



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.

Facultad de Medicina
División de estudios de posgrado
Hospital General de México "Dr. Eduardo
Liceaga"

TESIS

"Incidencia de Pancreatitis Aguda en pacientes con Leucemia
linfoblástica aguda en tratamiento quimioterapéutico con L-
Asparaginasa en el Hospital General de México "Dr. Eduardo
Liceaga" en el periodo comprendido de Enero del 2009 a
Diciembre del 2015"

Para obtener el grado de especialidad en:

Pediatría

Presenta:

Dr. Zamora Sánchez Sergio Israel

México, D.F. Enero 2016



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.

Tutora:

Dra. Rosa Martha Espinosa Elizondo

Hematóloga pediatra adjunta al curso de pediatría del Hospital General de México

“Dr. Eduardo Liceaga” O.D.

México, D.F. Enero 2016

Dr. Luis Paulino Islas Domínguez

Jefe del servicio de pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga

O.D.”

Dra. María Teresa Chavarría Jiménez

Jefe de enseñanza de la unidad de pediatría del Hospital General de México “Dr.

Eduardo Liceaga O.D.”

DEDICATORIA

Doy gracias a Dios por permitirme la experiencia de poder concluir una etapa más en mi vida, de ayudarme a realizar un anhelo de mi corazón al poder formarme como pediatra, así mismo por las enseñanzas recibidas no solo de mis profesores y compañeros si no de los mismos pacientes.

Doy gracias a mi Abuelita María del Carmen Rueda Jiménez por todo su apoyo de manera incondicional, por preocuparse por mi salud y bienestar y lo más importante por dejar que Dios use su vida para enseñarme cosas y así poder continuar con mi formación. Por su enseñanza al hacerme ver que hay que disfrutar todo lo que hacemos en nuestra vida y poner todo nuestro esfuerzo en ello.

También doy gracias por la vida de mi Padre Sergio Zamora, a mis tías Elena y Marcela, mis primos Ricardo & Jesica, Francisco y Johana los cuales han estado cerca de mí tanto en los momentos felices, como en los momentos más difíciles y complejos. Por apoyarme y ayudarme a continuar construyendo mi futuro, mostrándome mis debilidades y ayudándome a convertirlas en fortalezas, así como a mi sobrina Regina por darme la oportunidad de ver una vez más el milagro de la vida y el privilegio de haberla recibido.

Agradezco a mi asesora de tesis la Dra. Rosa Martha Espinosa Elizondo, por confiar en mí y apoyarme en la realización de esta tesis, por su tiempo y su paciencia

Gracias a mis amigos por continuar a mi lado, por su consejo y fortaleza incondicional. A mis profesores y jefes de servicio, por compartir su conocimiento conmigo, por la paciencia al enseñarnos y por la dedicación que tienen.

Por último a esos pequeños, que ponen su vida y su salud en nuestras manos, que nos permiten aprender las lecciones más importantes con ellos, que nos confían sus vidas y que nos demuestran su agradecimiento con una sonrisa, un abrazo, un dibujo o un simple gracias.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEORICO.....	1
Generalidades de leucemia.....	1
Epidemiología de leucemia linfoblástica aguda	3
Factores de riesgo de leucemia linfoblástica aguda	4
Cuadro Clínico de leucemia linfoblástica aguda.....	5
Diagnóstico de leucemia linfoblástica.....	8
Tratamiento de leucemia linfoblástica.....	12
Tratamiento con quimioterapia en leucemia linfoblástica aguda	15
Generalidades de L-asparaginasa.....	18
Efectos Adversos del uso de L-asparaginasa.....	19
Cuadro clínico de pancreatitis.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACIÓN	24
OBJETIVOS	24
Objetivo General	24
Objetivos primarios	24
Objetivos secundarios	25
MATERIAL Y MÉTODOS	25
UNIVERSO DE TRABAJO.....	25
POBLACIÓN ESTUDIADA.....	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	26
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	26
RECURSOS	26
VARIABLES	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en los pacientes pediátricos, siendo en México el 40% de todas las neoplasias en pacientes pediátricos. De acuerdo al régimen terapéutico la L-asparaginasa es parte importante de la inducción a la remisión y en algunos casos de consolidación. El motivo por el cual es tan importante esta acción de L-ASP se debe a que la mayoría de las células blasticas de la LLA, no posee la enzima para sintetizar la asparagina, dependiendo casi exclusivamente de la que se encuentra en la sangre, así vemos que los blastos que presentan la translocación TEL-AML1 o blastos con hiperdiploidias son muy susceptibles a esta depleción, pero las LLA- de células T y los que poseen la translocación BCR-ABL son menos sensibles a los efectos de esta enzima. Así mismo se ha observado que existe una relación importante entre la aparición de Pancreatitis aguda en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa, por lo cual en este estudio mostraremos la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes con leucemia linfoblástica aguda dentro de los cuales se utilizó como esquema terapéutico la L-asparaginasa

MARCO TEORICO

Generalidades de leucemia.

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades neoplásicas que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según su estirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide,¹ de acuerdo a la morfología (tabla 1).

Leucemia linfoblástica aguda	
L1	Blastos pequeños con escaso citoplasma y poca variación de tamaño y forma de célula a célula. El núcleo es redondo y habitualmente con un único nucléolo pequeño
L2	Células blasticas más grandes y con citoplasma más abundante que en la L1, tamaño y forma de las células muy heterogéneos. El núcleo puede tener una forma irregular y con frecuencia tiene múltiples núcleos.
L3	Células grandes con citoplasma intensamente basófilo y frecuencia vacuolado. Núcleo redondo de cromatina fina y nucléolo basófilo a menudo múltiple. Esta morfología es común a la leucemia asociada al linfoma de Burkitt
Leucemia no linfoblástica aguda	
Mo	Leucemia mieloblástica aguda con mínima diferenciación mieloide. Células indiferenciadas. Su diagnóstico se establece con citoquímica ultraestructural o marcadores inmunológicos.
M1	Leucemia mieloblástica aguda, con pobre diferenciación mieloide. Células indiferenciadas con sólo alguna granulación citoplasmática esporádica
M2	Leucemia mieloblástica aguda con diferenciación mieloide. Predominio de células con granulación citoplasmática. Diferenciación hasta estadio de promielocito. Puede observarse alguna célula de hábito monocitoide y alguna con bastones de Auer
M3	Leucemia promielocítica aguda típica o hipergranular. Predominio de promielocitos hipergranulares con granulación azurófila que puede ocultar la basofilia citoplasmática y abundantes bastones de Auer
M3v	Leucemia promielocítica aguda microgranular o M3 variante
M4	Leucemia mielomonocítica aguda. Semejante a las M1 y M2 pero con más del 20% de prominocitos y monocitos
M4e	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia. Semejante a M4 pero con una significativa proporción de eosinofilos jóvenes con fina granulación eosinofila y gruesa granulación basofila

M5a	Leucemia monoblástica aguda. Monoblastos grandes con citoplasma vacuolado y basófilo.
M5e	Leucemia monocítica aguda. Algo más diferenciada que la M5a con núcleo de morfología muy irregular.
M6	Eritroleucemia. Predominio de precursores eritroblásticos con rasgos
M7	Leucemia megacariocítica. Morfología variable con rasgos que pueden pasar inadvertidos con microscopia óptica convencional. Habitualmente diagnosticada por marcadores inmunológicos.

