



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Factores de riesgo asociados a pancreatitis inducida por L-asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados en la fase de inducción a la remisión

TESIS

Que para obtener el título de
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

Presenta:

Luis Enrique Velázquez Tolentino

Director de tesis

Dr. Osvaldo Daniel Castelán Martínez

Asesor de tesis

Dr. Miguel Ángel Palomo Colli





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.

“Choose handbags, choose high-heeled shoes, cashmere and silk, to make yourself feel what passes for happy. Choose an iPhone made in China by a woman who jumped out of a window and stick it in the pocket of your jacket fresh from a South-Asian Firetrap. Choose Facebook, Twitter, Snapchat, Instagram and a thousand others ways to spew your bile across people you’ve never met. Choose updating your profile, tell the world what you had for breakfast and hope that someone, somewhere cares. Choose looking up old flames, desperate to believe that you don’t look as bad as they do. Choose live-blogging, from your first wank ‘til your last breath; human interaction reduced to nothing more than data. Choose ten things you never knew about celebrities who’ve had surgery. Choose screaming about abortion. Choose rape jokes, slut-shaming, revenge porn and an endless tide of depressing misogyny. Choose a zero-hour contract and a two-hour journey to work. And choose the same for your kids, only worse, and maybe tell yourself that it’s better that they never happened. Choose unfulfilled promise and wishing you’d done it all differently. Choose never learning from your own mistakes. Choose watching history repeat itself. Choose the slow reconciliation towards what you can get, rather than what you always hoped for. Settle for less and keep a brave face on it. Choose disappointment and choose losing the ones you love, then as they fall from view, a piece of you dies with them until you can see that one day in the future, piece by piece, they will all be gone and there’ll be nothing left of you to call alive or dead. Choose your future. Choose life.”

Mark Renton

“In a time of universal deceit, telling the truth is a revolutionary act.”

George Orwell

Dedicatorias

A mis padres Verónica y Salvador, por ser los pilares más importantes en mi vida. Les agradezco todo el cariño, los consejos y el apoyo incondicional que me han brindado. Hoy veo llegar a su fin una de las etapas más largas e importantes en mi vida y tengo la plena seguridad de que no lo habría logrado sin ustedes, pues cuando me sentí perdido, siempre estuvieron a mi lado para indicarme la dirección. Sé que aún me falta camino por recorrer para llegar a ser la persona que idealizo, pero les aseguro que lo que soy y seré es gracias a ustedes. Los quiero.

A mi hermana Chío, por ser la persona más importante de mi vida. Gracias por apoyarme siempre, por las risas, las peleas y por todos los momentos que hemos pasado juntos. He visto como es la vida y lo horrible y terrorífica que puede llegar a ser, sin embargo, creo que vale la pena vivirla siempre que se tenga a su lado a alguien como tú. Te quiero mucho.

A mis abuelas Lola y Rosa, gracias por haberme cuidado y por todas las atenciones, cariño y apoyo que me han dado.

Agradecimientos

Al Dr. Daniel Castelán por el tiempo, esfuerzo y dedicación que brindó para que este trabajo fuera posible. Gracias por ser una inspiración para mí así como un buen maestro.

A Gerardo, por su participación y esfuerzo para que este trabajo se terminara. Gracias por ser un buen amigo y compañero.

Al Dr. Miguel Palomo, por las facilidades y el apoyo brindado.

A la UNAM y al IPN por todas las aportaciones otorgadas para mi formación personal y profesional.

A mis amigos por todas sus palabras de apoyo y por todos los buenos momentos que compartieron conmigo, gracias por ser parte de mi vida.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda (LLA)	3
2.2 Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda	4
2.3 L-asparaginasa	6
2.4 Pancreatitis inducida por L-asparaginasa	7
2.5 Factores de riesgo asociados a la pancreatitis en pacientes pediátricos con quimioterapia	8
2.6 Algoritmo de Naranjo	9
2.7 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).....	10
2.8 Farmacoepidemiología.....	10
2.8.1 Medidas epidemiológicas.....	11
2.8.2 Medidas de asociación	12
2.9 Reacciones adversas a los medicamentos	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. HIPÓTESIS	15
5. OBJETIVOS	15
5.1 General	15
5.2 Particulares	15
6. MATERIAL Y MÉTODOS	15

