

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

UNIDAD DE PEDIATRIA

**INCIDENCIA DE PANCREATITIS SECUNDARIA A UTILIZACIÓN DE L-
ASPARGINASA EN NIÑOS CON LEUCEMIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE
JUNIO DE 2008 A JUNIO DE 2010 ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA PEDIATRICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA

DRA JAISEL LUZ CASTILLA RODRIGUEZ

TUTOR DE TESIS: DRA GUADALUPE DEL PILAR PICA PUERTO

JULIO DE 2010



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.

**INCIDENCIA DE PANCREATITIS SECUNDARIA A UTILIZACIÓN DE L-
ASPARGINASA EN NIÑOS CON LEUCEMIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE
JUNIO DE 2008 A JUNIO DE 2010 ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE
HEMATOLOGIA PEDIATRICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.**

**DR. LINO E. CARDIEL MARMOLEJO
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA MÉDICA**

**DRA. GUADALUPE DEL PILAR PICA PUERTO
PROFESOR ADJUNTO DE PEDIATRÍA MÉDICA
TUTOR DE TESIS**

**DRA. ROSA MARTHA ESPINOSA
MEDICO HEMATOLOGO PEDIATRA
ASESOR DE TESIS**

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
DIAGNOSTICO DE PANCREATITIS.....	13
FACTORES PRONÓSTICOS DE PANCREATITIS.....	14
TRATAMIENTO DE PANCREATITIS.....	17
METODOLOGIA.....	24
ASPECTOS ETICOS.....	25
RESULTADOS.....	26
GRAFICOS.....	27
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	32
RECOMENDACIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	34

INCIDENCIA DE PANCREATITIS SECUNDARIA A UTILIZACIÓN DE L-ASPARGINASA EN NIÑOS CON LEUCEMIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE JUNIO DE 2008 A JUNIO DE 2010 ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

INTRODUCCION

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria causada por activación, liberación intersticial y auto digestión de la glándula por sus propias enzimas.

La pancreatitis aguda puede ser leve en la cual hay edema intersticial y tener un curso limitado asociado con una tasa de mortalidad del 2% o puede ser grave la cual se asocia a falla orgánica sistémica y complicaciones como necrosis, pseudoquiste o absceso; con una mortalidad de 50%.(1)

La etiología de pancreatitis es multifactorial; puede ser traumática: 20%; Infecciosa: 15%; secundaria a fármacos y toxinas (13%); asociada a obstrucción de vía biliar: Congénitas o adquiridas; metabólicas: (10%); hereditaria: (2%) e idiopática en 25%, una vez descartadas las demás causas.

Entre los medicamentos asociados a pancreatitis en pediatría se encuentran: Clorotiazina, Furosemida, tetraciclina, sulfonamida, estrógenos, 6-mercaptopurina, L-asparginasa, Acido Valproico, Cimetidina. Los fármacos posiblemente asociados son corticoides, AINES, paracetamol, Metildopa, Nitrofurantoina, Azatioprina, Metronidazol. Las sustancias no terapéuticas asociadas a pancreatitis son etanol, metanol, heroína, anfetaminas, insecticidas y picadura de alacrán (3).

La L-asparginasa es una enzima que causa hidrólisis de la aspargina para formar ácido aspártico y amoníaco; es derivado de cultivos de E. coli e induce inhibición en los tumores por desnutrición; dado que las células tumorales utilizan la aspargina como nutriente esencial, induce inhibición de los tumores por desnutrición.

Los pacientes pueden desarrollar pancreatitis severa asociada a L-asparginasa en fase neutropénica; puede producir necrosis de los islotes de Langerhans en el páncreas.

Las potenciales complicaciones asociadas a utilización de L-asparginasa son disfunción multiorgánica, hemorragia, sepsis, pseudoquiste.

La L-asparginasa induce en un 10% pancreatitis

La L-asparginasa es un fármaco utilizado en oncología para tratar leucemia linfoblástica y linfoma no Hodgkin. El estándar de tratamiento para inducción a la remisión incluye L-asparginasa.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad no es posible predecir que pacientes desarrollaran pancreatitis secundaria a L-asparginasa.

A nivel mundial se reporta una tendencia en el aumento de casos de pancreatitis en pediatría, con mayor predominio en el sexo masculino.

La tasa estimada de incidencia es de 2,4 a 13,2 por 100.000 niños (7).

A si mismo la pancreatitis aguda inducida por L-asparginasa ha sido reportada en 2,5% a 16% de los pacientes tratados (8)

En estudios recientemente realizados en México se ha reportado una incidencia de 6,7 casos de pacientes con pancreatitis por cada 100 niños con leucemia, encontrándose dos veces más frecuente en el sexo femenino que en el sexo masculino.

La tasa de mortalidad aumenta en los pacientes con LLA Y pancreatitis aguda en comparación de los pacientes con LLA sin pancreatitis aguda (43,8% Vs 19,3%) (9).

Los estudios publicados en el hospital General de México reportan los casos de pancreatitis en el adulto, no han sido publicados estudios que estimen la frecuencia de pancreatitis en pediatría.

En los pacientes con pancreatitis asociada a L-asparginasa debe ser interrumpida la quimioterapia con lo que aumenta el riesgo de recurrencia de leucemia y con ello la morbimortalidad (4).

Son múltiples los fármacos empleados para el manejo de los pacientes con leucemia por lo que se pretende analizar si el uso concomitante de L-asparginasa como tratamiento estándar para inducción a la remisión en niños con leucemia aumenta la incidencia de la pancreatitis en niños con leucemia.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia y distribución de pancreatitis en los niños con leucemia que utilizaron L-asparginasa que acuden al servicio de hematología pediátrica en el periodo de junio de 2008 a junio de 2010 en el Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar el número de casos de pancreatitis en niños con leucemia

Estudiar la frecuencia de pancreatitis en niños con leucemia que utilizaron L-asparginasa.

Analizar la exposición a L-asparginasa en relación a la incidencia de pancreatitis

Determinar la morbilidad y mortalidad en pacientes con pancreatitis y Leucemia.

MARCO TEORICO

ANATOMIA

El páncreas es una glándula ubicada hacia atrás, ligeramente abajo del estomago con funciones endocrinas y exocrinas. Se encuentra dividido en cabeza, cuello y cola.

La proporción endocrina del páncreas, consiste en acúmulos de células que se denominan islotes pancreáticos o islotes de Langerhans. Hay tres tipos de células:

Célula alfa secretan la hormona glucagón, que libera la glucosa hacia la sangre por medio de la glucogenólisis y de la conversión en el hígado de otros nutrientes, tales como aminoácidos, glicerol y ácido láctico.

Células beta secretan la hormona insulina que acelera el transporte de glucosa desde la sangre hacia las células, en especial las fibras del músculo esquelético aceleran la conversión de glucosa a glucógeno, también disminuye la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

Células delta secretan la hormona inhibidora del crecimiento somatostatina, esta hormona inhibe la secreción de la insulina y el glucagón.

La función exocrina del páncreas esta dada por la secreción de jugo pancreático; está compuesto por sodio, potasio, cloruro, calcio, cinc, fósforo y sulfato.

El bicarbonato es el ion de mayor importancia fisiológica. La producción de bicarbonato de 120 a 300 mmol diarios, neutraliza la producción de ácido gástrico y crea el pH apropiado para la actividad de las enzimas pancreáticas.

Las enzimas pancreáticas son amilolíticas como la amilasa, lipolíticas como la *lipasa*, la *fosfolipasa A* y el *colesterol estearasa*, proteolíticas *endopeptidasas* (tripsina, quimotripsina); las *exopeptidasas* (carboxipeptidasa, aminopeptidasas) y la *elastasa* y las *Ribonucleasas* (desoxirribonucleasas, ribonucleasa).

La *enterocinasa*, una enzima que se encuentra en la mucosa duodenal, rompe el enlace lisina-isoleucina del tripsinógeno para formar tripsina. Esta activa los demás zimógenos proteolíticos.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN PANCREATICA

Regulación neuronal: Desde el encéfalo a través del nervio vago

Regulación hormonal: por mediación de secretina y colecistocinina; glucagón entérico y el péptido intestinal vasoactivo.

En la *fase cefálica*, la visión, el olor y la masticación de los alimentos sirve para crear un estímulo encefálico que, a través del vago, provoca la liberación de gastrina del estómago.

En la *fase gástrica*, la distensión del estómago, estimula por vía directa y vagal la liberación de gastrina esta, por vía sanguínea, actúa sobre las células parietales del

Antro produciendo secreción ácida y sobre el páncreas provocando una secreción rica en enzimas y escasa en agua y bicarbonato.

Fase intestinal: la llegada al duodeno del alimento con (pH < 4,5) provoca la liberación de secretina endógena, estimula la secreción pancreática de agua y bicarbonatos.

Al llegar a la luz duodenal, los bicarbonatos neutralizan el ácido clorhídrico, la presencia en el duodeno del alimento produce la liberación al torrente circulatorio de CCK.