Tabla 1. Clasificación FAB para leucemia aguda.¹

Epidemiología de leucemia linfoblástica aguda

Las enfermedades neoplásicas en la población pediátrica son muy raras: en los países industrializados sólo 0.5 % de todas las neoplasias ocurren en niños menores de 15 años. Paradójicamente, se encuentran entre las primeras causas de muerte en la población pediátrica en el mundo. En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000.²

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en la infancia. En informes recientes se describe que para las instituciones de salud el costo de la atención de cada niño con cáncer representa alrededor de 620 mil dólares anuales. Además, la tasa de mortalidad por cáncer en los países subdesarrollados es el doble que en los países desarrollados.

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años; en la ciudad de México representan alrededor de 40 % de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34 %. Actualmente se reconoce que en diferentes partes del mundo la frecuencia de las leucemias agudas se ha incrementado. De 1982 a 1991, en la ciudad de México se observó aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas, en

1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. Entre 1993 y 1994, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón entre 1996 y 1998. Datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000 muestran una tasa de incidencia de 63.7, una de las más altas reportadas en el mundo.

La leucemia linfoblástica aguda es la leucemia aguda más común en los niños entre 2 y 15 años y representa cerca de 85 % de los casos. La leucemia mieloblástica aguda constituye poco más de 14 % y la leucemia no diferenciada ocupa 0.8 %.¹² En enero de 2002 se describió que las leucemias agudas en los menores de un año tienen un comportamiento clínico y pronóstico muy distinto al de las estirpes histológicas de los niños mayores, puesto que presentan una alteración genética muy consistente que involucra el gene de la leucemia linfoide-mieloide, correspondiente a un tipo completamente distinto al linfoblástico y mieloblástico, por lo que se ha sugerido que las leucemias agudas en los menores de un año se clasifiquen como un nuevo tipo.³

Factores de riesgo de leucemia linfoblástica aguda

Hay varios factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica:

- Ambientales: como la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares.
- Ocupacionales: como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes.
- Quimioterapia y radioterapia previas.
- Fármacos como la fenitoína.
- Tabaquismo antes y durante el embarazo como causa de leucemia linfoblástica aguda en niños, al igual que consumo materno de alcohol en el embarazo.
- Dieta rica en nitratos.

- Agentes infecciosos, sobre todo virales, como causas de enfermedades neoplásicas.

En 5% se relaciona con aparición de síndromes genéticos, como el de Down, con mayor riesgo de manifestar leucemia linfoblástica aguda; inmunodeficiencia hereditaria o adquirida, como deficiencia de inmunoglobulina A; agammaglobulinemia, y síndrome de Wiskott-Aldrich, otra enfermedad con alto riesgo de padecer LLA. El factor hereditario es raro, sólo juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento. Incluso se observó que el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de probabilidades de que el otro la manifieste. En caso de que un gemelo la padezca en el primer año de vida, el otro la tendrá unos meses después. Resultados de estudios moleculares demostraron metástasis intrauterina de un gemelo a otro a través de la circulación placentaria.⁴

Cuadro Clínico de leucemia linfoblástica aguda

Toda leucemia se diagnostica con base en su aparición clínica y el resultado del aspirado de médula ósea, que se clasifica de acuerdo con los criterios establecidos. La aparición de leucemia linfoblástica aguda varía según sus manifestaciones clínicas, que reflejan el grado de insuficiencia de la médula ósea, de infiltración extramedular y de agudeza. Casi la mitad de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son astenia y adinamia debidas a anemia. Del 33 al 43% tiene sangrado por trombocitopenia y 25% refiere dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Los síntomas menos comunes son cefalea, vómito, alteraciones de las funciones mentales, oliguria y anuria. Los signos que se observan en la piel y las mucosas son petequias y equimosis. El hígado, bazo y los ganglios linfáticos son los sitios extramedulares más afectados, y el grado de organomegalia es más importante en

niños que en adultos: en 17% se encuentra hepatomegalia; en 44%, esplenomegalia, y en 15%, linfadenopatía.⁵

Otras manifestaciones clínicas que aparecen en pacientes con leucemia linfoblástica son:

- Masa mediastínica, observada en 7 a 10% de niños y 15% de adultos, que se localiza en el mediastino anterior como resultado de infiltración del timo. Esta masa puede llegar a comprimir los grandes vasos y la tráquea e incluso ocasionar síndrome de vena cava superior, o síndrome mediastínico superior, que se manifiesta con tos, disnea, ortopnea, disfagia, estridor, cianosis, edema facial, aumento de la tensión intracraneal y en ocasiones síncope.
- Engrosamiento escrotal que puede ser signo de leucemia testicular o hidrocele secundario a obstrucción linfática, ambas se diagnostican por ultrasonografía.
- Afecciones oculares, como infiltración leucémica de la órbita, retina, córnea, nervio óptico o conjuntiva
- Nódulos subcutáneos (leucemia cutis).
- Engrosamiento de las glándulas salivales (síndrome de Mickulicz).
- Parálisis de los pares craneales.
- Priapismo (debido a la leucoestasis del cuerpo cavernoso y las venas dorsales, o afección del nervio sacro).

La leucemia linfoblástica aguda casi siempre produce signos o síntomas y se detecta en el examen rutinario. La anemia, la neutropenia y la trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes recientemente diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, que muestran grave afección de la médula ósea por las células leucémicas. En los pacientes con anemia hay relación inversa entre la concentración de la hemoglobina y la edad de manifestación: la anemia grave es dato de buen pronóstico para la leucemia linfoblástica infantil. Dicha anemia se debe a invasión tumoral de la médula ósea y casi siempre la más grave es la de

leucemia linfoblástica aguda (LLA), en niños se informa hasta un gramo de hemoglobina, el grado más bajo de anemia. La aparición de la cuenta leucocitaria con leucocitosis ocurre en 10 a 16% de los casos, mientras que la neutropenia o leucopenia se encuentran en 20 a 40% con alto riesgo de infección. El 92% de las células circulantes son células blasticas leucémicas.⁶

En algunos casos hay eosinofilia reactiva que precede por meses al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. En esta enfermedad hay infiltración pulmonar, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva. A menudo la trombocitopenia desencadena sangrados graves. La hemorragia es secundaria a la trombocitopenia por invasión de la médula ósea o coagulopatía por consumo, sobre todo en la leucemia promielocítica. En 3 a 5% se encuentran coagulopatías, sobre todo en quienes manifiestan leucemia linfoblástica aguda de células T, que se relacionan con sangrados.⁷

Manifestaciones clínicas	Porcentaje en niños
Fiebre	57%
Fatiga	50%
Hemorragia	43%
Dolor óseo o articular	25%
Linfadenopatía > 3cm	15%
Hepatomegalia marcada bajo cicatriz umbilical	17%
Hepatomegalia	53%
Leucemia testicular	1 %
Masa mediastínica	8%
Esplenomegalia	57%
Afección SNC	3%

Tabla 2. Frecuencia de signos y síntomas en LLA en pediatría²

Diagnóstico de leucemia linfoblástica

Aunque el diagnóstico definitivo de leucemia se realizará siempre mediante el aspirado de médula ósea, las alteraciones en el hemograma pueden ponernos sobre la pista de una muy probable leucemia e incluso mostrar blastos en sangre periférica, aunque este último no es un hallazgo constante.

