



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“FACTORES DE RIESGO QUE CONTRIBUYEN AL
DESARROLLO DE PANCREATITIS AGUDA CON EL USO
DE L-ASPARAGINASA EN PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLASTICA ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEIDATRIA EN EL PERIODO
DE 1999 a marzo 2010”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
HEMATÓLOGA PEDIATRA**

PRESENTA

DRA. EVELYN RENATA ANZUETO VARGAS

TUTORES DE TESIS

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA

DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO

MAESTRA EN CIENCIAS LUISA DÍAZ GARCÍA



MÉXICO D.F

2011



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.

INDICE	Págs.
Resumen	1
Marco teórico	3-12
Justificación	13
Planteamiento del problema	14
Objetivos	14
Material y métodos	
Ubicación del estudio	15
Criterios de inclusión	15
Criterio de exclusión	15
Definición operacional de las variables	15-16
Análisis estadístico	17-18
Consideraciones éticas	18
Resultados	18-21
Discusión	22-23
Conclusiones	23
Bibliografía	24-26
Anexos	27-29

I.RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia, lo que ha motivado a tratar de estructurar un régimen de quimioterapia óptimo para su curación. La L-Asparaginasa es un medicamento que se ha reconocido como una importante arma en el tratamiento de LAL, ya que ha logrado prolongar la remisión completa de la enfermedad al asociarse con otros medicamentos como vincristina, prednisona y daunorrubicina. La L-Asparaginasa obtenida de E.coli es una proteína muy antigénica y tiene toxicidad en varios órganos, principalmente en hígado y páncreas. Según la literatura mundial, la pancreatitis secundaria a L-Asparaginasa se presenta de 2 a 18% de los pacientes con LAL.

Justificación: los factores que predisponen al desarrollo de pancreatitis en algunos pacientes aun no se han determinado por lo que es necesario establecer las características clínicas distintivas entre el grupo que desarrolla esta patología comparado con el grupo de pacientes bajo el mismo tratamiento pero que no la presenta. El conocimiento de estos factores y características clínicas podría evitar en un futuro se presente esta complicación y/o se consideren otras herramientas terapéuticas como el uso de una fórmula menos antigénica de L-Asparaginasa.

Objetivo: conocer las características clínicas y factores de riesgo que tienen los pacientes con LAL que desarrollaron pancreatitis secundaria al uso de L-Asparaginasa comparado con los pacientes que no presentaron dicha complicación, tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Métodos se revisaron expedientes de pacientes tratados con LAL en el servicio de Hematología desde el año 1999 hasta marzo del 2010. Del total de expedientes clínicos con diagnóstico de LAL, se revisaron las características clínicas, la clasificación de riesgo de la leucemia, el número de aplicaciones y dosis acumulada de L-Asparaginasa utilizando para esto, un instrumento de recolección de datos para cubrir los objetivos de este estudio. Al tener todos los resultados se estableció una comparación de características clínicas entre los pacientes que desarrollaron pancreatitis (casos) y los que no (controles).

Análisis estadístico: en el caso de las variables cualitativas se buscó las frecuencias simples de las variables: sexo, inmunofenotipo, clasificación FAB, cariotipo respuesta a la inducción, infiltración extramedular, clasificación de riesgo, desarrollo de pancreatitis, fase del protocolo en que desarrollo pancreatitis, evolución y complicaciones de la pancreatitis, incremento de dosis de L-Asparaginasa, efectos adversos (distintos a pancreatitis), complicaciones locales y sistémicas asociadas a pancreatitis. En el caso de las variables cuantitativas: edad, leucocitos al diagnóstico, niveles de amilasa y lipasa al momento del diagnóstico de pancreatitis, meses de remisión de LAL, dosis aplicada de L-Asparaginasa y dosis acumulada de L-Asparaginasa. Se estableció su distribución: media, moda, desviación estándar.

Resultados: el total de casos fue de 21 y fueron pareados cada uno con un paciente control, en base a la edad, carga tumoral y riesgo de la enfermedad. El 28.5% (12) de los casos pertenece al de género masculino, la edad en este grupo varía entre 3 y 14 años ($\mu=8.38$ DE 3.471).La estratificación de riesgo al diagnóstico correspondió 54.8% (23) riesgo alto, 45.2% (19) riesgo habitual. En cuanto al inmunofenotipo, se encontró que todos los pacientes tenían LAL de estirpe de células B. Los leucocitos al diagnóstico de LAL de los casos se encontraban entre 1,200/ μ l y 93,000/ μ l ($\mu =15,280.95$ DE 24,236.597).Los casos presentaron inicialmente niveles de amilasa en promedio de 567.86 (DE 415.378) (intervalo 100 - 1337mg/dl) y niveles de lipasa en promedio de 796.29 (DE 776.011) (intervalo 61mg/dl y 3000 mg/dl). El número dosis de L-Asparaginasa al momento de desarrollar pancreatitis estuvieron en un intervalo de 1 a 24 dosis ($\mu=8.57$

DE 6.911). La dosis acumulada del medicamento entre 10 000UI a 243 000UI ($\mu=90,466.67$ DE 71 790.761). El 57.1% (12) presentaron pancreatitis aguda durante la inducción a la remisión. Los meses de remisión completa continua al desarrollar la complicación con L-Asparaginasa fueron en promedio de 7.57 meses (Mediana= 0 DE 9.821) (intervalo de 0 - 29 meses). El tiempo promedio entre la aplicación del medicamento y el desarrollo de pancreatitis fue de 5.9 días (intervalo 3 – 10días). La complicación que se presentó con mayor frecuencia a nivel local fue el edema pancreático 13/21 (61.9%) y la complicación sistémica que predominó fue el choque 10/21 (61.9%) tanto distributivo como séptico. De los pacientes que desarrollaron pancreatitis 5/21 (23.8%) fallecieron secundario a dicha complicación. Se encontró que la clasificación de riesgo de LAL no es un factor predisponente para el desarrollo de pancreatitis ($\chi^2=0.096$ con una $p=0.5$). Además se buscó la asociación entre el número de dosis y dosis acumulada que recibieron los casos en relación a los controles: t (casos $t=1.219$ $p=0.276$, controles $t=0.003$ y $p= .958$ respectivamente). Lo cual es estadísticamente no significativo.

Conclusiones: La incidencia de pancreatitis en nuestra población es de 4.47%. Se encontró que la clasificación de riesgo de la Leucemia, el número de dosis y dosis acumulada de L-Asparaginasa no son factores predisponentes del desarrollo de pancreatitis. La mayoría de casos de pancreatitis se desarrollaron durante la inducción a la remisión por lo que es probable que exista un factor idiosincrático en los pacientes que sea el determinante para presentar dicha complicación. Siendo la L- Asparaginasa un medicamento esencial para prolongar la sobrevida libre de enfermedad, se hace necesario un seguimiento de los pacientes por medio de análisis de laboratorio con medición de amilasa y lipasa con el fin de detectar de forma oportuna el momento en que se presente pancreatitis.

II. MARCO TEORICO

LEUCEMIA AGUDA

Las leucemia aguda (LA) es un trastorno monoclonal del sistema hematopoyético caracterizado por la proliferación no regulada de las células progenitoras y acumulación de precursores hematopoyéticos inmaduros, malignos en la médula ósea (blastos) y su infiltración en tejidos extramedulares. Las células leucémicas son incapaces de diferenciarse a células sanguíneas funcionales normales y según los análisis inmunológicos parecen estar detenidas en una etapa de maduración específica.(10,31,35) La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la leucemia aguda más común en los niños entre 2 y 15 años de edad y representa cerca de 85 % de todos los casos de leucemias. La leucemia aguda mieloblástica (LAM) representa entre 20 y 25% de todas las leucemias agudas en la población pediátrica a nivel mundial.

La incidencia de cáncer infantil es de 120 a 150 casos por año y por millón de habitantes menores de 14 años de edad. La leucemia constituye la tercera parte de todos los casos de cáncer infantil. Aproximadamente 3000 niños en Estados Unidos y 5000 niños en Europa son diagnosticados de LAL cada año.(10,27,29,37)

En México se ha calculado en base al censo poblacional nacional del 2005 que reveló una población de 103 millones de habitantes de los cuales 42% eran niños menores de 15 años de edad, una incidencia de cáncer de 13 casos por 100,000 casos o por 130 casos nuevos por millón por año, lo que de acuerdo a los datos del censo representaría 4160 casos de cáncer por año en niños menores de esta edad y de LA entre 1200 a 1400 casos nuevos por año aproximadamente. (27,29,37)

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) que comprendió un período de 15 años (1980-1995) se identificaron 4,076 casos nuevos de cáncer de un total de 179,480 pacientes pediátricos registrados en busca de atención médica. Se registraron 1427 casos de leucemia aguda (35%) de los cuales 1169 (81.9%) correspondían a LAL y 258 (18%) a LAM. En el servicio de Hematología del INP, en el período comprendido entre 1987 y 1997, se evaluaron 863 casos de LA de diagnóstico reciente, de los cuales fueron clasificados como LAL, 704 (81.6%) y los restantes (18.4%) como LAM.(36)

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

La LAL es la consecuencia de una proliferación clonal incontrolada de células progenitoras linfoides inmaduras bloqueadas en un punto de su diferenciación. Este proceso produce un sinnúmero de genotipos y fenotipos que se correlacionan con las características clínicas y la evolución de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la LAL son muy variables y dependen de la edad del paciente, del sitio de origen, del ritmo de crecimiento de las células leucémicas, del grado de infiltración de la médula ósea, la magnitud de diseminación e infiltración extramedular. La duración de los síntomas de presentación de la LAL puede variar de días a meses. La fiebre es el hallazgo más común, ocurre aproximadamente en 50% de los pacientes. La fatiga, la somnolencia son manifestaciones frecuentes de anemia.

