio retrospectivo de 1993 a 1998 donde se examinan los casos de pancreatitis cuyo objetivo fue determinar los factores etiológicos y número de casos por año. Refieren en sus antecedentes la pancreatitis como una enfermedad no común teniendo incidencias variables desde 2 hasta 9 casos /año/institución lo que hace difícil evaluar pronóstico, factores genéticos, tratamiento y factores epidemiológicos. Definieron pancreatitis como la presencia de síntomas clínicos y signos relacionados con aumento de los valores de amilasa sérica y lipas 3 veces arriba de lo normal (330 U/litro y 900U/litro respectivamente). Realizaron la clasificación etiológica según Weizman

y Durie: Incluyen: a) estructurales, entre las que se cuentan anomalías congénitas del tracto biliar, de los conductos pancreáticos y cálculos, b) El grupo de enfermedades multisistémicas que incluye pacientes con enfermedad reumatológica, hepática, renal o cardíaca, pacientes con sepsis y choque y pacientes con infecciones virales o bacterianas sin evidencia de choque; c) idiopático si no se asociaba a fármacos, enfermedades o cualquier otro factor identificado. De los datos recabados se observa un aumento en la incidencia de pancreatitis en el periodo estudio, 1993 n=5, 1994 n=19, 1995 n=20, 1996 n=38, 1997 n=79, 1998 n=113 siendo las relacionadas con enfermedad sistémica el 53%, el 19% asociada a trauma, 17% idiopáticas, el 10% a enfermedades estructurales pancreático biliares y aproximadamente 5% asociada a fármacos. Con respecto a la edad los menores de 2 años tuvieron enfermedades sistémicas, traumatismos o enfermedades del tracto biliar, del rango de 2 a 4 años 28% se asoció a infección con choque, 20% a trauma y 7.5% a enfermedad cardíaca congénita <sup>(32)</sup>.

DeBanto y colaboradores evalúan una serie de factores pronósticos en niños con pancreatitis durante abril de 1976 hasta diciembre de 1997. En esta investigación participaron 6 instituciones (University Hospital of Kentucky, The University of Cincinnati, The Presbyterian Hospital of Pittsburgh, The University Hospital St Louis, St Luke's Medical center y la Clinic Hospital of Cleveland) que reportaron 202 admisiones de pacientes menores de 16 años con diagnóstico de pancreatitis 86% ocurrieron en la primera década de estudio, 33 casos asociados a fármacos siendo los identificados valproato con 8 casos, L-asparaginasa 6 casos, prednisona 6 casos, furosemide 1 caso, fenitoina 1 caso, múltiples asociaciones 2 casos y no identificados 4 casos. Los rangos de edad fueron de 1 mes a 16 años siendo mayor la frecuencia en el género femenino con 95 casos <sup>(33)</sup>.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La incidencia de cáncer a nivel mundial ha ido en incremento, esto se relaciona con la detección oportuna lo que ha favorecido el inicio de tratamiento en forma específica incrementando la población que recibe tratamiento antineoplásico con fármacos que condicionan efectos adversos desde leves hasta severos.

Dentro de las complicaciones que pueden presentarse en el paciente que recibe tratamiento contra el cáncer se encuentran los eventos de pancreatitis. En los estudios revisados, se determinan los eventos de pancreatitis por centros de referencia, siendo la incidencia variable. En ninguno de ellos se determina la relación que existe entre pancreatitis y medicamentos antineoplásicos, de lo encontrado, los fármacos que se mencionan como asociados a pancreatitis son la L-asparaginasa, esteroides y mercaptopurina.

La pancreatitis asociada a L-asparaginasa se menciona en la literatura, como efecto adverso catalogado como grado 3 y 4 según la Organización Mundial de la



Pretendemos determinar la prevalencia de pancreatitis y describir las características de los pacientes que la presentan. Hemos observado durante la práctica clínica diaria eventos de pancreatitis en nuestros pacientes lo que nos obliga a identificar los factores asociados a ésta así como de determinar si los fármacos empleados en el tratamiento del cáncer son la etiología, así mismo determinar si se requieren de ajustes de dosis de los mismo e identificar grupos de riesgo para presentar esta complicación. Es de capital importancia definir si los medicamentos empleados están relacionados con los eventos de pancreatitis ya que se considera un criterio de toxicidad grave que obliga al retiro del mismo del tratamiento lo que a veces no es factible en el tratamiento de nuestros pacientes.

A partir de este trabajo podemos tener bases para determinar los factores que se asocian a pancreatitis, y de ser necesario plantear si las dosis administradas y los tiempos de administración en nuestra población son los adecuados. Ya que uno de los objetivos de tratamiento de pacientes con cáncer radica en la curación y en lograr la mejor calidad de vida posterior al tratamiento.

## **VI. HIPÓTESIS**

El estado nutricional, los niveles de hemoglobina, las cifras de plaquetas, el riesgo de recaída son factores que se asocian a la presentación de pancreatitis en pacientes con Leucemia

## **VII. OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS GENERALES**

- Determinar la prevalencia de pancreatitis en pacientes con neoplasias que reciben tratamiento con L-asparaginasa, en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez.
- Evaluar la asociación de las características del paciente con leucemia al momento del diagnóstico de pancreatitis que reciben tratamiento con L-asparaginasa, en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar la prevalencia de pancreatitis en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico con L-asparaginasa, en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez, por grupos de edad, género y año de presentación.

Identificar los grados de severidad de pancreatitis en el paciente con tratamiento antineoplásico.

Determinar las complicaciones que se asocian a los eventos de pancreatitis

Determinar la asociación entre el estado nutricional al diagnóstico de pancreatitis, con la presencia de pancreatitis en pacientes con tratamiento antineoplásico.

Determinar la asociación entre los niveles de hemoglobina al diagnóstico de pancreatitis, con la presencia de pancreatitis en pacientes con tratamiento antineoplásico.

Determinar la asociación entre la cifra de plaquetas al diagnóstico de pancreatitis, con la presencia de pancreatitis en pacientes con tratamiento antineoplásico.

Determinar si los pacientes al diagnóstico de pancreatitis, con alto riesgo de recaída tienen más riesgo de presentar esta patología, comparados con los pacientes de bajo riesgo.

## **VIII. MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño de estudio:** Estudio de casos y controles pareado por edad y sexo.

**Período de estudio:** 1 de septiembre de 1994 al 31 de agosto de 2004.

**Población de estudio y lugar:** Pacientes oncológicos que recibieron tratamiento en el Hospital Infantil Federico Gómez de la ciudad de México.