PANCREATITIS AGUDA

Es una enfermedad inflamatoria causada por la activación, liberación intersticial y auto digestión de la glándula por sus propias enzimas (3). Es de etiología diversa y se caracteriza clínicamente por la existencia de dolor abdominal agudo y aumento de las enzimas pancreáticas en sangre y/u orina. Por definición, es reversible y se diferencia de la pancreatitis crónica por la ausencia de un proceso inflamatorio persistente, de cambios estructurales irreversibles y de deterioro permanente de las funciones pancreáticas endocrinas y exocrinas (6)

Pancreatitis Aguda Intersticial o Edematosa forma moderada y auto limitada de Pancreatitis caracterizada por edema intersticial con una respuesta inflamatoria aguda sin necrosis, complicaciones locales o manifestaciones sistémicas como ser la falla orgánica.

Pancreatitis Necrotizante: forma severa de pancreatitis aguda caracterizada por necrosis tisular loco regional y manifestaciones sistémicas como falla respiratoria, renal y cardíaca.

Necrosis Estéril: pancreatitis aguda que desarrolla necrosis sin infección comprobada.

Necrosis Infectada: pancreatitis aguda con necrosis tisular loco regional complicada con infección bacteriana o fúngica.

Colección Aguda: Líquido colectado de forma aguda en el inicio de la pancreatitis, localizada en el páncreas o cerca de el, sin pared epitelial definida ni tejido fibroso o de granulación.

Seudo Quiste Pancreático: Colección de líquido pancreático o peri pancreático con pared bien definida de tejido de granulación o fibrosis en ausencia de epitelio.

Quiste Pancreático: Masa pancreática llena de líquido revestida de epitelio. Esta puede ser una lesión neoplásica o debido a trauma pancreático.

Absceso Pancreático: Colección de pus intraabdominal circunscripta, generalmente en cercanía del páncreas conteniendo escasa o nula necrosis pancreática cuya causa es consecuencia de la necrosis pancreática o trauma pancreático.

Colangitis Supurativa: Infección Bacteriana en el árbol biliar asociada a la obstrucción ductal generalmente por litiasis o estrictura. (1).

EPIDEMIOLOGÍA DE PANCREATITIS

A nivel mundial los datos reportados de pancreatitis aguda en niños.

Se reporta en un estudio retrospectivo realizado en Australia en el ROYAL CHILDREN'S HOSPITAL MELBOURNE del 1993 al 2002 en el cual se identificaron 279 casos de pancreatitis en los cuales en el 74,9% fue identificada la causa, entre ellas la más frecuente es secundaria a trauma en 36,3%, enfermedad sistémica en 22,2%, metabólica en 5,8%, biliar en 5,2%, farmacológica en 3,2%, viral en 2,2%; e idiopática en 25,1%; el fármaco con mayor frecuencia asociado a pancreatitis es L-asparginasa. (6).

Presentando una tendencia en el aumento de casos, con mayor predominio en el sexo masculino.

La tasa estimada de incidencia es de 2,4 a 13,2 por 100.000 niños (7).

A si mismo la pancreatitis aguda inducida por L-asparginasa ha sido reportada en 2,5% a 16% de los pacientes tratados (8)

En México se realizó un estudio retrospectivo desde 1999 a 2005 en el Hospital siglo XXI, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda los cuales fueron sometidos a terapia con L-asparginasa, se encontraron un total de 266 pacientes con LLA de los cuales 18 (6,7%) desarrollaron pancreatitis aguda secundaria a L-asparginasa; de los cuales 6 casos se dieron en sexo masculino y 12 casos se dieron en el sexo femenino, la edad promedio 8,6 años<, se observaron casos de pancreatitis aguda en todas las fases de quimioterapia.

La tasa de mortalidad aumenta en los pacientes con LLA y pancreatitis aguda en comparación de los pacientes con LLA sin pancreatitis aguda (43,8% Vs 19,3%) (9).

FISIOPATOLOGIA

Los fenómenos patológicos se pueden dividir en dos fases; temprana y tardía.

La fase temprana involucra primariamente la célula acinar, la activación y retención de los gránulos de zimógeno que contienen las enzimas proteolíticas activadas, su liberación (colocalización) a nivel citoplasmático produciría la injuria a nivel celular ya que estaría bloqueada la exocitosis a nivel apical.

Estas vacuolas de fusión migrarían hacia la superficie celular baso lateral donde volcarían su contenido a nivel intersticial.

La colocalización de los zimógenos y enzimas lisosomales inducirían la activación intracelular del tripsinógeno lo cual se piensa que es el paso clave en la patogénesis de esta enfermedad.

Esta activación in situ intersticial desencadenaría la respuesta inflamatoria-edema-necrosis.

La contribución de la respuesta inmune a la fisiopatología está bajo estudio intensivo.

Se produciría a nivel de la célula acinar formación y liberación de mediadores de la respuesta inflamatoria fundamentalmente citoquinas, activación del complemento, interleuquina, TNF, óxido nítrico, neutrófilos con la consiguiente formación de radicales libres, activación plaquetaria, afectando la permeabilidad vascular y contribuirían a la formación de edema, produciéndose una amplificación de la respuesta inflamatoria con la consiguiente formación de más edema, y daño pancreático consolidándose la fase tardía.

Los mediadores inflamatorios, juegan un papel importante en convertir un proceso inflamatorio local en un proceso inflamatorio sistémico.

La gran respuesta inflamatoria desencadena efecto sistémico como síndrome de fuga capilar, fiebre e hipotensión. Todos estos efectos combinados producen necrosis del páncreas y apoptosis (muerte programada).

No habiendo una clara distinción entre la fase temprana y tardía pudiéndose adelantar fenómenos tardíos según la severidad del cuadro.

La manifestación local más común es el edema y la congestión de la glándula, en la gran mayoría de los pacientes, este se resuelve con el tiempo y la glándula vuelve a su aspecto habitual en 6-8 semanas.

También se ha sugerido la hipótesis de obstrucción-secreción en la cual sugiere que las enzimas pancreáticas son activadas cuando se obstruye la excreción del jugo pancreático.

ETIOLOGIA DE PANCREATITIS

La etiología de la pancreatitis es multifactorial. Las causas más comúnmente asociadas a pancreatitis son:

1. Idiopática (25%)
2. Mecánico estructural (25%)
3. Metabólica (10%)
4. Fármacos y tóxicos (3 %)
5. Enfermedades sistémicas (35%)
6. Hereditaria (2%)
7. Mecánica-estructural

Las causas mecánicas o estructurales como traumatismos, alteraciones anatómicas u obstrucciones adquiridas del árbol biliar o pancreático son la causa de la pancreatitis en alrededor de una tercera parte de los casos.

- Traumatismos: cerrados, penetrantes o quirúrgicos.

- Úlcera péptica perforante.
- Obstrucción del flujo (congénito/adquirido): Litiasis biliar, Tumores, Quiste de colédoco, Estenosis duodenal, Páncreas *divisum*, Asa ciega, Páncreas anular, Áscaris, Alt. Esfínter de Oddi, CREP.

Metabólica

Existen metabolopatías que pueden condicionar la aparición de pancreatitis aguda y crónica son:

- Hiperlipemia I, IV y V.
- Hipercalcemia.
- Fibrosis quística de páncreas.
- Malnutrición.
- Insuficiencia renal/trasplante.
- Diabetes (Cetoacidosis).
- Hemocromatosis.
- Hiperparatiroidismo.

Fármacos y tóxicos

Son muchos los fármacos que pueden inducir la aparición de pancreatitis aguda. Los mecanismos patogénicos son con frecuencia desconocidos o basados en evidencias muy débiles.

Definitivos: Clorotiazina, Furosemida, Tetraciclina, Sulfonamida, Estrógenos, 6-Mercaptopurina, L-asparginasa, Valproico, Cimetidina.

Posibles: Corticoides, AINE, Metildopa, Nitrofurantoína, Fenformina, Azatioprina, Metronidazol Salazopirina.

No terapéuticos: Etanol, Metanol, Heroína, Anfetaminas, Insecticidas, Paracetamol, Picadura de alacrán.

Enfermedades sistémicas

Infeciosas: Entre la gran variedad de agentes infecciosos que han sido implicados en la etiología de la pancreatitis aguda, el virus de la parotiditis ha sido considerado una causa importante de pancreatitis aguda en el niño pequeño.

Los agentes infecciosos más frecuentemente relacionados con pancreatitis son:

Bacterias: *Salmonella*, *E. coli* (verotoxina), *Mycoplasma*, *Leptospiras*.

Virus: Parotiditis, Enterovirus, Hepatitis A y B, Influenza A y B, Varicela, Epstein-Barr, Rubeola y Sarampión.

Parásitos: Malaria, *Áscaris*, *Clonorchis*, *Cryptosporidium*.

