



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INCIDENCIA DE MORTALIDAD SECUNDARIA A LAS
REACCIONES ADVERSAS POR QUIMIOTERAPIA EN LOS
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN
EL AÑO 2009 Y 2011

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA :

DR. LUIS ALBERTO APARICIO VERA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. CARLO EGYSTO CICERO ONETO

ASESOR METODOLÓGICO
DR. MARCO ANTONIO MURILLO MALDONADO

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DR. CARLO E. CICERO ONETO
TUTOR DE TESIS,
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. MARCO ANTONIO MURILLO MALDONADO
TUTOR METODOLÓGICO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

DEDICATORIAS

A MI FAMILIA, QUE A TRAVES DE TODOS ESTOS AÑOS DE MI VIDA SE HA EMPEÑADO EN CONFIAR EN MI Y APOYARME EN TODOS MIS PROYECTOS, SIN QUIENES NADA DE LO ACTUAL HUBIERA SIDO POSIBLE.

A SOL ALEJO HERNANDEZ POR TODO ESE AMOR QUE SIEMPRE ME DA, POR SER LA MUJER DE MI VIDA Y MI COMPAÑERA PARA ESTE VIAJE AL FINAL DE NUESTRAS VIDAS.

A FATIMA SOFIA APARICIO ALEJO, LA PEQUEÑA LUZ QUE PRONTO ILUMINARA NUESTRAS VIDAS.

AL DR. CARLO CICIERO ONETO POR SU APOYO, DEDICACIÓN Y TIEMPO.

AL DR. MARCO MURILLO ANTONIO MURILLO MALDONADO, MAESTRO, EXCELENTE PERSONA Y GRAN APOYO PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES, DE MAYOR Y MENOR JERARQUIA, QUIENES ME ENSEÑARON DE MANERA VOLUNTARIA O INVOLUNTARIA MAS QUE PEDIATRIA.

AL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ", SUS GRANDES PROFESORES, SU PERSONAL, SUS ENFERMERAS, Y PRINCIPALMENTE SUS NIÑOS, SUS PADRES, FAMILIARES O CUIDADORES, QUIENES PERMITEN QUE DIA A DIA PODAMOS REALIZAR NUESTRA LABOR, Y A QUIENES NOS DEBEMOS ENTERAMENTE.

ÍNDICE

I.	Resumen.....	1
II.	Introducción.....	4
III.	Marco teórico.....	6
IV.	Antecedentes.....	34
V.	Planteamiento del problema.....	35
VI.	Pregunta de investigación.....	36
VII.	Justificación.....	37
VIII.	Objetivos (General, específicos).....	38
IX.	Métodología.....	39
X.	Consideraciones éticas.....	41
XI.	Análisis estadístico.....	41
XII.	Descripción de variables.....	42
XIII.	Resultados finales.....	43
XIV.	Discusión.....	55
XV.	Conclusión.....	59
XVI.	Cronograma de actividades.....	60
XVII.	Limitación del estudio.....	61
XVIII.	Referencias bibliográficas.....	62

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras (blastos), que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal.

Su incidencia aproximada es de 4-5 por 100 000 habitantes entre los 2 a 4 años de edad, disminuyendo durante la infancia tardía. Con respecto al género, existe un predominio de 1:1.5 casos a favor del sexo masculino. En México la tasa de mortalidad reportada en el 2002 fue de 6.1 muertes por cada 100,000 habitantes.

En los últimos 40 años, el gran avance y desarrollo del tratamiento del cáncer con respecto a la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía han mejorado la supervivencia global a cinco años de un 30% a un 70%. Sin embargo, en pacientes con supervivencia a largo plazo menor de cinco años, la mortalidad es casi 11 veces mayor a la esperada, asociada a la toxicidad producida por el tratamiento con quimioterapia, convirtiéndose el diseño de terapias antineoplásicas menos tóxicas y el manejo de las complicaciones secundarias a su uso en una de las principales preocupaciones en el terreno del cáncer infantil, debiéndose considerar como prioridad.

La clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) distingue tres grupos basado en los criterios morfológicos (L1, L2, L3).

Existen diversos factores pronósticos intrínsecos al paciente y a la enfermedad que hay que tomar en consideración para el tipo de tratamiento que se le brindara al paciente. Se han establecido criterios para considerar el riesgo estándar o de alto riesgo, esto de acuerdo a variables que presente el enfermo como edad, número de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, alteraciones genéticas, entre otras. Se debe realizar un aspirado de médula ósea (AMO) al día 14 de haber iniciado su esquema de tratamiento para valorar respuesta inicial, lo cual también

está asociado al riesgo asignado al diagnóstico. Las mejorías en los regímenes de tratamiento han logrado remisiones de hasta el 90%, modificando el pronóstico de los pacientes.

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas es fundamental ya que representa la herramienta básica para su curación.

El tratamiento consiste en diversas etapas, dentro de las que se incluyen: **Inducción a la remisión, intensificación, profilaxis a sistema nervioso central y Terapia de mantenimiento.**

Una vez concluida la terapia de mantenimiento el paciente pasara a vigilancia durante dos años y posteriormente será referido a su unidad de medicina familiar.

Cuando se realiza un tratamiento de quimioterapia antineoplásica el objetivo ideal es disponer de una acción selectiva y tóxica sobre las células tumorales y, de este modo, alcanzar una remisión completa. Desgraciadamente, al no ser una terapia blanco en la mayoría de los casos, se obtiene de manera indirecta un determinado grado de toxicidad, especialmente sobre aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida como es el caso de la médula ósea, epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides. Por esta razón, la toxicidad se convierte en uno de los factores limitantes de la utilización de terapéutica antineoplásica y condicionante de morbi-mortalidad en el paciente.

Dentro de la toxicidad por quimioterapia se ha descrito la siguiente: **Toxicidad Hematológica**, esta toxicidad afecta mucho más frecuentemente a leucocitos y plaquetas que a eritrocitos. **Toxicidad gastrointestinal**, la toxicidad gastrointestinal es, junto con la hematológica, la más común y puede manifestarse de varias formas, resultando en cuadros de mucositis o estomatitis afectando con mayor incidencia a la mucosa oral, aunque puede extenderse a otras áreas del tubo digestivo. Otro tipo de toxicidad gastrointestinal importante, ya que es un

factor limitante de la dosis, es la diarrea producida por el Irinotecan. Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia pueden afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente oncológico. **Neutropenia febril**, la mayoría de los medicamentos usados para quimioterapia producen toxicidad medular y de las mucosas, que ponen al paciente en riesgo de infecciones bacterianas o micóticas. **Cardiotoxicidad**, la cardiotoxicidad es uno de los efectos secundarios graves; afortunadamente la frecuencia con que se presenta en niños es baja. La cardiotoxicidad por agentes citostáticos es un efecto secundario serio de terapia anticáncer que puede afectar la supervivencia del paciente, aún más que la propia neoplasia por sí misma. **Extravasación, Nefrotoxicidad y urotoxicidad**, los principales fármacos implicados son cisplatino y metotrexato, a nivel del túbulo renal, y ciclofosfamida e ifosfamida, a nivel de la vejiga urinaria. **Hepatotoxicidad**, en el hígado tiene lugar el metabolismo de la mayoría de fármacos antineoplásicos. Muchos de ellos son hepatotóxicos (p. e.: asparaginasa, carboplatino, citarabina, dacarbacina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexate, nitrosoureas y tioguanina). **La alopecia, Neurotoxicidad, Segundas neoplasias**, representan otro grupo importante de toxicidad secundaria a quimioterapia.

Existen múltiples factores que influyen en la mortalidad de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, dentro de los cuales la toxicidad por quimioterapia representa un papel importante a considerar.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia hematológica maligna, cuya supervivencia ha mejorado en los últimos años debido al alto conocimiento de la biología tumoral, así como el aumento de las medidas de soporte para disminuir los efectos secundarios ocasionados por el tratamiento oncológico. Sin embargo, en pacientes con supervivencia a largo plazo menor de cinco años, la mortalidad es casi 11 veces mayor a la esperada, asociada a la toxicidad producida por el tratamiento con quimioterapia, convirtiéndose el diseño de terapias antineoplásicas menos tóxicas y el manejo de las complicaciones secundarias a su uso en una de las principales preocupaciones en el terreno del cáncer infantil, debiéndose considerar como prioridad.

Existen diversos factores intrínsecos al paciente y a la enfermedad que hay que tomar en consideración para el tipo de tratamiento que se le brindara al paciente. Se han establecido criterios para considerar el riesgo estándar o de alto riesgo, esto de acuerdo a variables que presente el enfermo como edad, número de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, alteraciones genéticas, entre otras.

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas es fundamental ya que representa la herramienta básica para su curación. Sin embargo, este mismo tratamiento se puede asociar a muchos efectos adversos.

Cuando se realiza un tratamiento de quimioterapia antineoplásica el objetivo ideal es disponer de una acción selectiva y tóxica sobre las células tumorales y, de este modo, alcanzar una remisión completa. Desgraciadamente, al no ser una terapia blanco en la mayoría de los casos, se obtiene de manera indirecta un determinado grado de toxicidad, especialmente sobre aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida como es el caso de la médula ósea, epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides. Por esta razón, la

toxicidad se convierte en uno de los factores limitantes de la utilización de terapéutica antineoplásica y condicionante de morbimortalidad en el paciente.

Actualmente no existen estudios en pacientes pediátricos mexicanos que evalúen la incidencia de los efectos adversos asociados a quimioterapia, así como tampoco estudios que evalúen la mortalidad asociada a efectos adversos de la quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

MARCO TEORICO

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras (blastos), que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal. (1)

De acuerdo al registro epidemiológico de las neoplasias hemato-oncológicas se registraron en el 2002 alrededor de 10,400 casos nuevos, de los cuales 9.6% correspondieron a casos de LLA. Su incidencia aproximada es de 4-5 por 100 000 habitantes entre los 2 a 4 años de edad, disminuyendo durante la infancia tardía, la adolescencia y los adultos jóvenes, para hacer un pequeño pico después de los 50 años (1/100,000 habitantes). Con respecto al género, existe un predominio de 1:1.5 casos a favor del sexo masculino.

Las leucemias son las primeras causas de mortalidad en niños en nuestro país. En 2007, la Secretaría de Salud las reportó como la 6ª. y 8ª. causas de mortalidad en niños de edad preescolar (tasa 2.6-2.7/100 mil niños para el grupo de 1-4 años de edad) y la 1ª. y 2ª. en niños de edad escolar (tasa de 2.5-2.7/100 mil niños para el grupo de 5-14 años de edad). Las tasas de supervivencia se han modificado de 60 a 89% en menores de 15 años durante el periodo de 1975-2002. (2)

La supervivencia en los niños con cáncer ha mejorado en los últimos años debido al alto conocimiento de la biología tumoral, así como el aumento de las medidas de soporte para disminuir los efectos secundarios ocasionados por el tratamiento oncológico.

Los factores predisponentes para desarrollar Leucemia Linfoblástica aguda son genéticos, por alteraciones en el DNA (ej síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia), exposición a benceno, radiación ionizante, tabaquismo, entre otros. (3,4)

En los últimos 40 años, el gran avance y desarrollo del tratamiento del cáncer con respecto a la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía han mejorado la supervivencia global a cinco años de un 30% a un 70%. Sin embargo, en pacientes con supervivencia a largo plazo menor de cinco años, la mortalidad es casi 11 veces mayor a la esperada, asociada a la toxicidad producida por el tratamiento con quimioterapia, convirtiéndose el diseño de terapias antineoplásicas menos tóxicas y el manejo de las complicaciones secundarias a su uso en una de las principales preocupaciones en el terreno del cáncer infantil, debiéndose considerar como prioridad.

Su expresión clínica es variable, reconociéndose diferentes subtipos de acuerdo a las características biológicas y marcadores moleculares. (6) Esto ha permitido el desarrollo de una clasificación de riesgo ajustando el tratamiento de acuerdo a cada subgrupo con la finalidad de para evitar toxicidad a los grupos de menor riesgo sin sacrificar la eficacia terapéutica (10).

Los síntomas generalmente reflejan la falla medular condicionada por la invasión de las células leucémicas (anemia, trombocitopenia, neutropenia). (3, 6)

La clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) distingue tres grupos basado en los criterios morfológicos: L1, L2, L3 (CUADRO 1). La distinción morfológica entre la variedad L1 y L2 ha perdido un valor pronóstico. La morfología L3 se ha asociado con la variedad B madura y asociándose de manera directa con el Linfoma de Burkitt. El inmunofenotipo permite establecer con certeza si se trata de una leucemia aguda, incluso si es de origen T, B o mieloide. De acuerdo a las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente el 70% de los pacientes cuentan con una LLA-B, 25% cuenta con LLA de precursores T y 5% son de células B madura (Burkitt). (3)

**CUADRO 1: CLASIFICACION MORFOLÓGICA DE LAS LEUCEMIAS
LINFOBLÁSTICA DE ACUERDO A LA FAB**

CARACTERÍSTICA	L1	L2	L3
TAMAÑO CELULAR	PEQUEÑO	GRANDE	GRANDE
CROMATINA NUCLEAR	FINA O EN GRUMOS	FINA	FINA
FORMA NÚCLEO	REGULAR PUEDE TENER HENDIDURAS O PLICATURAS	IRREGULAR PUEDE TENER HENDIDURAS O PLICATURAS	REGULAR OVAL O REDONDO
NUCLEÓLO	INDISTINGUIBLE	UNO O MAS, GRANDE, PROMINENTE	UNO O MAS, GRANDE, PROMINENTE
CITOPLASMA	ESCASO	MODERADAMENTE ABUNDANTE	ABUNDANTE
BASOFILIA	LEVE	LEVE	PROMINENTE
VACUOLAS	AUSENTES	AUSENTES	PRESENTES

Factores pronósticos:

Existen diversos factores intrínsecos al paciente y a la enfermedad que hay que tomar en consideración para el tipo de tratamiento que se le brindara al paciente. Se han establecido criterios para considerar el riesgo bajo, estándar o alto, esto de acuerdo a variables que presente el enfermo como edad, número de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, alteraciones genéticas, entre otras (CUADRO 2). La edad y la cifra de leucocitos se consideran factores pronósticos independientes. El incremento en la cifra de leucocitos por arriba de 50×10^9 al diagnóstico confiere mal pronóstico; incrementando el riesgo de leucostasis y sangrado a nivel del sistema nervioso central cuando se presenta una cifra mayor a 100 000 (hiperleucocitosis). Algunos cariotipos considerados de alto riesgo son: t(9:22), t(4;11), t(8;14), cariotipo complejo (5 o más anormalidades cromosómicas) o hipodiploidia cercana a triploidia (Ho-Tr). Los pacientes con hiperdiploidia o deleción de 9p tienen una mejor respuesta. Uno de los factores pronósticos más significativos es lograr la respuesta inicial al tratamiento. Se debe realizar un aspirado de médula ósea (AMO) al día 14 de haber iniciado su esquema de

tratamiento para valorar respuesta inicial. Las mejorías en los regímenes de tratamiento han logrado remisiones de hasta el 90%, modificando el pronóstico de los pacientes. (3, 4, 5, 8)