### **Criterios de selección**

#### **Casos:**

Los pacientes oncológicos que hallan recibido tratamiento con protocolos establecidos y que hallan presentado pancreatitis aguda definida como cuadro clínico compatible más elevación de cifras de amilasa o lipasa, depuración de amilasa arriba de 5 y/o Imagen ecografía o de Tomografía con datos de pancreatitis.

#### **Criterios de inclusión:**

Pacientes de cualquier edad y género

#### **Criterios de exclusión:**

Casos que no puedan ser pareados.

### Controles:

Los pacientes oncológicos que hayan recibido tratamiento con protocolos establecidos durante el mismo período de estudio que los casos.

### Criterios de inclusión:

Pacientes del mismo género y edad  $\pm 1$  años que el caso

### Criterios de exclusión:

Pacientes a los que sus registros no puedan recuperarse.

### Criterios de eliminación para ambos:

Pacientes a los que sus registros no puedan recuperarse.

### Tamaño mínimo de muestra

Para el cálculo del tamaño mínimo de muestra se utilizó la siguiente fórmula propuesta por Schlesselman<sup>0</sup> para casos y controles pareados:

$$m = [z\alpha/2 + z\beta\sqrt{P(1-P)}]^2 / (P - 1/2)^2$$

$$P = R / (1 + R)$$

$$p_e \approx (p_0q_1 + p_1q_0)$$

$$p_1 = p_0R / [1 + p_0(R - 1)]$$

$$M \approx m / p_e$$

Donde R denota el riesgo mínimo encontrado para presentar pancreatitis aguda tras la administración de L-asparaginasa (3.5),  $p_e$  expresa la probabilidad de la exposición en los pares discordantes,  $p_0$  es la proporción estimada de los controles expuestos en la población blanco (0.25),  $p_1$  es la proporción estimada de casos expuestos determinados por la ecuación, las cantidades  $q_0$  y  $q_1$  son definidas como  $q_0 = 1 - p_0$  y  $q_1 = 1 - p_1$ . M denota el número de pares requeridos. Con un alfa ( $\alpha$ ) de 0.05 y una beta ( $\beta$ ) de 0.20 el cálculo es como sigue:

$$P = 3.5 / (1 + 3.5) = 0.78$$

$$p_1 = (0.25 \times 3.5) / 1 + 0.25(3.5 - 1) = 0.875 / 1.625 = 0.5384$$

$$q_1 = 1 - 0.5384 = 0.4615$$

$$q_0 = 1 - 0.25 = 0.75$$

$$p_e \approx (0.25 \times 0.4615) + (0.5384 \times 0.75) = 0.1154 + 0.4038 = 0.5192$$

$$m = [1.96/2 + 0.84\sqrt{0.78(1-0.78)}]^2 / (0.78 - 1/2)^2$$

$$m = [0.98 + 0.84\sqrt{0.1728}]^2 / 0.28^2$$

$$m = (0.98 + 0.3492)^2 / 0.0772 = 1.33^2 / 0.0772 = 1.7668 / 0.0772 = 22.898$$

$$M \approx 22.898 / 0.5192 = 44.1 \approx 44$$

Por último ya que se desea 1 control por cada caso, tenemos 44 pares.  
Considerando un 10% de pérdidas =  $44 + 4.4 = 48.4 \approx 49$   
Total: 49 casos y 49 controles.

## **Definición operacional de variables**

### Variable dependiente

#### **Pancreatitis aguda**

**Definición:** Cuadro clínico sugestivo (dolor abdominal acompañado o no de cualquiera de los siguientes signos y síntomas: náuseas, vómitos, hipersensibilidad abdominal, datos de abdomen agudo, ascitis, distensión abdominal) con o sin elevación de niveles séricos de amilasa y/o lipasa; depuración de amilasa mayor de 5 en caso de realizarse y confirmación diagnóstica de pancreatitis por ultrasonido y/o Tomografía, o en caso de Cirugía el reporte, o estudio de histopatológica.

**Indicador:** 0) Control. 1) Caso.

**Escala:** nominal.

**Operatividad:** Se revisarán los registros tanto de hospitalización, CIE como de consulta externa, para la selección de los casos y de los controles.

**Amilasa valores normales:** Menores de 40 U

**Lipasa valores normales:** Menores de

**Imagen USG:** Alargamiento de páncreas, edema peri pancreático.

**Tomografía:** Lo definido en criterios tomográficos de pancreatitis.

### Variables independientes

#### **Administración de L asparaginasa**

**Definición:** Paciente que haya recibido 1 o mas dosis previas a la presentación de pancreatitis. La dosis administrada según el protocolo de tratamiento es de 10,000 UI/m<sup>2</sup> /superficie corporal. Se determinara el número de dosis totales previas administradas antes del evento de pancreatitis. El número de dosis es variable según el riesgo que se le asigna a cada paciente siendo en riesgo habitual 18 dosis totales y en alto riesgo aproximadamente 27 dosis. Las dosis se administran en la inducción y reinducción en días alternos siendo el máxima de dosis por semana de 3 durante 3 semanas.

La administración se realiza en la Inducción a la remisión y en las Reinducciones

**Indicador:** 1.- Numero de dosis 2.- Dosis total acumulada

**Escala:** Cuantitativa

**Operatividad:**

**Controles:**

Los pacientes oncológicos que hayan recibido tratamiento con protocolos establecidos durante el mismo período de estudio que los casos.

**Criterios de inclusión:**

Pacientes del mismo género y edad  $\pm 1$  años que el caso

**Criterios de exclusión:**

Pacientes a los que sus registros no puedan recuperarse.

**Criterios de eliminación para ambos:**

Pacientes a los que sus registros no puedan recuperarse.