Inflamatorias

Las enfermedades del colágeno y las vasculitis pueden inducir pancreatitis por varios mecanismos, entre los que se citan: mecanismos inmunológicos, vasculitis que afecten los vasos pancreáticos y pancreatitis inducida por los fármacos utilizados en la enfermedad.

Enfermedad del colágeno: L E sistémico, Artritis reumatoide, Poliarteritis nodosa, S. de Behçet

E. de Kawasaki, Síndrome hemolítico-urémico.

Enf. Inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa, E. de Crohn.

Shock – hipovolemia

Cualquier situación que produzca una reducción de la oxigenación o alteración del flujo sanguíneo puede precipitar una pancreatitis aguda, como en el shock séptico, hemorrágico o en casos de cirugía cardiaca con *bypass* de larga duración.

Hereditaria

Causa frecuente de pancreatitis recurrente. (3)

Sin embargo se han reportado diferencias, en cuanto a la etiología más frecuentes en relación a las diferentes edades pediátricas.

En un estudio retrospectivo realizado en Children's Hospital of Pittsburgh, desde enero de 1995 a diciembre de 2004 se estudiaron los factores etiológicos más frecuentemente presentados en niños menores de 3 años, estudiando los pacientes ingresados con diagnóstico de pancreatitis.

En los cuales se encontraron 947 casos de pancreatitis de los cuales 109(11,5%) se dieron en pacientes menores de 3 años de los cuales 87 cumplieron con los criterios de inclusión, en el 76% de los casos fueron incluidos por otras causas distintas a pancreatitis, desarrollando la enfermedad durante su estancia hospitalaria.

En el grupo de estudio 45 (51.7%) se presentaron en sexo masculino, 42(48.2%) se presentaron en el sexo femenino; la edad media de presentación 20 meses, el rango de edad 1 semana a 35 meses.

Se presentaron diferencias en relación a la raza, 63% caucasica, 16% afroamericanos, 1% asiático.

Pancreatitis aguda fue asociada a enfermedad multisistémica en 29 casos (34%), más frecuentemente con síndrome urémico hemolítico; asociada a infecciones sistémicas en 16 casos (18%), idiopática en 15 casos (17%), enfermedad biliar (9%), trauma (8%).

La pancreatitis fue moderada en 76 casos (87,3%) y severa en 3 casos (3,4%). (10)

En un estudio retrospectivo realizado en el Yale-New Haven Children's Hospital desde 1994 al 2007 se evaluó la frecuencia y etiología de pancreatitis en niños en los cuales 271 paciente cumplieron con los criterios de inclusión; la edad promedio de presentación 13,1 +/- 5,6 años; la tasa de recurrencia 15,3%.

La patología biliar fue la causa más frecuente con 32,6% de los casos, se encontró más de una causa en el 21% de los casos. Se encontró una diferencia significativa en el sexo, 23% en el sexo femenino, 11,6% en el sexo masculino.

La segunda causas más frecuente fue medicamentosa en 55 pacientes 25,6 %, en el 20% de los casos la causa fue idiopática. Se encontró que en pacientes menores de 6 años la etiología es diversa, así como en mayores de 11 años la causa más frecuente de pancreatitis es biliar y más de la mitad de los casos es secundario a cálculos biliares(11)

DIAGNOSTICO

Se requiere de dos de las tres características siguientes:

- 1) Datos clínicos: Nausea, vómito y dolor abdominal que sugiera fuertemente pancreatitis aguda
- 2) Amilasa sérica y / o actividad de la lipasa por lo menos 3 veces mayor que el límite superior de lo normal
- 3) Hallazgos característicos de la pancreatitis aguda en la ecografía transabdominal o en Tomografía axial computarizada.

Enzimas pancreáticas:

Sus valores no se relacionan con la severidad ni duración del cuadro.

Lipasa: sensibilidad y especificidad de 90%, se mantiene elevada por 8 a 14 días más que la amilasa.

Amilasa: sensibilidad y especificidad 80 a 90%. Se puede elevar en: parotiditis, trastornos de la alimentación, peritonitis, apendicitis, obstrucción intestinal, insuficiencia renal, quemaduras, fármacos (morfina), acidosis metabólica (diabetes, choque).

La amilasa permanece alta durante 4 a 6 días.

La amilasa urinaria se mantiene elevada durante un período mayor que la sérica.

La medición de ambas enzimas aporta una sensibilidad y especificidad entre 90-95%.

Otras enzimas: La tripsina catiónica inmunoreactiva, la elastasa pancreática I y la fosfolipasa a2 tienen mayor sensibilidad que la amilasa y la lipasa sus valores se correlacionan con la severidad de la enfermedad.

Control química sanguínea, electrolitos séricos biometría hemática.

ECOGRAFIA ABDOMINAL

Sensibilidad de 25 a 50%.

Puede visualizar edema, litiasis, masas, colecciones líquidas y abscesos.

El páncreas puede observarse normal en los casos leves.

TAC ABDOMINAL: Sensibilidad de 78%. Especificidad 86%, para pancreatitis grave; permitir evaluar la extensión del proceso inflamatorio y la existencia de necrosis macroscópica o compromiso vascular.

CEPRE: Dentro de los primeros 3 días de iniciado el cuadro cuando se demuestre litiasis.

FACTORES PRONÓSTICOS

Existen varios sistemas de puntuación para predecir severidad de pancreatitis en adultos tales como:

Específicos:

RAMSON

IMRIE (GLASGOW)

BLAMEY

McMahon

Bank y Wise

Cooper

Navarro

Rocco

Tomo gráfico: BALTAZAR

NO ESPECÍFICOS:

APACHE II

SAPS I

SAPS II

CLASIFICACIÓN TOMOGRAFICA DE BALTHAZAR

Sirve para predecir índice de complicaciones infecciosas y la mortalidad

A	Páncreas normal
B	Agrandamiento focal o difuso, límites glandulares irregulares, aspecto heterogéneo, dilatación del conducto de Wirsung, pequeñas colecciones intrapancreáticas
C	Grado B asociado a un aspecto heterogéneo de la grasa peripancreática que implica compromiso de ella
D	Colección líquida aislada
E	Dos o más colecciones líquidas poco definidas o la presencia de gas intra o peri pancreático

INDICE DE SEVERIDAD TOMOGRÁFICA

Inflamación pan y peri pancreatica *Necrosis pancreática*

Grado A	0 Puntos	Sin necrosis	0 Puntos
Grado B	1 Puntos	Necrosis <30%	2 Puntos
Grado C	2 Puntos	Necrosis del 30-50%	4 Puntos
Grado D	3 Puntos	Necrosis > 50%	6 Puntos
Grado E	4 Puntos		

Índice de Severidad	Morbilidad	Mortalidad
<3	8%	3%
4-6	35%	6%
7-10	92%	17%

En pediatría se ha escrito con menor frecuencia a cerca de los factores pronósticos en pancreatitis, entre las puntuaciones más citadas se encuentra los criterios de DeBanto, en el que se realizo un estudio retrospectivo, revisan los casos de pacientes menores de 16 años ingresados con el diagnostico de pancreatitis aguda, se realizo en seis centros de atención en los cuales se aplico los criterios de Ranson y Glasgow en cada paciente, se correlacionaron parámetros para severidad y se incorporo para un nuevo sistema de puntuación.

Se revisaron un total de 301 paciente admitidos, los parámetros incluidos fueron:

Edad menor de 7 años

Peso menor de 23 kilos.

Recuento de leucocitos al ingreso mayor de 18.500

LDH al ingreso mayor de 2000

Niveles de calcio menor de 8,3mg/dl

Albumina sérica menor de 2,6gr/dl

Secuestro de liquido mayor de 75ml/kg/48 horas

Incremento de BUN mayor de 5mg/dl en 48 horas.

Se estableció relación entre puntaje y gravedad de pancreatitis aguda:

<i>Puntaje</i>	<i>Severidad</i>	<i>Mortalidad</i>
<i>0-2</i>	<i>8,6%</i>	<i>1,14%</i>
<i>3-4</i>	<i>38,5%</i>	<i>5,8%</i>
<i>5-8</i>	<i>80%</i>	<i>10%</i>

Se encontró una especificidad de 79% y valor predictivo positivo de 45%.(13)

También se ha escrito en adultos los niveles de glucosa con factor predictor de pancreatitis litiasica, según un estudio retrospectivo realizado en Middlemore Hospital, South Auckland, New Zealand en el periodo de 1996 a 2002 en el que se encontraron niveles elevados de glicemia.(14).

TRATAMIENTO

El paciente debe ser ingresado a una unidad de cuidados intensivo.

Las medidas terapéuticas de base irán destinadas, además de a eliminar la causa cuando sea posible, a tratar los síntomas que presenta el paciente e intentar evitar las complicaciones locales y/o sistémicas.

Monitorización

Soporte nutricional

Apoyo analgésico

Reposición electrolítica

Tratamiento de hiperglucemia e hipocalcemia

Evitar hipovolemia

Según etiología y/o gravedad: Antibiótico, manejo quirúrgico.