CUADRO: 2 CLASIFICACIÓN DE LA LLA DE ACUERDO AL TIPO DE RIESGO

RIESGO	BAJO	ESTANDAR	MUY ALTO
EDAD	1 A 10 AÑOS	MAYOR DE 10 AÑOS	
RESPUESTA A TRATAMIENTO	DEBE HABER RESPUESTA A TRATAMIENTO CON MENOS DEL 5% DE BLASTOS EN AMO AL DIA 19 Y 26		MAS DE 5% DE BLASTOS EN MEDULA OSEA DESPUES DE LA INDUCCIÓN, AL DIA 19 Y 26
	DEBE HABER RESPUESTA A TRATAMIENTO CON MENOS DEL 0.01% ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL AL DIA 46		MAS DE 1% DE BLASTOS EN MO AL DIA 46 MAS DE 1% DE BLASTOS EN SEMANA 7 DE TRATAMIENTO DE CONTINUACIÓN
CUENTA DE LEUCOCITOS	MENOR A 50,000 AL DIAGNOSTICO	MAYOR A 50,000 AL DIAGNOSTICO	
INMUNOFENOTIPO CITOGENETICA SNC STATUS	HIPERDIPLOIDIA	CEL T HIPODIPLOIDIA INVOLUCRO DE SNC: MAS DE 5 LEUCOCITOS /ML EL LCR	
ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR TRASLOCACIONES		TESTICULAR MEDIASTINAL T(1:19) Y FUSION E2A-PBX1 T (4.11)	T(9.22)

AMO: Aspirado de medula ósea, MO: Medula ósea, LCR: Líquido cefalorraquídeo TOMADO DE XV SAINT JUDE

Tratamiento

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas es fundamental ya que representa la herramienta básica para su curación. En el cuadro 3 observamos el papel de la quimioterapia en la terapéutica a distintas neoplasias. (9)

CUADRO 3: CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES EN FUNCIÓN DE SU RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA

POSIBLE CURACIÓN INDUCIDA POR QT	TUMORES EN LOS QUE HAY RESPUESTA A LA QT EN ESTADIOS AVANZADOS PERO NO CURACIÓN
LEUCEMIAS AGUDAS LINFOMA DE HODGKIN CANCER DE TESTÍCULO NEUROBLASTOMA TUMOR DE WILMS SARCOMA DE EWING	LEUCEMIA CRONICA CANCER DE VEJIGA CANCER DE MAMA CANCER DE ENDOMETRIO Y CERVICAL MIELOMA LULTIPLE LINFOMAS DE BAJO GRADO CANCER DE CABEZA Y CUELLO GIOBLASTOMA MULTIFORME SARCOMA DE PARTES BLANDAS CANCER GASTRICO CANCER COLORRECTAL
POSIBLE CURACION INDUCIDA POR QT ADYUVANTE O NEOADYUVANTE	TUMORES QUE REPRESENTAN POBRE RESPUESTA A LA QT EN ESTADIOS AVANZADOS
CANCER DE MAMA CANCER COLORRECTAL SARCOMA OSTEOGENICO SARCOMA DE PARTES BLANDAS CANCER DE CABEZA Y CUELLO	SARCOMA OSTEOGENICO CANCER DE PANCREAS CANCER DE CELULAS RENALES CANCER DE TIROIDES CANCER NO MICROCITICO DE PULMON MELANOMA

El tratamiento consiste en diversas etapas (1,3), dentro de las que se incluyen:

Inducción a la remisión: que tiene como objetivo erradicar más del 99% de la masa leucémica inicial, restaurando la hematopoyesis normal para alcanzar un estado funcional normal. Los fármacos que deben ser incluidos en los esquemas de inducción a la remisión son: glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina, antraciclina y L-asparaginasa. La adición de ciclofosfamida en pacientes de alto riesgo como parte de una terapia intensiva debe considerarse.

Los esquemas que han demostrado mejores tasa de remisión son aquellos que han empleado dosis altas de quimioterapia combinada con diferentes agentes, por lo que se recomienda el apego estricto en intensidad de dosis y frecuencia del protocolo que se elija.

Los esquemas de tratamiento actuales de inducción muestran una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo entre el 35% y el 40%, por lo que no es posible recomendar un esquema particular de tratamiento, en especial para el grupo de pacientes con riesgo estándar.

Tratamiento de intensificación: es generalmente usado para erradicar la resistencia a drogas de las células leucémicas residuales reduciendo el riesgo de recaída.

Profilaxis a Sistema Nervioso Central: deberá de ser siempre tomada en consideración dado que este tipo de leucemia infiltra al diagnóstico entre el 5 y 10% de los pacientes. Las causas predisponentes para la infiltración al SNC son: hiperleucocitosis, estirpe T y B madura, t(9;22), t(4;11). La recaída se presenta entre 30-40% por lo cual el uso de dosis altas de metotrexate, solas o en combinación con citarabina y 6-mercaptopurina previenen dicha recaída.

Terapia de mantenimiento: La duración promedio de tratamiento de mantenimiento es de 2 a 2.5 años, el cual consiste en la administración de 4

fármacos: 6-mercaptopurina diaria y Metotrexate semanal, alternando con Vincristina semanal y esteroide. Muchos autores sugieren que las dosis de las drogas deben de ser ajustadas para mantener la cuenta de leucocitos menor de 3000 y la cuenta de neutrófilos entre 500 y 1500. De igual manera durante ésta fase deberá de continuar la profilaxis a sistema nervioso central. Para aquellos pacientes que presentan cromosoma Filadelfia positivo, se recomienda el uso de un inhibidor de tirosina quinasas como el Mesilato de Imatinib así como el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para mejorar el porcentaje de remisión completa hasta un 97% de los casos.

Una vez concluida la terapia de mantenimiento el paciente pasara a vigilancia durante dos años y posteriormente será referido a su unidad de medicina familiar. Durante ésta fase, se vigila de manera estrecha los efectos tóxicos a largo plazo secundarios al uso de quimioterapia así como la detección temprana de recaídas de la enfermedad.

El intervalo libre de enfermedad (sobrevivida libre de enfermedad), es el periodo ocurrido desde la obtención de la remisión completa hasta la recaída o muerte del paciente. (3)

La remisión completa se define como un paciente clínicamente asintomático y asignológico, con un aspirado de médula ósea con presencia de celularidad normal, relación mieloide:eritroide 2:1 y una cuenta menor de 5% de blastos. En la biometría hemática con más de 10gr/dl de hemoglobina, más de 1000 neutrófilos totales y más de 100 000 plaquetas. La remisión parcial se define como un paciente clínicamente asintomático y asignológico, con una médula ósea entre 5-10% de blastos. La recaída se da cuando una vez alcanzada la RC, existe evidencia de recurrencia leucémica, definida como cualquier cambio en una médula con blastos mayor al 5% o aparición de lesiones infiltrativas. Y refractario como la falla para alcanzar cualquiera de las dos categorías de RE o RP después de dos ciclos de quimioterapia de inducción o progresión de la enfermedad. La

supervivencia global es el periodo ocurrido entre la documentación del diagnóstico hasta la muerte. (3)

Toxicidad por quimioterapia

Cuando se realiza un tratamiento de quimioterapia antineoplásica el objetivo ideal es disponer de una acción selectiva y tóxica sobre las células tumorales y, de este modo, alcanzar una remisión completa. Desgraciadamente, al no ser una terapia blanco en la mayoría de los casos, se obtiene de manera indirecta un determinado grado de toxicidad, especialmente sobre aquellos tejidos sanos cuyas células tienen una multiplicación rápida como es el caso de la médula ósea, epitelio del tracto gastrointestinal, folículos pilosos y órganos linfoides. Por esta razón, la toxicidad se convierte en uno de los factores limitantes de la utilización de terapéutica antineoplásica y condicionante de morbi-mortalidad en el paciente.

En todo protocolo en oncología es sistemática, más que en el resto de especialidades médicas, la recogida prospectiva de la toxicidad, mediante escalas de valoración homogénea. Ello ha permitido no sólo establecer la eficacia de los diferentes tratamientos, sino también el poder comparar los resultados de los distintos centros o grupos de trabajo. Las escalas más utilizadas son las de la OMS (Cuadro 4), la Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute (NCI) americano y para la evaluación específica de la neurotoxicidad la escala del M.D. Anderson, clasificando todas ellas la toxicidad en 5 grados (0, 1, 2, 3, 4) de menor a mayor. De igual manera, existen escalas que evalúan la funcionalidad como es el caso de la de Karnofsky, que gradúa, de mejor a peor, del 100% a 0% (3, 9).

Previo al uso de quimioterapia hay que recoger la situación basal del enfermo con el objeto de poder comparar pacientes con similares características. La evaluación y seguimiento de la toxicidad se debe realizar prospectivamente de acuerdo a la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute (NCI) americano, clasificados ambos en

función de los órganos y sistemas afectados. En estas escalas se utiliza una numeración de 0 a 4 para indicar el grado de afectación. Un grado 5 correspondería a muerte relacionada con la reacción adversa.

CUADRO 4: ESCALA OMS DE GRAVEDAD DE TOXICIDAD

<i>GRADO DE TOXICIDAD</i>	
0	NORMAL, SIN EFECTOS SECUNDARIOS
1	EFEECTO ADVERSO LIGERO
2	EFEECTO ADVERSO MODERADO
3	EFEECTO ADVERSO GRAVE Y NO DESEADO
4	EFEECTO ADVERSO MUYR GRAVE O INCAPACITANTE

TOMADO DE COMMON TOXICITY CRITERIA, NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI)

Toxicidad Hematológica

La toxicidad en la médula ósea es el efecto secundario más importante que producen los antineoplásicos, siendo el factor limitante de dosis para la mayoría de ellos. (7) El momento en que se manifiesta en relación a la administración, su gravedad y duración dependen tanto del citostático como de la dosis empleada. Esta toxicidad afecta mucho más frecuentemente a leucocitos y plaquetas que a eritrocitos. Por esta razón, las consecuencias inmediatas son la susceptibilidad a las infecciones y a las hemorragias, constituyendo, especialmente la primera, la principal causa de mortalidad de estos pacientes.

La aparición en estos últimos años de los factores de crecimiento hemopoyético (G-CSF y GM-CSF) ha contribuido considerablemente a la prevención y tratamiento de la leucopenia, ya que aceleran la recuperación de los neutrófilos y/o macrófagos, disminuyendo el riesgo de infección, acortando la duración de la aplasia medular y la hospitalización, y permiten aumentar la intensidad de dosis de la quimioterapia. Actualmente, estos factores están indicados en oncología para

reducir la duración de la neutropenia y de manera secundaria la incidencia de casos de neutropenia febril en pacientes con enfermedades malignas tratados con quimioterapia citotóxica.

En la cuarta edición de las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology para la utilización de factores estimulantes, se recomienda su uso en profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril es superior al 40%, pero respecto a la profilaxis secundaria establece que la reducción de dosis es la opción inicial en pacientes con neutropenia febril excepto en pacientes con tumores quimioterables.

En el caso de la trombocitopenia, las transfusiones de plaquetas pueden provocar reacciones alérgicas o una aloinmunización, lo que limita su eficacia. La trombopoyetina (MGDF) ha demostrado ser un estimulador potente de la producción plaquetas frente a la asociación paclitaxel-carboplatino; pero su uso, así como el de otras citoquinas, no ha alcanzado todavía la práctica clínica rutinaria.

La aparición de anemia postquimioterapia ha sido significativamente retrasada por la utilización de la eritropoyetina, especialmente en pacientes tratados con cisplatino con dosis preventivas de 100-200 U/kg tres días por semana por vía subcutánea. Su elevado coste debe ser valorado teniendo en cuenta el coste de almacenamiento de la sangre y sus derivados, la reducción del riesgo de infecciones relacionadas con las transfusiones y por la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal es, junto con la hematológica, la más común y puede manifestarse de varias formas. La mucosa del tracto gastrointestinal, por tratarse de un tejido en continua proliferación, es muy sensible a la acción de la

quimioterapia, resultando en cuadros de mucositis o estomatitis afectando con mayor incidencia a la mucosa oral, aunque puede extenderse a otras áreas del tubo digestivo. Se presenta con más frecuencia en aquellos pacientes sometidos a dosis elevadas de quimioterapia o a ciclos de tratamiento prolongados. Desde el punto de vista clínico se manifiesta con una sensación de quemazón inicial, que puede evolucionar a úlceras en 2-3 días. Casi todas las familias de citostáticos pueden producir mucositis, sin embargo, predominan a nivel individual especialmente la doxorubicina, el etopósido, el 5- fluorouracilo (sobre todo cuando se administra en infusión continua), metotrexato y vinblastina. El 5- fluorouracilo presenta todo tipo de toxicidades a nivel gastrointestinal, tales como estomatitis, úlceras, esofagitis y diarrea, siendo todas ellas frecuentes, llegando a ser la toxicidad limitante de la dosis. Aunque se han empleado numerosos fármacos tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la mucositis, no existen resultados concluyentes sobre la efectividad de los mismos. Las disoluciones que contienen un anestésico local como la lidocaína al 1-2% suelen proporcionar buenos resultados, siempre que se tenga la precaución de no efectuar gargarismos, ya que pueden producir problemas de deglución. El sucralfato se muestra más eficaz en la prevención de la mucositis que en el tratamiento una vez instaurada. La crioterapia también es útil en la profilaxis de la mucositis inducida por 5-fluorouracilo y melfalán, y, además, es una técnica sencilla, económica y bien tolerada. Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la propantelina es un buen protector de la cavidad oral frente a las dosis elevadas de etopósido, pero, en cambio, puede aumentar el riesgo de aparición de cistitis hemorrágica. Una vez instaurada la mucositis la efectividad de los tratamientos es muy inferior a la profilaxis. Se han obtenido resultados satisfactorios en el empleo de rayos láser en pacientes sometidos a dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante de médula ósea, nistatina en la candidiasis y bencidamina para aliviar el dolor. Los resultados poco satisfactorios obtenidos con alopurinol y vitamina E pueden estar relacionados con el diseño inadecuado de los estudios y el reducido número de pacientes incluidos.

Otro tipo de toxicidad gastrointestinal importante, ya que es un factor limitante de la dosis, es la diarrea producida por el Irinotecan. Un 87% de pacientes padecen diarrea con este fármaco, siendo grave en un 30% (grados 3 y 4 de la CTC). Se trata de una diarrea de inicio rápido (antes de 24 h) y de naturaleza colinérgica, por lo que requiere premedicación con 0,25- 1,0 mg de Atropina IV. La diarrea de inicio retardado (>24 h) se trata con Loperamida 4 mg seguidos de 2 mg cada 2 h hasta que el paciente está libre de diarrea un mínimo de 12 h.

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia pueden afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente oncológico. Entre otros efectos, se ha descrito su contribución al desarrollo de desequilibrios hidroelectrolíticos y metabólicos, depleción de nutrientes, anorexia, lesiones mecánicas, etc. Además, la magnitud del efecto que experimentan determinados pacientes puede inducirles al abandono de tratamientos potencialmente curativos o beneficiosos. El mecanismo por el cual la quimioterapia induce los vómitos es sólo parcialmente conocido, pero se sabe que la liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines del tubo digestivo juega un papel esencial. La náusea o sensación nauseosa se define como una experiencia desagradable, asociada o no al vómito, que se suele expresar como sensación de malestar epigástrico. A nivel somático se manifiesta como una paralización del peristaltismo gástrico, reflujo de contenido duodenal y otros fenómenos de predominio vagal. Al tratarse de una sensación subjetiva, solamente se puede medir por autoevaluación del propio paciente. Normalmente se utiliza una escala gradual (nada, algo, bastante, mucho), basada en el grado de afectación de su ritmo de vida normal. La medición a través de una escala analógica visual con una longitud conocida sólo tiene interés para la comparación de tratamientos.