Anemia: un 80% de los casos de LLA y un 50% de las LMA se presentan con valores de hemoglobina < 10 g/dl, aunque se han descrito valores tan bajos como 2,5-3 g/dl en algunos casos. La anemia es normocítica, normocromica e hiporregenerativa, pues asocia una cifra de reticulocitos baja. En el frotis de sangre periférica el hematólogo puede informarnos de la presencia de dacriocitos y de formas eritrocitarias nucleadas, ambas traduciendo invasión medular.

Trombocitopenia: en una 80% de las LLA y LMA el recuento de plaquetas en el hemograma es $< 100.000/\mu\text{l}$. Sin embargo, habitualmente no existe riesgo de hemorragia hasta que las plaquetas descienden por debajo de $20.000/\mu\text{l}$. El volumen plaquetario suele ser normal.

Leucocitosis: aproximadamente el 50% de los niños con LLA tienen más de 10.000 leucocitos/ μl al diagnóstico, y un 10% tendrán más de $50.000/\mu\text{l}$. En la LMA estas cifras son aún mayores, puesto que una cuarta parte de los pacientes, sobre todo en las formas mielomonocítica y monocítica, muestran más de 100.000 leucocitos/ μl . Aun así, como se ha comentado, la cifra de los neutrófilos totales suele estar disminuida y su función alterada.

La hipereosinofilia es un hallazgo relativamente común en la fórmula leucocitaria descrito tanto en LLA como en la LMA. Puede preceder al diagnóstico de la leucemia o aparecer simultáneamente al cuadro clínico evidente y suele desaparecer cuando el paciente entra en remisión.⁸

La deshidrogenasa láctica (DHL) y el ácido úrico, importantes para la valoración del paciente con leucemia. Las concentraciones séricas de DHL son elevadas en la mayoría de los pacientes, se relacionan con el grado de infiltración leucémica y son marcador determinante para el pronóstico de la enfermedad. El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico es común cuando hay gran carga leucémica, pues refleja aumento del catabolismo de las purinas. La hipercaliemia es rara, pero cuando aparece se debe a una proteína similar a la hormona paratiroidea que proviene de la infiltración leucémica del hueso.

Entre los estudios de gabinete son importantes:

- La radiografía de tórax, necesaria para detectar crecimiento del timo, de ganglios y masas mediastínicas, derrame pleural. La mitad de los pacientes puede manifestar anomalías óseas, como osteólisis y osteopenia.
- La ultrasonografía, útil para valorar la manifestación de hepatoesplenomegalia, que no se detecta en clínica, o edema testicular.
- La tomografía, principalmente para localizar ganglios retroperitoneales.

La punción lumbar es una prueba importante que debe practicarse a todo paciente con leucemia linfoblástica, en especial la que se origina en estirpe B. El procedimiento se lleva a cabo para estudiar el líquido cefalorraquídeo en búsqueda de células blasticas, que se identifican en más de la tercera parte de los pacientes con síntomas neurológicos. De forma habitual la leucemia del sistema nervioso central se define por la aparición de al menos cinco leucocitos por microlitro de líquido cefalorraquídeo con células blásticas, mediante prueba centrifugada, o parálisis de pares craneales. Aunque hay estudios que informan que si se encuentra cualquier célula blástica en líquido cefalorraquídeo se indica tratamiento intratecal.

El procedimiento diagnóstico por excelencia en todo paciente en quien se sospecha leucemia es el aspirado de médula ósea, pues sirve para el estudio morfológico de las células de la médula. Por su morfología, las leucemias

linfocíticas agudas se clasifican según la FAB (que debe su nombre a que fue practicada por el consejo Franco-Americano-Británico en 1976), y hay tres subtipos:

1. LLA típica o LLA-L1: en 75% de los casos con células B y anomalías citogenéticas t (9:22), t (4:11) y t (1:19).
2. LLA atípica o LLA-L2: en 20%, y puede estar representada por células T y anomalías citogenéticas 14q11 o 7q34.
3. LLA parecida al linfoma de Burkitt o LLA-L3: con células B en 95% y células similares al linfoma de Burkitt que tiene t (8:14), t (8:22), t (2:8). Además clasifica a las de estirpe mielóide desde M0 hasta M7.

Si se utiliza la morfología como medio único para clasificar las leucemias agudas puede haber margen de error diagnóstico, y por tanto de tratamiento, de casi 20% de los casos, puede no diferenciarse por ejemplo entre L1 y M0, L2 y M0, L1 y M1, por lo que el uso de las clasificaciones inmunológica, citogenética y de biología molecular, y en ocasiones de microscopía electrónica, permite establecer un diagnóstico más certero y el tratamiento adecuado. Las leucemias linfoblásticas tienen dos variantes determinadas por la línea celular que predomina: la primera es la más frecuente y en 76% se debe a las células linfocíticas tipo B; la segunda se encuentra en 20%² de todas las LLA y se debe a las células tipo T.

Como la leucemia linfoblástica aguda carece de hallazgos morfológicos y citoquímicos específicos, para la evaluación diagnóstica es esencial llevar a cabo el inmunofenotipo. Mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos en la membrana celular o en su citoplasma, y algunos son específicos para diferentes poblaciones celulares. Los anticuerpos que distinguen los conjuntos de diferenciación, mejor conocidos como CD (*clusters of differentiation*), reconocen al mismo antígeno celular. La mayor parte de los antígenos leucocitarios carece de especificidad, por tanto se requiere panel de anticuerpos

para establecer el diagnóstico y distinguir entre las diferentes subclases inmunológicas de las células leucémicas.

El panel que se recomienda, y que se utiliza en el Hospital Infantil de Investigaciones St. Jude, incluye marcador sensible para CD19: linaje de células B; CD7: linaje de células T; CD13 y CD33: células mieloides, y marcador citoplasmático específico para CD79: linaje de células B; CD3: células T, y mieloperoxidasa para células mieloides. Mediante este método se puede confirmar el diagnóstico en 99% de los casos. Alrededor de 80% de las leucemias linfoblásticas procede de las células B, así como 90% de los linfomas no Hodgkin. La mayor parte de las LLA son pre-B que expresan CD19 y CD10, y 50% expresa CD20.

Las LLA-L3 con IgG (+) de superficie son morfológica y fenotípicamente iguales a las células del linfoma de Burkitt. Entre 20 y 30% de las LLA de adultos expresan antígenos mieloides CD13 y CD33, que se relacionan con peor pronóstico. La frecuencia de las LLA con células B es muy alta y la de células T es menor. La línea celular determinada por las células T expresará antígenos CD7 y CD2 que la definirán. La LLA de células T se considera muy agresiva y suele expresar CD2, CD5 y CD7, y cuando aparecen CD4- y CD8- tienen mal pronóstico.