Alrededor de un tercio de pacientes pueden manifestar dolor óseo, artralgias o limitación al caminar debido a la infiltración del periostio, el hueso, la articulación o por al propio desarrollo de células leucémicas en el seno de la médula ósea. El examen físico generalmente revela palidez, fiebre, equimosis, petequias, epistaxis y gingivorragia y son frecuentes las manifestaciones que reflejan un síndrome infiltrativo asociado como adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia. En estadios avanzados, la mayoría de los pacientes cursan con síndrome anémico, neutropénico, purpúrico e infiltrativo, los cuales se asocian muy a menudo a trastornos metabólicos, alteraciones que (dependiendo de su magnitud) reflejan la carga tumoral total. El subgrupo de LAL de células T se caracteriza por predominio en varones, masa mediastínica en aproximadamente la mitad de los pacientes, mayor recuento de leucocitos, de un tercio a la mitad de los pacientes presentan recuentos mayores de 100,000 por mm³. (10, 27,31,32,35,38)

La LAL se puede clasificar por varios métodos complementarios incluyendo morfología y tinciones citoquímicas, marcadores monoclonales que distinguen antígenos celulares (inmunofenotipo), citogenética y por la presencia de marcadores moleculares.

Citomorfoloía

En 1976 se formuló la clasificación morfológica por el grupo francés-americano-británico (FAB), basada en la morfología celular usando microscopia de luz y complementada con varias pruebas citoquímicas. Esta clasificación distingue tres grupos de LAL: L1, L2 y L3 definidas de acuerdo con patrones morfológicos específicos como el tamaño celular, la morfología nuclear, la presencia de nucléolos, la cantidad de citoplasma. La LAL L1 corresponde al 80% de los casos pediátricos y consiste predominantemente en linfoblastos pequeños con núcleo regular, con cromatina homogénea, citoplasma escaso y basófilo. La morfología L2 incluye linfoblastos de tamaño más grande con cromatina nuclear heterogénea, núcleo irregular y nucléolos prominentes. La forma morfológica menos común es la L3, que representa 3 a 4% de los casos pediátricos de LAL. Su morfología es idéntica a las células neoplásicas del linfoma de Burkitt, los linfoblastos son grandes con cromatina fina y con basofilia citoplasmática prominente. (10, 27,31,32,38)

Fenotipos Inmunológicos

La clasificación inmunológica fue introducida por primera vez en la década de 1970 se fundamenta en la reactividad de los linfoblastos a un grupo de anticuerpos monoclonales. Esta clasificación está basada en el hecho de que los linfoblastos pueden expresar en la superficie celular antígenos presentes en los progenitores linfoides normales. La transformación neoplásica puede ocurrir en cualquiera de los pasos en la multiplicación y maduración de los progenitores linfoides. Por inmunofenotipo, la LAL se puede clasificar en origen linfocitario B o T. A su vez, la LAL de origen B se puede subclasificar en los grupos pre-B temprana, pre-B común, pre-B transicional y B maduras, según los grados de maduración y desarrollo de los linfocitos B normales. Aproximadamente el 80% de las LAL son de estirpe B. La mayor parte expresan marcadores antigénicos de células B correspondientes a diferentes estados de diferenciación celular, tales como CALLA (CD10), CD19 y CD20. Igualmente se pueden detectar reordenamientos en los genes que codifican las cadenas lambda y kappa de inmunoglobulinas. Para la LAL de origen T, se distinguen tres grupos basados en la diferenciación normal de los timocitos: T inmaduro, intermedio, tardío o maduro. Estas células expresan antígenos detectados por los anticuerpos monoclonales CD3, CD5 y CD7. (10, 27,31,32,38)

Clasificación Citogenética

La LAL se puede clasificar por el número de cromosomas por célula leucémica, conocido como ploidía. Se distinguen cinco grupos: hiperdiploide con 47 a 50 cromosomas, hiperdiploide alto con más de 50 cromosomas, pseudodiploide con 46 cromosomas con cambios estructurales o numéricos, diploide con 46 cromosomas e hipodiploide con menos de 46 cromosomas. La base biológica entre la asociación de ploidía y pronóstico no es totalmente clara aunque se reconoce que blastos hiperdiploides tienden a mayor acumulación de metotrexato y sus poliglutamatos y son muy propensos a procesos de apoptosis. En contraste, la presencia de blastos hipodiploides se asocian a mal pronóstico. (10, 27,31,32,35,38)

Varias aberraciones moleculares que afectan a los protooncogenes y sus factores de transcripción son de importancia clínica, porque distinguen procesos de mayor o menor agresividad. Los cambios citogenéticos más frecuentemente observados en LAL y que son de gran utilidad diagnóstica y ayudan a establecer el pronóstico son aquellos que envuelven translocaciones recíprocas. Las translocaciones más frecuentes son: t(1;19), t(9;22), t(4;11), t(12;21). Las translocaciones generalmente activan protooncogenes celulares al desplazarlos o situarlos en la vecindad de elementos promotores o producen la fusión de elementos genéticos, mientras que las deleciones producen pérdida de la función de un gen supresor. La translocación (12;21) produce la fusión TEL-AML1 y es observada en el 16 al 24% de los pacientes con LAL y la t(1;19) se presenta en un 25% de los pacientes produciéndose la proteína de fusión E2A-PBX1. El 75% de lactantes con LAL tienen rearrreglos en la región 11q23 principalmente la t(4;11) y confiere mal pronóstico. La t(9;22) BCR-ABL es un factor de muy mal pronóstico, suele presentarse en pacientes adolescentes y con carga tumoral alta. (10, 26,31,32,35,38)

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Hasta antes del 1950, no existía diferencia entre LAL ó LAM. El diagnóstico de leucemia era fatal con un promedio de sobrevivida de 3 meses. La muerte por hemorragia ó por infecciones era frecuente y las transfusiones sanguíneas, eran el único tratamiento disponible en ese entonces. (38,39) De 1950 a 1960, Farber y colaboradores fueron los primeros en emplear la quimioterapia en niños con leucemia. Farber inicialmente intentó con ácido fólico y posteriormente con aminopterina, un análogo del metotrexate, que interfiere con el metabolismo del ácido fólico. Asimismo en esta década, George Hitchings y Trudy Elion, crearon la 6-mercaptopurina específicamente para intervenir con el metabolismo del DNA. Se inició la prescripción de esteroides para el tratamiento de la leucemia. Sin embargo, todas estas drogas fueron dadas como agentes únicos, y todos los pacientes fallecieron.(11,39)

De 1958 a 1962 se inicia la combinación de varias drogas sin embargo, el concepto de remisión aún no era establecido, por lo que las recidivas eran frecuentes. El equipo encabezado por Donald Pinkel en el Hospital de St. Jude, en Memphis, inició la división del tratamiento de las leucemias en fases, las cuales hasta la fecha son la base del tratamiento de los pacientes con LAL. (4,11,39) Actualmente, existen varios protocolos de tratamiento con algunas diferencias entre los diferentes centros para el tratamiento de LAL. Se pueden distinguir las siguientes fases:

- 1) Citorreducción temprana
- 2) Inducción a la remisión
- 3) Profilaxis sistema nervioso central (SNC)
- 4) Fase de consolidación
- 5) Pseudo-reinducción
- 6) Terapia de mantenimiento

Citorreducción Temprana

Muchos grupos para el tratamiento de LAL han evaluado la respuesta temprana a los esteroides como un factor pronóstico para el tratamiento de LAL. El grupo Berlin Frankfurt Munster (BFM) estudio en 3735 pacientes entre 1983 y 1995 que la respuesta a prednisona en el período inicial de tratamiento era uno de los factores predictivos pronósticos más importantes en el tratamiento, incluso más que la valoración del aspirado de médula ósea del día 14. La respuesta a prednisona se evalúa después de un período de 7 días, definiéndose como respuesta adecuada el conteo de blastos en sangre periférica menor de 1000/ μ L.(21,27,32)

Inducción a la Remisión

Esta fase tiene como finalidad erradicar el 99% de blastos y los signos y síntomas de la enfermedad así como restablecer una hematopoyesis normal. Este objetivo se conoce generalmente con el término de “remisión completa”.