Al hablar de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia debemos diferenciar la fase aguda, que comprende las primeras 24 horas, de la fase tardía. Esta diferenciación es importante puesto que se postula que los mecanismos fisiopatológicos son diferentes. Un gran número de citostáticos producen emesis

aguda. Los que más frecuentemente se asocian con emesis en la fase tardía son Cisplatino, Carboplatino, Ciclofosfamida y Doxorubicina. Determinados pacientes pueden sufrir emesis anticipatoria, que consiste en la aparición de náuseas o vómitos antes de que el paciente reciba su siguiente ciclo de quimioterapia. Ya que se trata de un reflejo condicionado, sólo se presenta en pacientes con experiencias previas negativas. La incidencia es mayor en individuos jóvenes y se sitúa entre el 18% y el 57%, siendo más frecuentes las náuseas que los vómitos.

CUADRO 5: CLASIFICACIÓN DE HESKETH PARA CITOSTASICOS SEGÚN SU POTENCIAL EMETÓGENO

NIVEL	FRECUENCIA DE EMESIS	EJEMPLOS
1	<10 %	ALCALOIDES DE LA VINCA, MTX A MENOS DE 50 mg/m ² , BLEOMICINA, BUSULFAN
2	10-30%	TAXANOS, ETOPOSIDO, 5 F-U <1,000 mg/M ² , GENCITABINA, MITOMICINA
3	30-60%	CICLOFOSFAMIDA <750 mg/m ² , IFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA 20-60 mg/m ² , EPIRUBICINA <90 m/m ² , MITOXANTRONA
4	60-90%	CICLOFOSFAMIDA 750-1500 mg/m ² , CDDP < 50 mg/m ²
5	>90%	CDDP >50 mg/m ² , CICOFOSFAMIDA >1599 mg/m ² , DACARBAZINA Y MECCLORETAMINA

Existen factores de riesgo conocidos para el desarrollo de náuseas y vómitos post-quimioterapia. La consideración de estos factores adquiere gran relevancia de cara a la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos así como para la

planificación de la pauta profiláctica óptima ante un paciente concreto. Las variables descritas se pueden agrupar en dependencia del tratamiento de quimioterapia aplicado y dependientes de las características del paciente.

Dependientes del tratamiento de quimioterapia

El más importante es la naturaleza de cada citostático, que determina su potencial emetogénico. Una de las clasificaciones más aceptadas en la actualidad es la propuesta por Hesketh (Cuadro 5), que categoriza los citostáticos en 5 grupos en función de su potencial emetogénico, en concreto, según la frecuencia estimada de producción de emesis expresada en tanto por ciento, cuando no se aplica profilaxis.

La dosis administrada es otro factor a considerar y puede "trasladar" un citostático concreto de un grupo a otro. Algunos estudios han evidenciado la influencia de la velocidad de perfusión y del lugar de administración de la quimioterapia, tendiendo a responder peor aquellos pacientes que reciben el tratamiento en hospital de día, y mejor los que lo reciben hospitalizados.

Dependientes de las características del paciente

Otros factores que pueden empeorar la respuesta son el mal estado general, la coexistencia de ansiedad o depresión, la experiencia de náuseas o vómitos en tratamientos de quimioterapia previos y la predisposición individual a la cinetosis. El objetivo terapéutico fundamental es la prevención de las distintas formas de emesis tanto en la fase aguda como tardía. La elección del régimen más apropiado se basa fundamentalmente en el potencial emetogénico del esquema que se va a administrar, aunque los factores de riesgo individuales de cada paciente pueden dar lugar a variaciones en las dosis o incluso los agentes elegidos.

Profilaxis de la emesis aguda

La comercialización de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ de la serotonina a principios de los 90 ha representado un enorme impacto positivo en el control de la emesis aguda. Los fármacos más utilizados previamente, en especial la Metoclopramida a dosis altas y diversos neurolépticos con actividad antidopaminérgica, se han visto desplazados progresivamente por este grupo de medicamentos, cuya efectividad y perfil de toxicidad son incomparablemente ventajosos. El tratamiento de elección frente a la Quimioterapia alta y moderadamente emetogénica (niveles 3, 4 y 5 de Hesketh), es la asociación de un antagonista 5-HT₃ y un corticoide administrados previamente a la quimioterapia. Diversos autores han demostrado el efecto sinérgico de la asociación de los antagonistas 5-HT₃ y los corticoides, tanto frente las náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia altamente así como moderadamente emetogénica. Esta asociación es considerada el tratamiento de elección en la fase aguda, obteniéndose una protección completa con esta pauta en torno al 70-90 %.

A pesar de las diferencias que presentan los datos disponibles en la actualidad, los mismos indican que la efectividad antiemética y seguridad de los antagonistas 5HT₃ es casi idéntica, aunque existen menos estudios realizados con tropisetron. Sin embargo, pueden existir diferencias importantes en su coste, especialmente en función de las dosis utilizadas y la vía de administración seleccionada. La vía oral parece ser tan efectiva como la intravenosa y es considerada de elección por muchos autores dada su ventajosa relación coste-beneficio.

Para la profilaxis de la quimioterapia poco emetogénica (nivel 2 de Hesketh), se recomienda la utilización de un corticoide o un antidopaminérgico. La quimioterapia muy poco emetogénica (nivel 1 de Hesketh) no requiere profilaxis.

Profilaxis de la emesis tardía

Los resultados obtenidos frente a la fase tardía son sensiblemente peores que los de la fase aguda. Diversos estudios han mostrado el escaso valor de los 5-HT₃ en el control de la fase tardía de la quimioterapia. La fisiopatología de la emesis tardía difiere de la de la fase aguda en que no está mediada por una liberación de serotonina por parte de las células enterocromafines de la mucosa digestiva, explicando la relativa ineficacia de los 5-HT₃ en esta fase. En la actualidad se admite que la respuesta obtenida durante la fase aguda tiene un importante valor predictivo sobre la respuesta en la fase tardía. Aunque la mayoría de los estudios que ponen de manifiesto este hecho se han realizado con cisplatino, también está presente con fármacos de quimioterapia moderadamente ematógenos. En 1989, Kris demostró que la asociación de dexametasona y metoclopramida ofrecía mejores resultados frente a la emesis tardía que la dexametasona sola o el placebo tras la administración de cisplatino. Durante los últimos años, esta asociación se ha considerado el tratamiento de elección considerando su relativa eficacia, seguridad y bajo coste. Estudios recientes bien diseñados confirman esta recomendación aunque los resultados cuando se sustituye la metoclopramida por una antagonista 5-HT₃ son semejantes. El efecto de los corticoides frente a los efectos tardíos de la quimioterapia moderadamente emetogénica ha sido menos estudiado. Koo y Ang comprobaron el efecto beneficioso de la dexametasona en la prevención de los efectos tardíos de la ciclofosfamida. Al igual que frente a la quimioterapia altamente emetogénica, el valor de los antagonistas 5-HT₃ en la fase tardía de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente emetogénica no está bien establecido. Kaizer y col encontraron que la administración de ondansetron en la fase tardía mejoraba los resultados si se comparaba con el grupo placebo. Sin embargo, otros estudios muestran una

ventaja de los corticoides frente a los 5-HT3, o bien que el beneficio de añadir un 5-HT3 a los corticoides es marginal y no justificable desde una perspectiva clínica y mucho menos económica.

Neutropenia febril

Las infecciones son una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer (7,11). La mayoría de los medicamentos usados para quimioterapia producen toxicidad medular y de las mucosas, que ponen al paciente en riesgo de infecciones bacterianas o micóticas. Este riesgo está en directa relación con la duración e intensidad de la neutropenia. Es importante también la variedad de cáncer que padece el paciente pediátrico, la leucemia, por ejemplo, al producir neutropenia se acompaña de mayor riesgo de infecciones bacterianas. La integridad de piel y de las mucosas es uno de los mecanismos primarios de defensa del huésped. Tanto la quimioterapia como la radioterapia, junto con las punciones venosas o instalación de catéteres venosos centrales, alteran esta barrera permitiendo la colonización y eventual diseminación de gérmenes patógenos. Por otra parte las células responsables de la respuesta inmune, neutrófilos, linfocitos y monocitos son afectados cualitativa y cuantitativamente por la quimioterapia, lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones graves. Finalmente, otros factores que contribuyen a la inmunosupresión son el deterioro del estado nutritivo de los pacientes y el cambio en la flora microbiana habitual.

Se define como neutropenia febril a todo cuadro de neutropenia severa, es decir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500, asociado a fiebre mayor o igual a 38.5°C o bien dos tomas de 38°C o más separadas por un intervalo de una hora. (13)

La literatura reporta como agentes más comúnmente encontrados en cultivos de sangre de pacientes con neutropenia febril *Escherichia coli*, *staphylococcus*

aureus y staphylococcus coagulasa negativo, en orina escherichia coli y klebsiela, y en catéter staphylococcus coagulasa negativo. (12)

Desde los años 90, se ha utilizado el concepto de neutropenia febril de alto y bajo riesgo, en relación a la probabilidad de cursar una infección bacteriana invasiva (Cuadro 6). Por lo que es sumamente importante realizar un abordaje integral frente a un paciente con neutropenia febril. (13)

Se debe recordad que, como se trata de un paciente neutropénico, no se debe esperar que existan síntomas inflamatorios importantes asociados a los probables focos infecciosos. (12)

CUADRO 6: CRITERIOS DE RIESGO DE IBI EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES

Alto Riesgo	Bajo Riesgo
Proteína C reactiva mayor a 90mg/l Hipotensión arterial LLA en recaída LMA Linfoma no Hodgkin B o células grandes Neuroblastoma etapa IV Recaída de tumores sólidos Plaquetas menor a 50.000 + intervalo entre quimioterapia y fiebre menor a 7 días	Ausencia de factores de alto riesgo Recuento plaquetario menor a 50.000/ml Menos 7 días desde última quimioterapia

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es uno de los efectos secundarios graves; afortunadamente la frecuencia con que se presenta en niños es baja. Se debe tomar en cuenta que los niños tienen mayor riesgo de cardiotoxicidad que los adultos, sin embargo la expectativa de curación de la población infantil hace imperativo disminuir las secuelas del tratamiento.

Las antraciclina son un grupo de agentes antineoplásicos que se utilizan en muchos protocolos de tratamiento en cáncer infantil. La cardiotoxicidad generalmente es tardía, aunque los mecanismos desencadenantes no son bien conocidos, se cree que es ocasionada por liberación de radicales libres de oxígeno y peróxidos que dañan la fibra cardíaca. La cardiotoxicidad puede evitarse si se conocen los factores de riesgo que pueden ocasionarla como utilización de otros fármacos cardiotóxicos (ciclofosfamida), edad, forma de administración, entre otros.

La cardiotoxicidad secundaria a antraciclina puede manifestarse del 0% al 16%. Esta gran variabilidad puede deberse a diferencias en estudios de población, protocolos de tratamiento y duración del seguimiento. El riesgo de cardiotoxicidad con una dosis acumulada de 300 mg/m² se ha estimado aproximadamente en 5%, y puede presentarse hasta 15 años después del tratamiento. La cardiotoxicidad subclínica se puede presentar en un rango de 0% a 57%.

A partir de su introducción, desde 1960-1970, las antraciclina se han asociado con cardiomiopatía. Los primeros reportes incluyeron casos aislados de insuficiencia cardíaca inexplicable en pacientes tratados con daunorrubicina y doxorrubicina. Posteriormente se observó incremento exponencial en la incidencia de insuficiencia cardíaca con el aumento de la dosis acumulada.

La cardiotoxicidad inducida por antraciclina puede ser aguda, temprana o crónica, progresiva a cardiomiopatía. La forma aguda puede sobrevenir inmediatamente después de la infusión del medicamento en la primera semana de haber iniciado el tratamiento con antraciclina. Su incidencia es menor a 1% y ha disminuido en forma significativa gracias a las medidas de prevención de cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad aguda es reversible; se caracteriza por: taquicardia, hipotensión, arritmias y alteraciones en la conducción eléctrica del corazón; también puede causar caída aguda de la función ventricular, alcanzando un nadir a las 24 horas seguida de una recuperación variable, rara vez este tipo de cardiotoxicidad aguda

se manifiesta como síndrome de pericarditis-miocarditis asociado con inicio temprano de insuficiencia cardiaca.

La cardiotoxicidad temprana se caracteriza por depresión de la función miocárdica que puede presentarse durante el tratamiento o en el transcurso del primer año, este tipo de cardiopatía se relaciona con daño o muerte de miocitos. La disfunción cardiaca puede ser progresiva o persistente, y desarrollar una cardiopatía dilatada o restrictiva en niños o adultos. Se presenta en 1.6% a 2.1% de los niños tratados con antraciclinas.

La forma crónica se manifiesta como depresión miocárdica que ocurre después del año de haber acabado el tratamiento con antraciclicos. Después de seis años, cerca de 65% de los niños tratados con dosis total acumulada entre 228 a 558 mg/m² tienen anormalidades funcionales y estructurales en el músculo cardiaco. Esto puede ser progresivo y depende de la dosis acumulada. El riesgo de cardiopatía inducida por antraciclina con datos clínicos de insuficiencia cardiaca 15 a 20 años después de haber iniciado tratamiento es de 4 a 5%. En algunos casos se ha descrito que el daño cardiaco puede precipitarse a consecuencia de otros eventos clínicos como infecciones virales, embarazo o cirugías. La cardiotoxicidad crónica o tardía están relacionadas con dosis acumulada, con alta incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva después de una dosis de 450 mg/m² para doxorubicina y 700 mg/m² para daunorrubicina. Aunque algunos pacientes con estas complicaciones pueden ser tratados medicamente la mortalidad es alta.

Es importante destacar que la distinción entre la toxicidad cardiaca aguda y crónica puede ser artificial, ya que el daño ocasionado por las antraciclinas en células del miocardio comienza con la primera dosis de estos medicamentos y el desarrollo temprano o crónico depende de los factores individuales de cada paciente, aun sin haber completado dosis acumuladas superiores a las recomendadas.

Se han identificado como factores de riesgo para cardiotoxicidad, las edades extremas, especialmente en menores de cuatro años y en personas mayores (16). Probablemente los mecanismos para incrementar el riesgo de lesión cardíaca en mujeres incluyan diferencias en el estrés oxidativo, una expresión diferente en el gen de resistencia a multidroga y la composición corporal.

Se ha sugerido aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclinas se administran con otros agentes, principalmente ciclofosfamida. Es bien conocido que la radioterapia del mediastino y torácica potencia el efecto de los antraciclicos; de ahí el mayor riesgo de cardiotoxicidad.

Hay estudios en niños que muestran que no existe ventaja alguna cuando la velocidad de infusión es de 6 a 48 horas, comparada con la aplicación en bolo cuando se utilizan dosis moderadas de antraciclinas, debido a que no disminuye el riesgo de cardiotoxicidad.