Reposo pancreático

Nuevos fármacos: ocreotide, agentes antioxidantes, enzimas pancreáticas.

ANALGESIA:

Los opiáceos son altamente eficaces en el control del dolor pancreático, recordando que la peptidina y la metadona no producen espasmo del esfínter de Oddi, a diferencia de la morfina por lo que está contraindicado. Meperidina: 6 mg/kg/24 horas cada 3-4 horas/i.v.

Los antiinflamatorios no esteroideos son efectivos en el control del dolor pancreático sin embargo, por su costo y las eventuales complicaciones de su uso prolongado, ocupan un lugar secundario.

REPOSICIÓN ELECTROLÍTICA.

Evitar hipovolemia debida a:

- pérdidas por los vómitos,
- secuestro intestinal por el íleo,
- secuestro por acumulación retroperitoneal,
- ascitis, etc.
- *Tratamiento de la hiperglucemia.* No tratarla si es < 250 mg %.
- *Tratamiento de la hipocalcemia (2º día)* Gluconato cálcico 10%.

ANTIBIÓTICO:

No se recomienda en la pancreatitis leve edematosa.

La reducción de la mortalidad se limita a pacientes con pancreatitis grave con necrosis o en casos de sospecha de infección.

Infección pancreática se sospecha frente a un paciente con colecciones o necrosis que presenta deterioro clínico; nos puede ayudar la proteína c reactiva y la procalcitonina.

Dentro de los agentes etiológicos de la necrosis pancreática infectada están: E. coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Proteus spp, Pseudomonas spp, S.aureus, Enterococcus spp, anaerobios y hongos.

Se publicó en Cochrane un estudio doble ciego realizado en 294 pacientes, en el cual se comparó: Comparación antibiótico vs placebo; Mortalidad y tasa de infección pancreática; Pacientes sin infección en páncreas; Eventos adversos: resistencia a antibióticos, infecciones micóticas; Régimen antibiótico; en los cuales se encontró Menor mortalidad en pacientes con terapia antibiótica (6%) Vs controles (15,3%) OR 0,37.

La tasa de infección en necrosis pancreática no fue significativamente diferente terapia (20%), control (27,8%) OR 0,62.; La infección micótica no fue significativamente terapia (4%) Vs control (4,9%) OR 0,83 Betalactamasa en 192 pacientes Vs quinolona más imidazol 102 pacientes; Betalactamasas menor mortalidad 6,3% Vs control (15,3%) OR 0,34. (15).

NUTRICION

• *PA leve:* La realimentación oral se producirá en un plazo máximo de 1 semana; no se ha demostrado beneficio de la asistencia nutricional parenteral.

• *PA grave:* En estos casos el reinicio de la alimentación oral no se prevé en el corto plazo, pero de igual forma se debe privilegiar la nutrición enteral precoz por sonda nasoyeyunal, ya que ésta no aumenta la secreción pancreática, es bien tolerada, no presenta efectos adversos y se asocia a una significativa menor incidencia de infecciones y menor estadía hospitalaria.

Se aportarán fórmulas altas en proteínas y bajas en grasa hasta que pueda reiniciarse la ingesta oral. Las limitaciones para la nutrición enteral son la presencia de un íleo persistente o la imposibilidad de colocar un sonda nasoyeyunal más allá del ángulo de Treitz, lo que obligará al uso de nutrición parenteral.

En un estudio multicéntrico publicado en Cochrane en el 2010 que se incluyeron 348 pacientes Se comparo nutrición enteral y parenteral en pacientes con pancreatitis aguda.

Se concluyo que el uso de nutrición enteral reduce significativamente la mortalidad, falla multiorgánica, infecciones sistémicas y la necesidad de intervenciones quirúrgicas (16)

INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA:

El uso de somatostatina o su análogo sintético, el octreotide.

El octreotide inhibe la motilidad gastrointestinal, la secreción de ácidos gástricos, pepsina y factor intrínseco, la secreción de enzimas pancreáticas, el flujo sanguíneo esplácnico y la contractilidad de la vesícula.

En México se realizó un estudio publicado en la revista Mexicana de pediatría en el 2001 en el que se incluyeron 20 niños con diagnóstico de pancreatitis postraumática; los cuales recibieron tratamiento convencional más octreotida a razón de 60mcg/m²/día sc por 18 días. Presentaron disminución de lipasa y amilasa estadísticamente significativa.(17)

TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA BILIAR CONCOMITANTE

El tratamiento quirúrgico está indicado en los casos de pancreatitis necrótica infectada y en las pancreatitis con patología biliar concomitante. En PA leve asociada a coledocistitis, la colecistectomía laparoscópica o clásica, debe efectuarse cuando la inflamación pancreática ha regresado, pero de preferencia en la misma hospitalización. En PA grave, la colecistectomía debe posponerse el mayor tiempo posible, sin embargo, frente a deterioro clínico o evidencia de complicaciones locales, debe procederse con la colecistectomía o CPRE.

LEUCEMIA

La leucemia es el cáncer más común en los niños y adolescentes y representa la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años.

Cada año aparecen entre 60 y 100 nuevos casos de leucemia por millón de habitantes.

La leucemia linfoblástica aguda es más común en la infancia temprana, y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad.

Las leucemias crónicas son muy raras en los niños.

La incidencia de LLA en pacientes de 2 a 3 años de edad es aproximadamente 4 veces mayor que entre niños menores de 2 años y casi 10 veces mayor que entre los de 19 años de edad.

La leucemia mielógena aguda es más común durante los primeros dos años de vida y menos común en niños de más edad. Los casos de leucemia mielógena aguda comienzan a aumentar nuevamente durante la adolescencia.

La leucemia linfoblástica aguda es ligeramente más común entre los niños de raza blanca que en los de raza negra y asiáticos, y en los varones que en las niñas.

La relación de casos de leucemias agudas en nuestro medio, entre linfoblásticas y no linfoblásticas es de 6:1 en favor de las agudas.

Las defunciones registradas en México para el año 2001 en el grupo de edad de 1 a 4 años ocurrieron 232 muertes para una tasa de 2.69 por 100.000 habitantes, para el grupo de 5 a 14 años el número de muertes por leucemias fue de 588 para una tasa de 2.60 por 100.000 habitantes.

Los factores pronósticos

Se agrupan en las siguientes categorías:

- Indicadores clínicos y de laboratorio al momento del diagnóstico.
- Respuesta inicial al tratamiento.

Edad: Los niños menores de un año y los niños mayores de 10 años se consideran pacientes de alto riesgo. Los niños de 1 a 9 años tienen un resultado más favorable.

Los episodios de recaídas testiculares y además los niños tienen mayor riesgo de recaídas en la médula ósea debido a factores que no se comprenden en su totalidad.

Raza: Los niños de raza negra y los niños hispanos con leucemia linfoblástica aguda tienen una tasa de cura más baja que los niños de otras razas.

Nivel de glóbulos blancos: Los pacientes con conteo alto, se clasifican como de alto riesgo y generalmente necesitan tratamiento más intensivo. Se utiliza un conteo de 50,000 células por mm³ como umbral operacional entre un mejor o peor pronóstico: a pesar de que la relación entre un conteo de glóbulos blancos elevado está relacionado a otros factores pronósticos de alto riesgo como desplazamientos cromosómicos.

Morfología celular. Para el estudio morfológico se toman en cuenta los criterios de la morfología Franco-Americo-Británica (FAB) que clasifica a la LLA como L1, L2 y L3 en base a las características morfológicas de la célula leucémica, entre el 70 y 85 % de los pacientes pediátricos cursan con LLA L1.

Los niños con leucemia aguda de células pre B o Pre B tempranas reaccionan mejor que los que tienen leucemia de células T o de células B maduras.

Citogenética: Es más probable que los pacientes se curen si sus células leucémicas tienen un mayor número de cromosomas (*hiperdiploides*), especialmente si hay un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional. Los niños cuyas células leucémicas tienen menos cromosomas (*hipodiploides*) tienen menos probabilidades de curarse. Los niños con una traslocación entre los cromosomas 12 y 21 también tienen mayores probabilidades de curarse. Los niños con una traslocación entre los cromosomas 9 y 22, o entre el 1 y el 19, tienen una tasa de cura más baja. Los niños con una traslocación que afecte a los cromosomas 4 y 11 o todas las traslocaciones q23 también tienen una tasa de cura menor.

El cromosoma Filadelfia. T (9; 22) está presente aproximadamente en el 4% de los LLA pediátricos y confiere un pronóstico desfavorable, sobre todo cuando se relaciona ya sea con un conteo alto de GB o una respuesta inicial lenta al comenzar la terapia.

Enfermedad extra medular: Si las células leucémicas se encuentran en el líquido cefalorraquídeo o si los testículos están agrandados debido a la acumulación de células leucémicas, la probabilidad de cura es más baja.