Esta fase del tratamiento debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico, una vez corregidas las situaciones de urgencia de presentación de la enfermedad (alteraciones hematológicas, metabólicas o compresivas). Tiene una duración de 4 a 5 semanas. La mayoría de grupos aplican tres a cuatro drogas: glucocorticoides, vincristina y L-Asparaginasa y suele asociarse a un antracíclico. Uno de los primeros grupos en utilizar la combinación de cuatro drogas fue el BFM, logrando con su protocolo BFM90 una remisión completa del 98.3%.(10,27,32,38)

Profilaxis a sistema nervioso central

El Sistema Nervioso Central (SNC) es un santuario en el cual las células no identificadas al diagnóstico están protegidas por la barrera hematoencefálica de los antileucémicos administrados de forma sistémica. Los pacientes tratados entre 1960 y 1970 tenían una probabilidad de 80% de recaída a SNC e invariablemente era seguido por recaída a médula ósea. Desde entonces quedó claro que la reaparición de la leucemia en el SNC podía representar el primer signo de resistencia a la leucemia y su progresión. Con los programas de terapia modernos que incluyen diferentes modalidades de terapia preventiva de la leucemia del SNC, la incidencia total de recaída en éste sitio se encuentra por debajo del 5%. El metotrexate intratecal solo ó la quimioterapia intratecal con triple droga y con metotrexate intravenoso a dosis altas ó moderadas parece capaz de proporcionar una protección equivalente a la radiación previamente utilizada como profilaxis para el sistema nervioso central.(10,27,32,38)

Consolidación

El objetivo de esta fase es erradicar los blastos residuales en pacientes que se encuentran en remisión por criterios morfológicos. Los estudios pasados han demostrado que sin terapia adicional después de la inducción a la remisión, la mayoría de los pacientes experimentará una recaída en un plazo medio de 1 a 2 meses. Cada grupo de tratamiento ha diseñado el esquema de consolidación sin embargo, se basa principalmente en dosis ajustadas al riesgo de la enfermedad de metotrexate. (27)

Pseudo-reinducción

Se estableció esta fase de tratamiento al observar desde el comienzo de la década de los setenta que los pacientes con enfermedad de alto riesgo tenían tendencia a recaer temprano por lo que se diseñó un segundo curso intensivo de quimioterapia similar al de la inducción. El grupo BFM observó que los pacientes de alto riesgo tenían una sobrevida libre de eventos de 64% a los 8-9 años de seguimiento, comparado con un 40% sin reinducción. Se aplicó ese mismo esquema a los pacientes de bajo riesgo y también se observó una diferencia significativa de la sobrevida libre de eventos por lo que

actualmente la mayoría de grupos a adaptado a sus protocolos de manejo esta fase de tratamiento.(27,32)

Mantenimiento

Este es la fase en la que se estabiliza la remisión por medio de la supresión de las células resistentes a drogas, y erradicación de la enfermedad oculta o blastos residuales. Se basa en la combinación de dos drogas: el metotrexate y la 6-mercaptopurina. El perfil farmacocinético (absorción con alimentos) y farmacogenómico (polimorfismo de genes) de los pacientes puede ser uno de los factores que explique el fracaso en algunos pacientes. El efecto terapéutico de la terapia para ser exitoso debe ser sostenido y continuo. Los niños que reciben dosis bajas e intermitentes durante su terapia de mantenimiento y que atraviesan largos períodos sin quimioterapia ó que no logran una mielosupresión ocasional, son más propensos a recaídas. Por el contrario, pacientes que reciben altas dosis de medicamento, terapia continua, y eventos ocasionales de neutropenia, cuentan con una mejor sobrevida. (10,27,32)

CLASIFICACION DE RIESGO DE LA LEUCEMIA Y PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD

El pronóstico de niños con LAL ha sufrido grandes cambios en las últimas décadas, en la actualidad se espera una supervivencia superior a 60% de los niños con diagnóstico nuevo de la enfermedad, sin embargo, bajo condiciones similares, un número importante de pacientes aún tienen mala respuesta inicial al tratamiento y finalmente mueren a causa de la enfermedad o bien presentan recaída. Esta situación ha obligado a identificar indicadores que puedan ser utilizados con fines de pronóstico. Dentro de estos factores se han evaluado características clínicas, biológicas y de laboratorio. El reconocimiento de la asociación de algunos de estos factores ha permitido hacer la clasificación de riesgo de la LAL. (ver cuadro anexo 1) así como establecer un tratamiento específico. (24,32,35,38)

La edad se ha considerado uno de los factores pronósticos más importantes, en los lactantes es frecuente la asociación con una cuenta leucocitaria mayor, enfermedad extramedular al momento del diagnóstico y alteraciones genéticas como la translocación (4;11). El género masculino ha sido relacionado con un peor pronóstico. Dentro de las características clínicas que influyen en la evolución de la enfermedad se encuentran: la extensión fuera de la médula ósea, ya sea infiltración a SNC, testículo, presencia de masa mediastinal al diagnóstico pues tiene estrecha relación con la reaparición de la enfermedad ya sea en médula ósea o en el sitio de infiltración extramedular inicial.(24,27,32,35)

La cuenta de leucocitos superior a 50,000/L es otra manifestación de la extensión de la enfermedad estrechamente relacionada con un mal pronóstico, que al asociarlo con otras características clínicas como la edad, parece ser el único indicador con estadística significativa para predecir una recaída. (24,27)

En cuanto a las características inmunofenotípicas de la LAL se ha visto que los pacientes con estirpe precursor de células B han tenido una respuesta más favorable en relación a las LAL de células T o B, sin embargo este hecho se ha visto modificado por la utilización de tratamientos más agresivos estirpe-específicos. En el Instituto Nacional de Pediatría a partir de 1997, se instauró tratamientos estirpe-específicos para LAL de células T y B. Obteniéndose un cese electivo de quimioterapia para el grupo de LAL de células T del 60%. Algunas alteraciones citogenéticas como se describió previamente también determinan el pronóstico de los pacientes con LAL.(24)

Hay un consenso unánime de que el indicador más confiable de un pronóstico favorable lo constituye una buena respuesta al tratamiento de inducción, caracterizada por la rapidez con la cual los pacientes logran la citorreducción de la población celular leucémica; esto se refleja por la desaparición de blastos circulantes y un aspirado de médula ósea compatible con remisión del proceso al día siete de la inducción. (24,27,35)

L-Asparaginasa

La L-Asparaginasa es un fármaco importante y de uso universal en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) en niños. Desde 1953 Kidd, encontró que la L-Asparaginasa tenía actividad antitumoral en cerdos de Guinea y posteriormente Broome encontró que tenía efecto benéfico en ratones leucémicos. En la década de los 70 el grupo americano Dana Farber incluyó en su protocolo de tratamiento para LAL a la L-Asparaginasa demostrando que este fármaco mejoraba y prolongaba la supervivencia libre de eventos. (1,4,8)

Se ha demostrado que cuando la L-Asparaginasa es usada como droga única es capaz de inducir remisión completa (RC) en 54% pero esta es de corta duración, mientras que cuando es usada en combinación con vincristina, prednisona, daunorrubicina y ciclofosfamida los resultados se incrementan hasta un 90%, por ello la L-Asparaginasa se ha reconocido como una importante arma dentro de los esquemas de manejo de las LAL y la tendencia actual es usar quimioterapia combinada con el afán de lograr remisión completa por largo tiempo.(7,8,18)

La L-Asparaginasa es una enzima aminohidrolasa que cataliza la hidrólisis de asparagina a ácido aspártico y amonio como productos finales, por lo que los efectos celulares de la L-Asparaginasa dan como resultado la inhibición de síntesis de proteínas con depleción de la asparagina. Se obtiene a partir de *E. coli*, *Erwinia carotovora* y *Serratia marcescens*. Tiene un peso molecular de 133,000 a 141,000 daltones.

Las neoplasias linfoides precisan de asparagina exógena para su crecimiento, y obtienen este aminoácido de la reserva circulante de aminoácidos generada principalmente en el hígado.(1,4,9,17)

En Estados Unidos se dispone de tres preparados de L-Asparaginasa. El producto purificado de *Escherichia coli* se utiliza como agente de primera línea, mientras que el segundo preparado (Peg-asparaginasa), derivado de la unión de politetilenglicol a la enzima de *E. coli*, se reserva principalmente para pacientes con hipersensibilidad a la enzima no modificada y tiene una vida media más larga. El tercer preparado deriva de la *Erwinia chrysanthemi* también está destinado a pacientes con hipersensibilidad a la enzima derivada de *E.coli*.(4,8,18,41)

En un estudio realizado por el Grupo Oncológico de Cáncer en 118 pacientes se comparó la L-Asparaginasa de *E.coli* con la Peg-asparaginasa y se encontró que ésta última tiende a producir menos efectos adversos. Además 26% de los que recibieron enzima derivada de *E. coli* presentaron altos niveles de anticuerpos comparado con un 2% de los que recibieron Peg-asparaginasa. (2,13)

La L-Asparaginasa se administra por vía intravenosa o intramuscular. Los regímenes de dosis habitualmente utilizados son de 5,000 a 10,000 UI/m² y de 2500 UI/m² para la peg-asparaginasa. Se puede detectar niveles de sanguíneos de L-Asparaginasa al menos tres días después de una dosis única administrada por vía intravenosa o intramuscular. Las concentraciones de L-Asparaginasa en sangre y líquido cefalorraquídeo caen por debajo de 1uM a los pocos minutos de la inyección de la enzima, y comienzan a poderse medir de nuevo de 7 a 10 días después de una sola dosis. La vida media plasmática de la enzima no modificada de *E. coli* es de 14 a 24 horas, mientras que la vida media de la peg-asparaginasa es 5 o 10 veces mayor.(2,12,13,23)