La dosis acumulada de antraciclinas es el factor de riesgo más significativo para disfunción cardíaca. La dosis habitual de doxorubicina es 60-75 mg/m² cada tres semanas; cuando se rebasa la dosis acumulada de 450-500 mg/m² de doxorubicina el riesgo de cardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva se incrementa. (15)

Se han descrito como algunos mecanismos básicos de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, los siguientes (16):

-Inhiben selectivamente la expresión genética del músculo cardíaco. De acuerdo con su mecanismo de acción quimioterapéutico, se intercala dentro del ADN, interactuando con una región localizada en las secciones regulatorias de la fibra cardíaca a nivel de las topoisomerasas. Estos cambios en la expresión genética podrían generar una apoptosis temprana en los miocitos ventriculares y ocasionar pérdida progresiva de miofibrillas de la musculatura cardíaca.

- Daño celular que incluye lesión por radicales libres, mediada por calcio, alteraciones en la función adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas, daño celular asociado a metabolitos de doxorubicina, y producción de citocinas proinflamatorias. El miocardio es un tejido con capacidad limitada para evitar estos daños ocasionados por sus bajas concentraciones de catalasas, indispensables para la detoxificación de los peróxidos.

- El daño miocárdico causado por la doxorubicina involucra el proceso de apoptosis. Este mecanismo de muerte celular programada podría iniciarse con la formación de radicales libres.

-El equilibrio en el metabolismo de calcio se ha considerado otro mecanismo potencial de cardiotoxicidad por antracilinas. Al alterarse el transporte de calcio a nivel celular secundario a la actividad oxidativa se produce lesión tisular de la fibra cardíaca, muerte celular e insuficiencia cardíaca.

- Afinidad de la membrana interna de la mitocondria de las células del corazón para acumular cardiolipinas, que son fosfolípidos con actividad proinflamatoria, que de esta forma pueden generar daño celular.

La cardiotoxicidad por agentes citostáticos es un efecto secundario serio de terapia anticáncer que puede afectar la supervivencia del paciente, aún más que la propia neoplasia por si misma.

Nefrotoxicidad y urotoxicidad

Los principales fármacos implicados son cisplatino y metotrexato, a nivel del túbulo renal, y ciclofosfamida e ifosfamida, a nivel de la vejiga urinaria.(17) La nefrotoxicidad del cisplatino, al igual que la de otros metales pesados, se manifiesta por necrosis tubular aguda y se detecta clínicamente por uremia,

disminución del aclaramiento de creatinina y ocasionalmente hiperuricemia. La insuficiencia renal puede evolucionar en 2 a 6 semanas tras su administración. Los factores de riesgo son: insuficiencia renal previa, hipovolemia (insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico y carcinosis peritoneal), deshidratación, asociación a otros fármacos nefrotóxicos (AINE, ifosfamida, ciclosporina, IL-6), dosis únicas elevadas, aclaramiento de creatinina previo < 75 ml/min, pico sérico > 6 mg/l y administración en un solo día (en comparación con 5 días) (18). La prevención se basa en hidratar correctamente al paciente y establecer una diuresis forzada con manitol. El fármaco debe ser administrado con sueros que contengan concentraciones de NaCl del 0,33% al 3%. Ello se debe a que la estabilidad del cisplatino parece estar relacionada con la concentración de iones cloruro. Éstos, a bajas concentraciones ($< 0,33\%$), favorecen la formación de especies "acu" del cisplatino, responsables de sus efectos nefrotóxicos. Otras alternativas para prevenir esta toxicidad consisten en emplear análogos menos nefrotóxicos, como el carboplatino, ya que puede dosificarse en función de su aclaramiento de creatinina empleando la fórmula de Calvert, o bien otros derivados de platino, el cisplatino encapsulado en liposomas (L-NDDP) o el empleo de quimioprotectores tales como tiosulfato sódico, amifostina o glutathione. Todas estas alternativas, a excepción de la amifostina, son mayoritariamente experimentales y, su mayoría, objeto de ensayos clínicos. El metotrexato a dosis altas y/o en pacientes con enfermedad renal preexistente puede producir diferentes grados de necrosis tubular aguda. La nefrotoxicidad se produce por cristalización del fármaco en el túbulo renal. Para prevenir este efecto es importante mantener una hidratación correcta y administrar bicarbonato sódico con el fin de mantener el pH de la orina por encima de 7. Esta alcalinización puede hacerse con bicarbonato sódico vía oral 3 g/3 h, empezando 12 h antes y hasta 48 h después, o bien por vía intravenosa. Esta y otras toxicidades también se previenen iniciando la administración de ácido folínico, dosis altas, según el protocolo correspondiente, en las primeras 24-48 h del comienzo de la perfusión del metotrexate. Otra alternativa experimental es la administración de carboxipeptidasa-G2, que hidroliza rápidamente el metotrexate a metabolitos no tóxicos y disminuye la

nefrotoxicidad inducida por las dosis altas de metotrexate. En general, la mejor forma de prevenir la nefrotoxicidad por citostáticos es ajustar correctamente las dosis (Cuadro 7). La ciclofosfamida e ifosfamida pueden producir cistitis hemorrágica, que puede manifestarse desde hematuria microscópica hasta una hemorragia franca. Es bacteriológicamente estéril, y se debe a una acción tóxica directa de los metabolitos activos del fármaco, especialmente de la acroleína (metabolito tóxico de las oxazofosforinas), sobre la mucosa de la vejiga. Es más frecuente con la ifosfamida; pero también se presenta con la ciclofosfamida a dosis muy altas (trasplante de precursores hemopoyéticos) o en dosis bajas durante la administración diaria de forma crónica. Se puede evitar o minimizar con una hiperhidratación (mínimo 2 litros/ día) o con la ayuda de un quimioprotector, el mesna, con el objeto de disminuir la concentración en orina de los metabolitos tóxicos, o el tiempo de exposición a los mismos.

CUADRO 7: AJUSTE DE DOSIS EN PORCENTAJE DE ALGUNOS CITOSTÁTICOS HABITUALMENTE EMPLEADOS EN ONCOLOGIA DEPENDIENDO DE LA FUNCIÓN RENAL DEL PACIENTE

CITOSTATICO	VFG >60 ml/min	VFG 30-60 ml/min	VFG 10-30 ml/min	VFG 10 ml/min
BLEOMICINA	100%	75%	75%	50%
CICLOFOSFAMIDA	100%	75%	75%	50%
CISPLATINO	100%	50%	OMITIR	OMITIR
METOTREXATO	100%	50%	OMITIR	OMITIR
MITOMICINA	100%	75%	75%	50%
NITROSUREAS	100%	OMITIR	OMITIR	OMITIR
PLICAMICINA	100%	75%	75%	50%
TOPOTECAN	100%	50%	50%	OMITIR

Hepatotoxicidad

En el hígado tiene lugar el metabolismo de la mayoría de fármacos antineoplásicos. Muchos de ellos son hepatotóxicos (p. e.: asparaginasa, carboplatino, citarabina, dacarbacina, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexate, nitrosoureas y tioguanina). La presentación de esta toxicidad puede ser aguda o

crónica y se manifiesta como una elevación de las transaminasas. La enfermedad venoclusiva hepática (obstrucción de las venas intrahepáticas) se presenta algunas veces como consecuencia de quimioterapia con dosis altas (QAD) o de radioterapia hepática. Cursa con dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis, ganancia de peso e ictericia.

Para prevenir la hepatotoxicidad deben ajustarse correctamente las dosis en relación con la función hepática. (Cuadro 8).

CUADRO 8: AJUSTE DE DOSIS EN PORCENTAJE DE ALGUNOS CITOSTATICOS HABITUALMENTE EMPLEADOS EN ONCOLOGIA DEPENDIENDO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

CITOSTATICO	BT < 1,5 mg/dl o AST < 60 u/l	BT 1.5 A 3 o AST 60 - 180	BT 3.1 – 5.0 o AST >180	BT >5.0
CICLOFOSFAMIDA	100%	100%	75%	OMITIR
DOCETAXEL	100%	OMITIR	OMITIR	OMITIR
DAUNORRUBICINA	100%	75%	50%	OMITIR
DOXORRUBICINA	100%	50%	25%	OMITIR
ETOPOSIDO	100%	50%	OMITIR	OMITIR
FLUOROUACILO	100%	100%	100%	OMITIR
METOTREXATO	100%	100%	75%	OMITIR
VINBLASTINA	100%	50%	OMITIR	OMITIR
VINCRISTINA	100%	50%	OMITIR	OMITIR
VINOELBINA	100%	50%	25%	OMITIR

Otras toxicidades

– **La alopecia** es un efecto secundario frecuente tras la administración de citostáticos, debido a la multiplicación rápida de las células de los folículos pilosos. A pesar de que no reviste gravedad, es relevante para los pacientes, que deben ser informados sobre la posibilidad de que aparezca, así como el carácter transitorio y reversible de este tipo de efecto. Ejemplos de citotóxicos productores de alopecia son: antraciclinas, bleomicina, ciclofosfamida, dacarbazina, dactinomicina, epipodofilotoxinas, docetaxel, paclitaxel y vinblastina. Se ha

propuesto la aplicación local de frío sobre el cuero cabelludo durante el tratamiento para provocar vasoconstricción y así minimizar la acción del citostático sobre los folículos pilosos, aunque los resultados no son óptimos.

-Neurotoxicidad: Entre los antineoplásicos que pueden producir neurotoxicidad se encuentran los alcaloides de la vinca, L-asparaginasa, procarbazona, 5-fluorouracilo, cisplatino, oxaliplatino y metotrexato. La neurotoxicidad puede ser central o periférica. (19) Entre los alcaloides de la vinca se asocia más frecuentemente a vincristina, seguida de vindesina, y en menor medida de vinblastina y vinorelbina. Las primeras manifestaciones de neurotoxicidad por vincristina son las parestesias en manos y pies, que son reversibles y aparecen en las primeras semanas de tratamiento. (20) Suprime el reflejo del talón de Aquiles en la mitad de los pacientes, pudiendo alcanzar la arreflexia completa en la otra mitad. En cuanto al sistema nervioso autónomo, la vincristina se asocia a estreñimiento en el 46% de pacientes, alcanzando en ocasiones íleo paralítico. Para prevenir estos efectos se recomienda no superar la dosis de 2 mg en cada administración. Los alcaloides de la vinca también producen toxicidad en los pares craneales en 1-10% de individuos (ptosis y diplopía). La toxicidad de la L-asparaginasa es frecuentemente central. Produce letargia y confusión, pero también puede manifestarse como somnolencia excesiva, estupor, coma, desorientación, alucinaciones o depresión ligera. La procarbazona puede ocasionar alteraciones de la conciencia, neuropatía periférica y otras complicaciones por inhibición enzimática. El 5-fluorouracilo se asocia ocasionalmente con ataxia cerebelosa reversible. El cisplatino puede dar lugar a neuropatías periféricas (polineuritis) con parestesias, temblor, etc. La neurotoxicidad de oxaliplatino es aún mayor, pudiendo llegar a ser la toxicidad limitante de dosis. Se trata de una neuropatía periférica sensitiva caracterizada por disestesias y/o parestesias de las extremidades, acompañadas o no de temblores, a menudo exacerbadas por el frío. La duración de los síntomas aumenta con el número de ciclos, si bien es reversible y desaparece entre ellos. En el peor de los casos se produce un deterioro funcional para dosis acumuladas superiores a 800 mg/m² (15% de

pacientes). Se ha comunicado un síndrome agudo de disestesia faringolaríngea en el 1-2% de pacientes, que suele aparecer unas horas después de la administración y, a menudo, tras exposición a frío, con sensaciones subjetivas de disfagia y disnea, espasmos de mandíbula, sensaciones anormales en la lengua, etc. Estos síntomas pueden mejorar reduciendo la velocidad de perfusión en ciclos posteriores. Se recomienda no sobrepasar las dosis acumuladas de 600 mg/m² para cisplatino o de 450 mg/m² para oxaliplatino. La administración intratecal de metotrexato también se ha asociado a neurotoxicidad posiblemente relacionada con la utilización de soluciones con conservantes.

-Segundas neoplasias. El uso extendido de la quimioterapia y el incremento de la supervivencia de los pacientes tratados en estos últimos años, ha puesto de manifiesto un aumento del riesgo de aparición de una segunda neoplasia como consecuencia de los efectos directos de los citostáticos a nivel celular y por inmunosupresión no específica. Los más carcinogénicos son los agentes alquilantes y los antimetabolitos. Estos últimos pueden actuar como co-oncogenes por potenciación de otros carcinógenos. Las segundas neoplasias más frecuentes son las leucemias y los linfomas.

Múltiples factores pueden estar asociados a la presentación de los efectos adversos, como lo son: edad de presentación, comorbilidades, dosis acumuladas, clasificación de riesgo, etc. Otro de los factores que podrían contribuir a la incidencia de los efectos adversos de la quimioterapia es el proveedor de la misma. Actualmente el proveedor de quimioterapia en el Hospital Infantil de México pertenece al centro de mezclas SAFE. El cual pertenece al grupo farmacéutico PISA, farmacéutica mexicana, que ofrece un laboratorio cuyos productos pertenecen a distintas marcas. Fue creada en necesidades especiales en los servicios de salud de oncología y nutrición en 1995, reconocido como el primer Centro de Mezclas de México. Opera en el Hospital Infantil de México desde el año 2010.

SAFE otorga el servicio de preparación de mezclas de medicamentos para administración endovenosa desde 1995.

Los centros de mezclas que actúan actualmente son: Guadalajara, México D.F. (4), Monterrey, Hermosillo (2), Villahermosa, Tijuana, Morelia, Culiacan, Puebla, Toluca, Tampico, Torreón, Chihuahua, Mérida, León.

ANTECEDENTES

La Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica y representa el 25% del total del cáncer en niños. Actualmente la tasa de supervivencia sobrepasa el 80%. Durante el tratamiento la mayoría de los niños experimenta efectos adversos, asociados a los fármacos de quimioterapia y las complicaciones que los mismos generan.

Se han realizados estudios para establecer factores pronósticos en la LLA en pediatría (citogenética, mutaciones en vías de señalización intracelular y respuesta a la quimioterapia de inducción a la remisión) que pueden impactar en la supervivencia de estos pacientes.

No existen estudios que evalúen la incidencia de los efectos adversos de la quimioterapia en pacientes mexicanos en la edad pediátrica, ni su impacto en la supervivencia en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La introducción de nuevos fármacos y los usos nuevos de fármacos ya existentes, han mejorado mucho las tasas de sobrevida y curación en niños con leucemia o linfoma.

La investigación médica para mejorar los resultados entre un número creciente de niños sigue.

Existe un énfasis en el diseño de terapias que disminuyan los efectos secundarios. No obstante, algunos tratamientos pueden causar tanto efectos agudos como a largo plazo o tardíos importantes que pudieran impactar en la sobrevida de estos pacientes.

Los factores que afectan el riesgo que tiene un niño de presentar efectos a largo plazo o tardíos incluyen:

- El tipo y la duración del tratamiento
- El sexo y la edad en el momento del tratamiento
- El estado de salud en general.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de los efectos adversos secundarios a la quimioterapia en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

¿Cuál es el impacto de la incorporación del centro de mezclas en la incidencia de los efectos adversos secundarios a quimioterapia en los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACION

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica. Durante el tratamiento la mayoría de los niños experimenta efectos adversos, asociados a los fármacos de quimioterapia y las complicaciones que los mismos generan.