Por último, se utiliza la clasificación basada en la citogenética, pues en la mayor parte de las leucemias se encuentra alteración cromosómica. Esto porque la LLA proviene de una célula madre linfopoyética que ha sufrido daño genético, y que origina transformación maligna y proliferación no controlada de la misma. Se estima que 60% de pacientes adultos y 70% de niños pueden ser clasificados en subgrupos terapéuticos según el cromosoma dañado. La aparición de hiperdiploidias (>50% cromosomas) e hipodiploidías (<45 cromosomas) tiene relevancia clínica. Las primeras ocurren en 25% de los casos de niños y 6 a 7% de los de adultos, esto puede llevar a un pronóstico favorable. Lo anterior se refleja

en el aumento de la acumulación celular de metotrexato, que aumenta la sensibilidad de los metabolitos y favorece la apoptosis de estas células.

Las translocación son los cambios de cariotipo de la LLA más significativos clínica y biológicamente. Muchas de las translocaciones identificadas en los casos de LLA de células B y T se originan por errores en los mecanismos de recombinación normal que dan lugar a los genes del receptor de los antígenos. Una alteración frecuente en las LLA es el cromosoma Filadelfia con t (9q+:22q-) (q34.1;q11.2) que produce también el gen quimérico llamado BCR/ABL (*breakpoint cluster region/Abelson*), que codifica la síntesis de las proteínas p190, característica de leucemia linfoblástica, y p210, de leucemia mieloide crónica, ambas con función de tirosinasa. El cromosoma Filadelfia aparece en 2% de los casos adultos y la manifestación de esta alteración se vincula con mal pronóstico. El gen MLL (*mixed lineage leukemia*) (11q23) se localiza en el cromosoma 11 y se encuentra alterado en la leucemia linfoblástica y mieloide agudas, predomina en el segundo tipo, secundario al empleo de fármacos inhibidores de la topoisomerasa II, y en algunas LLA de estirpe B. Se asocia con mal pronóstico

Tratamiento de leucemia linfoblástica

El manejo inicial óptimo de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda requiere la minuciosa atención de puntos importantes en el cuidado de soporte, incluidos el tratamiento inmediato o la prevención de complicaciones metabólicas o infecciosas, así como administración de derivados de productos sanguíneos. Otro punto importante para el cuidado de estos pacientes es el uso de catéteres, disminución de la náusea y el vómito, control del dolor y soporte psicológico para el paciente y su familia. A menudo hay complicaciones metabólicas como hiperuricemia e hiperfosfatemia con hipocalcemia secundaria que se encuentran al momento del diagnóstico e incluso antes de iniciarse la quimioterapia, sobre todo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B o T. Estos pacientes deben hidratarse y manejarse con administración de bicarbonato para alcalinizar la

orina. Debe administrarse Alopurinol para controlar la hiperuricemia, así como hidróxido de aluminio, carbonato o acetato de calcio como quelantes, para el tratamiento de la hiperfosfatemia. El alopurinol, mediante la inhibición de la síntesis *de novo* de las purinas en células blásticas leucémicas, puede reducir la cuenta celular periférica de blastos antes que se inicie la quimioterapia. Este medicamento puede disminuir el catabolismo de la 6-mercaptopurina por depleción intracelular del fosforibosil pirofosfato e inhibición de la xantina oxidasa. Por esta razón, en caso de que el alopurinol y la 6-mercaptopurina se administren juntos, la dosis de esta última por lo regular debe disminuirse. Puede utilizarse urato oxidasa recombinante que convierte el ácido úrico en alantoína, metabolito que se excreta 5 a 10 veces más que el ácido úrico, porque es más soluble y disminuye la concentración sérica del mismo más rápidamente que el alopurinol. Sin embargo, puede ocasionar reacciones agudas de hipersensibilidad, y en pacientes con deficiencia de glucosa-6-deshidrogenasa pueden causar metahemoglobinemia o anemia hemolítica.

En ocasiones la leucocitosis que puede llegar a manifestar (>200,000 células/dL) se ha intentado reducir con leucoféresis. En teoría este procedimiento debe reducir las complicaciones metabólicas vinculadas con leucoestasis; sin embargo, los beneficios aún no son importantes. Se ha administrado tratamiento de pre inducción con dosis baja de glucocorticoides, vincristina y ciclofosfamida en casos de LLA-B, lo que redujo la cuenta leucocitaria. Otro punto importante a tratar en la leucemia es la aparición de infecciones muy frecuentes con fiebre, sobre todo cuando hay neutropenia, por lo que deben manejarse con antibióticos de amplio espectro hasta eliminar el foco infeccioso.

El tratamiento que induce la remisión aumenta la susceptibilidad de infección, por mantener la mielosupresión. Más de 50% de los pacientes en esta fase del tratamiento manifiesta procesos infecciosos, por lo que deberá tenerse especial precaución durante dicho periodo para prevenirlos y disminuir su riesgo mediante aislamiento inverso, filtración del aire, eliminación del contacto con personas

infectadas o alimentos potencialmente infecciosos (queso, vegetales o frutas no desinfectadas ni cocidas) y el uso de antisépticos orales. El uso del factor estimulante de colonias ayuda al paciente a recuperarse de la neutropenia, así como a reducir las complicaciones de la quimioterapia; sin embargo, no modifica la supervivencia de los pacientes.

En algunos centros administran tratamiento profiláctico de *Pneumocystis carinii* con trimetoprim/ sulfametoxazol tres veces por semana. El soporte hematológico debe ser intensivo, ya que la aparición de hemorragias es frecuente y la mayor parte aparece en la piel y las mucosas, aunque también pueden manifestarse en el sistema nervioso central, pulmones y tracto gastrointestinal, y poner en riesgo la vida. También puede haber coagulopatía intravascular diseminada o insuficiencia hepática. En caso de hemorragia deberán transfundirse plaquetas cuando las concentraciones plaquetarias en sangre sean menores de 20,000/dL. Éstas pueden obtenerse mediante el procedimiento habitual del banco de sangre en forma de concentrados plaquetarios o bien con plasma rico en plaquetas obtenido mediante aféresis. La transfusión de paquetes globulares deberá iniciarse si hay anemia.

La leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad heterogénea con varios subtipos, por lo que no siempre es apropiado un solo tratamiento. Incluso aún se discute la definición de los grupos de riesgo y el pronóstico. Se clasifican en bajo o habitual (sin anomalías citogenéticas adversas, edad menor de 30 años, leucocitos menores a 30,000/dL y remisión menor de cuatro a seis semanas), intermedio (entre uno y otro grupos) y alto riesgo (anomalías citogenéticas adversas, edad mayor de 60 años, precursores B y leucocitos mayores a 30,000/dL, e inducción de la remisión de más de seis semanas).

Tratamiento con quimioterapia en leucemia linfoblástica aguda

El tratamiento específico, consiste en cuatro fases:

1. Inducción de la remisión.
2. Consolidación o intensificación.
3. Tratamiento intratecal o meníngeo preventivo.
4. Mantenimiento o tratamiento prolongado.