**Tamaño mínimo de muestra**

Para el cálculo del tamaño mínimo de muestra se utilizó la siguiente fórmula propuesta por Schlesselman<sup>0</sup> para casos y controles pareados:

$$m = [z\alpha/2 + z\beta\sqrt{P(1-P)}]^2 / (P - 1/2)^2$$

$$P = R / (1 + R)$$

$$p_e \approx (p_0q_1 + p_1q_0)$$

$$p_1 = p_0R / [1 + p_0(R - 1)]$$

$$M \approx m / p_e$$

Donde R denota el riesgo mínimo encontrado para presentar pancreatitis aguda tras la administración de L-asparaginasa (3.5),  $p_e$  expresa la probabilidad de la exposición en los pares discordantes,  $p_0$  es la proporción estimada de los controles expuestos en la población blanco (0.25),  $p_1$  es la proporción estimada de casos expuestos determinados por la ecuación, las cantidades  $q_0$  y  $q_1$  son definidas como  $q_0 = 1 - p_0$  y  $q_1 = 1 - p_1$ . M denota el número de pares requeridos. Con un alfa ( $\alpha$ ) de 0.05 y una beta ( $\beta$ ) de 0.20 el cálculo es como sigue:

$$P = 3.5 / (1 + 3.5) = 0.78$$

$$p_1 = (0.25 \times 3.5) / 1 + 0.25(3.5 - 1) = 0.875 / 1.625 = 0.5384$$

$$q_1 = 1 - 0.5384 = 0.4615$$

$$q_0 = 1 - 0.25 = 0.75$$

$$p_e \approx (0.25 \times 0.4615) + (0.5384 \times 0.75) = 0.1154 + 0.4038 = 0.5192$$

$$m = [1.96/2 + 0.84\sqrt{0.78(1-0.78)}]^2 / (0.78 - 1/2)^2$$

$$m = [0.98 + 0.84\sqrt{0.1728}]^2 / 0.28^2$$

$$m = (0.98 + 0.3492)^2 / 0.0772 = 1.33^2 / 0.0772 = 1.7668 / 0.0772 = 22.898$$

$$M \approx 22.898 / 0.5192 = 44.1 \approx 44$$

Por último ya que se desea 1 control por cada caso, tenemos 44 pares.  
Considerando un 10% de pérdidas =  $44 + 4.4 = 48.4 \approx 49$   
Total: 49 casos y 49 controles.

## **Definición operacional de variables**

### Variable dependiente

#### **Pancreatitis aguda**

**Definición:** Cuadro clínico sugestivo (dolor abdominal acompañado o no de cualquiera de los siguientes signos y síntomas: náuseas, vómitos, hipersensibilidad abdominal, datos de abdomen agudo, ascitis, distensión abdominal) con o sin elevación de niveles séricos de amilasa y/o lipasa; depuración de amilasa mayor de 5 en caso de realizarse y confirmación diagnóstico de pancreatitis por ultrasonido y/o Tomografía, o en caso de Cirugía el reporte, o estudio de histopatológica.

**Indicador:** 0) Control. 1) Caso.

**Escala:** nominal.

**Operatividad:** Se revisarán los registros tanto de hospitalización, CIE como de consulta externa, para la selección de los casos y de los controles.

Amilasa valores normales: Menores de 40 U

Lipasa valores normales: Menores de

Imagen USG: Alargamiento de páncreas, edema peri pancreático.

Tomografía: Lo definido en criterios tomográficos de pancreatitis.

### Variables independientes

#### **Administración de L asparaginasa**

**Definición:** Paciente que haya recibido 1 o mas dosis previas a la presentación de pancreatitis. La dosis administrada según el protocolo de tratamiento es de 10,000 UI/m<sup>2</sup> /superficie corporal. Se determinara el número de dosis totales previas administradas antes del evento de pancreatitis. El número de dosis es variable según el riesgo que se le asigna a cada paciente siendo en riesgo habitual 18 dosis totales y en alto riesgo aproximadamente 27 dosis. Las dosis se administran en la inducción y reinducción en días alternos siendo el máxima de dosis por semana de 3 durante 3 semanas.

La administración se realiza en la Inducción a la remisión y en las Reinducciones

**Indicador:** 1.- Numero de dosis 2.- Dosis total acumulada

**Escala:** Cuantitativa

**Operatividad:**

## Edad

**Definición:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de la aplicación de la quimioterapia.

**Indicador:** Edad en años y meses.

**Escala:** Cuantitativa.

**Operatividad:** Edad en años y meses que se encuentre registrada en el expediente clínico.

## Género

**Definición:** Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales. Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.

**Indicador:** 1) Masculino. 2) Femenino.

**Escala:** Nominal.

**Operatividad:** El que se encuentre registrado en el expediente clínico.

## Estado nutricional

**Definición:** Clasificados como aquellos que se encuentren por debajo de la percentil 5 de su edad y sexo de acuerdo a las curvas de Sistema Nacional de Salud de la CDC. Se clasificarán en obesos, eutróficos y desnutridos este último en grados según clasificación de Gómez: Grado I con déficit de 15 a 24%, Grado II déficit de 25 a 40% y grado III con déficit de más de 40% del peso esperado para su edad y sexo.

**Indicador:** 1) Obesidad, Eutrófico, Desnutrido: Grado I. Grado II. Grado III

**Escala:** Ordinal.

**Operatividad:** El que se determinara de acuerdo a los parámetros previos

## IX. PLAN DE ANÁLISIS

Para todas las variables se obtendrán frecuencias simples y relativas, que permitan caracterizar a la población de estudio. Se separarán las frecuencias para los casos y para los controles.

Para las variables continuas (edad, dosis acumulada de fármacos) primero se verificará su distribución, en caso de que se distribuyan normalmente, se obtendrán medidas de tendencia central y de no ser normal, se obtendrá la mediana y rangos intercuantiles. De acuerdo a lo anterior se aplicarán pruebas paramétricas o no paramétricas, respectivamente para evidenciar si existen diferencias en la exposición de estas variables entre los casos y los controles. Para la diferencia de medias se aplicará la prueba de t de Student, para la diferencia entre las medianas se aplicará la U de Mann-Whitney.

Posteriormente se procederá al análisis pareado para determinar tanto la consistencia como la fuerza de asociación, que existe entre las variables independientes con la presencia de pancreatitis aguda, para las variables

ordinales se aplicará, un análisis logístico condicional, en la que sólo se incluirá cada una de estas variables por separado.

El modelo de regresión múltiple logístico condicional se ajustará por las variables potencialmente confusoras. Se buscará el mejor modelo, con el menor número de variables que permitan explicar la ocurrencia de la pancreatitis aguda.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Previa autorización del Comité local de Investigación y con los permisos correspondientes del Hospital donde se llevará a cabo esta investigación, se procederá a buscar en los registros de los pacientes que tengan diagnóstico de Leucemia durante el periodo de tiempo establecido para el estudio, se revisará el expediente y se valorará si debe ser incluido o no en el estudio, se registrarán las medidas antropométricas y los datos sociodemográficos.

Los expedientes se revisarán en el archivo clínico para determinar si cuentan con todos los datos requeridos para incluirlos en el estudio.