Respuesta al tratamiento: La rapidez con la que son eliminadas las células leucémicas después de iniciado el tratamiento, también está relacionada con el tratamiento. Se han utilizado varias formas de evaluar la forma en que responden las células leucémicas al tratamiento entre las que tenemos:

- La respuesta de la médula ósea en el séptimo y catorceavo día: Los pacientes con una reducción rápida de células leucémicas en su médula ósea en un plazo de 7 o 14 días después de iniciarse una quimioterapia multi farmacia, tienen un pronóstico más favorable que los pacientes que desechan las células leucémicas de la médula ósea más lentamente.
- Respuesta sanguínea periférica a la fase esteroide: Los pacientes con una reducción del conteo de blastos de menos de 1000/mm³ después de una fase de inducción de 7 días con prednisona y una dosis de metotrexato intratecal (buena respuesta a la prednisona) tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo conteo de blastos periférico permanece por encima de 1000/mm³ (respuesta precaria a la prednisona).
- Respuesta sanguínea periférica a la terapia de inducción multifarmacia: Los pacientes con circulación persistente de células leucémicas después de 7 a 10 días después de iniciada la quimioterapia multifármacos, corren un riesgo mayor de recaída en comparación a los pacientes que desechan los blastos periféricos a la semana de iniciado el tratamiento.

Se ha determinado que la tasa de eliminación de los blastos periféricos Tienen importancia pronostica en las LLA tanto de linaje T como B.

- Enfermedad residual mínima: Los pacientes en remisión clínica después de una terapia de inducción podrían presentar enfermedad residual mínima. Una ausencia temprana de enfermedad residual mínima se relaciona con mejores resultados

Tratamiento

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

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

- . • Inducción a la remisión,
- . • Tratamiento post-remisión o consolidación
- . • Terapia de mantenimiento ó continuación.

Dada una de estas etapas del tratamiento son esenciales para un resultado exitoso.

En todos los pacientes se lleva a cabo una fase de intensificación de la terapia después de una inducción a la remisión. La intensidad, tanto de la terapia de inducción como pos inducción se determina mediante factores de pronósticos clínicos y biológicos que se utilizan para las asignaciones de tratamiento basadas en el riesgo.

La duración media de la terapia de mantenimiento en los niños con LLA, varía entre 2 y 3 años.

Los regímenes actuales para niños menores de dos años de edad con LLA, emplean enfoques de tratamientos intensificados y podrían ofrecer control de la enfermedad, comparados con los enfoques menos intensivos utilizados previamente, pero se desconocen los resultados a largo plazo así como su toxicidad. Ciertos niños con LLA mayores de un año de edad, también tienen menos del 50% de probabilidades de remisión a largo plazo con la terapia actual.

En estos pacientes se podría tomar en cuenta el llevar a cabo un trasplante de médula ósea alogénica de un hermano con el mismo antígeno de histocompatibilidad a la primera remisión.

Leucemia linfoblástica aguda infantil

El régimen de inducción con tres fármacos (vincristina, prednisona/dexametasona y L-asparaginasa) además de terapia intratecal (IT), ha dado resultados en las tasas de remisión completa de más del 95%. En pacientes considerados de alto riesgo, un régimen de inducción más intenso (con 4 ó 5 agentes) da un mejor resultado de supervivencia libre de eventos; y los pacientes de "alto riesgo" generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina (p.ej., daunorrubicina) además de la vincristina, prednisona/dexametasona y L-asparaginasa.

Para los pacientes que tienen un bajo riesgo o un riesgo promedio de no responder a la terapia, el añadir una antraciclina a una terapia de inducción de 3 fármacos no parece ser necesario para obtener unos resultados favorables, siempre y cuando se administre una terapia intensificada post remisión adecuada. Debido a las probabilidades de que ocurra un incremento en la toxicidad cuando se añade una antraciclina a una terapia de inducción de 3 fármacos, la mayoría de los centros tratan a sus pacientes promedios o de bajo riesgo con prednisona/dexametasona, vincristina and L-asparaginasa y reservan el uso de los regímenes de inducción que usan 4 o más agentes para paciente de mayor riesgo.

Se prefiere la dexametasona sobre la prednisona en pacientes más jóvenes con leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Existen varias formas de L-asparaginasa disponibles para usarse en el tratamiento de los niños con LLA, la L-asparaginasa E. coli es la más usada. La pegaspargasa representa una forma alternativa de la L-asparaginasa en la que la enzima E. coli está modificada por el adjunto covalente glicol polietileno. La pegaspargasa tiene una vida media sérica mucho más larga que la L-asparaginasa E. coli nativa, lo cual le permite propiciar una reducción de la asparagina con una administración menos frecuente. Una dosis única intramuscular de pegaspargase administrada conjuntamente con vincristina y prednisona durante la terapia de inducción, parece tener una actividad y toxicidad similar a la de 9 dosis de L- asparaginasa E. coli intramuscular (3 veces a la semana por 3 semanas).

En general, los pacientes lograrán una remisión completa en las primeras 4 semanas, los pacientes que requieren más de 4 semanas para lograr una remisión tienen un pronóstico precario. El resultado también es menos favorable para los pacientes que muestran más del 25% de blastos en la médula ósea o blastos persistentes en la sangre periférica después de 1 semana de terapia de inducción intensiva.

Terapia del sistema nervioso central. La institución temprana de una terapia santuario del SNC adecuada, es crítica para prevenir la recaída del SNC.

Todo paciente con LLA recibe quimioterapia intratecal con metotrexato más citarabina e hidrocortisona.

La terapia intratecal podría también tener un efecto sistémico significativo que podría resultar en una disminución en la tasa de recaída medular.

Los niños con LLA que presentan enfermedad del SNC al momento del diagnóstico (definido como mayor o igual a 5 glóbulos blancos por mm³ en el líquido cerebroespinal con presencia de linfoblastos) generalmente reciben radiación craneal con o sin radiación espinal concurrente, además de la quimioterapia sistémica e intratecal apropiada.

Leucemia linfoblástica aguda infantil - en remisión, Consolidación, intensificación

Una vez lograda una remisión, le sigue un período de tratamiento sistémico en conjunción con el sistema nervioso central (SNC) le sigue la terapia santuaria.

La intensidad de la quimioterapia pos inducción inmediata varía de manera considerable, pero todos los pacientes reciben cierta forma de "intensificación" después de lograda la remisión y antes de comenzar la terapia de mantenimiento continua. La intensificación podría constar con el uso de metotrexato intermedio o de alta dosis, el uso de fármacos similares a los usados para lograr la remisión, el uso de combinaciones diferentes de fármacos de resistencia cruzada poco conocida hacia la combinación de fármacos utilizada en la terapia de inducción, el uso extendido de altas dosis de L- asparaginasa, o combinaciones de las arriba mencionadas.

La "intensificación tardía," en la que los pacientes reciben un régimen de re inducción basado en la antraciclina y una reconsolidación que contiene ciclofosfamida, aproximadamente 3 meses después de lograda la remisión. El uso de intensificación tardía mejora los resultados en niños con LLA de riesgo promedio, en comparación con la lograda sin la fase de intensificación.

Mantenimiento

La espina dorsal de la terapia de mantenimiento en la mayoría de los protocolos incluye mercaptopurina diaria oral y metotrexato semanal de forma oral. Si el paciente no ha tenido irradiación craneal, generalmente se le administra quimioterapia intratecal para la terapia santuaria del SNC, durante la terapia de Mantenimiento.

Es importante reconocer que algunos pacientes podrían desarrollar toxicidad hematopoyética severa, cuando reciben dosis convencionales de mercaptopurina, debido a una deficiencia heredada de S-tiopurina metiltransferasa, una enzima que inactiva la mercaptopurina. Estos pacientes solo pueden tolerar la mercaptopurina si se les administran dosis mucho menores que las administradas convencionalmente. (12)

METODOLOGIA

El tipo de estudio a realizar es descriptivo, retrospectivo.

La población objeto del estudio son todos los pacientes menores de 18 años atendidos en el servicio de hematología pediátrica con el diagnóstico de leucemia desde el 1 de junio de 2008 al 1 de junio de 2010.

Las variables de estudio son sexo, edad, peso, tiempo de diagnóstico de leucemia, tipo de leucemia, número de dosis de L-asparginasa, recuento de neutrófilos en el momento de aplicación de L-asparginasa, Fase de tratamiento, uso de otros medicamentos asociados a pancreatitis (Clorotiazina, Furosemida, tetraciclina, sulfonamida, estrógenos, 6-mercaptopurina, L-asparginasa, Acido Valpróico, Cimetidina), Clasificación de severidad de la pancreatitis. Medidas a nivel tipo nominal (sexo, tipo de leucemia, clasificación de severidad), ordinal (edad, tiempo de diagnóstico, número de dosis, intervalo (recuento de neutrófilos) y de razón (peso).

Los criterios de inclusión pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia por aspirado de médula atendidos en el período de junio de 2008 a junio de 2010.