Para el manejo quimioterapéutico de la leucemia linfoblástica aguda de células B se emplean diversos tipos de esquemas de quimioterapia, como las combinaciones con base en el consorcio BFM (Berlín- Frankfurt-Münster)¹ con ciclofosfamida, altas dosis de metotrexato, etoposido y citarabina, protocolos de St Jude, etc. El tratamiento eficaz para el sistema nervioso central es un componente importante para el de la LLA-B, que consiste en administración de altas dosis de metotrexato y citarabina y esteroide por vía sistémica e intratecal.

La radioterapia casi está en desuso pues su aplicación es controversial, y el grupo francés ya la excluyó. Con el tratamiento puede haber recuperación en 50% de los casos. En caso de no administrarse el tratamiento intratecal puede haber leucemia meníngea, por lo que más del 50% de los enfermos recaerá en el sistema nervioso central. El tratamiento de las leucemias que afectan a las precursoras de las células B y T consiste en 3 fases:

A. Inducción de la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparginasa, sobre todo en niños, o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona para adultos, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo. Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de

remisión actual es de 70 a 90%. El esquema de inducción con índice de remisión más alto es el mencionado por Kantarjian, que incluye vincristina, dexametasona, daunorrubicina y ciclofosfamida con remisión del 91%. Se ha encontrado que si a este tratamiento de inducción se añade ciclofosfamida (y citarabina a dosis altas en el tratamiento postremisión) el grupo de pacientes con leucemia de células T puede beneficiarse. Los programas de inducción cada vez son más agresivos, lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la supervivencia de los pacientes. Si los glucocorticoides no se prescriben sino hasta el segundo mes de la inducción, disminuye la supervivencia libre de enfermedad; la resistencia a los glucocorticoides se vincula con resistencia a otros antineoplásicos. La administración de dexametasona durante la inducción y el mantenimiento tiene mejores resultados de supervivencia que quienes reciben prednisona. Si en esta fase se administran dexametasona o metilprednisolona en cursos cortos de cuatro días, se logra inducir la indiferenciación de blastos mieloides y la aparición de progenitores hematopoyéticos CD34, con acortamiento de la leucopenia inducida por la quimioterapia. El tratamiento intratecal se aplica dependiendo del protocolo de 3 a 4 dosis, el tratamiento convencional es con metotrexate, esteroide y dependiendo del protocolo se agrega citarabina, en pacientes con infiltración en sistema nervioso central se aplicarán dosis adicionales hasta que el LCR sea negativo.

B. Tratamiento de consolidación o postremisión. Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, que debe iniciarse pronto, después de la fase previa. En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparginasa y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparginasa, doxorubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida. El tratamiento intratecal se va aplicando de acuerdo al esquema empleado, con los mismos medicamentos.

C. Tratamiento de mantenimiento. Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Por razones aún no entendidas debe darse tratamiento a largo plazo; quizá por la necesidad de eliminar las células leucémicas o la enfermedad mínima residuales, o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular. Con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años. La recaída de la médula ósea, con o sin afección extramedular, se interpreta como mal pronóstico para los pacientes. Otros factores que indican mal pronóstico son recaída al tratamiento, remisión inicial parcial, inmunofenotipo de células T, cromosoma Filadelfia en la citogenética, aparición de células blásticas circulantes y recaída con leucocitosis, además de edad mayor a 60 años, leucocitos iniciales mayores de 30,000/dL, citogenética con t (9:22), t (4:11), trisomía 8 e inducción de la remisión de más de cuatro a seis semanas. El tratamiento intratecal se va aplicando de acuerdo al esquema empleado, con los mismos medicamentos.

El paciente con recaída puede optar por tratamiento de trasplante alogénico de célula madre hematopoyética, pues el trasplante autólogo no ofrece ventaja alguna sobre la quimioterapia como tratamiento pos inducción. Los enfermos con riesgo alto, sobre todo quienes tienen cromosoma Filadelfia positivo en la primera remisión, se consideran sujetos susceptibles inmediatos a trasplante alogénico. Parece la única forma de tratamiento que permite supervivencia significativa libre de enfermedad. El trasplante de médula ósea puede llevar a cinco años de supervivencia libre de enfermedad hasta en 50% de los casos, con recaída del 40 a 60% que varía según los diferentes estudios sobre el tema.

Generalidades de L-asparaginasa

La L-asparaginasa (L-ASP) es una enzima que hidroliza la asparagina en amonio y ácido aspártico y la glutamina en ácido glutámico y amonio. Las dosis varían según el protocolo utilizado entre 5,000 UI/m² a 25,000 UI/m².⁹El motivo por el cual es tan importante esta acción de L-ASP se debe a que la mayoría de las células blasticas de la LLA, no posee la enzima para sintetizar la asparagina, dependiendo casi exclusivamente de la que se encuentra en la sangre, así vemos que los blastos que presentan la translocación TEL-AML1 o blastos con hiperdiploidias son muy susceptibles a esta depleción, pero las LLA- de células T y los que poseen la translocación BCR-ABL son menos sensibles a los efectos de esta enzima.¹⁰

La asparagina es un aminoácido importante para formar proteínas, motivo por el cual cuando disminuye este aminoácido los blastos entran en apoptosis¹, aunque esta disminución de asparagina para activar la apoptosis es aceptado, hay factores que tiene importancia en la respuesta y pueden incluso modificarla, así vemos que la producción de asparagina por la células mesenquimales de la medula ósea producen un efecto protector para los blastos.¹¹

Hay blastos de LLA que contienen la enzima para sintetizar asparagina, es una razón para la resistencia a este medicamento. La depleción de asparagina también influyen a nivel del sistema nervioso central (SNC), considerándose un medicamento profiláctico para la recaída del SNC a pesar que no traspasa la barrera hematoencefalica, pero esta depleción sistémica también afectara a los blastos en el SNC.¹²

Actualmente hay disponible tres formas de esta enzima, la producida por *Escherichia coli*, la producida por *Erwinia chrysanthemi* y una forma sintética, la L-

asparaginasa pegilada de *E. coli* que contiene cadenas de polietilen glicol (PEG-ASP). En el caso de la PEG-ASP la ventaja mas grande, es que la vida media es mayor, por tanto produce una mayor reducción de asparagina y las reacciones a esta enzima son menores por tener cadenas de carbohidratos que imitan a las proteínas sintetizadas en el cuerpo. Se puede monitorizar la actividad de la L-ASP, la misma que debe ser mayor a 100 U/L para obtener una hidrólisis completa en el plasma. La L-ASP se recomienda que se administre por vía intramuscular con lidocaína, debido a que la administración por vía endovenosa produce mayor efectos de hipersensibilidad y tóxicas en los pacientes.¹³