Efectos Adversos

A diferencia de casi todas las drogas antineoplásicas la L-Asparaginasa tiene efectos mínimos sobre la médula ósea (mielosupresión grado 1), no daña a la mucosa intestinal, mucosa oral ni folículo piloso. Los efectos indeseables pueden ser desde banales como; exantema cutáneo, artralgiás, náuseas, vómitos, fiebre y escalofríos con una frecuencia de presentación de 70%; Capizzi reporta esta alteración en los primeros 3-5 días después de su administración; por ser la L-Asparaginasa una proteína relativamente grande, es muy antigénica debido a ello se reportan reacciones de hipersensibilidad, como enfermedad del suero, broncoespasmo, hipotensión con una frecuencia del 10% y anafilaxia (1%) que puede ser mortal. Estas complicaciones son cada vez menos frecuentes gracias a que la administración intramuscular del medicamento en contraste con la administración intravenosa que se utilizó previamente y se asoció a mayores efectos adversos. (6,9,19,25)

Las reacciones a la primera dosis son infrecuentes, pero después de dos o más dosis del fármaco se puede desarrollar hipersensibilidad. Las pruebas cutáneas para predecir las reacciones alérgicas son útiles en algunos casos. Las reacciones de hipersensibilidad resultan de la activación del complemento inducido por la formación de anticuerpos IgG e IgM contra la L-Asparaginasa. Alrededor de 10% de los pacientes con LAL no completan el esquema de dosis planeadas como parte del protocolo de tratamiento debido a las reacciones de hipersensibilidad secundaria a la presencia de anticuerpos contra la L-Asparaginasa. (5,6,9,19,21,45)

Sin embargo, más de la mitad de los pacientes que tienen estos anticuerpos circulantes no tendrán una reacción alérgica manifiesta al fármaco, sino que tendrán una desaparición más rápida del fármaco desde el plasma y un aclaramiento inadecuado de la asparagina de las células, predisponiendo a que el fármaco pierda su eficacia.(4,21)

Los otros efectos tóxicos principales de la L-Asparaginasa se deben a la capacidad de este fármaco para inhibir la síntesis proteica en tejidos normales. La inhibición de la síntesis proteica en el hígado dará como resultado hipoalbuminemia, reducción de los factores de la coagulación, reducción de lipoproteínas séricas y un marcado aumento de triglicéridos plasmáticos. Las alteraciones de la coagulación que se observan habitualmente como consecuencia del tratamiento con L-Asparaginasa incluyen descensos iniciales de los factores anticoagulantes antitrombina III, proteína C y proteína S, lo que puede llevar a trombosis arteriales o venosas en algunos pacientes. Con tratamientos más prolongados, puede haber trastornos hemorrágicos por la inhibición de la síntesis de proteínas procoagulantes, como el fibrinógeno y los factores II, VII, IX y X.(16,17,22)

Las dosis altas de L-Asparaginasa pueden producir trastornos cerebrales en 33% de los pacientes incluyendo desorientación, cefalea, hemiparesia, coma y convulsiones. En algunos pacientes se ha documentado trombosis del seno cortical.(16,22)

Pancreatitis secundaria al uso de L-Asparaginasa

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la L-Asparaginasa produce pancreatitis, sin embargo, la lesión inicial estimula la liberación y activación de tripsina, provocando así la liberación de factores pro inflamatorios cininas, prostaglandinas y leucotrienos.(15,28,40).

La L-Asparaginasa tiene toxicidad en varios órganos y sistemas, con predominio en aquellos en los que se encuentra síntesis proteica elevada; la pancreatitis aguda ha sido descrita como una de las complicaciones en pacientes con LAL tratados con L-asparaginasa (15,17).

La pancreatitis aguda, es una complicación relativamente frecuente, en los estudios pediátricos se ha reportado una incidencia que varía entre 2-15% y cuando se presenta

puede progresar a una pancreatitis hemorrágica que amerite atención urgente y la suspensión del medicamento, la hiperglicemia asociada a cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar son afecciones producidas muy probablemente por inhibición de la biosíntesis de insulina.(15,17,28,40)

Muchos estudios han tratado de encontrar la etiología de la pancreatitis asociada a L-Asparaginasa. Entre las consideraciones que se han hecho se encuentran las alteraciones metabólicas que el fármaco produce. En un estudio realizado en un hospital de Ontario, Canadá en 37 pacientes de reciente diagnóstico de LAL, se trato de establecer las alteraciones en los lípidos que se producían durante la administración de L-Asparaginasa y se encontró una elevación importante de triglicéridos en un 67% de la población sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre los niveles elevados de triglicéridos y la toxicidad secundaria al fármaco y concluyen que no es necesario modificar las dosis ni suspender el medicamento.(3,34,) Poco tiempo después, otro estudio similar se realizó en el Hospital de Niños de Boston encontrándose hiperlipidemia secundaria a la administración del L-Asparaginasa y demostraron que la elevación de triglicéridos era transitoria y no tenía ninguna relación con el desarrollo de pancreatitis, incluso en aquellos pacientes en los que los niveles de triglicéridos eran tan elevados como 1000mg/dL. (20) La pancreatitis se ha encontrado en formas leves como pancreatitis edematosas, hasta formas graves como necróticas hemorrágicas y pancreatitis de tipo fulminante con progresión a falla orgánica múltiple. (15,28,40).

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio agudo del páncreas reversible. La incidencia de esta enfermedad en pediatría es difícil de precisar ya que las series reportadas en pacientes menores son pequeñas.

La pancreatitis aguda en términos generales, alrededor de la tercera parte de los casos se asocia a enfermedades sistémicas, el 25% a causas mecánicas estructurales, 10 a 15% a pancreatitis traumática y un 25% se considera idiopática.(42,43)

Todas las causas de pancreatitis producirán un patrón similar de enfermedad. Se han propuesto que las diversas formas de enfermedad convergen en un punto en común que es el iniciador de la cascada de eventos que causan pancreatitis. El concepto central en la patogénesis es la exposición a una noxa (traumatismo, drogas) la cual desencadena los fenómenos patológicos. En la fase temprana de la enfermedad se produce una activación y retención de gránulos de zimógeno que contienen las enzimas proteolíticas activadas y su liberación producirá daño de las células acinares. Esta acumulación de zimógenos además, inducirá la activación intracelular del tripsinógeno lo cual es el paso clave en la fisiopatología ya que esta enzima desencadenará la respuesta inflamatoria-edema-necrosis. Se producirá a nivel de la célula acinar formación y liberación de mediadores de respuesta inflamatoria fundamentalmente citoquinas, activación del complemento, factor de necrosis tumoral, óxido nítrico. Además se produce activación plaquetaria, formación de radicales libres afectando la permeabilidad vascular y contribuyendo a la formación de edema.(14,42,43)

Clínicamente la pancreatitis, se caracteriza por la presencia de dolor abdominal que es típicamente intenso localizado en la mayoría de los casos a nivel de epigastrio, aunque puede ser difuso irradiándose al dorso hasta en un 50% de los casos. Otras manifestaciones son: náusea, vómitos, anorexia. (27,28). En pancreatitis hemorrágica ha coloración equimótica periumbilical (signo de Cullen), o a la altura de los flancos (signo de Gray-Turner). (14,42,43)

Si el proceso inflamatorio progresa, pueden presentarse complicaciones locales como:

- Pancreatitis necrotizante: que es la forma severa caracterizada por necrosis tisular, se define como la destrucción de la red capilar de las células glandulares, de los canales excretores y de la grasa perilobular pancreática. Por lo general se asocia

a manifestaciones sistémicas como falla renal y respiratoria. El riesgo de que el tejido necrótico se infecte es mayor durante la segunda semana hasta en un 47% e incrementa hacia la tercera semana a un 70%. La probabilidad de infección asociada es directamente proporcional al porcentaje de necrosis. La incidencia de pancreatitis necrotizante en niños es menor a 1%. (14,44)

- El pseudo quiste pancreático: es una colección de líquido pancreático o peripancreático con pared bien definida de tejido de granulación o fibrosis en ausencia de epitelio. Estudios en adultos demuestran que de 2 a 15% de pacientes desarrollan pseudoquiste y que 40-50% tienen una resolución espontánea. en niños no se conoce la incidencia. El pseudoquiste mayor de 6cm que persiste por mas de seis semanas tiene mas riesgo de complicarse (infección, hemorragia y ruptura) y requiere drenarse.(14,42,44)
- El quiste pancreático: masa pancreática llena de líquido revestida de epitelio.
- Absceso Páncreático: colección purulenta en el tejido pancreático o en su periferia. Su incidencia es de 2% aproximadamente en series de adultos y suele tratarse de gérmenes gram negativos y anaerobios. (14,44)

En cuanto a la pancreatitis secundaria a L-Asparaginasa, la sintomatología se puede presentar posterior a la primera semana de aplicación de L-Asparaginasa. . Los síntomas clínicos asociados varían considerablemente desde anorexia, náusea, y vómito hasta dolor abdominal de intensidad variable, así como la presencia de fiebre. (1,5,15,19). Se ha relacionado la hipotensión, labilidad a la glucosa e hipocalcemia como datos tempranos que sugieren pancreatitis aguda, sin embargo, la prueba de laboratorio más utilizada para reafirmar el diagnóstico es la actividad de amilasa sérica, depuración urinaria de amilasa, medición de lipasa, teniendo esta mayor especificidad y sensibilidad.(15,19,28,33,40) Un incremento de la amilasa, tres veces por arriba de lo normal, es significativo para realizar el diagnóstico. La lipasa suele elevarse y permanece elevada durante más tiempo que la amilasa. Su incremento inicia de 4 a 8 horas posteriores al inicio de la sintomatología, alcanzando el pico máximo a las 24 horas, sus valores disminuyen entre los 8 y 14 días posteriores (19,40).