Se desconoce la incidencia de efectos adversos secundaria a quimioterapia en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el HIM FG ya que no existen reportes de toxicidad secundaria a quimioterapia presentados en pacientes tratados en el servicio de oncología del HIM FG.

A pesar de que la principal causa de muerte en pacientes con leucemia linfoblástica aguda sometidos a quimioterapia son las infecciones relacionadas, existen otros factores que podrían influir. La incorporación del centro de mezclas SAFE podría tener alguna relación con la incidencia de los efectos adversos secundarios a quimioterapia. En el año 2010 se introdujo el centro de mezclas al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

No existen estudios en pacientes pediátricos mexicanos con LLA que valoren la mortalidad secundaria a los efectos adversos de la quimioterapia.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la incidencia de los efectos adversos secundarios a quimioterapia en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el año 2009 y 2011.

ESPECÍFICOS

Determinar la supervivencia de los pacientes que presentaron efectos adversos secundarios a quimioterapia en el HIM FG en el año 2009 y 2011.

Comparar la incidencia de efectos adversos así como la mortalidad entre los grupos analizados en 2009 y 2011.

METODOLOGÍA

Se realizó de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo en el cual se revisarán los expedientes de pacientes con LLA tratados en el servicio de Oncología pediátrica del HIM FG que ingresaron a urgencias (en los años 2009 y 2011) en búsqueda de efectos adversos atribuibles a la aplicación de quimioterapia así como la condición actual de los pacientes, tomando en cuenta la sobrevida con enfermedad y libre de enfermedad.

Se compararon los dos grupos, uno antes y otro después de la incorporación del centro de mezclas para conocer si existió mayor incidencia de casos en alguno de ellos.

Finalmente se compararon ambas sobrevidas.

Se solicitó al servicio de estadística y archivo del Hospital Infantil de México FG una lista de los pacientes que ingresaron a urgencias en el año 2009 y 2011, es decir, un año previo y un año posterior al establecimiento y funcionamiento de SAFE como proveedor de quimioterapia, con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Posteriormente se solicitó los expedientes de dichos pacientes para realizar la revisión de los mismos ingresos en búsqueda de: diagnóstico corroborado de LLA, motivo de ingreso a urgencias, diagnóstico de ingreso relacionado a los intereses de esta tesis, desarrollo de efectos adversos relacionados a quimioterapia durante el mismo ingreso, diagnósticos de egreso, y estado actual de los pacientes. Al final de la revisión se realizó una base de datos que incluía: nombre del paciente, registro hospitalario, sexo, diagnóstico de base, fecha de ingreso a urgencias, motivo de ingreso a urgencias, efecto adverso presente en ese ingreso, condición actual del paciente.

Dentro de los efectos adversos considerados para esta tesis se consideró: Fiebre y neutropenia, sepsis, choque, colitis neutropénica que amerita manejo quirúrgico,

colitis neutropénica no quirúrgica, anemia, trombocitopenia, vómito, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, hematuria, hepatotoxicidad, pancreatitis, neurotoxicidad, y presencia de segundas neoplasias.

Se consideró como definición de fiebre y neutropenia la propuesta por el HIMFG en la “Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia” en su revisión 2011 y la “Guía de práctica clínica para el uso de antibióticos en pacientes neutropénicos con cáncer” de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, (IDSA) en su revisión 2010. Se consideró como criterios diagnósticos de sepsis y choque séptico los criterios propuestos por el consenso de Sobreviviendo a la Sepsis: guía para el manejo de sepsis severa y choque séptico, en su revisión 2012. Se consideró como colitis neutropénica aquella con datos clínicos compatibles así como presencia de neutropenia, además de diagnóstico realizado por el servicio de cirugía oncológica del HIM FG, tomando como colitis neutropénica que amerito manejo quirúrgico como aquella colitis en la cual el mismo servicio decidió realizar algún procedimiento quirúrgico como parte del tratamiento de la misma. Se consideró anemia como la presencia de cifras de hemoglobina dos desviaciones estándar para el nivel adecuado a la edad, así como trombocitopenia a una cuenta plaquetaria menor a 100, 000 plaquetas. Se consideró como reflejo de la toxicidad gastrointestinal a la presencia del vomito secundario a la quimioterapia y la mucositis asociada al tracto gastrointestinal, principalmente a cavidad oral. Con referencia a la cardiotoxicidad se consideró a esta como la presencia de disminución en la función ventricular demostrada por ecocardiografía, o la presencia del diagnóstico de insuficiencia cardiaca sin otro componente demostrado y diagnosticado por parte del servicio de cardiología del HIM FG. Consideramos la presencia de nefrotoxicidad y urotoxicidad al existir desequilibrio hidroelectrolítico al momento del ingreso así como la presencia de hematuria microscópica o macroscópica durante la misma o durante su estancia intrahospitalaria. La hepatotoxicidad se consideró al presentarse elevación de transaminasas demostrada por laboratorio. El diagnóstico de pancreatitis se

consideró al cumplirse criterios clínicos, laboratoriales y/o de imagen para la misma, con antecedente de quimioterapia previa. Por último, la presencia de neurotoxicidad se consideró por medio de la neurotoxicidad periférica relacionada con neuritis secundaria a quimioterapia.

Dentro de la condición actual del paciente se consideró: vivo con enfermedad, vivo sin enfermedad, muerto por complicación de la enfermedad, muerto por enfermedad y se desconoce condición actual.

Se consideró al paciente como vivo con enfermedad a aquellos pacientes que aún se encontraban completando esquema de quimioterapia y aquellos pacientes vivos sin enfermedad, como aquellos pacientes que se encontraban en periodo de vigilancia, determinado por el servicio de oncología de HIM FG. Consideramos muertos por enfermedad aquellos pacientes cuya muerte no estuvo asociada al ingreso presentado en el año del análisis, y como muerto por complicación a aquellos pacientes que fallecieron durante el ingreso a urgencias de interés para esta tesis.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se incluyó para revisión de expedientes, aquellos pertenecientes a pacientes con diagnóstico de LLA bajo tratamiento con quimioterapia que ingresaron a urgencias en el año 2009 y 2011.
- Se consideró como efectos adversos la presencia de fiebre y neutropenia, sepsis, choque séptico, anemia, trombocitopenia, colitis neutropénica que amerito manejo quirúrgico y colitis neutropénica sin manejo quirúrgico, anemia, trombocitopenia, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, vómito, pancreatitis asociada a L-Aspar, y la presencia de segundas neoplasias.
- Se consideró el evento único al azar, determinado por selección automática según el registro electrónico perteneciente al archivo clínico del HIM FG.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluyó a pacientes cuyo diagnóstico no coincidía con los objetivos de esta tesis.
- Se excluyó a los pacientes cuyo ingreso estuvo asociado al diagnóstico de la enfermedad.
- Se excluyó a los pacientes cuyo ingreso a urgencias no fue asociado a un efecto adverso secundario a quimioterapia.
- Se excluyó a los pacientes cuyos expedientes pertenecían al archivo muerto.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En base a la descripción previa se tomaron las siguientes consideraciones:

- El objetivo de esta tesis busca de manera secundaria la mejora de la supervivencia de los pacientes con LLA en base a la disminución de los efectos adversos asociados a quimioterapia.
- La selección de los pacientes participantes se realizó sin preferencia o discriminación por algún motivo.
- No existen riesgos para el paciente asociados a la realización de este estudio. Los beneficios potenciales son por tanto predominantes.
- Se mantendrá privada la información obtenida de cada expediente.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En base a la metodología descrita previamente, se identificó la incidencia de los efectos adversos secundarios a quimioterapia en 2 grupos (correspondientes al año 2009 y 2011), y se identificó por medio de curvas de supervivencia con método Kaplan Meier para cada grupo, y entre ambos así como relacionada a cada efecto adverso.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES: MORTALIDAD SECUNDARIA A EFECTOS ADVERSOS DE QUIMIOTERAPIA.

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA, DE RAZÓN

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La mortalidad de los pacientes pediátricos con LLA puede estar relacionada con la presencia de efectos adversos secundarios a la misma, los cuales dependen a su vez de múltiples factores, dentro de los cuales una opción puede estar representada por la incorporación de un centro de mezclas proveedor de quimioterapia.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se realizara una revisión de expedientes de los pacientes que ingresaron a urgencias con diagnóstico de LLA un año previo y posterior a la incorporación del centro de mezclas, posteriormente se identificara si la causa de ingreso se encuentra en relación a efectos adversos de quimioterapia y como impacto esto en la mortalidad del paciente.

VARIABLES INDEPENDIENTES: EFECTOS ADVERSOS DE QUIMIOTERAPIA.

TIPO DE VARIABLE: CUANTITATIVA, NOMINAL.

DEFINICION CONCEPTUAL: Los pacientes con diagnósticos oncológicos están sometidos a un riesgo terapéutico que corresponde al uso de quimioterapia, la cual al no ser una terapia blanco, corre el riesgo de ocasionar daño a distintos tejidos, lo cual puede impactar en la condición inmediata del paciente así como en su condición futura.

DEFINICION OPERACIONAL: Se revisaran los expedientes de los pacientes ingresados a urgencias con diagnóstico de LLA un año previo y un año posterior a la incorporación del centro de mezclas, se identificara si el motivo de ingreso esta en relación con un efecto adverso atribuible a quimioterapia.

RESULTADOS FINALES

Se revisaron 200 expedientes, de los cuales 94 correspondían a pacientes que ingresaron al servicio de urgencias en el año 2009, y 106 a pacientes que ingresaron el 2011 al mismo servicio.

Se excluyeron 8 expedientes por no contar con diagnóstico de LLA, tres de los cuales correspondían al año 2009 y 5 al año 2011. Se excluyeron 8 expedientes más al no encontrarse un diagnóstico de efecto adverso a quimioterapia como la causa del mismo ingreso a urgencias en el año 2009, así como 4 expedientes más del año 2011, por el mismo motivo, dando un total de 12 expedientes excluidos por el mismo motivo. Además se excluyó otro expediente en el año 2011 ya que su ingreso fue asociado al diagnóstico de la patología de base, así como tres expedientes correspondientes al año 2009 por la misma causa, excluyéndose un total más de 4 expedientes. Por último se excluyó 1 expediente más por contar con diagnóstico de base de LMA en el año 2009. Encontrándose un total de 25 expedientes excluidos considerando el total de las especificaciones previas, 15 correspondientes al año 2009 y 10 correspondientes al año 2011, con una muestra efectiva total de 79 expedientes en el año 2009 y 96 expedientes en 2011.

De los expedientes de los pacientes que ingresaron en el año 2009, 50 correspondieron al sexo masculino, representando el 53% de los ingresos, así como 41 pacientes del sexo femenino, correspondiendo al 47%. De los expedientes de los pacientes que ingresaron en el año 2011, 56 correspondieron al sexo masculino, representando el 52.8%, y 50 pacientes correspondientes al sexo femenino, representando el 47.2%.

De los pacientes ingresados en 2009, el diagnóstico de 40 de ellos correspondía a LLA L1, 38 correspondía a LLA L2, y 11 pacientes no contaban con clasificación según FAB. De los pacientes con diagnóstico de LLA L1, 27 correspondían al

grupo de alto riesgo y 14 al grupo de riesgo habitual. Por su parte los pacientes con diagnóstico de LLA L2, 25 pacientes pertenecían al grupo de alto riesgo, y 13 pacientes correspondían al grupo de riesgo habitual. De los pacientes con diagnóstico de LLA sin clasificación de la FAB, 10 correspondieron al grupo de AR y 1 al grupo de RH.

El efecto adverso reportado con mayor frecuencia durante los ingresos a urgencias en el año 2009 fue la fiebre y neutropenia, que se presentó en un 77.5%, seguido de la anemia en un 49.4% y la trombocitopenia en un 30.9% (Cuadro 9).

CUADRO 9: PORCENTAJE DE PRESENTACIÓN DE EFECTO ADVERSO EN 2009

<i>EA</i>	<i>FYN</i>	<i>S</i>	<i>CS</i>	<i>CN</i>	<i>CNQ</i>	<i>A</i>	<i>T</i>	<i>NEF</i>	<i>NEU</i>	<i>P</i>
2009	77.5%	14.8%	9.9%	6.2%	1.2%	49.4%	30.9%	11.1%	4.9%	2.5%

EA: Efecto adverso, FYN: fiebre y neutropenia, S: sepsis, CS: choque séptico, CNQ Colitis neutropénica con tratamiento quirúrgico, CN: Colitis neutropénica, A: anemia, T: trombocitopenia, NEF: nefrotoxicidad, NEU: neurotoxicidad, P: Pancreatitis.

En relación a la condición actual, se observa en el siguiente cuadro, los porcentajes correspondientes (Cuadro 10).

CUADRO 10: CONDICION ACTUAL DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN 2009.

	<i>VCE</i>	<i>VSE</i>	<i>MPE</i>	<i>MPC</i>
2009	6.2%	84.2%	0	6.2%

VCE: Vivo con enfermedad, VSE: vivo sin enfermedad, MPE: muerto por enfermedad, MPC: muerto por complicación, D: se desconoce.

Con relación a los ingresos a urgencias en el año 2011, el efecto adverso reportado con mayor frecuencia fue la fiebre y neutropenia en un 86.5%,

posteriormente la anemia en un 50% y la trombocitopenia en un 28.1% (Cuadro 11).

CUADRO 11: PORCENTAJE DE PRESENTACIÓN DE EFECTO ADVERSO EN 2011

EA	FYN	S	CS	CN	CNQ	A	T	CT	NEF	NEU	P
2011	86.5%	26%	15.6%	13.5%	3.1%	50%	28.1%	3.1	22.9%	9.4%	3.1%

EA: Efecto adverso, FYN: fiebre y neutropenia, S: sepsis, CS: choque séptico, CN: Colitis neutropénica, CNQ Colitis neutropénica quirúrgica, A: anemia, T: trombocitopenia, CT: cardiotoxicidad, NEF: nefrotoxicidad, NEU: neurotoxicidad, P: Pancreatitis.

En relación a la condición actual correspondiente al año 2011, se describe en el siguiente cuadro, los porcentajes correspondientes (Cuadro 12).

CUADRO 12: PORCENTAJE DE PRESENTACIÓN DE EFECTO ADVERSO EN 2011

	VCE	VSE	MPE	MPC
2011	4.2%	80.2%	1	15.6%

VCE: Vivo con enfermedad, VSE: vivo sin enfermedad, MPE: muerto por enfermedad, MPC: muerto por complicación, D: se desconoce.

En relación a las medidas de tendencia central con relación a la supervivencia global obtuvimos los siguientes resultados (Tabla 1). Por otra parte en la tabla 2 podemos observar las medidas de tendencia central correspondientes a la supervivencia de cada año incluido. (Tabla 2).