Efectos Adversos del uso de L-asparaginasa

Reacciones de hipersensibilidad se considera como un evento tóxico de mayor frecuencia, debido a que producirá reacciones inmunitarias, induciendo la formación de anticuerpos que irán a inactivar la enzima administrada, que por lo general se acompaña de reacciones alérgicas cuando el número de anticuerpos ya es elevado. Esta reacción inmunitaria con formación de anticuerpos producirá una inactivación de la enzima que incluso puede ser de forma silenciosa. Este evento se incrementa cuando el número de administraciones es mayor. Las reacciones van desde leves alergias como eritema en el sitio de inyección, urticaria, broncoespasmo hasta reacciones anafilácticas en un 20 a 40%.¹⁴ Los anticuerpos se reportan en un 30 a 70% de los pacientes pediátricos que reciben L-ASP de *E. coli*, siendo menores estas reacciones con la PEG-ASP y mucho menor con la L-ASP proveniente de *Erwinia*. El mayor problema con esta reacción es que hay una mayor inactivación de la enzima, pero las reacciones adversas aumentaran conforme continúe la administración de L-ASP. La única manera de continuar con este esquema de terapia es el cambio de L-ASP producida de *E. coli* a la producida por *Erwinia* o a la PEG-ASP.¹⁵

Inhibición de síntesis de proteínas: esta acción es la más extendida de L-ASP y con mayor repercusión desde el punto de vista del paciente y las terapias. Se

pueden observar alteraciones en la coagulación (trombosis, hemorragias), hipoalbuminemia, elevación de enzimas hepáticas, pancreatitis e hiperglicemia. Estos eventos se incrementan en porcentaje cuando se asocia con otros medicamentos, como los corticoides, vincristina, daunorrubicina, o asociados a otros factores como el sexo, edad, índice de masa corporal etc.¹⁶ Las trombosis por L-ASP puede ser a nivel de las venas periféricas o centrales, son eventos severos, pero poco frecuentes, presentándose típicamente con una media de 3 semanas del inicio de la fase de inducción.¹⁷ Aunque las alteraciones en la coagulación producidas por L-ASP más glucocorticoides son desde predisposición a sangrados o trombosis, se vio que hay una predisposición a los estados de hipercoagulabilidad. A pesar de las alteraciones que produce L-ASP como la disminución de los niveles de antitrombina III, plasminogeno, proteína C, proteína S, disminución de la actividad fibrinolítica, alterando el tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de sangrado; no hay un factor claro para este evento. Se reporta trombosis en 1 a 2 % de paciente con LLA. Actualmente se asocia los eventos trombóticos al uso de prednisona, a la presencia de catéter venoso central y en menor medida trombofilias y se producen generalmente en el SNC o extremidades superiores. El evento más frecuente es la trombosis venosa de seno sagital, que clínicamente va desde cefaleas, vómitos, alteraciones del estado mental, déficit motor a convulsiones. Actualmente la tomografía y la resonancia magnética, son los métodos para el diagnóstico, con o sin contraste o con venografía.¹⁸

La hiperglicemia por L-ASP se presenta en un 10 a 15 % de los pacientes con LLA y se la define como la elevación de glucosa >200 mg/dl en una determinación o más, o >140 mg/dl en dos ocasiones. La hiperglicemia es por reducción de producción de insulina por las células pancreáticas y disminución de funcionalidad de los receptores de insulina.¹⁹ La hiperglicemia es un evento que tiene influencia en las etapas de neutropenia y se verá más con la asociación de glucocorticoides por el efecto sinérgico que tienen. La elevación de glicemia predispondrá a las infecciones, aumentando los porcentajes de mortalidad y al aumentar las

suspensiones en las terapias aumentara el riesgo de recaídas. Se observara hiperglicemias en la fase de inducción por la administración de corticoides y L-ASP.²⁰

El grupo de riesgo para estas elevaciones se vio que son niños mayores de 10 años, pacientes obesos (>20% del peso ideal), pacientes hispanos, mujeres y pacientes con antecedentes personales o familiares de diabetes. Esta complicación remite al detener la L-ASP y los corticoides. Aun así debe vigilarse debido a que puede producir cetoacidosis o coma hiperosmotico no cetosico. Se debe vigilar esto, con la monitorización de glucosa en sangre y orina. La modificación de la dieta y el aumento de la actividad ayudaran a la reducción de la glicemia. El uso de insulina en este evento será en caso de síntomas de diabetes, o la falta de respuesta a la restricción de líquidos y glucosa.

La hipoalbuminemia es un efecto frecuente de la L-ASP pero tiene una influencia indirecta en la toxicidad vista por los glucocorticoides, al disminuir esta proteína y producir mayor niveles de la dexametasona (unión a proteínas en un 80%) y aumentando también la metabolización de este medicamento, produciendo de esta manera mayor toxicidad y menos efectos anti-leucémicos. Este efecto se observa con mayor intensidad en los pacientes que son de alto riesgo al recibir dosis más altas de L-ASP. Un efecto interesante observado es que los valores normales de albumina en los pacientes con LLA presentan inactivación por anticuerpos.²¹

Otras reacciones por L-ASP son: la hidrolisis producida por L-ASP que aumenta los niveles a amonio mayor a 80 ug/dl en el primer día y 3 días después de la administración en todos los pacientes, que puede sobrepasar el ciclo de la urea y puede producir anorexia, irritabilidad, letárgia, vómitos, incluso cambios menores en el electroencefalograma, convulsiones, por la elevación que puede llegar a ser siete veces más que el valor normal. Aun así puede observarse elevación del amonio sin aumento ninguna clínica.²²

La hipertrigliceridemia (>200 mg/dl) e hipercolesterolemia secundaria a L-ASP por lo general son elevaciones transitorias y se relaciona a la administración de dexametasona más L-ASP, la cual puede remitir rápidamente omitiendo este corticoide. El mecanismo aun no es bien entendido, pero parece deberse a la elevación de síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y disminución de actividad de la lipoproteína lipasa. Aunque esta elevación puede pasar desapercibida por ser mayormente asintomática se presenta en un 33-67 %. Es adecuado vigilar estos valores porque niveles > a 1,000 mg/dl predisponen a la pancreatitis inducida por triglicéridos, pero aun así. Este valor que se reporta en 19 % hay pocos reportes de pancreatitis¹¹, pero se asocia a síntomas neurológicos por aumento de la viscosidad. Otras terapias como la disminución de grasas en la dieta, fibratos, aumentando líquidos endovenosos y plasmaferesis también reducen los niveles de triglicéridos.²³

Cuadro clínico de pancreatitis

El cuadro clínico de la pancreatitis se encuentra: dolor abdominal (95-100%) de instauración súbita, que se intensifica rápidamente hasta alcanzar su pico de unos minutos a una hora, continuo, y se localiza en epigastrio, donde queda fijo o se irradia a uno o ambos hipocondrios, espalda, zona periumbilical y en cinturón. A la exploración abdominal, el dolor a la palpación en epigastrio siempre aparece y con frecuencia se percibe sensación de ocupación o empastamiento a ese nivel o incluso una masa epigástrica en algunos casos, a veces con defensa pero sin claros signos de reacción peritoneal. Los ruidos intestinales son escasos o están ausentes. La ictericia (25-30%) ó rubicundez facial, relacionada esta última con la liberación de histamina y otras sustancias vaso activas. En los casos graves, el compromiso hemodinámico es evidente, con hipotensión, taquicardia o incluso shock establecido. Vómitos y náuseas están presentes 70-90% de los casos y suele haber detención del tránsito intestinal desde el comienzo del cuadro. La distensión abdominal (60-70%), febrícula (70-85%), hematemesis (5%),

hipotensión (20-40%), cuadros confusionales (20-35%). El dolor suele no aparecer generalmente en los más graves, y el cuadro clínico se ve dominado por los vómitos, síntomas de manifestaciones sistémicas, shock o por la descompensación cetoacidótica, sin causa aparente, en un diabético.