Posteriormente de la realización de cada revisión se captarán en la hoja de registro los datos, dicha hoja se verificará y codificará, se capturará en una base de datos, que se realizará en el programa de cómputo EPI2002.

## X. RESULTADOS

Se obtuvo de la revisión de expedientes un total de 91 casos de pancreatitis en general, 55 niños correspondieron a la población sin neoplasia (66%); dentro del grupo de pacientes con cáncer se encontraron 36 casos correspondiendo para cada uno de los siguientes tumores 1 caso: Astrocitoma pilocítico, meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo, osteosarcoma y tumor de Wilms, y 31 (34%) casos corresponden a pacientes que recibieron como parte del tratamiento L Asparaginasa (Gráfica 1 y 2). Del total, 54 fueron de género masculino y 37 de género femenino. Los rangos de edad fueron de 6 meses hasta 18 años 1 mes con mediana de 9 años (tabla 6).

De los casos de pancreatitis en el grupo sin Leucemia 74 fueron edematosas, 12 necróticas-hemorrágicas y 5 casos necróticas. En el grupo de pacientes con Leucemia y Pancreatitis 30 casos correspondieron a pancreatitis edematosa y 1 caso necróticas-hemorrágica. (Gráfica 3)

El cuadro clínico se caracterizó por dolor en 81 casos (89%), náuseas en 57 (62,6%), vómitos en 66 pacientes (72,5%), distensión abdominal en 53 (58,2%), hipersensibilidad abdominal en 36 (39,6%), y abdomen agudo en 31 (34,1%).



Los valores de amilasa fueron de 1 hasta 2300 con una mediana de 230 U, los valores de Lipasa tuvieron rangos de 5 hasta 4600 con una mediana de 305 U, la depuración de amilasa realizada varió desde 5,1 hasta 305 con mediana de 11,8 U/dL.

La mediana de glucosa fue de 131,5 mg/dL. Con rango de 60 – 412 mg/dL. La cifra de calcio al momento del evento de pancreatitis vario de 5,8 a 11,9 mg/dL. Con media de 8,3 mg/dL.

Los medios de diagnóstico por imagen fueron Ultrasonido en 40 pacientes y tomografía abdominal en 47 de ellos, a todos los pacientes con dolor abdominal y sospecha diagnóstica se les realizó estudio de radiografía de abdomen como parte inicial del estudio.

Se requirió de cirugía en 34 pacientes como parte de tratamiento en aquellos que tuvieron datos de sospecha de abdomen agudo, solo se realizó en 6 pacientes con Leucemia (19, 4%) y en 28 pacientes sin neoplasia (46,7%).

De las complicaciones relacionadas con la pancreatitis se presentó flemón en 3 pacientes (3,3%), pseudoquiste en 9 (9,9%) y absceso pancreático en 7 pacientes (7,7%) esta última complicación se presentó en pacientes que no padecían leucemia. La diabetes mellitus fue la complicación más frecuente con 21 casos predominando en población sin neoplasia 12 casos.

Dentro de las causas de la pancreatitis identificadas 6 casos correspondieron a problemas inmunológicos tipo Lupus Eritematoso Sistémico, 5 casos secundarios a eventos de traumatismos en 2 casos con sospecha de Síndrome de Kempe, en 2 casos se tuvo el antecedente de procedimiento diagnóstico ; colangiopancreatografía , 4 casos fueron secundarios a Quistes de Colédoco , 9 casos se asociaron a sepsis de los cuales 2 correspondieron al grupo de pacientes con Neoplasias, 1 caso reportado en paciente con Anemia Hemolítica, 3 casos secundarios a Coledocolitiasis, (Grafica 4)

Se reportaron como causas medicamentosas 19 casos dentro del grupo de pacientes sin leucemia en los cuales existieron predominantemente esteroides, anticomiciales y en el grupo de pacientes con leucemia 31 (34%) se consideraron secundarios a L asparaginasa.

Con respecto al tratamiento 79 recibieron antibióticos con esquemas diversos y establecidos de acuerdo al año de diagnóstico y las características del paciente.

El número de días de estancia fue de 3 hasta 145 días con una mediana de 17 días, los días que requirieron de ayuno fueron de 2 días a 60 días con una mediana de 12 días, se requirió nutrición parenteral en el rango de 0 a 75 días con una mediana de 12 días.

En el grupo de pacientes con leucemia 28 recibió antibióticos (90,3%), se administró analgésicos a 86 pacientes (94,5%) dentro del cual al 100% de la población con neoplasia se administró.

De la población estudiada se reportaron 20 defunciones dentro de las cuales 8 fueron del grupo de pacientes con neoplasias y 12 en grupo sin neoplasias siendo el total un 22% de mortalidad en este estudio. La mortalidad para el grupo de pacientes con Leucemia fue de 18%.

En el grupo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, 12 se calificaron como de riesgo habitual y 19 como de alto riesgo dentro del grupo de alto riesgo 4 fueron de células T, 5 fueron por edad, 8 se presentaron con hiperleucocitosis al momento del diagnóstico, existió 3 casos con infiltración primaria a sistema nervioso central y 9 pacientes con traslocaciones (Grafica 6). Al momento del diagnóstico se requirió de diálisis en 1 caso, en 1 caso de leucoferesis y en 4 casos transfusión por recambio.

Se administró esteroides al 100% de los pacientes siendo los dos empleados Dexametasona y Prednisona. La dosis de Dexametasona fue de 6 mg/m<sup>2</sup>/día y 10 mg/m<sup>2</sup>/día y la dosis de Prednisona de 60 mg/m<sup>2</sup>/día por lapso de 4 semanas con reducción gradual posterior de acuerdo a la temporalidad y el protocolo de manejo establecido para la neoplasia. Solo 1 paciente no recibió L asparaginasa dentro de este grupo.

El número de dosis de L Asparaginasa fue de 0 hasta un máximo de 28 dosis. La dosis fueron variables siendo en algunos casos de 6,000 U/m<sup>2</sup>/dosis sin dosis tope y posteriormente dosis de 10,000 U/m<sup>2</sup>/dosis con dosis tope de 10,000 U.

Al valorar estado nutricional 11 pacientes fueron eutróficos, 10 con desnutrición grado 1, 5 con grado 2 y 3 con grado 3, 2 pacientes fueron obesos (Grafica 7).