De los métodos de imagen la ultrasonografía abdominal es la mejor forma de realizar el diagnóstico y de identificar complicaciones, los hallazgos de mayor importancia son un incremento en el tamaño del páncreas, distorsión de la forma y disminución en la ecogenicidad del mismo. Se ha reportado hipoecogenicidad en el 44% de los niños con pancreatitis aguda. La tomografía abdominal contrastada, el método de elección para la búsqueda de complicaciones panceáticas, aunque en formas leves y moderadas puede ser normal hasta en un 15 a 30% de los pacientes, en los casos severos es normal, es de gran ayuda en la pancreatitis necrótica hemorrágica. Existen otros métodos utilizados como la resonancia magnética, su empleo es limitado en niños, la colangiopancreatografía retrógrada transendoscópica, en pancreatitis recidivante o en quienes se sospechan anomalías o malformaciones. (14,42,43)

En términos generales la pancreatitis aguda secundaria a L-Asparaginasa es en la mayoría de los casos autolimitada y responden de manera favorable a la descompresión gástrica, ayuno y nutrición parenteral. Rara vez se requiere intervención quirúrgica. Así como también con poca frecuencia se desencadena pancreatitis hemorrágica (menos del

0.5%). La incidencia de posibles secuelas fatales se encuentra en un rango del 1,8% al 4.6%.

La mayor causa de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda depende de las complicaciones sistémicas, siendo la más importantes las de tipo infeccioso.(14,42,43).

III. JUSTIFICACIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia con una alta mortalidad, lo que ha motivado a tratar de estructurar un régimen de quimioterapia óptimo para su curación. En el Instituto Nacional de Pediatría se diagnostican en promedio sesenta casos de leucemia al año y se tienen hasta la fecha un promedio de seiscientos pacientes en cese de quimioterapia y vigilancia.

Se ha demostrado que cuando la L-Asparaginasa es usada como droga única es capaz de inducir remisión completa en 54% pero ésta es de corta duración, mientras que cuando es asociada con vincristina, prednisona, daunorrubicina y ciclofosfamida, se logra una remisión completa del 90%.

Por ello la L-Asparaginasa se ha reconocido como una importante arma dentro de los esquemas de manejo de la LAL y la tendencia actual es usar quimioterapia combinada con el fin de lograr remisión completa por largo tiempo.

La L-Asparaginasa obtenida de E. coli es una proteína relativamente grande y muy antigénica debido a ello se reportan reacciones de hipersensibilidad hasta en un 30% de los pacientes. Tiene toxicidad en varios órganos y sistemas con predominio en aquellos en los que se encuentra síntesis proteica elevada como el hígado y el páncreas. La pancreatitis aguda ha sido descrita como una de las complicaciones en pacientes con LAL tratados con L-Asparaginasa. No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la L-Asparaginasa produce pancreatitis. Existen en la literatura mundial diversas investigaciones de series cortas de pacientes pediátricos las cuales reportan una incidencia de pancreatitis secundaria a L-Asparaginasa que varía entre 2 al 18%. En el Instituto Nacional de Pediatría se realizó un estudio en el que se determinó una incidencia de pancreatitis de 5% en una revisión de 355 pacientes con LAL secundario a uso de L-Asparaginasa, en un período comprendido entre año 1989 y el 2004.

Los factores que predisponen al desarrollo de pancreatitis en algunos pacientes aun no se han determinado por lo que es necesario establecer las características clínicas distintivas entre el grupo que desarrolla esta patología comparado con el grupo de

pacientes bajo el mismo tratamiento pero que no la presenta. El conocimiento de estos factores y características clínicas podría evitar que en un futuro se presente esta complicación y/o se consideren otras herramientas terapéuticas como el uso de una fórmula menos antigénica de L-Asparaginasa. El estudio se realizó en un período comprendido de 10 años (1999- marzo del 2010) ya que es desde el año 1999 en que los pacientes con leucemia atendidos por el servicio de hematología del INP se han clasificado según la características clínicas, biológicas y de laboratorio. La asociación de algunos de estos factores permitió hacer la clasificación del riesgo de la enfermedad así como adaptar los protocolos de tratamiento para cada paciente.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínicas y factores de riesgo que tienen los pacientes con LAL tratados con L-Asparaginasa que predisponen el desarrollo pancreatitis, atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría?

V. HIPOTESIS

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo son los que presentarán mayor prevalencia de pancreatitis como efecto secundario al tratamiento con L-Asparaginasa

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer las características clínicas y factores de riesgo que tienen los pacientes con LAL que desarrollaron pancreatitis secundaria al uso de L-Asparaginasa comparado con los pacientes que no presentaron dicha complicación, tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.1 Identificar si la clasificación de riesgo al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda influye en el desarrollo de pancreatitis.

- 1.2 Identificar en que etapa del tratamiento se presenta con mayor frecuencia pancreatitis.
- 1.3 Evaluar las dosis acumulada de L-Asparaginasa al momento de presentar la pancreatitis.
- 1.4 Identificar otros efectos adversos distintos a la pancreatitis en los pacientes con LAL tratados con L-Asparaginasa
- 1.5 Establecer la evolución que presentaron los pacientes con LAL tratados con L-Asparaginasa, luego de haber desarrollado pancreatitis

VII. MATERIAL Y METODOS

Ubicación del Estudio: Se revisó expedientes de pacientes tratados con LAL en el servicio de Hematología desde el año 1999 hasta marzo del 2010. Del total de expedientes clínicos con diagnóstico de LAL, se tomaron en cuenta las características clínicas, la clasificación de riesgo de la leucemia, el número de aplicaciones y dosis acumulada de L-Asparaginasa así como la presencia o no de pancreatitis secundaria y la evolución clínica posterior a dicha complicación. Utilizando para esto, un instrumento de recolección de datos para cubrir los objetivos de este estudio. Al tener todos los resultados se estableció una comparación de características clínicas entre los pacientes que desarrollaron pancreatitis (casos) y los que no (controles).

Criterios de Inclusión: Se incluyeron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL que recibieron como parte de su tratamiento L-Asparaginasa y fueron atendidos en el Servicio de Hematología del INP en el período comprendido del año 1999 a marzo del 2010.

Se identificaron aquellos expedientes que reportaron el desarrollo de pancreatitis los cuales se clasificaron como casos para ser comparados con aquellos expedientes de pacientes que también fueron tratados con L-Asparaginasa y que no desarrollaron esta complicación, clasificándolos como controles.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron todos los expedientes de los pacientes con LAL que recibieron L-Asparaginasa que por alguna razón abandonaron el tratamiento y aquellos expedientes que no tenían información de seguimiento.

VARIABLES DEL ESTUDIO

- **CLASIFICACION DE RIESGO DE LA LEUCEMIA** :Variable cualitativa dicotómica (ver anexo 1)
 - Leucemia de riesgo habitual
 - Leucemia de alto riesgo
- **EDAD**: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio, medido en meses. Cuantitativa continua.
- **GENERO**: se define como la asignación de género masculino o femenino de acuerdo a las características fenotípicas. Cualitativa dicotómica.
- **CLASIFICACIÓN FAB**: describe 3 subtipos de LAL con base en morfología y heterogeneidad de los linfoblastos en MO. Cualitativa nominal.
- **INMUNOFENOTIPO**: metodología importante para clasificación de LAL basado en anticuerpos monoclonales (CD10 + ó - a estirpe B, CD específicos para estirpe T) para la estadificar la etapa de maduración del linfoblasto. Cualitativa
- **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO**: Esquema de quimioterapia utilizado desde el diagnóstico de la enfermedad. Cualitativa nominal dicotómica.
- **FASES DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO**: Cualitativa nominal, politómica

Incluye:

- Citorreducción temprana o período de ventana
 - Inducción a la Remisión
 - Consolidación
 - Pseudo-reinducción
 - Mantenimiento
 - Profilaxis a sistema nervioso central
-
- **REMISIÓN COMPLETA**: se debe cumplir con los siguientes criterios: no encontrar evidencia de actividad leucémica cuando el paciente es evaluado mediante examen físico, una biometría hemática con Hb >10gr/L, neutrófilos >1x10⁹/L, plaquetas >100 x 10⁹/L, médula ósea con celularidad normal y < 5% de linfoblastos (MoM1), ausencia de infiltración al SNC definida como ausencia de blastos reconocibles en LCR. Ausencia de infiltración extramedular. Cuantitativa continua