En los casos graves también están presentes la Disnea (<10%) taquipnea, los signos de insuficiencia cardiaca, la confusión mental o la tetania, todo lo cual expresa el compromiso multisistémico. Las equimosis abdominales de localización periumbilical (signo de Cullen) (<5%) o en los flancos (signo de Gray-Turner) (<5%) son muy características, de la pancreatitis aguda así como manifestaciones tardías de la enfermedad, generalmente en extremidades inferiores, con aspecto similar al eritema nudoso o a la paniculitis supurada. (Necrosis grasa subcutánea (<1%).

La pancreatitis debida a L-ASP, se la considera cuando hay una elevación mayor a tres veces el valor de lipasa, amilasa, e imágenes a la radiografía de abdomen, tomografía o ultrasonido, asociado a signos y síntomas. Se reporta entre 1 a 18% de paciente con LLA, con mayor incidencia en pacientes mayores a 10 años y con una media de presentación de 12 días después de la administración para la aparición de este cuadro con la utilización de *E. coli*. Este evento está en relación con la administración de prednisona, dexametasona y daunomicina.²⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital General de México en el servicio de Hematología pediátrica, el principal motivo de ingreso hospitalario corresponde a pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, dentro del tratamiento quimioterapéutico, uno de los fármacos utilizados es la L-asparaginasa, medicamento que ha sido asociado a la presencia de pancreatitis aguda. Por lo anterior queremos observar, ¿Cuál es la incidencia de Pancreatitis aguda en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-Asparaginasa entre el periodo enero del 2009 a diciembre del 2015

en el servicio de Hemato-Oncología de la unidad de pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”?

JUSTIFICACIÓN

Dado que la leucemia linfoblástica aguda en el niño es el padecimiento oncológico más frecuente lo que se corrobora en el servicio de Hemato-Oncología de la unidad de pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y, uno de los medicamentos empleados principalmente durante la inducción a la remisión y dependiendo del esquema de tratamiento, durante la consolidación o mantenimiento es la L-asparaginasa, medicamento que se ha relacionado como agente etiológico de pancreatitis aguda; se considera de trascendencia conocer cuál es la incidencia registrada de pancreatitis aguda asociada al uso de la L-asparaginasa en pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir la frecuencia de pancreatitis en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-Asparaginasa en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido de Enero del 2009 a Diciembre del 2015

Objetivos primarios

Conocer la incidencia de pancreatitis aguda asociada al uso de L-Asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido de Enero del 2009 a Diciembre del 2015

Objetivos secundarios

Conocer la cantidad de dosis de L-asparaginasa recibida en pacientes que presentaron pancreatitis asociada al uso de L-Asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido de Enero del 2009 a Diciembre del 2015

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, se revisan los expedientes clínicos de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, diagnosticados en el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2015 en el servicio de Hemato-Oncología de la unidad de pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Se identifica los pacientes que presentaron pancreatitis asociada al uso de L-asparaginasa, se contabilizan el número de dosis que recibió el paciente antes de iniciar con el cuadro clínico de pancreatitis.

UNIVERSO DE TRABAJO

El universo de trabajo de dicho estudio está constituido por todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda con tratamiento a base de L-asparaginasa en el servicio de Hemato-Oncología de la unidad de pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo de Enero del 2009 a Diciembre del 2015

POBLACIÓN ESTUDIADA

Pacientes en edad pediátrica (0 a 17 años con 11 meses), con el diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda tratada con L-Asparaginasa, que hayan sido diagnosticados en el periodo Enero del 2009 a Diciembre del 2015 en el servicio

de Hemato-Oncología de la unidad de pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica diagnosticados de enero del 2009 a diciembre del 2015 en el servicio de Hemato-Oncología de la unidad de pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expedientes extraviados en archivo.

RECURSOS

Expedientes clínicos

Uso de software IBM SPSS STATICS

VARIABLES

Sexo, edad al diagnóstico de leucemia, presencia o no de pancreatitis, número de dosis de L-asparaginasa aplicadas.

ANALISIS ESTADISTICO

Por medio del programa IBM SPSS statics se realizó medidas de tendencia central, así como porcentaje de distribución de datos, tablas de contingencia. Se muestran los resultados en tablas y gráficas.

RESULTADOS

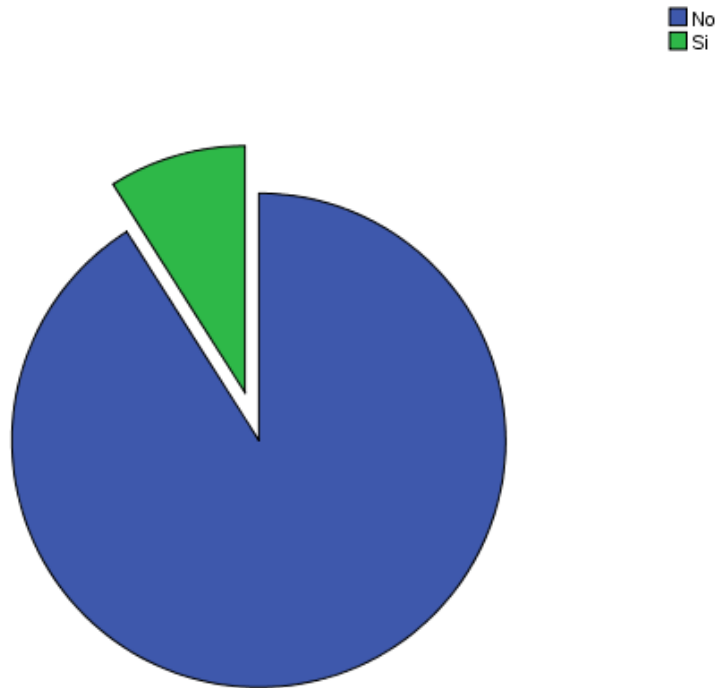
La frecuencia obtenida de pancreatitis en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa es del 9% de los pacientes, del total de nuestra muestra estudiada (n=89) observamos que 8 de los pacientes presentaron pancreatitis como efecto adverso a la L-asparaginasa. Esto lo podemos observar en la Tabla 3 y Gráfica 1.