Posterior a la determinación de la incidencia acumulada y las características de las poblaciones procedió a obtener los casos y controles para estudiar factores de riesgo asociados en pacientes con Leucemia y Pancreatitis los resultados de lo realizado que fue pareado por edad, sexo y año de tratamiento fue lo siguiente.

Según el estado nutricional, los pacientes catalogados como desnutridos tuvieron una razón de momios de 3 comparado con los que tenían un estado nutricional adecuado. El estado nutricional al ser evaluado determinó que el paciente con desnutrición grado 3 tiene el riesgo más elevado al compararse con los demás grupos con una Razón de momios (OR) de 1.43 x10<sup>15</sup>, el desnutrido de segundo grado con OR de 3.99, el grado 1 con OR de 2.6., los pacientes con traslocaciones tuvieron una razón de momios de 2.73, aquellos con infiltración a Sistema Nervioso Central 1.33, y los pacientes con Leucemia de células T razón de momios de 1.37.

Al analizar los valores de la biometría hemática como factores de riesgo para pancreatitis se hicieron terciles. Al evaluar las cifras plaquetarias se encontró que aquellos pacientes con cifras de plaquetas menores de 89,000 mm<sup>3</sup> tuvieron una razón de momios de 10.73 y aquellos con cifras mayores de 89,000 tuvieron una razón de momios de 4.4 (Tabla 3); Se analizaron las cifras de hemoglobina siendo el grupo con cifras de hemoglobina menor de 10 grs. /dl los que tuvieron mayor riesgo de pancreatitis con una razón de momios de 13.42 comparado con una razón de momios de 1.34 en aquellos pacientes con cifras de hemoglobina ubicado entre 10 y 12 grs./dL. (Tabla 2).

La fase de tratamiento de inducción a la remisión y las reinducciones tuvieron una razón de momios de 7.5 para el desarrollo de pancreatitis

Se realizó también análisis multivariado mediante una regresión logística condicional observándose un cambio importante en el riesgo de presentar pancreatitis en los pacientes con desnutrición siendo la razón de momios para estado nutricional de 1.13 sin embargo las cifras de plaquetas por debajo de 86,000 tuvo una razón de momios de 8,96 y el nivel de hemoglobina por debajo de 10 gr./dL. De 5.2 (Tabla 5)

## **XI. ANALISIS**

Al realizar el análisis se determina que existe una frecuencia incrementada en nuestro medio con respecto a lo reportado en otros estudios en diferentes países, en los estudios mencionados se reportan aproximadamente 9 casos/año institución en nuestra revisión en los 10 años las incidencias fueron desde 21 casos x 1000 egresos hospitalarios en 1994 hasta 154 casos x 1000 egresos hospitalarios en el año 2003 en los pacientes con pancreatitis y leucemia evaluados (Grafica 5 y Tabla 1). La etiología en nuestro medio es diversa predominando las pancreatitis asociadas a medicamentos sin considerar al grupo de pacientes con Leucemia en los que se realiza una asociación al empleo de fármacos: esteroides y L asparaginasa siendo este último el más asociado a la etiología de pancreatitis.

Se evaluó el número de dosis, los factores probables asociados a Pancreatitis en el paciente con Leucemia tratando de identificar características que predisponen a la misma dentro de las cuales destacaron principalmente el estado nutricional como un factor con más riesgo. Al evaluar características que el paciente presenta al momento de la pancreatitis se encontró que las cifras de hemoglobina por debajo de 10 grs. / dL. tiene más riesgo de padecer pancreatitis cuando se emplea L asparaginasa con un razón de momios de 13.42, esta asociación también se estableció con respecto a las cifras de plaquetas siendo a menor cifra mayor el riesgo, se apreció que cifras debajo de 86,000 tiene un riesgo de 10 veces más de padecer pancreatitis si se emplea L asparaginasa.

Al analizar la dosis total acumulada de L asparaginasa los resultados demuestran que el número de dosis no determina el evento y que si existe una relación de L asparaginasa con pancreatitis dado que del total de pacientes solo 1 no recibió este fármaco y desarrolló pancreatitis aunado esto a que el mayor riesgo de pancreatitis se dio durante la inducción a la remisión y en las reinducciones donde se emplea este fármaco.

Es importante concluir además que al emplear este fármaco, debemos evaluar todos los factores de riesgo identificados y valorar el ajuste de dosis principalmente en pacientes con desnutrición que tiene características diferentes de los pacientes eutróficos.

Pareciera que el número de dosis no guarda una relación con el riesgo de presentar pancreatitis, ya que hubo pacientes que presentaron pancreatitis desde una dosis, y también pacientes que recibieron hasta 28 dosis sin presentar ningún evento relacionado a toxicidad pancreática.

Consideramos apropiado en pacientes con tratamiento con L asparaginasa la evaluación de páncreas por imagen (USG) ya que puede existir un incremento del tamaño de la glándula pancreática antes de presentarse el cuadro franco, así como también determinaciones de amilasa o lipasa sericas ya que este fármaco es indispensable en el tratamiento de pacientes con Leucemia.

#### **XIV. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.-Rivera LR. Oncología Pediátrica: Conceptos Generales del Cáncer Infantil en México 2ª edición. Intersistemas, México DF 2002:3.
- 2.-Tapia CR. Macias MC. Compendio del registro Histopatológico de las Neoplasias en México. DGE/SSA.1ª edición, editorial Mariano Escobedo. Mexico DF 1999:25-51
- 3.-Sange M, Sarles H, Revised classification of pancreatitis: Report of the second international symposium of the classification of pancreatitis in Marseille, France Males 25-30
- 4.-Lemer A, Branski D, Lebenthal E Pancreatic diseases in children. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:125-156
- 5.-Martínez JC. Pancreatitis Aguda. Manual de Patología Quirúrgica. Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Medicina
- 6.-Guillaumes S, Blanco I, Sans MD, Clave P, Farre A y Lluís F. Fisiopatología de la pancreatitis aguda. *Gastroenterología y Hepatología* 1996;19:224-229
- 7.-Barón T.H. Morgan D.E. Acute Necrotizing Pancreatitis. *N Engl J Med* 199;340: 1412-7
- 8.- Casal Luciano, Meana J, Karatanasopuloz C, Casal J. Pancreatitis aguda: Revisión de postgrado de la VI cátedra de medicina 2002:5-20
- 9.- Karne S, Gorelick F. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surgical Clin North Am* 1999:609-707
- 10.- Freeman R, McMahan MJ. Acute pancreatitis and serological evidence of infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *GUT* 1978; 19:367-370
- 11.- Imrie CW, Ferguson JC, Sommerville RG. Coxsackie and Mumps virus infection in a prospective study of acute pancreatitis. *GUT* 1977;18:53-56
- 12.- Durr GH: Acute Pancreatitis in the exocrine pancreas London, WB Saunders, 1979:354-401.
- 13.- Creutzfeld W, Lankisch PG: Acute pancreatitis ; Etiology and pathogenesis in Bockus Gastroenterology. Edition 4. Philadelphia WB Saunders 1985:3971-3972
- 14.- Malory A, Kern F: Drug induced Pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* 1980; 813-820