Criterios de exclusión pacientes sin diagnóstico confirmado de leucemia, pacientes con diagnóstico previo de pancreatitis.

Se estudiarán los expedientes clínicos de los pacientes con leucemia atendidos en el servicio de hematología pediátrica. Se escogerá del registro de pacientes atendidos por el servicio de hematología pediátrica los pacientes con leucemia atendidos desde la fecha de 1 de junio de 2008 al 1 de junio de 2010, se tomara el número de expediente clínico, se solicitará el uso de los mismos a jefatura de hospitalización y archivo clínico se extraen los datos de acuerdo a las variables de interés, se consignaran los datos en Excel para posterior análisis.

Los datos serán ordenados en distribución de frecuencias que se presentaran en gráficos y cuadros. De todas a variables se obtendrá frecuencia absoluta y relativa.

A las variables numéricas se determinaran medidas de tendencia central y dispersión.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se considera sin riesgos para la salud de los pacientes dado que la información a analizar será la reflejada en los expedientes clínicos.

La información utilizada será manejada con cuidado y confidencialidad, no se realizará la identificación de los pacientes.

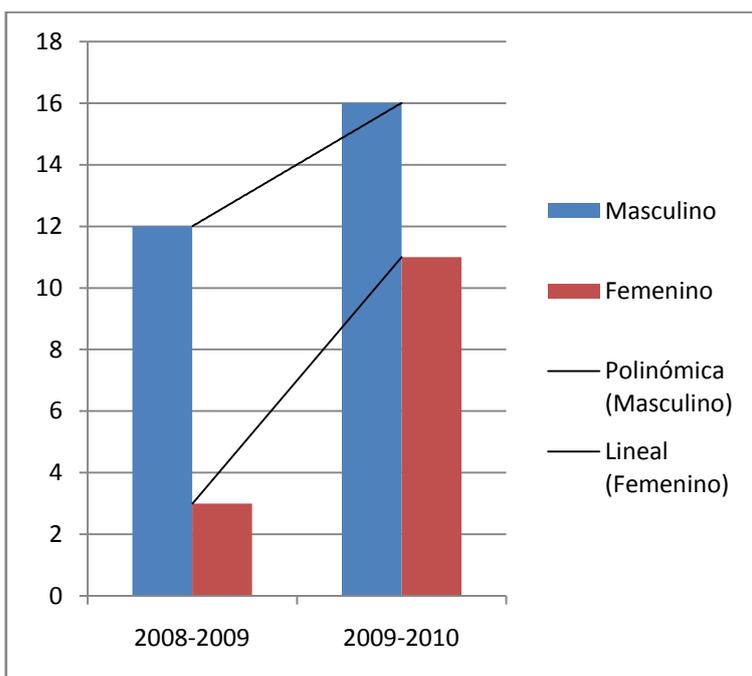
Los resultados arrojados en el estudio serán dados a conocer en una forma transparente salvaguardando el derecho de intimidad de los pacientes.

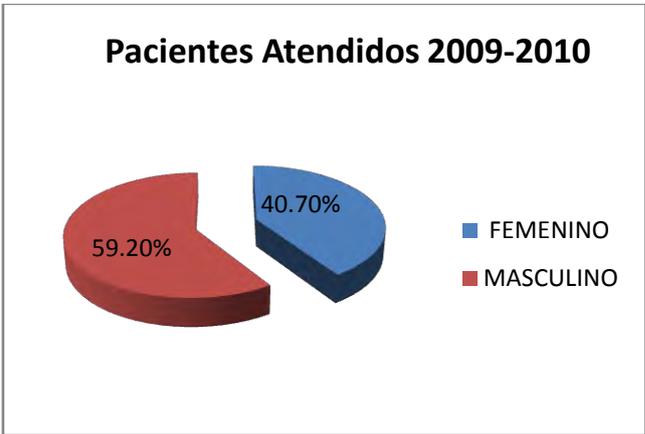
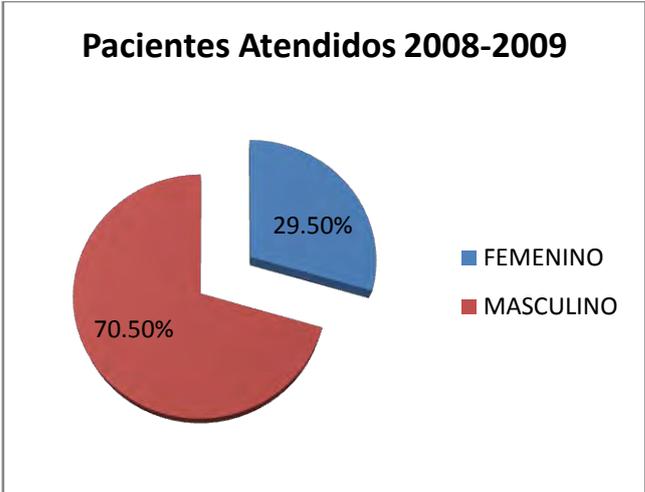
RESULTADOS

El periodo de estudio comprendido desde 1 de junio de 2008 hasta 1 de junio de 2010, se estudiaron los expedientes de los paciente ingresados con diagnostico de leucemia, se atendieron 46 pacientes, de los cuales fue posible revisar 42 expedientes.

En el periodo de 1 junio de 2008 a 31 mayo de 2009 se atendieron 18 pacientes con diagnostico de leucemia, de los cuales se revisaron 15 expedientes, de los cuales 12 pacientes sexo masculino y 3 pacientes de sexo femenino.

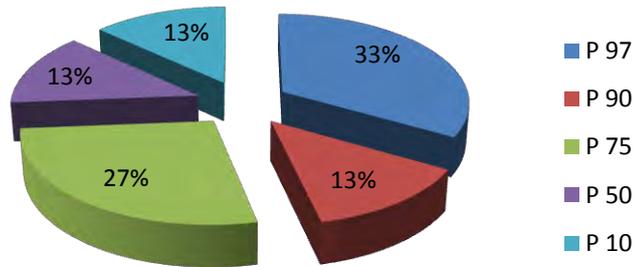
En le periodo de 1 junio de 2009 a 31 de mayo de 2010 se atendieron 28 pacientes con diagnostico de leucemia de los cuales se revisaron 27 expedientes; 16 pacientes sexo masculino y 11 pacientes de sexo femenino.



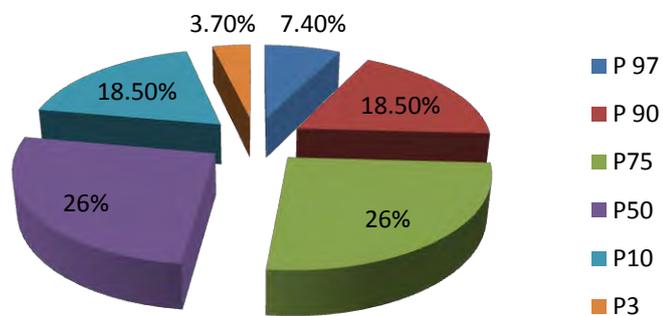


Se analizo variable de peso a la cual se clasifico por percentiles en relación a sexo y edad reportándose:

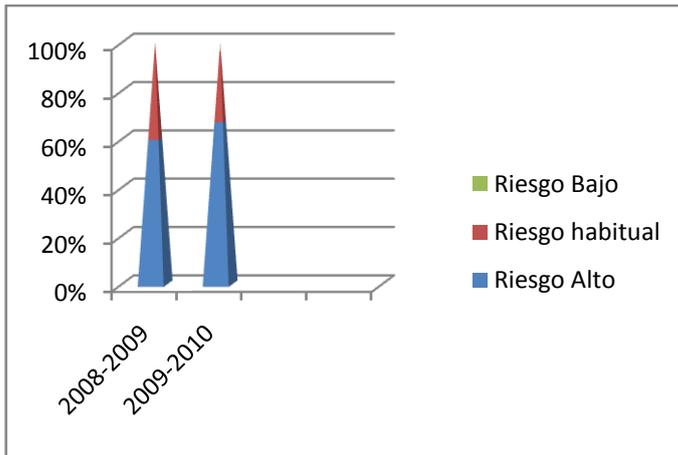
Percentiles Peso/Sexo 2008-209



Percentiles Peso/Sexo 2009-2010



CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE LEUCEMIA



CASOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA Y PANCREATITIS

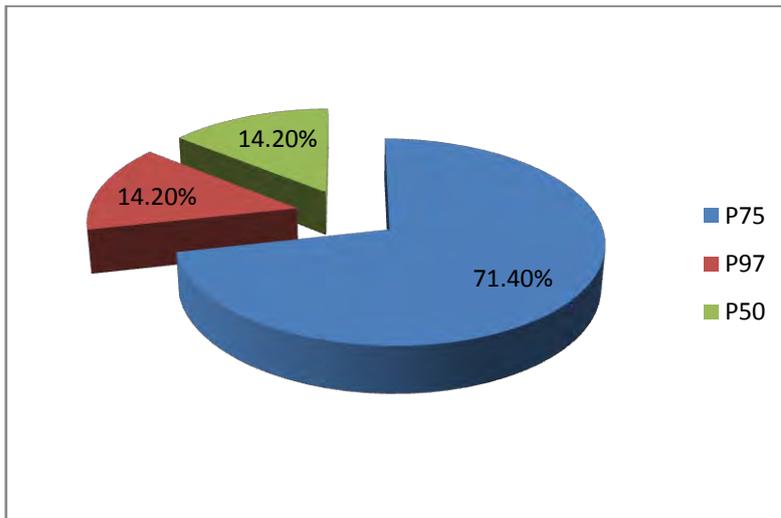
	Femenino	Masculino
2008-2009	1(50%)	1(50%)
2009-2010	4(80%)	1(20%)