TABLA 1: SUPERVIVENCIA GLOBAL

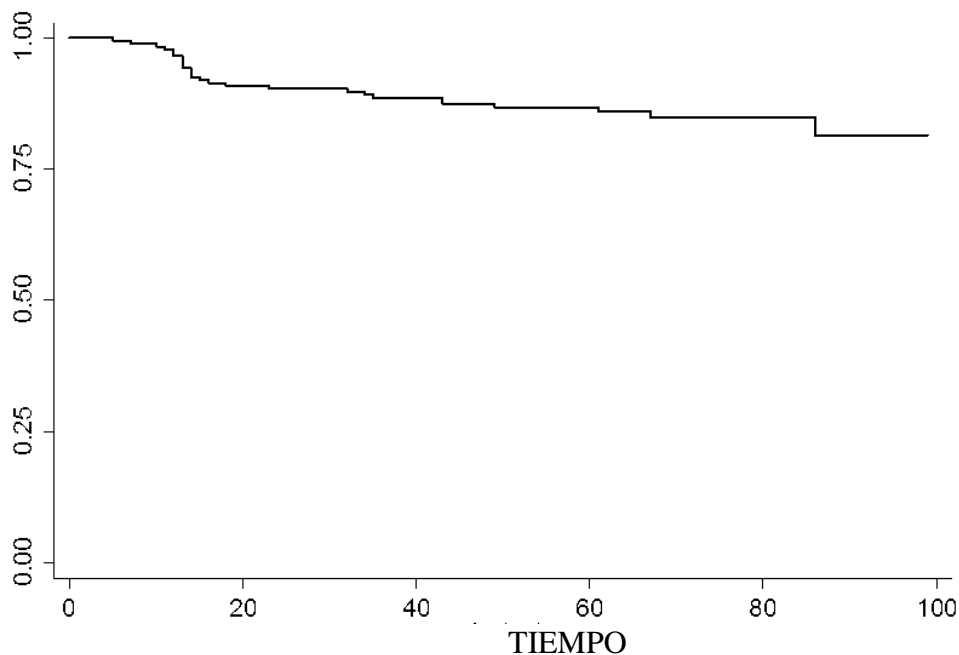
SUPERVIVENCIA		
N	Válido	176
	Perdidos	0
Media		63.06
Mediana		65.00
Moda		85
Mínimo		5
Máximo		99
Suma		11099

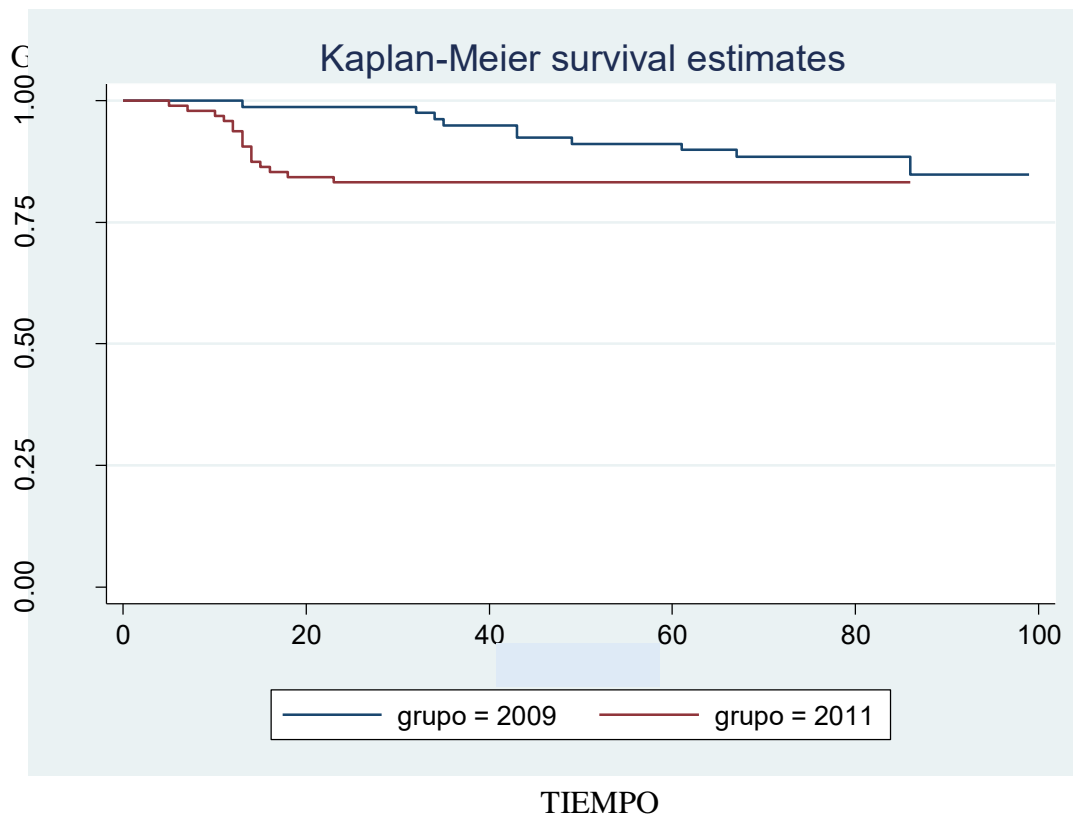
TABLA 2: SUPERVIVENCIA 2009 Y 2011

		AÑO	
N	Válido	176	176
	Perdidos	0	0
Media		63.06	2009
Mediana		65.00	2011
Moda		85	2011
Mínimo		5	2009
Máximo		99	2011

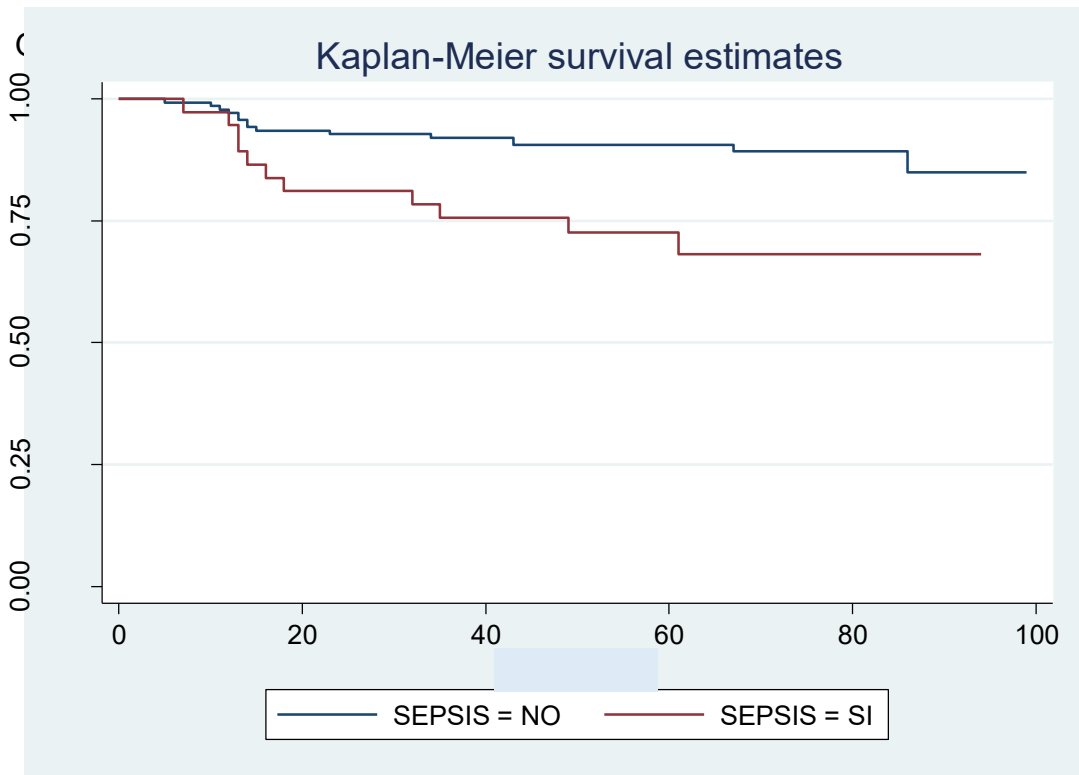
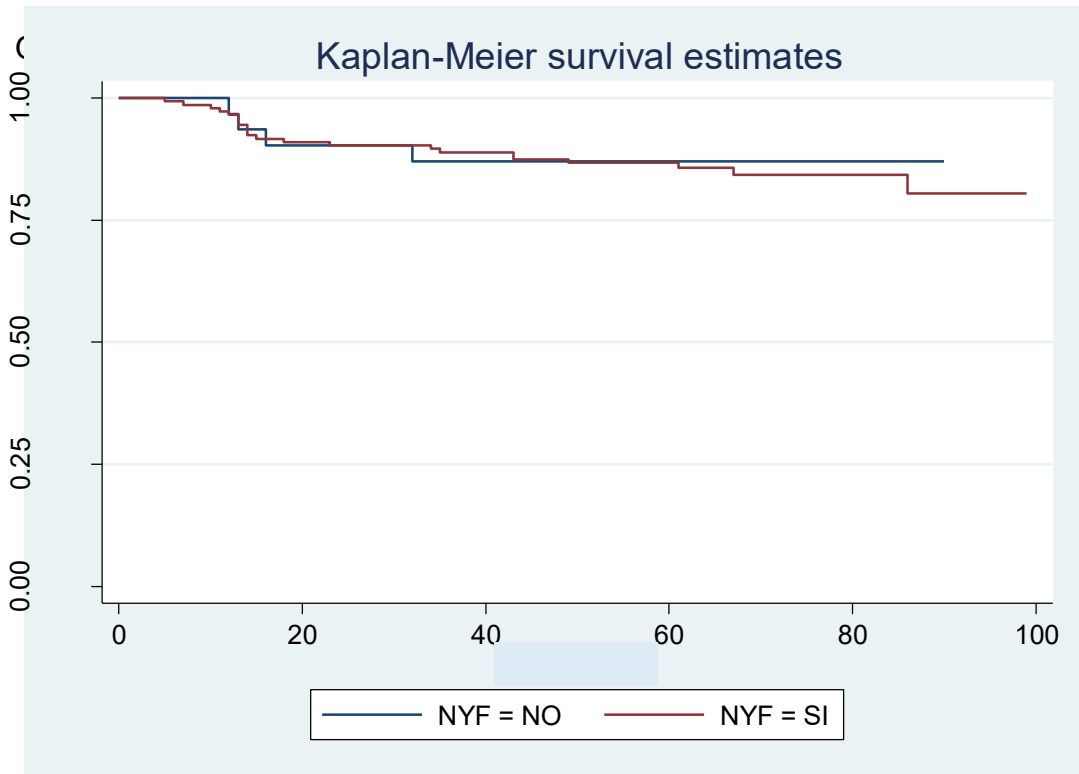
Al realizar la curva de Kaplan Meier para la supervivencia global, se obtuvo el siguiente resultado (Gráfica 1). Por otra parte se observa en la gráfica 2 la supervivencia en comparativa para cada año.

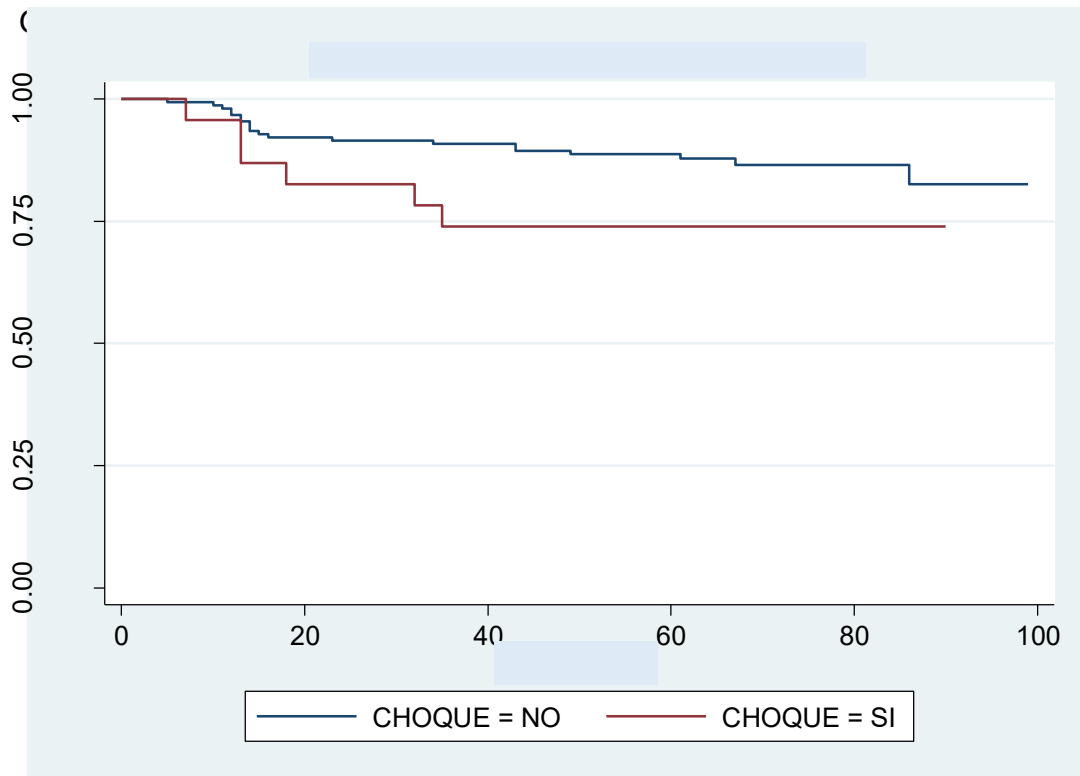
Gráfica 1: Supervivencia global por Kaplan-Meier



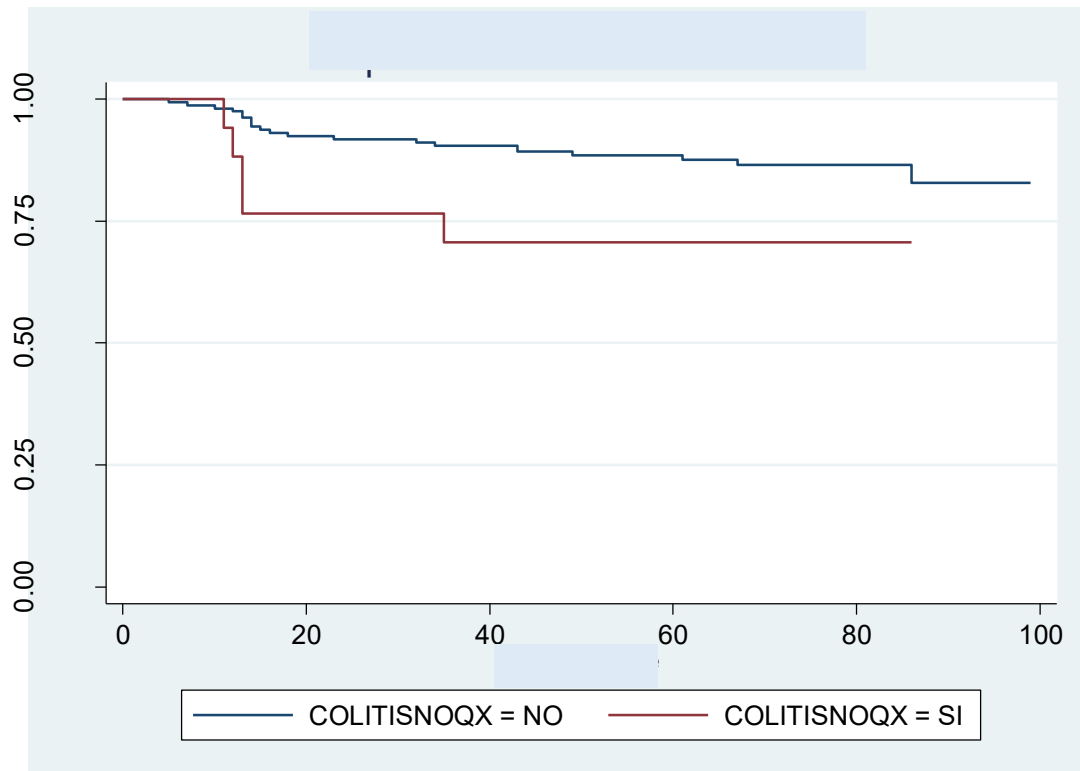


Incluimos las gráficas correspondientes a los efectos adversos que influyeron principalmente en la mortalidad.