- 15.- Steinberg WM, Lewis JH: Steroid induced pancreatitis: Does it Really exist: Gastroenterology 1981:60-71
- 16.-Thomas FB: drug induced pancreatitis facts vs. fiction drug the hosp 1982:60-72
- 17.-Abruzo JL, Homa M, Houck JL: Significance of the serum amylase determination Ann Surg 1958:921-930
- 18.- Ranson JHC: Acute Pancreatitis. Curr Probl Surg 1970:1-37.
- 19.- Berk JE, Simon D, Frihandler L. Inhibitor test for amylase isoenzymes AM J Gastroenter 1981:128-131
- 20.-Silverstein W, Isikoff MB, Hill Mc et al: Diagnostic imaging of acute pancreatitis prospective study using sonography and CT. Am J Roentgenol 1981:497-502
- 21.- Rotman N, Bonnet F , Larde D et al Computerized tomography in the evaluation of the late complications of the acute pancreatitis Am J Surg 1986;286-289
- 22.- The ultrasonic and biochemical diagnosis of pancreatitis in children. J Pediatr 1980; 407-411
- 23.-Silverstein W, Isikoff MB, Hill Mc et al: Diagnostic imaging of acute pancreatitis prospective study using sonography and CT AJR 1981:497-502
- 24.-Bennett G, Hann L, Pancreatic ultrasonography .Surgical clinics of North America. 2001; 81:259-279
- 25.-Shams J, Stein A, Cooperman A. Computed Tomography for Pancreatic Diseases. Surgical Clinics of North America 2001;81:283-289
- 26.-Perry M.C. Chemotherapeutic Drugs The Chemotherapy Source Book. 3<sup>a</sup> edition Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia ,1996 : 323-324.
- 27.-Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General Principles of Chemotherapy en Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4<sup>a</sup> Ed. Lippincott William and Wilkins 2002.
- 28.-Stanley C, Ament M . Pancreatitis in children and adolescent .The J of pediatrics 1977 vol 91 No 2 211-216
- 29.- Stanley CJ, Ament M. Pancreatitis in children and adolescents. Ann Surg 1988; 207:257-261

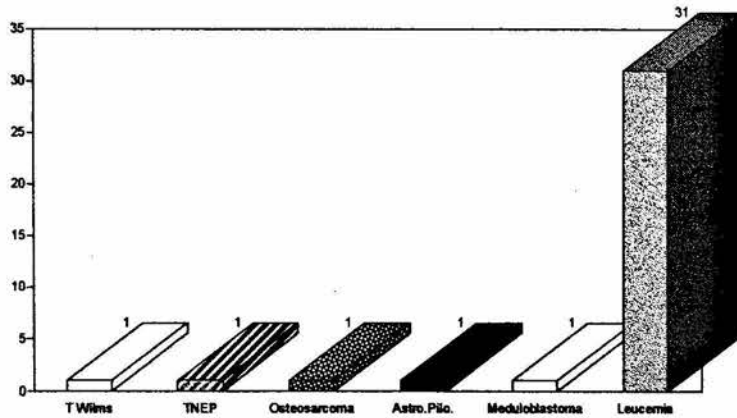
30.- Weizman Z. Durie P.R. Acute pancreatitis in childhood. J pediat 1988; 113: 24-29

31.- Haddock G. Coupar G, Youngson G, Mackinlay G. Acute pancreatitis in children: A 15 years review. Journal of Paediatric surgery: 1994 ; 29 :719-722.

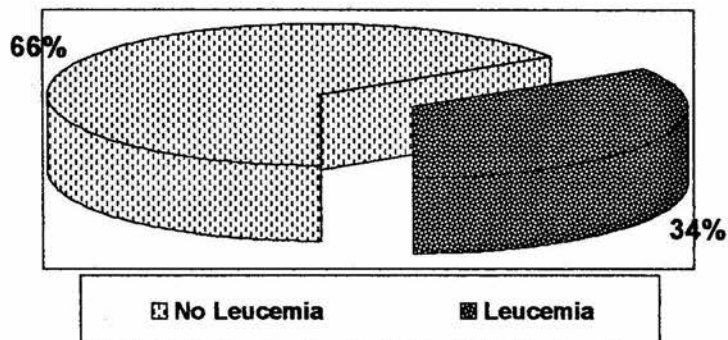
32.- Lopez J. The changing incidence of acute pancreatitis in children: A single-institution perspective. J Pediatr 2002, 140:622-4

33.- DeBanto J, Goday P, Pedroso M, Iftikhar R, Fazel A, Nayyar S et al Acute pancreatitis in children Am J Gastroenterol 2002; 97 : 1726-1731

**Grafica 1 : Casos de pancreatitis en pacientes con Neoplasia en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez 1994-2004**