En el periodo de 2008-2009 de los pacientes estudiados con leucemia; 15 pacientes, todos estuvieron expuestos a aplicación de L-asparginasa 2 desarrollaron pancreatitis, representando una incidencia del 13%. Los dos pacientes se clasificaron en percentil 75 en relación a su peso. Un paciente de sexo femenino clasificado en riesgo habitual, recibió total de 3 dosis de L-asparginasa de aplicación intramuscular clasificada en grado de severidad Balthazar D. Otro paciente de sexo masculino clasificado como alto riesgo, recibió 22 dosis de L-asparginasa aplicación intramuscular e intravenosa, cursando con pancreatitis Balthazar E y defunción.

En el periodo de 2009-2010 de los pacientes estudiados con leucemia; 27 pacientes, todos recibieron L-asparginasa, de los cuales 5 pacientes desarrollaron pancreatitis, representando una incidencia de 18.5%.

De los pacientes que desarrollaron pancreatitis, 4 (80%) del sexo femenino, 1(20%) del sexo masculino, 4 pacientes (80%) clasificados como riesgo habitual y 1 paciente(20%) clasificado alto riesgo, todos estuvieron expuestos a metrotexate, prednisona, purinetol y vincristina, solo 3 a ranitidina y 2 pacientes a Furosemida. 2 pacientes recibieron aplicación intramuscular de L-asparginasa clasificados con severidad D Y B de Balthazar, 2 pacientes recibieron aplicación endovenosa de L-asparginasa clasificados con severidad E y B de Balthazar y un paciente recibió aplicación de L-asparginasa intramuscular y endovenosa clasificados con severidad E de Balthazar.

CASOS DE PANCREATITIS ASOCIADA A PERCENTIL PESO



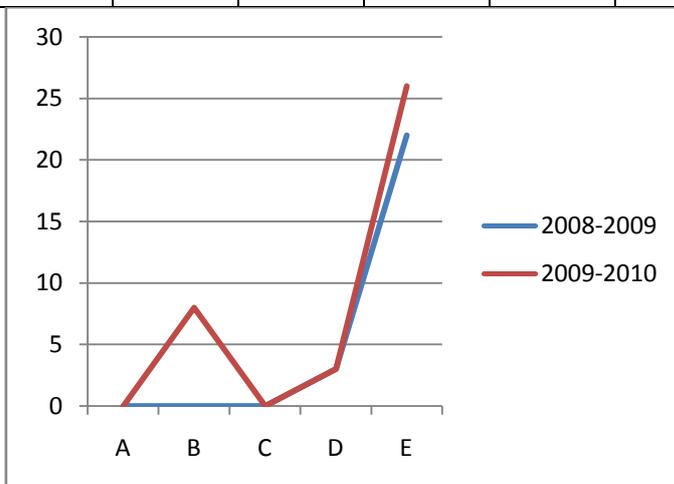
SEVERIDAD DE PANCREATITIS ASOCIADA A NÚMERO DE DOSIS DE L-ASPARGINASA

AÑO 2008-2009

DOSIS	A	B	C	D	E
3				X	
22					X

AÑO 2009-2010

DOSIS	A	B	C	D	E
1		X			
3				X	
4					X
8		X			
22					X



SEVERIDAD DE PANCREATITIS-VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE L-ASPARGINASA

2008-2009

Vía de Administración	A	B	C	D	E
IM				X	
IV					
IM+IV					X

2009-2010

Vía de Administración	A	B	C	D	E
IM		X		X	
IV		X			X
IM+IV					X

PROMEDIO

La edad promedio de los pacientes estudiados en 2009-2010 es 9,7 años y en periodo de 2008-2009 8,5 años con intervalo de edad entre (0,2-16 años).

La dosis promedio de L-asparaginasa utilizada en el periodo de 2008-2009 fue de 9,5 y en el periodo de 2009-2010 fue de 7,9 dosis/paciente.

Las horas promedio en las que iniciaron los síntomas posterior a aplicación de L-asparaginasa fue 48.8 horas

RAZÓN

La razón encontrada en los pacientes atendidos con leucemia en el periodo de 2008-2010 fue 1:2, una caso en las niñas para cada 2 casos en lo niños.

La razón encontrada en los pacientes con leucemia y pancreatitis en el periodo de 2008-2010 fue 1:2,5, un caso en los niños por cada 2,5 casos en las niñas.

INCIDENCIA

La incidencia de pancreatitis encontrada en los pacientes con leucemia en el periodo de 2008-2010 fue de 16%.

MORTALIDAD

En el periodo de 2008-2009 se atendieron 15 pacientes con leucemia, se presento una mortalidad de 6% 1 paciente, sin haber presentado antecedente previo de pancreatitis.

En el periodo de 2009-2010 se atendieron 27 pacientes con leucemia, se presento una mortalidad de 11%, 3 pacientes, de los cuales solo uno presento pancreatitis asociada.

DISCUSIÓN

Últimamente se ha observado una tendencia de aumento de los casos de pancreatitis en pediatría.

La incidencia de pancreatitis secundaria a utilización de L-asparaginasa en este estudio fue de 16%, similar a los datos reportados en la literatura a nivel mundial (2,5-16%)

A pesar que el número de niños con leucemia fue el doble de las niñas, se encontró que por cada niño hay 2,5 niñas con pancreatitis y leucemia.

La clasificación del riesgo de leucemia por si mismo no condiciona a presencia de pancreatitis, sin embargo en los pacientes que cursaron con recaída que requirieron mayor número de dosis de L-asparaginasa cursaron con mayor severidad de pancreatitis.

El número de dosis no es factor predictor de pancreatitis, sin embargo se encontró mayor severidad tomográfica de pancreatitis en pacientes con mayor número de dosis de L-asparaginasa; a si mismo se encontró mayor severidad por clasificación tomográfica a los pacientes que recibieron L-asparaginasa en forma endovenosa.

Todos los casos de pancreatitis se encontraron arriba de percentil 50 para su peso, encontrando mayor número de casos de pacientes en el percentil 75; Los casos encontrados en las niñas se ubicaron sobre el percentil 75 para su peso. Probablemente la obesidad se identifique como un factor que predispone a desencadenar pancreatitis en los pacientes con leucemia que utilizaron L-asparaginasa; sin embargo no es posible establecer una asociación directa entre estos factores dado que se requiere mayor número de casos para el estudio.

El aumento en los niveles de glicemia fue dato de laboratorio más frecuentemente encontrado y de manifestación más temprana.

La tasa de mortalidad encontrada en los pacientes con leucemia fue de 9,5%, de los cuales un caso se asocio a la utilización de L-asparaginasa, aumentando la mortalidad en un 25%. En los demás casos no fue posible establecer si la mortalidad fue secundaria a utilización de L-asparaginasa.

CONCLUSIÓN

La L-asparginasa es tratamiento estándar para inducción a la remisión en niños con leucemia, sin embargo se ha asociado una incidencia de pancreatitis 2.5-16%.

Los pacientes con antecedente de leucemia requieren de manejo concomitantes de otros fármacos también asociados a pancreatitis, en las investigación desarrollada encontré mayor número de casos en pacientes con sobrepeso; así como mayor severidad en pacientes a los que se administro L-asparginasa en forma endovenosa

Los pacientes que desarrollaron pancreatitis presentaron manifestaciones clínicas antes de la elevación de enzimas, por lo que la clínica es una manifestación temprana de pancreatitis con la cual podemos iniciar manejo en forma oportuna.

La tasa de mortalidad aumenta en los pacientes con LLA Y pancreatitis aguda en comparación de los pacientes con LLA sin pancreatitis aguda (43,8% Vs 19,3%) (9); sin embargo no existen estudios que comparen los datos de pancreatitis en pacientes con leucemia sin manejo de L-asparginasa por lo que se requiere el estudio en forma individual de cada paciente para evitar otros factores asociados a la pancreatitis.