- **DOSIS ACUMULADA DE L-Asparaginasa:** se llama dosis acumulada de medicamentos a las dosis totales que se han administrado a lo largo del período de tratamiento, de tal manera que si la dosis aislada es de 10,000UI/m²sc el administrar 2-5 o mas dosis resultará en la suma de cada una de las dosis individuales(o sea 20,000, 50,000, etc.) Cuantitativa continua
- **PANCREATITIS:** es un desorden autolimitado de la glándula pancreática debido en la mayoría de las veces a un proceso inflamatorio, caracterizado por dolor abdominal severo, náusea, vómito, anorexia y elevación de enzimas pancreáticas. Una elevación de la amilasa y la lipasa 3 veces por arriba de lo normal, es significativa para realizar el diagnóstico. El valor normal de la depuración de la amilasa es de 1 a 4%. El ultrasonido abdominal es muy utilizado en pacientes con pancreatitis aguda. La tomografía abdominal contrastada es el método de elección para la búsqueda de complicaciones pancreáticas. Cualitativa dicotómica
- Niveles de Amilasa en pancreatitis: tres veces el valor basal de referencia del laboratorio (4-23mg/dl) Cuantitativa continua
- Niveles de Lipasa en pancreatitis: tres veces el valor basal de referencia del laboratorio (5-65mg/dl) Cuantitativa continua
- **COMPLICACIONES ASOCIADAS A PANCREATITIS:** Cualitativa nominal politómica

LOCALES	SISTEMICAS
a)Absceso pancreático	a)Hiperglicemia
b)Quiste o pseudoquiste pancreático	b)Sepsis
c)Pancreatitis hemorrágica	c)Derrame pleural
d)Pancreatitis necrótica	d)Insuficiencia renal

ANALISIS ESTADISTICO

En el caso de las variables cualitativas se buscaron las frecuencias simples de las variables: sexo, inmunofenotipo, clasificación FAB, cariotipo respuesta a la inducción, infiltración extramedular, clasificación de riesgo, desarrollo de pancreatitis, fase del protocolo en que desarrollo pancreatitis, evolución y complicaciones de la pancreatitis, incremento de dosis de L-Asparaginasa, efectos adversos (distintos a pancreatitis), complicaciones locales y sistémicas asociadas a pancreatitis.

En el caso de nuestras variables cuantitativas: edad, leucocitos al diagnostico, niveles de amilasa y lipasa al momento del diagnostico de pancreatitis, meses de remisión de LAL, dosis aplicada de L-Asparaginasa y dosis acumulada de L-Asparaginasa. Se estableció su distribución: media, moda, desviación estándar.

Análisis Bivariado

Se elaboró contrastes de las frecuencias por grupos (casos vs controles) con el estadístico de prueba X^2

Prueba de X^2	
Casos (pancreatitis) vs Controles (sin pancreatitis)	<ul style="list-style-type: none">- Sexo- Inmunofenotipo- Clasificación FAB- Cariotipo- Respuesta a la inducción- Infiltración extramedular- Clasificación de riesgo- Desarrollo de pancreatitis-Fase del protocolo en que desarrollo pancreatitis- Evolución de la pancreatitis-Complicaciones de la pancreatitis incremento de dosis de L-Asparaginasa- Efectos adversos (distintos a pancreatitis)-Complicaciones locales y sistémicas asociadas a pancreatitis

En el caso de las variables continuas se utilizó el estadístico de prueba T

Prueba de T	
Casos (pancreatitis) vs Controles (sin pancreatitis)	<ul style="list-style-type: none">- Edad- Leucocitos al diagnostico-Niveles de amilasa y lipasa al momento del diagnostico de pancreatitis- Meses de remisión de LAL- Número de dosis de L-Asparaginasa- Dosis acumulada de L-Asparaginasa.

Tamaño de Muestra

Por la naturaleza del estudio nuestro universo de estudio se consideró como todos los expedientes de pacientes diagnosticados con LAL que fueron tratados en el servicio de Hematología del INP, bajo el diagnóstico diferencial, de estirpe celular que se inició en el año 1999 por lo que no se puede ampliar el período planteado.

Consideraciones Éticas: En el estudio se siguieron los principios de las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinki. Este trabajo no contempla efectuar ninguna intervención en los pacientes, es un estudio que se realizó con expedientes, por lo cual es un estudio con riesgo menor que el mínimo; y los investigadores se comprometieron a salvaguardar la confidencialidad y el anonimato de pacientes. La información clínica se utilizó solo para fines de investigación.

VIII.RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, donde se incluyeron a los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica que presentaron pancreatitis aguda secundaria a L-Asparaginasa durante el curso de su tratamiento en el servicio de Hematología del INP durante el período de 1999 a marzo del 2010, dichos pacientes se etiquetaron como casos. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de expedientes. El total de casos fue de 21 y fueron pareados cada uno con un paciente control, en base a la edad, carga tumoral y riesgo de la enfermedad.

El 28.5% (12) de los casos pertenece al de género masculino, la edad en este grupo varía entre 3 y 14 años ($\mu=8.38$ Mediana = 12 DE 3.471). En el cuadro 1 se puede observar que las características demográficas entre casos y controles no tienen diferencia significativa. La estratificación de riesgo al diagnóstico correspondió 54.8% (23) riesgo alto, 45.2% (19) riesgo habitual como se puede ver en el cuadro 2. En cuanto al inmunofenotipo, se encontró que todos los pacientes tenían LAL de estirpe de células B. Los leucocitos al diagnóstico de LAL de los casos se encontraban entre 1,200/ μ l y 93,000/ μ l ($\mu =15,280.95$ DE 24,236.597).(cuadro 3)

Los casos presentaron inicialmente niveles de amilasa en promedio de 567.86 (DE 415.378) (intervalo 100 - 1337mg/dl) y niveles de lipasa en promedio de 796.29 (DE 776.011) (intervalo 61mg/dl y 3000 mg/dl). El número de dosis de L-Asparaginasa al momento de desarrollar pancreatitis estuvieron en un intervalo de 1 a 24 dosis ($\mu=8.57$, Mediana=3 DE 6.911). Siendo la dosis acumulada del medicamento entre 10 000UI a 243 000UI ($\mu= 90,466.67$ Mediana= 30 000 DE 71 790.761). El 57.1% (12) presentaron pancreatitis aguda durante la inducción a la remisión. Los meses de remisión completa continua al desarrollar la complicación con L-Asparaginasa fueron en promedio de 7.57 meses (Mediana= 0 DE 9.821) con un intervalo de 0 a 29 meses, el cero corresponde a aquellos pacientes que no lograron terminar la inducción a la remisión. El tiempo promedio entre la aplicación del medicamento y el desarrollo de pancreatitis fue de 5.9 días (intervalo 3 – 10días). La complicación que se presentó con mayor frecuencia a nivel local fue el edema pancreático 13/21 (61.9%) y la complicación sistémica que predominó fue el choque 10/21 (61.9%) tanto distributivo como séptico. (cuadro 8 y 9)

De los pacientes que desarrollaron pancreatitis 5/21 (23.8%) fallecieron secundario a dicha complicación. Además de los casos que presentaron como causa de muerte recaída de médula ósea (4/9) es importante mencionar que tres de ellos estaban en inducción a la remisión cuando desarrollaron pancreatitis y recibieron menos de 6 dosis de L-Asparaginasa durante el tratamiento, lo cual pudo haber influido en la corta remisión de la enfermedad. El 57.14% (12) de los casos y el 81% (17) de los pacientes control se encuentran actualmente en cese electivo de quimioterapia. De los casos que llegaron a cese electivo de quimioterapia, 5/12 (41%) desarrollaron pancreatitis en la inducción a la remisión. Para establecer cuáles son los factores de riesgo que tiene los pacientes que desarrollaron pancreatitis se tomó en cuenta el riesgo de la LAL al diagnóstico sin embargo, se encontró que éste no es un factor predisponente para el desarrollo de pancreatitis, lo cual se corroboró al aplicar la prueba de $\chi^2 = 0.096$ con una $p = 0.5$. Lo cual no es estadísticamente significativo. Además se buscó la asociación entre el número de dosis y dosis acumulada que recibieron los casos en relación a los controles considerando que fuese el mismo tiempo el transcurrido por ambos grupos para hacer la comparación, se estableció como tiempo cero el momento del diagnóstico de LAL y tiempo uno, el momento en que los casos desarrollaron pancreatitis. Se aplicó la prueba de t (casos $t = 1.219$ $p = 0.276$, controles $t = 0.003$ y $p = .958$ respectivamente). Lo cual no es estadísticamente significativo. En cuanto a otros efectos adversos de la L-Asparaginasa, se encontró a un único paciente del grupo de controles que había desarrollado exantema durante el tratamiento sin necesidad de la suspensión del medicamento.