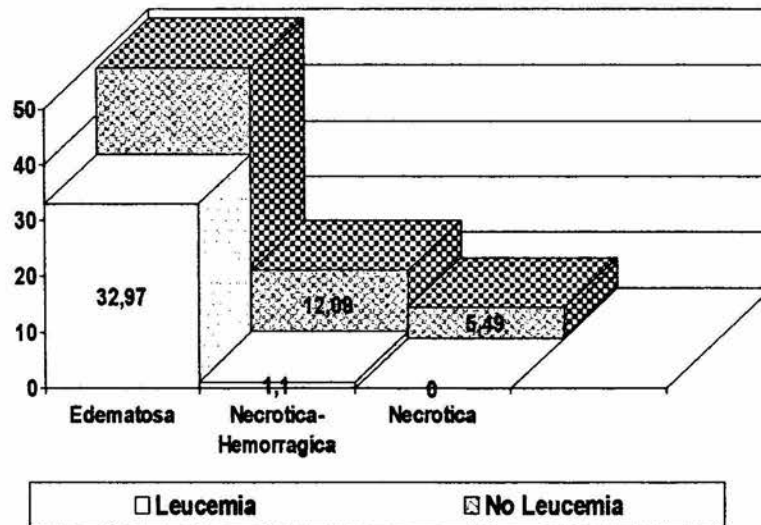


**Grafica 2 : Distribución de pancreatitis según su asociación a Leucemia.**

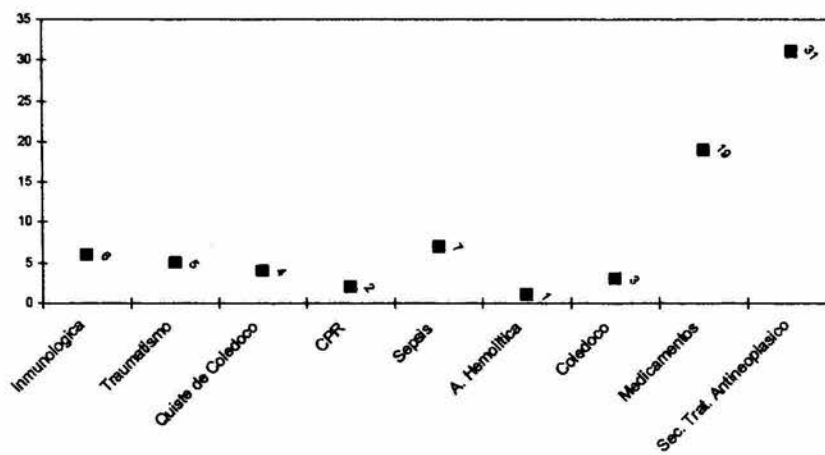




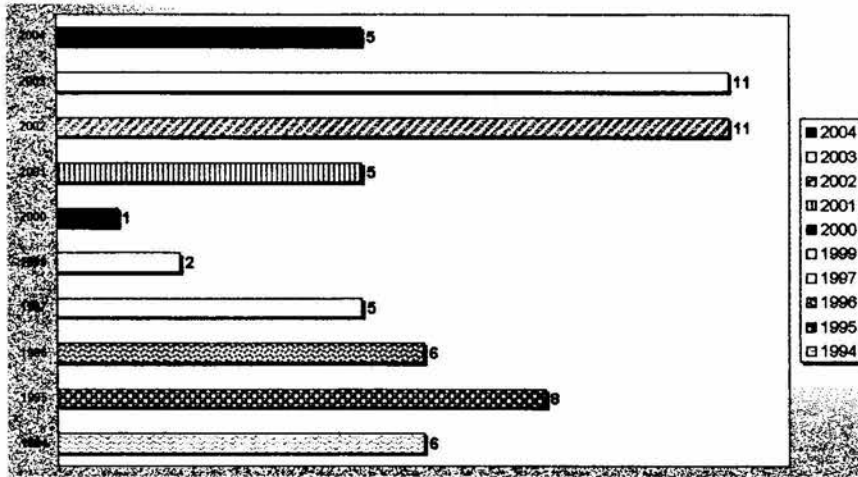
**Grafica 3 :Tipos de Pancreatitis según grupo**



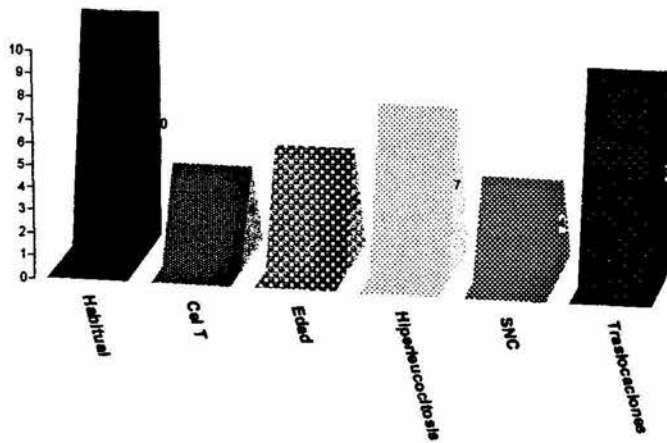
**Grafica 4 :Etiología de pancreatitis en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez 1994-2004**



**Grafica 5 Porcentaje de casos de pancreatitis en pacientes con Leucemia durante periodo 1994-2004**

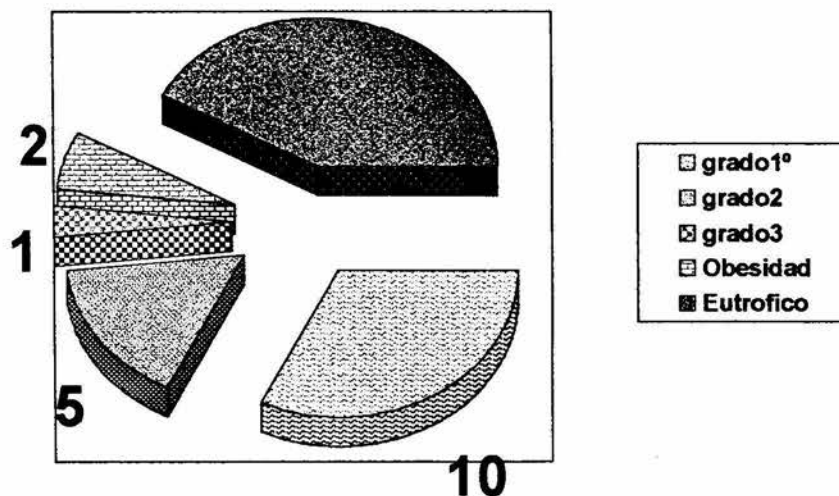


**Grafica 6 Pacientes con Leucemia y Pancreatitis según características de presentación**



**Grafica 7 Estado nutricional en pacientes con Leucemia y Pancreatitis en el Hospital Infantil de México. Dr. Federico Gómez 1994-2004**

**13**



**Tabla 1 :Incidencia de pancreatitis por año en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez 1994-2004**

año	Egresos totales	Egresos de pacientes con leucemia	Egresos de pacientes sin leucemia	Pancreatitis en pacientes sin leucemia	Pancreatitis en pacientes con Leucemia	Incidencia Acumulada de Pancreatitis en pacientes con Leucemia x 1000 egresos	Incidencia Acumulada de pancreatitis en pacientes sin Leucemia x 1000 egresos	Riesgo Relativo
1994	7819	187	7632	4	6	21,39	0,79	27,21
1995	7452	136	7316	4	8	29,41	1,09	26,90
1996	7426	106	7320	7	6	66,04	0,82	80,57
1997	7665	88	7577	0	5	0	0,66	0
1999	702	94	6908	0	2	0	0,28	0
2000	7583	95	7488	0	1	0	0,13	0
2001	7668	78	7590	2	5	25,64	0,66	38,92
2002	6951	78	6873	1	11	12,82	1,60	8,01
2003	6966	84	6882	13	11	154,76	1,60	96,82
2004	3696	70	3628	0	5	71	0	0