6.1 Tipos de estudio y universo de trabajo.....	15
6.1.1 Criterios de inclusión.....	16
6.1.2 Criterios de exclusión.....	16
6.1.3 Criterios de eliminación.....	16
6.2 Procedimiento	16
6.3 Operacionalización de las variables.....	17
6.4 Análisis estadístico.....	19
6.4.1 Cálculo de tamaño de muestra	20
7. RESULTADOS	21
8. DISCUSIÓN	25
9. CONCLUSIONES.....	30
10. REFERENCIAS.....	31

1. Introducción

Las neoplasias son uno de los principales problemas de salud en pacientes pediátricos en el mundo, la incidencia global se encuentra entre 100 y 180 casos por 1 millón de niños al año¹. En su mayoría, estas neoplasias pertenecen al tipo leucemia linfoblástica aguda (LLA). México, es uno de los países con mayor incidencia de leucemia en pacientes pediátricos, esta fluctúa del 30% al 50% del total de las neoplasias en niños mexicanos¹. En contraste, países caucásicos presentan menores incidencias, por ejemplo, Estados Unidos (EU) presenta una incidencia del 22.1 al 29.5%, Canadá 27.2% o el este de Europa 21.8%².

Los pacientes con LLA reciben como parte integral de su tratamiento un esquema de quimioterapia conformado por 3 fases: la inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento³. En las fases de inducción y de consolidación se administra la L-asparaginasa.

La L-asparaginasa es una enzima que puede ser extraída tanto de la *Escherichia coli* como de *Erwinia (caratovora y chrysantemi)*, estas enzimas son conocidas como formas “nativas”. Asimismo, existe una tercera conocida como PEG-asparaginasa que es una modificación de la enzima proveniente de la *Escherichia coli*⁴. La L-asparaginasa se utiliza en el tratamiento de la LLA porque cataliza la hidrólisis del aminoácido asparagina (componente básico para el desarrollo de las células cancerígenas) en ácido aspártico y amoníaco, destruyendo así a las células malignas⁵.

Sin embargo, la L-asparaginasa causa lesiones en el páncreas derivando en una pancreatitis aguda, cuya incidencia varía del 2% al 18% en población caucásica

estadounidense^{6,7}. La incidencia y factores de riesgo asociados a la pancreatitis inducida por L-asparaginasa en pacientes pediátricos mexicanos se desconocen. Así, el presente trabajo tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a la pancreatitis inducida por L-asparaginasa en pacientes pediátricos mexicanos.

2. Marco Teórico

2.1 Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda (LLA)

El cáncer es la segunda causa de muerte infantil a nivel mundial solo por detrás de los accidentes⁸. Las leucemias constituyen el tipo más común de cáncer en niños menores de 14 años como se puede observar en la Figura 1².