CUADRO 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACION

VARIABLE	CASOS	CONTROLES
Masculino n (%)	12 (28.5)	12 (28.5)
Femenino n (%)	9 (21.45)	9 (21.45)
Edad μ (DE)	8.38(3.471)	8.72 (3.770)
Total	21	21

CUADRO 2. CLASIFICACION DE RIESGO DE LA POBLACION

RIESGO	N	%
Habitual	19	45.2%
Alto	23	54.8%
TOTAL	42	100

CUADRO 3. LEUCOCITOS AL DIAGNÓSTICO

	RANGO	μ	DE
CASOS	(1 200 -93 000)	15 280	24 236.597
CONTROLES	(1500 – 87 700)	16 279.52	25 387.018

CUADRO 4. FASE DEL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA EN LA QUE DESARROLLARON PANCREATITIS

FASE	N	%
------	---	---

Inducción a la Remisión	12	57.1%
Pseudorreinducción 1	3	14.3%
Pseudorreinducción 2	3	14.3%
Pseudorreinducción 3	1	4.8%
Pseudorreinducción 4	2	9.5%

CUADRO 5. COMPLICACIONES LOCALES DE LA PANCREATITIS

COMPLICACION	N	%
Edema pancreático	13	61.9
Edema + hemorragia +necrosis	2	9.5
Edema+necr de cola y cuello	2	9.5
Absceso	2	9.5
Edema + hemorragia	1	4.8
Pseudoquiste	1	4.8
TOTAL	21	100

CUADRO 6. COMPLICACIONES SISTEMICAS DE LA PANCREATITIS

COMPLICACION	N	%
Choque distributivo	5	23.8
Choque Séptico	5	23.8
Alteraciones Electrolíticas	5	23.8
Choque distributivo +Hiperglicemia	3	14.3%
Hiperglicemia	2	9.5
Derrame pleural	1	4.8
TOTAL	21	100

CUADRO 7. EVOLUCION DE CASOS Y CONTROLES*

	CASOS	CONTROLES
Vivos n (%)	12 (57.14%)	17 (81%)
Muertos n (%)	9 (42.85%)	4(19%)
Total n (%)	21 (100%)	21 (100%)

* $\chi^2 = 2.785$

CUADRO 8. CAUSA DE MUERTE DE LOS CASOS Y CONTROLES

VARIABLE	CASOS (n)	CONTROLES (n)
Pancreatitis	5	0
Recaída a MO	4	2
Choque Séptico	0	2
Total	9	4

CUADRO 9. COMPARACION DE CASOS Y CONTROLES EN BASE AL RIESGO DE LA LEUCEMIA*

	CASOS	CONTROLES	TOTAL
--	--------------	------------------	--------------

Riesgo Habitual			
n (%)	9 (47.4%)	10 (52.6%)	19(100%)
Riesgo Alto			
n (%)	12 (52.2%)	11 (47.8%)	23 (100%)
Total			
n (%)	21 (50%)	21(50%)	42 (100%)

*p= 0.5

CUADRO 10. COMPARACION DE CASOS Y CONTROLES SEGÚN NUMERO DE DOSIS Y DOSIS ACUMULADA DE L-Asparaginasa *

VARIABLE	μ	MEDIANA	DE
Número de Dosis			6.997
Casos	8.43	3	
Controles	8.10	6	5.770
Dosis Acumulada			
Casos	78 561.90	30 000	65 174.922
Controles	81 142.86	60 000	66 310.426

*t= 1.219 para casos t= 0.003 para controles

IX.DISCUSION

La L-Asparaginasa se ha utilizado en los protocolos de tratamiento de LAL a nivel mundial desde 1966. En el Instituto Nacional de Pediatría se ha utilizado desde la década de los 80's. Con el uso de este medicamento asociado a otras drogas como prednisona y vincristina se demostró que mejoraba y se prolongaba la sobrevida libre de eventos.(1,4,8) Sin embargo, la L-Asparaginasa produce toxicidad en varios órganos y sistemas, con predominio en aquellos en los que se encuentra mayor síntesis proteica como el hígado y el páncreas. (15, 28,40)

La pancreatitis secundaria a L-Asparaginasa se ha reportado con una incidencia de alrededor de 2 hasta un 15%. En el 2009 Calderón J. et al reporta una incidencia de 6.7%. En nuestro estudio se encontró una incidencia de 4.47% (21 casos) de pancreatitis secundaria a L-Asparaginasa. La pancreatitis se desarrolló en promedio después de 8.57 dosis y con un tiempo promedio de 5.9 días desde la aplicación hasta el apareamiento del efecto secundario, sin embargo la mitad de los pacientes la presentaron con 3 dosis o menos. Estos datos son muy similares a los reportados en otros estudios como la de Treepongkaruna S. et al quien reporta un promedio de 5.5 dosis acumuladas y un tiempo de 4 días desde la aplicación hasta la presentación de pancreatitis.

El mecanismo exacto por medio del cual se produce pancreatitis aun se desconoce, sin embargo la lesión inicial hace que se libere tripsina que a su vez favorece la liberación de factores proinflamatorios como cininas y prostaglandinas.(15,28,40) En el presente estudio se trató de establecer cuáles son los factores que predisponen el desarrollo de pancreatitis asociada a L-Asparaginasa, para eso se detectó a 21 casos que se parearon con un control según edad, carga tumoral al diagnóstico de la leucemia, así como clasificación de riesgo de los pacientes. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la clasificación de riesgo de la enfermedad sobre todo porque la dosis utilizada (10,000 UI/m²) no varió entre los pacientes de riesgo habitual como de riesgo alto. Además se tomó en cuenta el número de dosis y dosis acumulada de L-Asparaginasa y tampoco se encontró una asociación directa en el desarrollo de pancreatitis. Algunos grupos de estudio han buscado otros probables factores que puedan favorecer al desarrollo de pancreatitis, entre ellos, cambios en el estado metabólico asociado al fármaco. El estudio de Athanassiadou F. et al encontró una elevación importante de triglicéridos en un 67% de la población que estudió y Parsons S. et al. demostró hiperlipidemia después del uso de L-Asparaginasa. Sin embargo, aunque en ambos estudios se concluye que no existe una relación directa entre estos cambios metabólicos y el desarrollo de pancreatitis, es importante mencionar que en nuestro estudio los pacientes no tienen medición de triglicéridos ni colesterol como parte de los estudios de laboratorio que se toman de rutina por lo que se hace necesaria una valoración de los mismos antes del inicio del tratamiento y de forma seriada, con el fin de establecer si en nuestra población es o no un factor que pueda influir en el subsecuente desarrollo de complicaciones asociadas a L-Asparaginasa.

Otros estudios como el de Kyonen M et al y Hernández L et al, han demostrado la formación de anticuerpos IgM e IgG contra L-Asparaginasa y aproximadamente el 10% de los pacientes con LAL no completan el esquema de dosis planeadas como parte del protocolo de tratamiento debido a las reacciones de hipersensibilidad secundaria. Sin embargo, más de la mitad de pacientes que poseen estos anticuerpos no tienen una reacción alérgica manifiesta al fármaco.(4,21)

Es importante hacer notar que en el presente estudio, se encontró que la mayor incidencia de pancreatitis se presenta en inducción a la remisión, cuando inicia la exposición a la L-Asparaginasa lo que probablemente pueda corresponder a un factor idiosincrático del paciente que puede influir en el desarrollo de pancreatitis. Esto hace necesario que se monitoricen a los pacientes durante el uso de L-Asparaginasa por medio de la medición de

amilasa y lipasa así como triglicéridos, colesterol y glucosa y de esta forma detectar los cambios metabólicos que puedan darse asociados al medicamento y detectar de forma oportuna la presencia pancreatitis.

X. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio nos demuestra que la incidencia de pancreatitis en nuestra población es de 4.47%. Se encontró que la clasificación de riesgo de la Leucemia, el número de dosis y dosis acumulada de L-Asparaginasa no son factores predisponentes del desarrollo de pancreatitis.

La mayoría de casos de pancreatitis se desarrollaron durante la inducción a la remisión por lo que es probable que exista un factor idiosincrático en los pacientes que sea el determinante para que se presente dicha complicación. La L-Asparaginasa ha demostrado ser esencial para prolongar la sobrevida libre de enfermedad, por lo que al suspender su uso en etapas tempranas del tratamiento puede influir en posteriores recaídas de la leucemia.

Siendo la L-Asparaginasa un medicamento efectivo en el tratamiento de leucemia, se hace necesario un seguimiento de los pacientes por medio de análisis de laboratorio con el fin de detectar la toxicidad a nivel pancreático y dar tratamiento de forma oportuna a la pancreatitis y evitar complicaciones de la misma.