**Tabla 2 : Riesgo de Pancreatitis según cifras de Hemoglobina en pacientes con Leucemia**

<i>Variable</i>	<i>Razón de Momios</i>	<i>P &gt; z</i>	<i>Intervalo de Confianza (95%)</i>
<i>Hemoglobina 16 – 12.3</i>	1 * (valor de referencia)		
<i>Hemoglobina 12.2-10.2</i>	1.39	0.661	(0.314 – 6.19)
<i>Hemoglobina 10- 5.4</i>	13.42	0.003	(2.48 – 72.49)

**Tabla 3 : Riesgo de Pancreatitis según cifras de Plaquetas en pacientes con Leucemia**

<i>Variable</i>	<i>Razón de Momios</i>	<i>P&gt;z</i>	<i>Intervalo de Confianza (95%)</i>
<i>Plaquetas 630,000 - 258,000</i>	1 * Valor de Referencia		
<i>Plaquetas 255,000 – 89,000</i>	4.43	0.074	( 0.86 – 22.71 )
<i>Plaquetas 86,000 – 10,000</i>	10.73	0.003	( 2.23 - 51.48 )

**Tabla 4: Riesgo de Pancreatitis según estado nutricional en pacientes con Leucemia**

Variable	Razón de Momios	P > z	Intervalo de Confianza (95%)
Nutrido	1		
Desnutrido	3	0.089	( 0.84 – 10.63 )

**Tabla 5 : Riesgo de Pancreatitis en pacientes con Leucemia según fase de tratamiento, cifras de hemoglobina, plaquetas y estado nutricional**

Variable	Razón de Momios	P>z	Intervalo de Confianza ( 95% )
Desnutrido	1.13	0 . 89	0.15 – 8.28
Plaquetas 89,000 – 255,000	6.22	0.12	0.59 – 64.80
Plaquetas 10,000 – 86,000	8.96	0.030	1.23 – 65.23
Hemoglobina 10.2 – 12.2	2.01	0.60	1.23 – 65.23
Hemoglobina 5.4 – 10	5.2	0.107	0.69 – 39.18
Inducción a la remisión	7.5	0.029	1.22 – 46.11



**SECRETARÍA DE SALUD**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**  
**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**  
**PANCREATITIS AGUDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**

1. Folio	1	<input type="text"/>
2. (1) Caso (2) Control	2	<input type="text"/>
<b>I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN</b>		
1.1 No. De expediente	1.1	<input type="text"/>
1.2 Edad:	1.2	<input type="text"/>
1.3 Sexo: 1. Hombre 2. Mujer	1.3	<input type="text"/>
<b>II. DATOS DE ENFERMEDAD ( AL DIAGNOSTICO)</b>		
2.1 Peso en kilogramos	2.1	<input type="text"/>
2.2 Talla en centímetros	2.2	<input type="text"/>
2.3 Valores de hemoglobina	2.3	<input type="text"/>
2.4 Valores de leucocitos	2.4	<input type="text"/>
2.5 Valores de plaquetas	2.5	<input type="text"/>
2.6 Valores de deshidrogenada láctica	2.6	<input type="text"/>
2.7 Valores de ácido úrico	2.7	<input type="text"/>
2.8 Valores de creatinina	2.8	<input type="text"/>
2.9 Valores de fósforo	2.9	<input type="text"/>
2.10 Valores de magnesio	2.10	<input type="text"/>
2.11 Valores de calcio	2.11	<input type="text"/>
<b>III. DATOS DE PANCREATITIS</b>		
3.1 Cuadro clínico. Signos presentes:	3.1	<input type="text"/>
1 Dolor abdominal <input type="checkbox"/>	4 Distensión Abdominal	<input type="checkbox"/>
2 Náuseas <input type="checkbox"/>	5 Hipersensibilidad	<input type="checkbox"/>
3 Vómitos <input type="checkbox"/>	6 Abdomen agudo	<input type="checkbox"/>
3.2 Valores de amilasa	3.2	<input type="text"/>
3.3 Valores de lipasa	3.3	<input type="text"/>
3.4 Depuración de amilasa	3.4	<input type="text"/>
3.5 Valores de glucosa	3.5	<input type="text"/>
3.6 Valores de calcio	3.6	<input type="text"/>
3.7 Ecografía:	3.7	<input type="text"/>
1 Diagnóstica 2 No Diagnóstica		
3.8 Tomografía computada:	3.8	<input type="text"/>
1 Diagnóstica 2 No Diagnóstica		
<b>IV. CLINICA PANCREATITIS</b>		
4.1 Días de estancia	4.1.	<input type="text"/>
4.2 Días de ayuno	4.2.	<input type="text"/>
4.3 Días de Nutrición parenteral	4.3.	<input type="text"/>
4.4 Cirugía 1 SI 2 No	4.4	<input type="text"/>
4.5 Complicaciones quirúrgicas	4.5.	<input type="text"/>
1 Plastrón <input type="checkbox"/>	4 absceso peripancreático	<input type="checkbox"/>
2 Pseudoquiste <input type="checkbox"/>	5 Diabetes mellitas	<input type="checkbox"/>
3 Flemon <input type="checkbox"/>		
4.6 Tipo Pancreatitis	4.6.	<input type="text"/>
1 Edematosa <input type="checkbox"/>	2 Necrótica-Hemorrágica	<input type="checkbox"/>
3 Necrótica <input type="checkbox"/>		
4.7 ANTIBIÓTICOS	4.8 ANALGÉSICOS	4.7.
1	1	<input type="text"/>
2	2	<input type="text"/>
3	3	<input type="text"/>
<b>V. QUIMIOTERAPIA EMPLEADA</b>		
5.1 ESTEROIDES 1 SI 2 No	5.1	<input type="text"/>
5.2 Dosis	5.2	<input type="text"/>
5.3 L ASPARAGINASA 1 SI 2 No	5.3	<input type="text"/>
5.4 Dosis acumulada	5.4	<input type="text"/>
5.5 OTROS	5.5	<input type="text"/>