RECOMENDACIONES

En la actualidad no es posible predecir que pacientes pueden realizar pancreatitis, sin embargo teniendo en cuenta la epidemiología del país, la tendencia a aumento de casos de obesidad, se requiere de un manejo multidisciplinario de los pacientes desde el diagnóstico de la enfermedad de base por parte del servicio de endocrinología y nutrición para el estudio de síndrome metabólico previo a la aplicación de L-asparaginasa en pacientes con leucemia.

Tener en cuenta el estado metabólico del paciente para definir la vía de aplicación de la L-asparaginasa.

Mantener un control estricto de los niveles de glucosa en los pacientes que cursen con manifestaciones clínicas de pancreatitis.

Evitar factores desencadenantes de pancreatitis en pacientes con manifestaciones clínicas en forma temprana.

Inicio de nutrición enteral en pacientes con pancreatitis aguda que no cursen con colitis neutropénica.

Uso de antibióticos en pacientes con pancreatitis grave o con sospecha de infección

BIBLIOGRAFIA

1. T. L. Bollen, H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, M. S. van Leeuwen, K. D. Horvath. **The Atlanta Classification of acute pancreatitis** revisited American Pancreatic Association and the International Association of Pancreatology, Chicago, Illinois, USA, November 2006 and published in abstract form as *Pancreas* 2006; 33: 448–449.
2. Claudia Alarcón O María Loreto Ávila B., Virginia Tajmuchi. **Pancreatitis en pediatría** Revista Chilena de Pediatr 2008; 79 (5): 516-521
3. P. Vilar Escrigas y J.I. García Burriel. **Pancreatitis en el niño**. Sociedad Española de pediatría. 2006
4. Akira Morimoto, MD; Toshihito Imamura, MD. **Successful Management of severe L-asparaginase-associated pancreatitis by continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic**. 2008 American cancer society. Published online 25 July 2008 in Wiley InterScience.
5. M Casanova Román*, S Paul Torres, IM Rodríguez Ruiz, A Mariño Gil, MP Buló Concellón, M Casanova Bellido. **Pancreatitis aguda en el niño**. VOX PAEDIATRICA, 7,2 (191-200), 1999.
6. Andreas Nydegger,* Ralf G Heine,* ‡, § Reza Ranuh,* Ricardo Gegati-Levy,* Joe Cramer† and Mark R Oliver. **Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne**. Journal of Gastroenterology and Hepatology 22 (2007) 1313–1316 © 2007.
7. Veronique D. Morinville, MD,* M. Michael Barmada, PhD,‡ and Mark E. Lowe, MD, PhD. **Increasing Incidence of Acute Pancreatitis at an American Pediatric Tertiary Care Center**. Páncreas 2010; 39: 5Y8
8. Judith Flores-Calderón, MD,* Emma Exiga-Gonzalez, MD,* Segundo Moran-Villota, MD, Jorge Martín-Trejo, MD, and Alfonso Yamamoto-Nagano, MD. **Acute Pancreatitis in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With L-Asparaginase**. Pediatr Hematol Oncol _ Volume 31, Number 10, October 2009.
9. Suporn Treepongkaruna, MD, Naporn Thongpak, MD, Samart Pakakasama, MD, Paneeya Pienvichit, MD, Nongnuch Sirachainan, MD, and Suradej Hongeng, MD. **Acute Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia after Chemotherapy**. J Pediatr Hematol Oncol _ Volume 31, Number 11, November 2009.
10. LEENA KANDULA, MD AND MARK E. LOWE, MD, PHD. **Etiology and Outcome of Acute Pancreatitis in Infants and Toddlers** *J Pediatr* 2008;152:106-10.)
11. _Alexander Park, y Sahibzada Usman Latif, _Ahsan U. Shah, zJianmin Tian,§Steven Werlin, **Chaging referral Trends of Acute Pancreatitis in Children: A**

12 year single-center Analysis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 49:316–322 # 2009 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.

12. Instituto nacional de salud pública, validado por el consejo de salubridad general, los institutos nacionales de salud y la comisión nacional de protección social en salud. **Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica guía clínica y esquema de tratamiento”.**

13. John R DeBanto, MD, Praveen S. Goday, MD Et col . **Acute Pancreatitis in Children**The American Journal of Gastroenterology 2002 .

14. Siraj G. Rajaratnam, MBChB, and Iain G. Martin, MEd, MD, FRCS, FRACS. **Admission Serum Glucose Level: An Accurate Predictor of Outcome in Gallstone Pancreatitis.** (Pancreas 2006;33:27Y30).

15. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. **Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art

16. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. **Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD002837

17. Berenice Alanis J, Marino Medina R, Facundo García M, Jorge Robles A, Raúl Flores G, Héctor Alejandro E, Elizabeth Hernández T, ** Laura Lagunas M. **Empleo de octreotida en niños con pancreatitis aguda en estado crítico.** Revista Mexicana de pediatría Vol. 68, Núm. 3 • May.-Jun. 2001.

18. Mack W Crawford, Caroline Pehora, Alejandra V Lopez. Drug Induced **Acute Pancreatitis in Children Receiving Chemotherapy for Acute Leukemia: Does propofol Increase the Risk?** Department of Anesthesia an pain Medicine; The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Ontario, Canada; (Anesth Analg 2009;109:379-81).

19. David A. Harrison, PhD; Giovanna D Amico, PhD; Mervyn Singer, Md. **The Pancreatitis Outcome Prediction (POP) Score: A new prognostic index for patients with severe acute pancreatitis;** Crit Care Med 2007 Vol 35, No 7.

20. E. Patchen Dellinger, MD, José M, Tellado, MD, Norberto E Soto, MD. **Early antibiotic Treatment for severe Acute Necrotizing Pancreatitis A randomized, double-Blind, Placebo-Controlled study** (Annals of surgery 2007; 245:674-683).

21. Rudra Prasad D, Thakur Deen Y, Jai Dev W. **Enteral Nutrición in severe Acute Pancreatitis** Journal of the pancreas 2009 Mar 9; 10(2):157-162.

22. Xinying Wang, MD; Wiqin Li, MD; Ning Li, MD. **W-3 Fatty Acids-Supplemented Parenteral Nutrition Decreases Hyper inflammatory Response and Attenuates Systemic Disease Squeal in severe acute pancreatitis: A Randomized and Controlled study.** Journal of parenteral and enteral Nutricion; May/Jun 2008; 32,3; pag 236.
23. Carina Vaca Z, Paul Harris D, Francisco Barriaga C. **Pancreatitis aguda grave y pseudoquiste pancreático por uso de drogas en niños.** Rev Chil Pediatr Vol 72 n3 mayo 2001.
24. Sanjay Purkayastha, MRCS, Andre Chow, MBBS, Thanos Athanasiou, MD, Apostolos Cambaroudis **Does Serum Procalcitonin Have a Role in Evaluating the Severity of Acute Pancreatitis? A Question Revisited.** World J Surg (2006) 30: 1713–1721.
25. Stephen A McClave; Wei-Kuo Chang; Rupinder Dhaliwal; Daren K Heyland **Nutrition Support in Acute Pancreatitis: A Systematic Review of the Literature** *JPEN, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*; Mar/Apr 2006; 30, 2; ProQuest Health and Medical Completepg. 143
26. Raúl Sánchez-Lozada, María Isabel Camacho-Hernández, Ricardo Gerardo Vega-Chavaje, José Humberto Garza-Flores, ** Carlos Campos-Castillo, ** Rafael Gutiérrez-Vega*. **Pancreatitis aguda: experiencia de cinco años en el Hospital General de México.** *Gac Méd Méx Vol. 141 No. 2, 2005.*
27. Takeshi Morimoto, Yoshinori Noguchi, Tatsuya Sakai, Takuro Shimbo and Tsuguya Fukui. **Acute pancreatitis and the role of histamine-2 receptor antagonists: a meta-analysis of randomized controlled trials of cimetidine.** European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2002, Vol 14 No 6.
- 28 PatrickWVriens, MD PhD, Pieter van de Linde, MD, Eveline T Slotema, MD, Piet EWarmerdam, MD, Paul J Breslau, MD, PhD. **Computed Tomography Severity Index Is an Early Prognostic Tool for Acute Pancreatitis.** 2005 by the American College of Surgeons
29. Koseki H, T Surumoto T, Osaki M, Shindo H. **Multifocal osteonecrosis caused by traumatic pancreatitis in a child. A case report.** Joint Surg Am.2009 sep; 91(9):2229-31.PudMed.
30. Thapa R Biswas B, Malinck D, Ghosh A. **Acute pancreatitis complicating hepatitis E virus infection in a 7-year-old boy with glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency.** Clin Pediatr.2009 Mar; 48(2):199-201.
31. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Féec C, Le Maréchal C Hentic O, Mariere F. **The Natural history of hereditary pancreatitis: a national series.**J.2009 Jan; 58(1):97-103
32. Talukdar R, Chaudhuri D, Vora P, Khanna S, Saikia N, Mazumder S, Kumar A. **A child with upper abdominal pain and pancreatitis.**2008 Jan; 57(1):103, 124.