XI BIBLIOGRAFIA

1. Akira M. Toshiniko I. Successful Management of Severe L-Asparaginase associated Pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic Rev CANCER 2008; 113: 1362-136
2. Appel M. Kasemier K. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: results from a single agent window study Rev Leukemia 2008;22:1665-1679
3. Athanassiadou F et al. Severe hyperlipidemia in a child with acute lymphoblastic leukemia treated with L-Asparaginase and prednisone Pediatrics International 2004;46: 743-745
4. Berg SL, Balis FM, Poplack DG. Cancer chemotherapy en: Nathan DG, Oskan SH Hematology of Infancy and Childhood, 5 e USA. WB Saunders Company, 1998: 1201-1232
5. Bertolone S. Fuenfer M. Long – term complication of L-Asparaginase Treatment Journal of Pediatric Hematology 1982; 50:2964-2966
6. Billet A. Carls A. Allergic Reactions to Erwinia Asparaginase in Children with acute Lymphoblastic Leukemia who had previous Allergic Reactions to Escherichia coli Asparaginase Rev CANCER 1992;70: 201-207
7. Bruce LA. Nesbit ME, Ortega JA. L-asparaginase, vincristine and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. Cancer Research. 1987;37:535-540.
8. Burchenal, J Karnofsky D. Clinical evaluation of L-Asparaginase Rev CANCER 1970; 25:241-243
9. Dellinger CT, Miale TD Comparison of anaphylactic reactions to asparaginase derived from Escherichia coli and from Erwinia cultures. Cancer 1976; 38:1843-46.
10. Ching-Hon Pui, Acute Lymphoblastic Leukemia, Childhood Leukemias. Cambridge. USA 1999: 288-302. Icanos, Mexico D.F, 2006:193-231.
11. De Vita, V.T.; Principles of chemotherapy. En Devita, V.; Hellman, S., y Rosenberg, S.A. Cancer principles and practice of oncology. Lippincott Co. 1985; 257-285
12. Duval M. Suclu S. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial Rev BLOOD 2002; 99 :2734-2739
13. Douer D. Yampolsky H. Pharmacodynamics and safety of intravenous asparaginase during remission induction in adults aged 55 years and younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia Rev BLOOD 2007; 109:2744-2750
14. Elfar M et al La cascada inflamatoria en la pancreatitis aguda: relevancia para la enfermedad clínica Surg Clin N Am 2007:1325-1340
15. Flores J. Exiga E. Acute Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia treated with L-Asparaginase Rev Journal of Pediatric Hematology Oncology 2009;31:790-794
16. Gugliotta, MG. Mazzucconi, G La asparaginase y las complicaciones hemostáticas en la leucemia aguda linfoblástica. Grupo Italiano Malattie Ematologiche (GIMEMA) Roma, Italia 1998; 132-128
17. Jenkins R. Perlin E. Severe hepatotoxicity from Escherichia Coli L-Asparaginase Rev Journal of the National Medical Association 1997;79:775-777

18. Jaffe N, Traggis D, Das L, Molony WC, Hann HW, Kim Bs T al. L-asparaginasa in the treatment of neplastic diseases in children. *Cancer Research*, 1971;31:942-49.
19. Kyonen M. Folatre I. Reacciones adversas a L-asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda *Rev Med Chile* 2006;134:1530-1535
20. Halton et al Blood Lipids in Childhood leucemia *CANCER* 1998;83:370-384
21. Hernández L et al Desensibilización para L-asparaginsa Reporte de un caso en hospital de tercer nivel. *Alergia, Asma e inmunología pediátricas* 2009;28:121-125
22. Lesley G. Mitchell M. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and central line who are treated with L-Asparaginase *Rev CANCER* 2003;97:609-617
23. Lewis B. Jeffrey G. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia 2009; 09: 245-256
24. López Santiago N. Análisis critic de los factores de riesgo de en leukemia aguda linfoblástica *Rev Gaceta Médica de Mexico* 2002;138:89-91
25. Louis A et al Allergic Reactions to Erwinia Asparaginase in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia who had Previous Allergic reactions to Escherichia coli Asparaginase 1992;70: 201-206
26. Lynda M. Jeffrey S. Erwinia After Allergy to E. coli Asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia *Rev Pediatric Blood Cancer* 2010;54:199-205
27. Madero L. Muñoz A. Hematología y Oncología Pediátricas. Editorial Ergon 2ª Edición 2005. 215-224, 469-484
28. Mao M. Chuang J. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan *Rev Chang Gung Med Journal* 2002; 25;162-168
29. Mejía JM., Ortega MC., Fajardo A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. *Rev Med IMSS* 2005; 43 (4): 323-333
30. Metzger ML, Howard SC. Fu LC et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in resource por countries. *Lancet* 2003; 362:706
31. McKenzie S. Hematología Clínica Manual Moderno. 2ª. Edición. Aspectos Generales y clasificación de la leucemia. Introducción a la clasificación de las leucemias. 431-433
32. Paredes Aguilera.R, Leucemia Aguda Linfoblastica de Riesgo Habitual y de riesgo alto. *Hemato-Oncologia Pediatrica*, Editores de Textos Mex
33. Park A et al A Comparision of presentation and managment trends in acute pancreatitis betwen infants/todlers and older children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010;0:1-4
34. Parsons S et al Asparaginase-Associated Lipid Abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia *Blood* 1997;89:1886-1895
35. Rivera Luna R. Hemato-oncología Pediátrica. Principios Generales. Editores de Textos Mexicanos 2000 Rivera Luna. El niño con cáncer. Generalidades. 2-46; 12-14, 193-213
36. Rivera-Luna R., Leal Leal C., Cárdenas R., Martínez A. Meza C., Navarro I et al A survey of 4,076 children with cáncer. Certain epidemiological aspects from a single institution. *Bol Med Hos Infant Mex* 1996; 53: 598-605
37. Ross JA, Davies SM, Potter JD. Epidemiology of childhood leukemia, with focus on infants. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 24

38. Sierrasesúmaga L. Antillón F Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Ed pearson 2006; 252-279, 120-133
39. Simone J. History of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a paradigm for cancer cure. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2006; 19: 353-358
40. Treepongkaruna S. Thongpak N. Acute Pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy Rev Journal Hematology Oncology 2009;31:812-815
41. Vassilios I. Sencer S.; A randomized comparison of native Echerichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group Study Rev BLOOD 2001;99: 1988-1996
42. Walker W Pediatric Gastrointestinal Disease. 4ª Edición Pancreatitis aguda y crónica 1584-1590
43. Werlin S. Kugathasan S. Pancreatitis children Rev Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003;37: 591-595
44. Yachha S et al Management of childhood pancreatic disorders: a multidisciplinary approach. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2003;36:206-212
45. Zalewska-Szewczyk B. Development of anti-asparaginase antibodies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Rev Pediatric Blood Cancer 2004; 43:600-602

ANEXO 1

CLASIFICACION DE RIESGO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

	RIESGO HABITUAL	RIESGO ALTO
Edad	1-9 años	Menor de 1 año y mayor de 10 años
Género	Femenino	Masculino
Magnitud y distribución de la carga tumoral <ul style="list-style-type: none"> • Leucocitos • Visceromegalias “masivas” • Infiltración testicular • Infiltración renal • Infiltración sistema nervioso central 	<ul style="list-style-type: none"> • Menos 10,000/μl • Ausente • Ausente • Ausente • Ausente 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor 50,000/μl • Presente • Presente • Presente • Presente
Clasificación citomorfológica	FAB L1	FAB L2, L3
Clasificación inmunológica	LAL precursor de célula B	LAL tipo “T”, “B madura”
Clasificación citogenética	Alteraciones numéricas: hiperdiploidía mayor 50. Alteraciones estructurales t(12;21)	Alteraciones numéricas: hipodiploidía menor 46. Alteraciones estructurales: t(9;22), t(4;11), t(1;19), t(8;14), t(11;14)
Respuesta al tratamiento de inducción	MO=M1 (menos 5% blastos en el día 14)	MO=M3 (mayor 25% de blastos en el día 14)
Estado nutricional al diagnóstico	Normal	Deficiente

(24,27)

**ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
FACTORES DE RIESGO QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DE PANCREATITIS AGUDA
CON EL USO DE L-ASPARAGINASA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN EL PERIODO
DE 1999 A MARZO DEL 2010**



1.- Nombre del paciente:	
2.- Expediente clínico:	
3.- Fecha de nacimiento (dd/m/a):	___/___/___

4.- Género:	a) Masculino____ b) Femenino ____
5. Leucocitos al diagnóstico	< 10,000____ >50,000____
6. Infiltración extramedular al diagnóstico	Presente____ Ausente____
7.-Clasificación Morfológica (FAB)	a) L1____ b) L2 ____ c) L3____
8. Inmunofenotipo	a) Precursor célulasB__ b) Pre-B ____ c) B madura__ d) CélulasT ____
9.- Cariotipo	Alter. numérica____ Traslocación____
10. Respuesta a la Inducción	a) MoM1____ b) MoM2____ c)MoM3____
11.- Clasificación de riesgo	a) Riesgo habitual____ b) Riesgo alto ____
12. Desarrollo de Pancreatitis	Si____ No____
13. Niveles de Amilasa	____mg/dl (4-23mg/dl)

14. Niveles de Lipasa	____ mg/dl (5-65mg/dl)
15. Fase del protocolo en la que desarrollo pancreatitis	a) Citorreducción temprana ____ b) Inducción a la remisión ____ c) Consolidación ____ d) Pseudorreinducción ____ e) Mantenimiento____

16. Meses de remisión completa al momento de Pancreas	____ /12 meses
17. Dosis aplicada de L-Asparaginasa	____ UI/m ²
18. Incremento de dosis de L-Asparaginasa durante el Tratamiento	Si____ No____
19. Dosis acumulada de L-Asparaginasa al momento de desarrollar pancreatitis	____ UI/m ²
20. Efectos adversos a L-Asparaginasa distintos a pancreatitis	a) Exantema ____ b) Prurito generalizado ____ c) Broncoespasmo ____ d) Hiper/hipotensión ____ e) Dolor abdominal ____ d) Otros ____
21. Complicaciones locales asociadas a pancreatitis	a) Absceso ____ b) Quiste/ pseudoquiste ____ c) Pancreatitis hemorrágica ____ d) Pancreatitis necrótica ____ e) Otras ____
22. Complicaciones sistémicas asociadas a pancreatitis	a) Hiperglicemia ____ b) Sepsis ____ c) Derrame pleural ____ d) Insuficiencia renal ____ e) Otras ____
23. Evolución	a) vivo ____ b) finado ____