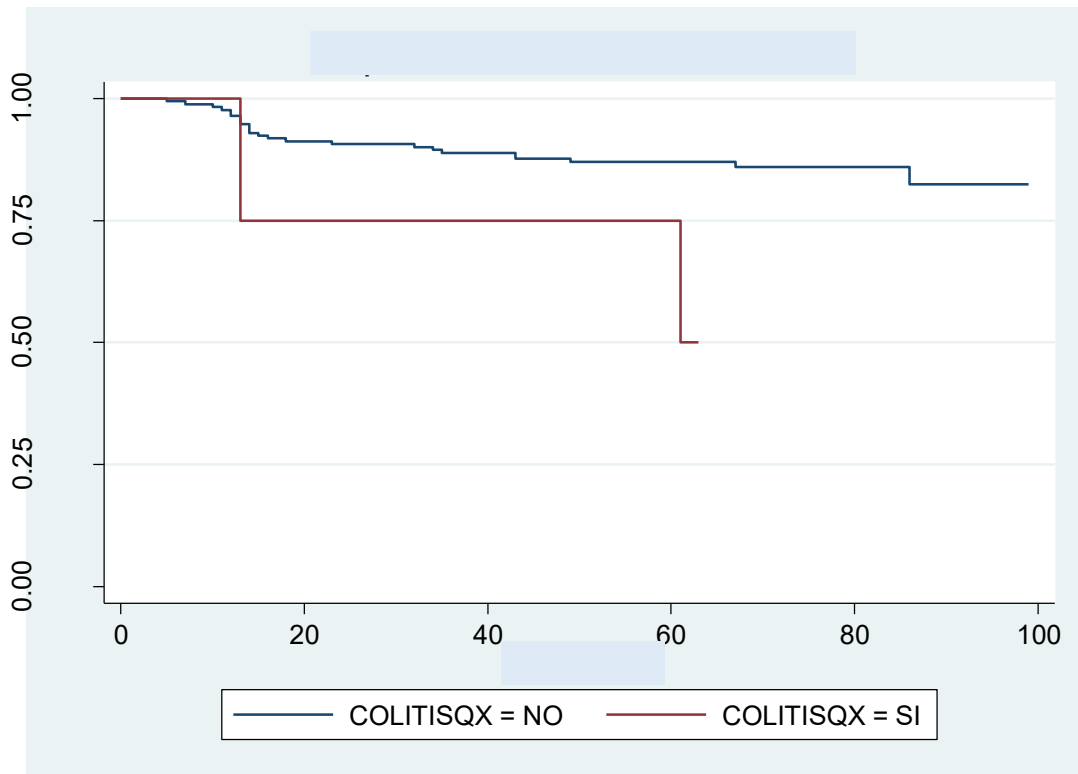




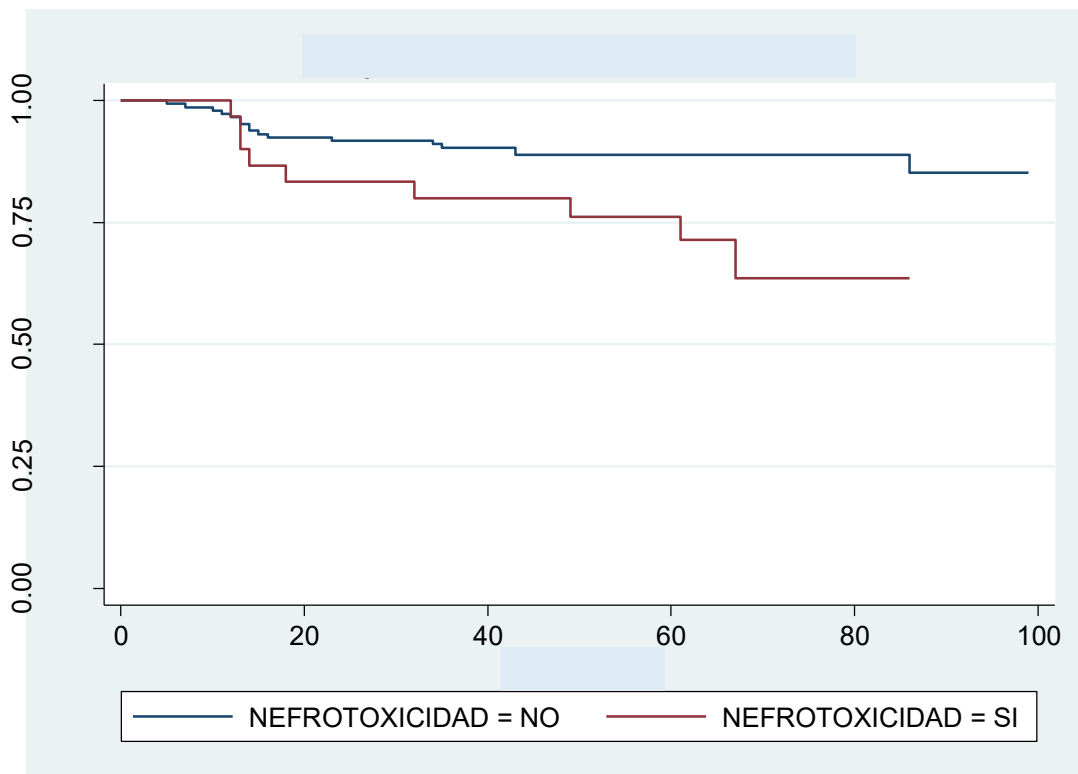
Grafica 6: Curva Kaplan-Meier: Colitis neutropénica que no amerito tratamiento quirurgico



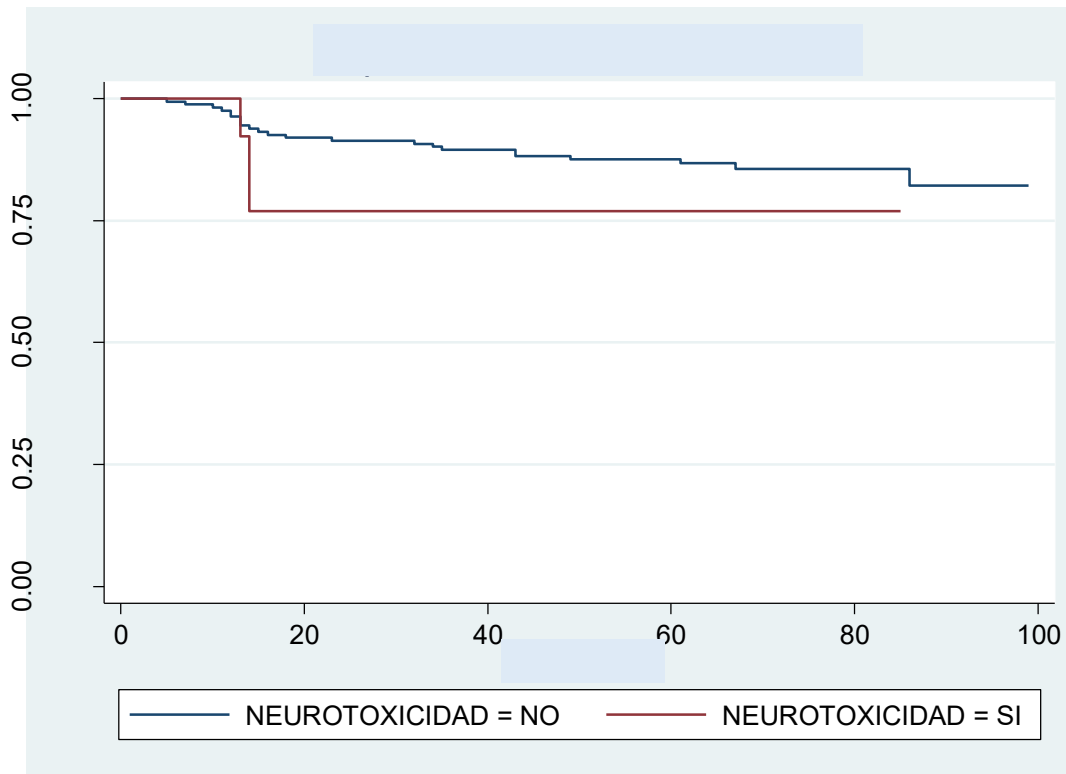
Grafica 7: Curva de Kaplan-Meier colitis con manejo quirúrgico



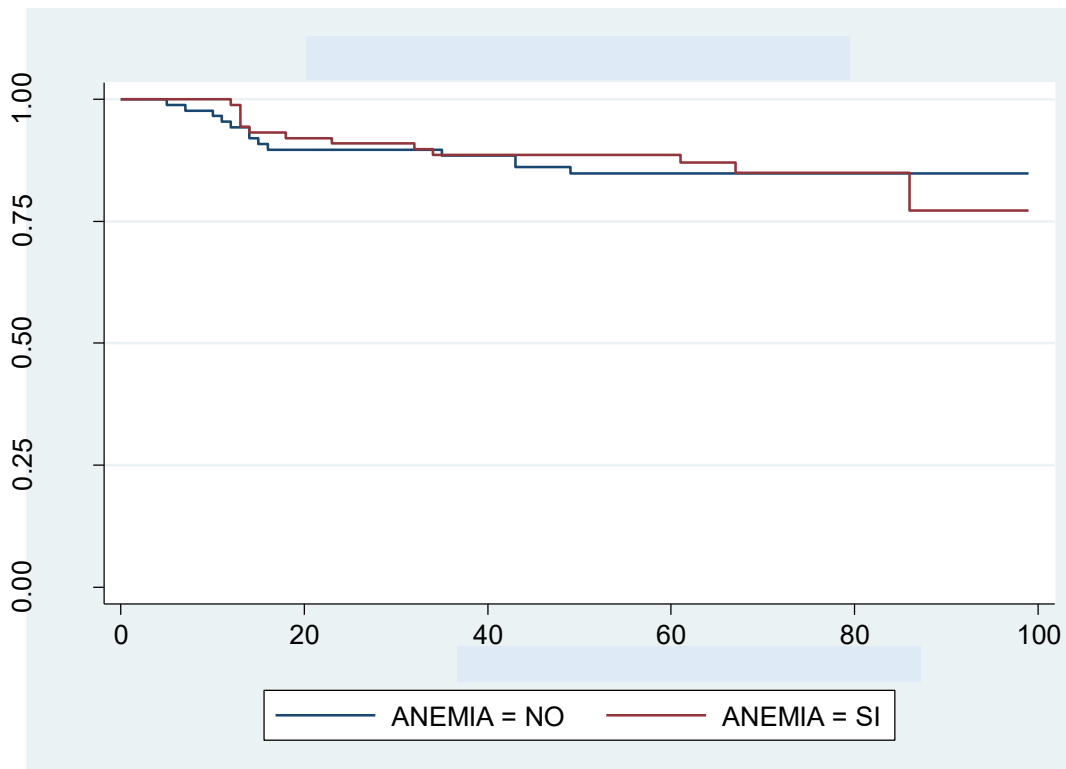
Grafía 8: Curva de Kaplan-Meier Nefrotoxicidad



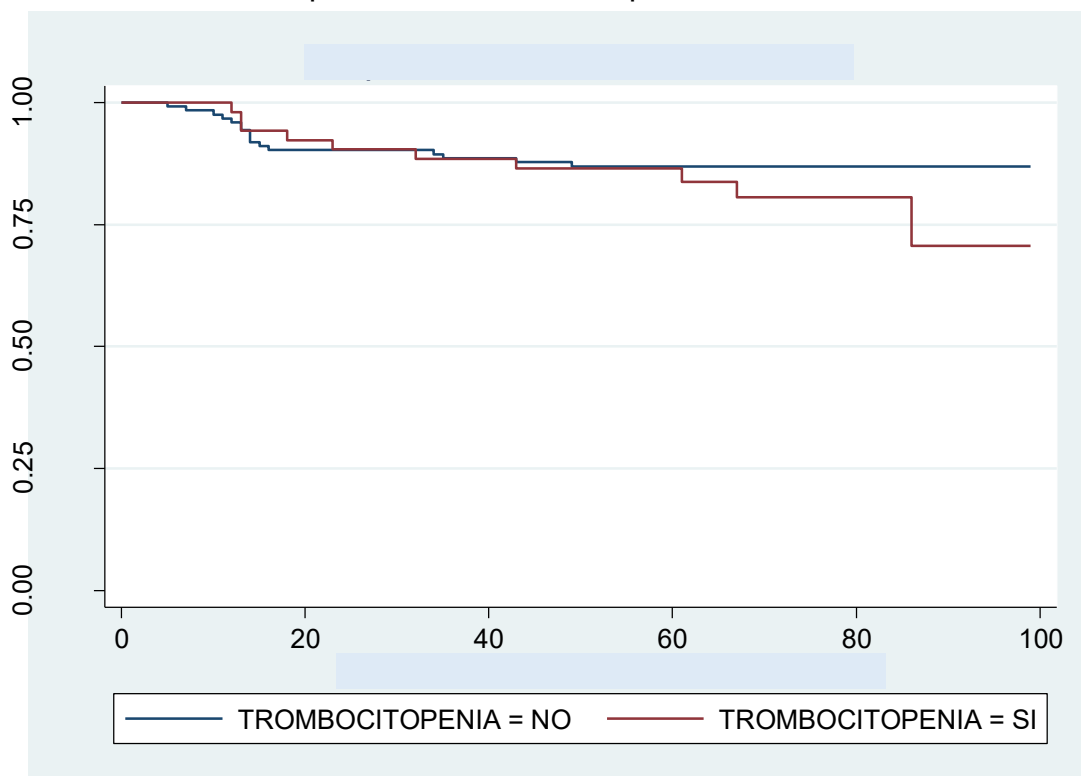
Grafica 9: Curva de Kaplan-Meier Neurotoxicidad