Así mismo se evaluó la relación de la presencia de pancreatitis con el sexo de los pacientes encontrándose más frecuente en el sexo masculino siendo 5 pacientes lo que representa el 62.5% de los pacientes que presentaron pancreatitis y 3 pacientes femeninos siendo el 37.5% del total de los pacientes que presentó pancreatitis, esto lo podemos observar en la Tabla 4

Pancreatitis				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	81	91.0	91.0	91.0
Si	8	9.0	9.0	100.0
Total	89	100.0	100.0	

Tabla 3. Frecuencia de pancreatitis

Pancreatitis



Grafica 1 frecuencia de pancreatitis

Así mismo se evaluó la relación de la presencia de pancreatitis con el sexo de los pacientes encontrándose más frecuente en el sexo masculino siendo 5 pacientes lo que representa el 62.5% de los pacientes que presentaron pancreatitis y 3 pacientes femeninos siendo el 37.5% del total de los pacientes que presentó pancreatitis, esto lo podemos observar en la Tabla 4

Relación Pancreatitis-Sexo				
		Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Pancreatitis	No	22	59	81
	Si	3	5	8
Total		25	64	89

Tabla 4. Relación de pancreatitis con sexo

La relación de la presencia de pancreatitis aguda con el número de de L-asparaginasa al que fue expuesto nuestro paciente encontramos que el 75% fue secundario a la 3era dosis del fármaco y el 25% secundario a la exposición de la 2da dosis del fármaco esto lo podemos observar en la tabla 5.

		Pancreatitis	Total
		Presente	
Dosis de L-asparaginasa	2	2	2
	3	6	6
Total		8	8

Tabla 5. Relación de incidencia de pancreatitis acorde a las dosis establecidas

De nuestra variable de edad observamos una media de 9.75 años con una desviación estándar de 5.6, al igual que en nuestra variable de dosis se obtiene una media de 2.75 con una desviación estándar de .463. Tabla 6 y 7

Variable edad					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Años	89	1	17	9.75	5.651

Tabla 6. Media de variable de edad

Variable de dosis					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Dosis	8	2	3	2.75	.463

Tabla 7. Media de variable de dosis

DISCUSIÓN

La incidencia de pancreatitis aguda secundaria al uso de L-asparaginasa en nuestro hospital encontramos que es del 8%, lo cual concuerda con lo que está escrito en la literatura mundial del 1 al 18%. Así mismo encontramos que la aparición de esta patología a diferencia de lo descrito en la literatura, en nuestro hospital es de inicio más rápido aproximadamente a los 8 días del inicio del tratamiento con L-asparaginasa (Entre la 2da y 3era dosis), ya que en la literatura observamos que el inicio de pancreatitis se da hasta el día 12 posterior al inicio del tratamiento.

La media de la edad de aparición de pancreatitis es 9.75 años, dentro de nuestra muestra vemos también que existe un mayor porcentaje de incidencia de pancreatitis en hombres (75%) que en mujeres (25%).

Por lo anterior encontramos que la incidencia en nuestro servicio es similar a la que existe en la literatura, sin embargo la aparición de la pancreatitis es de una manera más temprana. Por lo cual es de suma importancia al conocer la gravedad de la pancreatitis aguda, debemos vigilar de manera más insidiosa tanto en el periodo pre tratamiento, durante el tratamiento y posterior al tratamiento datos sugerentes de pancreatitis aguda, esto con la finalidad de otorgarle a nuestros pacientes con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con L-asparaginasa, un mejor control y evitar de manera importante las complicaciones que podemos encontrar en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Dahl GV, Weinstein HJ. Acute myeloid leukemia in children. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier; 2005:1121-1133.
- ² Juárez-Ocaña S, Mejía-Aranguré JM, Rendón Macías E, Kauffman-Nieves A, Yamamoto-Kimura LT, Fajardo-Gutiérrez A. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. *Gac Med Mex* 2003; 139:325-336.
- ³ Mejía Aranguré J, Ortega Álvarez M, Fajardo Gutiérrez A; Epidemiología de las leucemias agudas en niños. *Rev Med IMSS* 2005; 43 (4): 323-333
- ⁴ Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, et al. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; pp: 1141-61.
- ⁵ Diller L. Adult] primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl JMed*. 2011; 365:1417-1424.
- ⁶ Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG. Chapter 19: Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- ⁷ Ortega Sánchez M, Osnaya Ortega M, Rosas Barrientos J. Leucemia linfoblástica aguda, *Med. Int. Mex.* 2007; 23: 26-33
- ⁸ Garcia Bernal M, Badell Serra I, *Leucemia en la infancia: signos de alerta. An Pediatr Contin.* 2012;10(1):1-7
- ⁹ Schrey D, Speitel K, Lanvers-Kaminsky C, Gerss J, Morucke A, Boos J. Five Year Center Study of asparaginase therapy within the ALL-BFM 2000 trial. *Pediatric Blood Cancer* 2011; 57:378-84.
- ¹⁰ Van den Berg H. Asparaginase revisited. *Leukemia & lymphoma* 2011; 52:168-78.
- ¹¹ Tong WH, Pieter R, Hop WCJ, Lanvers-Kaminsky C, Boos J, van der Sluis M. No evidence of increased asparagine levels in the bone marrow of patients with acute lymphoblastic leukemia during asparaginase therapy. *Pediatric Blood Cancer* 2013; 60:258-61.
- ¹² Woo MH, Hak LJ, Storm MC, Gajjar AJ, Sandlund JT, Harrison PL, et al. Cerebrospinal fluid asparagine concentrations after *Escherichia coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17:1568-73.
- ¹³ Wang B, Relling MV, Storm MC, Woo MH, Ribeiro R, Pui CH, Hak LJ. Evaluation of immunologic cross reaction of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia* 2003; 17:1583-8.
- ¹⁴ Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatric Blood Cancer* 2009; 53:162-7.
- ¹⁵ Albertsen BK, Hasle H, Clausen N, Schroder H, Jakobsen P. Pain intensity and bioavailability of intramuscular asparaginase and local anesthetic: a double blinded study. *Pediatric blood cancer* 2005; 44:255-8.
- ¹⁶ Steiner M, Attaraschi A, Kastner U, Dworzak M, Haas OA, Gardner H, Mann G. Distinct fluctuations of ammonia levels during asparaginase therapy for childhood acute leukemia. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 49:640-2.
- ¹⁷ Eguiguren JM, Pui CH. Bone Marrow necrosis and thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:58-60.

-
- ¹⁸ Wani NA, Kosar T, Pala NA, Qureshi UA. Sagittal sinus thrombosis due to L-asparaginase. *J Pediatr Neurosci* 2010; 5:32-5.
- ¹⁹ Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, Ferry R, DeAngulo G, Thomas PJ, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer* 2005; 45:960-3.
- ²⁰ Tong WH, Pieters R, Van der Sluis IM. Successful management of extreme hypertriglyceridemia in a child with acute lymphoblastic leukemia by temporarily omitting dexamethasone. *Pediatric Blood Cancer* 2012; 58:317-8.
- ²¹ Yang L, Panatta JC, Cai X, Yang W, Pei D, Cheng C, et al. Asparaginase may influence dexamethasone pharmacokinetics in acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(12):678.
- ²² David Ballón Cossio. L-Asparaginase, a weapon with a double edged, but with a vital importance. *Rev. Soc. Bol. Ped.* 2014; 53 (1) 24 - 8
- ²³ Cohen H, Bielora B, Harats D, Toren A, Pinhas-Haniel O. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer* 2010; 54:703-6.
- ²⁴ Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. Predicting Asparaginase associated pancreatitis. *Pediatric Blood Cancer* 2007;49:634-9.k,