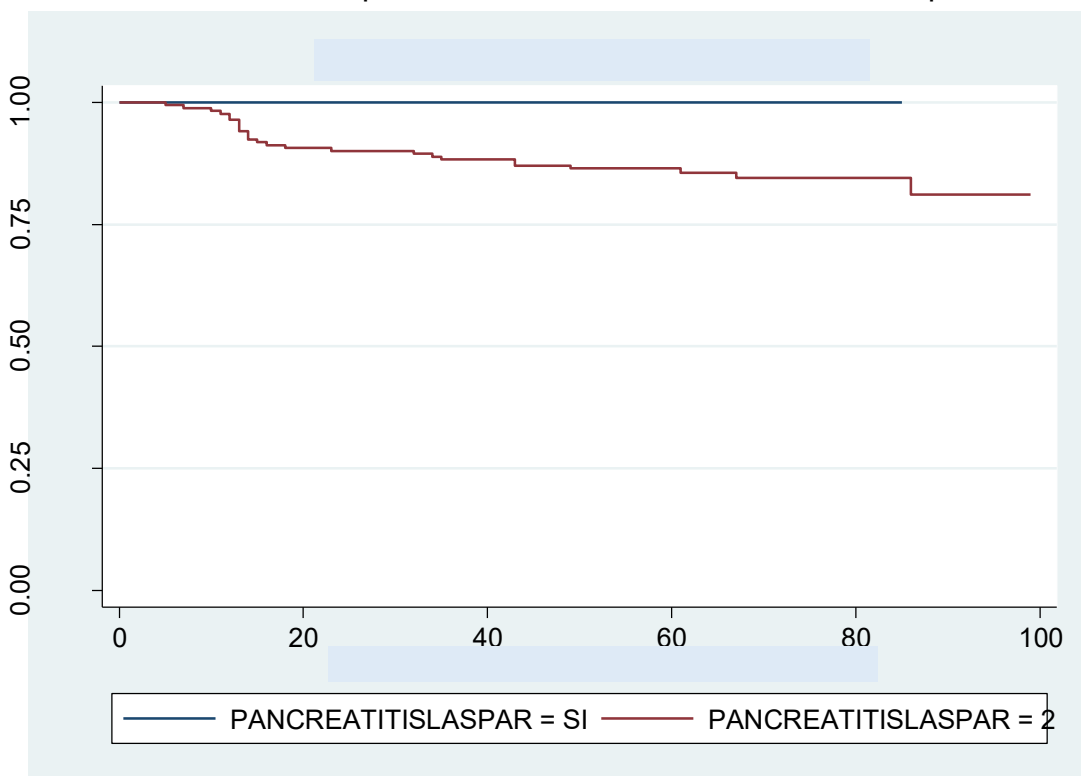
Grafica 10: Curva Kaplan-Meier anemia



Grafica 11 Curva Kaplan-Meier Trombocitopenia



Grafica 12: Curva de Kaplan-Meier Pancreatitis asociada a L-Aspar



DISCUSIÓN

En los últimos 40 años, el gran avance y desarrollo del tratamiento del cáncer con respecto a la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía han mejorado la supervivencia global a cinco años de un 30% a un 70%. Sin embargo, en pacientes con supervivencia a largo plazo menor de cinco años, la mortalidad es casi 11 veces mayor a la esperada, asociada a la toxicidad producida por el tratamiento con quimioterapia, convirtiéndose el diseño de terapias antineoplásicas menos tóxicas y el manejo de las complicaciones secundarias a su uso en una de las principales preocupaciones en el terreno del cáncer infantil, debiéndose considerar como prioridad.

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas es fundamental ya que representa la herramienta básica para su curación. Actualmente la tasa de supervivencia para los pacientes pediátricos con LLA en México se encuentra bien establecida (3). Se han descrito además los factores que influyen en la mortalidad de estos pacientes (4). Se desconoce la incidencia de efectos adversos relacionados a quimioterapia en pacientes con LLA. La toxicidad por quimioterapia es uno de los factores limitantes de la utilización de terapéutica antineoplásica y condicionante de morbi-mortalidad en el paciente. Junto con la toxicidad y durante el tiempo en que se recibe la quimioterapia existen múltiples factores ya presentes y otros factores agregados que ejercerán su influencia para el estatus final del paciente.

En el HIM FG, los servicios brindados por SAFE (Servicios Avanzados en Farmacéutica Especializada), se incorporaron desde el año 2010, sin embargo, hasta el momento no contamos con algún estudio que valore el probable impacto en la evolución y desenlace de esta acción en los pacientes del mismo instituto, por demás importante en la población correspondiente a los pacientes con la neoplasia más frecuente en pacientes pediátricos en México.

Con relación a los efectos adversos, consideramos los más frecuentes en nuestro instituto, y la definición de las mismas fue basada en las guías existentes para el manejo de las mismas, sin embargo, no existe un consenso mundialmente aceptado para cada una de ellas (22).

El efecto adverso reportado con más frecuencia en ambos años de estudio fue la fiebre y neutropenia, la cual guarda asociación directa con procesos infecciosos altamente invasivos, y considerando que la causa principal de muerte relacionada a tratamiento (11) en pacientes con LLA es aquella relacionada con infecciones nos hace considerar que este efecto adverso conlleva un impacto importante en la mortalidad de estos pacientes. En la curva de Kaplan Meir correspondiente, sin embargo, no se observa diferencia importante en relación al efecto adverso y la mortalidad. Aunque cabe destacar que el efecto adverso se presentó de manera más frecuente posterior al año 2010. (2009: 77.5% vs 2011: 86.5%).

Por otra parte la presencia de sepsis y choque séptico si se observa con impacto sobre la mortalidad en aquellos pacientes que presentaron este efecto adverso. Persistiendo la tendencia de observarse más frecuente en el año de 2011, contra el 2009. (Sepsis 14.8% vs 26%; choque séptico 9.9% vs 15.6%).

En relación a estos dos últimos efectos adversos, se ha descrito en la literatura, que su presentación puede estar asociada a otros factores de riesgo, como la edad, el sexo, la presencia de síndrome de Down o la etapa de quimioterapia en la que se encuentre el paciente (11), sin embargo en este estudio no se consideró esos factores comentados.

Con relación a la presencia de colitis neutropénica, tanto para aquellos que no ameritaron tratamiento quirúrgico como para aquellos que si lo ameritaron, se observó un impacto en la mortalidad en aquellos pacientes que presentaron este efecto adverso. Se mantuvo la relación de frecuencia previamente descrita, llama la atención, que la presencia de este efecto adverso se duplico en el año 2011

(2009: 6.1%, 1.2% vs 2011: 13.5 y 3.1%). Dentro de los factores predisponentes para el desarrollo de la misma descritos en la literatura se encuentran el tipo de quimioterapia recibida y la administración de antibióticos previos, factores no especificados en nuestro estudio. Sin embargo, si se ha correlacionado la gravedad del cuadro con la necesidad de tratamiento quirúrgico y la mortalidad posterior. (24, 25)

En relación a la presencia de anemia y trombocitopenia no se observó un impacto en la mortalidad. En ambos años se observó una frecuencia similar en la presentación de este efecto adverso. (2009: anemia 49.4% y trombocitopenia 30.9%; 2011: anemia 50% y trombocitopenia 28.5%).

La nefrotoxicidad mostro un impacto significativo en la mortalidad de los pacientes, así como un claro incremento en la frecuencia en comparación con ambos años, inclusive duplicándose la presencia de la misma. (2009:11.2 y 2011: 22.9). La nefrotoxicidad ha sido descrita como multifactorial, pues en la literatura se ha incluido como factor el tipo de quimioterapia administrada, la dosis acumulada, la administración de otros fármacos con toxicidad renal, así como la presencia de lesión renal previa (17).

En relación a la neurotoxicidad también se observó cierto impacto en la mortalidad de estos pacientes. De igual manera se observó un aumento en la frecuencia del mismo efecto adverso. (2009: 4.9% y 2011: 9.4%). Al igual que la nefrotoxicidad se ha relacionado con ciertos fármacos quimioterapéuticos así como sus dosis acumulada (19).

Por último, en lo relacionado a la pancreatitis asociada a L-Aspar, también se observó un claro impacto en la mortalidad con un incremento ligero en la presentación del mismo con respecto a ambos años (2009: 2.5% vs 2011: 3.1%)(26).

En todos los grupos fue más frecuente la presencia de efectos adversos posterior a la incorporación del centro de mezclas, sin embargo como se comenta en lo relacionado a cada efecto adverso, la presentación de cada uno guarda relación con otros factores que no fueron analizados, lo cual no debe por otra parte descartar el probable efecto agregado y atribuido a la incorporación del centro de mezclas como proveedor de quimioterapia.

CONCLUSIÓN

La mortalidad de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda no ha sido analizada en base al impacto de los efectos adversos secundarios a quimioterapia. A pesar de observarse una mejoría global actual en la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA, la búsqueda de factores asociados a la presencia de efectos adversos secundarios a la quimioterapia puede representar una ruta para alcanzar el grado de supervivencia reportado en países desarrollados, consecuencia de la relación clara de efecto adverso-mortalidad. A pesar del claro aumento de la incidencia de efectos adversos posterior al año 2010, año correspondiente a la incorporación del centro de mezclas, no es posible considerarla como único factor. Es necesario analizar otros factores que pueden influir en la incidencia de estos efectos adversos y como consecuencia en la mortalidad de estos pacientes. Aun a pesar de esto, este estudio representa el primero en analizar la incidencia de efectos adversos secundarios a quimioterapia en pacientes sometidos a quimioterapia con leucemia linfoblástica aguda en el HIM FG.

CRONOGRAMA

Análisis del expediente de pacientes diagnosticados con LLA y tratados con esquemas de quimioterapia en el Hospital Infantil de México FG que presentaron **efectos adversos asociados a la quimioterapia antes y después de la incorporación del centro de mezclas en el mismo instituto.**

Valorar la supervivencia de este grupo de pacientes, y correlacionar la presencia de efectos adversos que pudieron impactar la supervivencia de estos mismos.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Se consideran limitaciones del presente estudio, las siguientes:

- La mortalidad se valorara de manera indirecta, ya que la misma es considerada como un evento multifactorial.
- La mortalidad no es un factor atribuible únicamente a un factor, en este caso, la incorporación del centro de mezclas.
- La condición del paciente se valorara en un solo momento, limitando el análisis de los eventos multifactoriales que podrían impactar en la mortalidad.
- Al ser un estudio retrospectivo, el riesgo de la enfermedad será medido de manera solo indirecta al considerar pocas variables para el estudio.
- No se dará seguimiento a los pacientes, por lo que será difícil determinar el riesgo atribuible a dosis acumuladas y efectos adversos crónicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto Nacional de Salud Pública, Validado por el consejo de salubridad general, Institutos nacionales de salud y comisión nacional de protección social en salud "PROTOCOLO DE LA ATENCIÓN PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA. GUÍA CLÍNICA Y ESQUEMA DE TRATAMIENTO"
2. Salinas Escudero Guillermo Impacto de los costos del tratamiento farmacológico integral en niños con leucemia linfoblástica aguda y linfoma de Hodgkin Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69: (1): 1-2
3. GPC de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda, México: Secretaria de Salud: 2009
4. Villasís Keever, Arias Gómez Jesús, Escamilla Nuñez Alberto, Bonilla Rojas Jesús Metaanálisis sobre los factores pronósticos relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69 (3): 175-189
5. Alfonso Reyes-López, América Liliana Miranda-Lora, Jenifer Ruíz-Cano, Gabriel Manuell-Lee, Elisa Dorantes-Acosta, Marta Zapata-Tarrés, Onofre Muñoz-Hernández, Juan Garduño-Espinosa Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):197-204
6. Elisa Dorantes-Acosta, Marta Zapata-Tarrés, América Miranda-Lora, Aurora Medina-Sansón, Alfonso Reyes-López, Humberto Peña del Castillo, Gabriel Cortés-Gallo, Onofre Muñoz-Hernández, Juan Garduño-Espinosa Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):190-196
7. Marta Zapata-Tarrés, Miguel Klünder-Klünder, Carlo Cicero-Oneto, Roberto Rivera-Luna, Fernando Ortega-Ríos Velasco, Gabriel Cortés Gallo, Elisa Dorantes-Acosta Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):218-225

8. Mario Enrique Rendón-Macías, Nancy Carolina Reyes-Zepeda, Miguel Ángel Villasís-Keever, Jacobo Serrano Meneses, Alberto Escamilla Núñez
Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):153-163
9. G. Cajaraville M. J. Carreras J. Massó M. J. Tamés Oncología. Farmacología Hospitalaria. 6 Prevención y tratamiento de los efectos secundarios de la quimioterapia
10. Schrappe Risk-Adapted Stratification and Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Radiation Protection Dosimetry (2008), Vol. 132, No 2, pp 130 - 133
11. O'Connor, Bate Jesicca, Wade Rachel, Clark Rachel, Dhir Sunsita, Hough Rachael, B, Vora Ajaym Gouldem Nicj, Samarasingue Sujith Infeccion-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003 Blood, 14 August 2014, Volume 124, number 7.
12. Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen, Issam I. Raad, Kenneth V. Rolston, Jo-Anne H. Young, and John R. Wingard Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America CID 2011: 52 (15 february)
13. Hospital Infantil de México Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia. Revisión 2011
14. Rocío Cárdenas Cardós. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. GAMO Vol. 8 Supl. 1 2009
15. Sergio Gallegos Castoren. Estrategias de cardioprotección en oncohematología pediátrica GAMO Vol. 8 Supl. 3 2009
16. Amoozgar H, Zareifar S, Borzoie M, Qasem F Heart repopulation changes after anthracycline therapy in the children with cancer Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology Vol 4, No 3

17. Fujieda M, Matsunaga A, Hayasi A, Tauch H, Chayama K, Sekine T
Children's toxicology from bench to bed-Drug-induced renal injury (2)
Nephrotoxicity induced by cisplatin and ifosfamide in children J Toxicol Sci,
2009; 34 Suppl 2: SP 251-7
18. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with
emphasis on cisplatin toxicity Am J Kidney Dis. 1986 Nov 8 (5): 368-79
19. Poupon L, Kerckhove N, Vein J, Lamoine S, Auithier N, Busserolles J,
Balayssac D. Minimizing Chemotherapy-induced peripheral neuropathy:
preclinical and clinical development of new perspectives Expert Opin Drug
Saf. 2015 Aug; 14 (8): 1268-82
20. Boyette-Davis, Jessica A, Edgar T Walters, and Patrick M Dougherty. "Mechanisms
Involved in the Development of Chemotherapy-Induced Neuropathy." *Pain management* 5.4
(2015): 285-296. *PMC*. Web. 26 June 2016.
21. Carlos Rizzardini, Ximena Espinoza Urgencias Oncológicas Unidad de
Hemato-Oncología, Hospital de Niños Dr. Roberto del Río Rev. Ped. Elec.
[en línea] 2005, Vol 2, N° 2. ISSN 0718-0918
22. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Perfil Epidemiológico del
Cáncer en Niños y Adolescentes Junio 2011
23. Schmiegelow K, Et Al, Consensus definitions of 14 severe acute toxic
effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi
consensus. *The Lancet Oncology* Vol 17, Issue 6, June 2016, Pages e231-
e239.
24. Fike B. F, Mortellaro V, Juang D, Peter S, Andrews W, Snyder C,
Neutropenic Colitis in Children *Journal of Surgical Research* September
2011, Vol 170, Issue 1, pages 73-76
25. McCarville M. B, Adelman C. S., Chenghong L, Furman W., Razzouk B.,
Pul Ch. Sandlund J. Typhilitis in Childhood Cancer *American Cancer* July
15, 2005, Volume 104, Number 2
26. Raja R.A., Schmiegelow K, Frandsen T.L. Asparaginase-associated
pancreatitis in children *Br J Haematol* 2012 Oct; 159 (1); 18-27