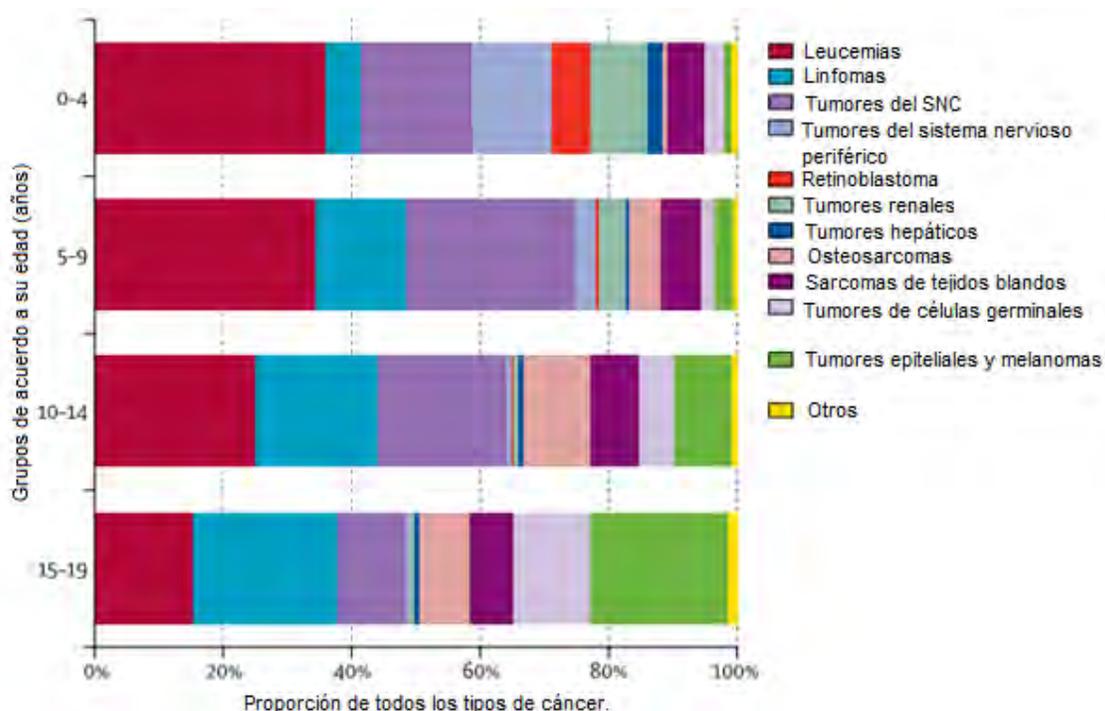


Figura 1. Distribución proporcional del tipo de cáncer por edad. Modificado de Steliarova-Fouche, *et al*².

Los diferentes tipos de neoplasias varían según la región, sin embargo, de manera general se sabe que la incidencia de leucemia de muchos países va del 30 al 40% (en su mayoría los países latinoamericanos presentan los índices más altos) y de estas >75% son de tipo leucemia linfoblástica aguda (LLA)⁹. En México, en el año 2000 se informaba una tasa de 20 casos por cada 1,000,000 habitantes. Sin embargo, la incidencia ha aumentado, en 2007 se reportaron 1056 casos nuevos y en 2012 1329 casos⁸. Esta tendencia al alza se puede observar en la Figura 2.

Hay que destacar que México tiene una de las incidencias de LLA más altas del mundo, siendo esta del 50% del total de malignidades en la etapa pediátrica, en contraste, en EU es del 22.1 al 29.5%, en Canadá del 27.2% y en el este de Europa de 21.8%^{1,2,10}.

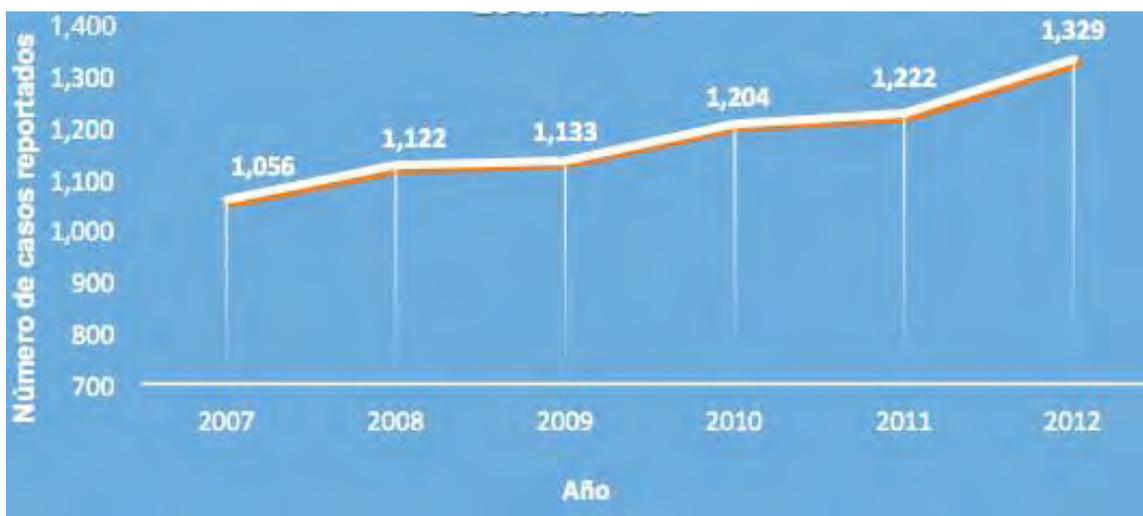


Figura 2: Tasa de prevalencia en niños con leucemia del seguro popular. Modificado de Roberto Rivera-Luna *et al*¹⁰.

2.2 Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por la infiltración en la médula ósea, sangre y otros tejidos de células neoplásicas del sistema hematopoyético. Estas enfermedades se deben a una mutación somática de la célula progenitora, dependiendo de la estirpe afectada puede ser mieloide o linfoide¹¹.

La leucemia linfoblástica aguda se clasifica de acuerdo a su morfología por el modelo FAB (Francés-Americano-Británico). En este modelo hay 3 subtipos, L1, L2 y L3. El subtipo L1 está formado por linfoblastos pequeños y uniformes, el L2 consta de grandes linfoblastos pleomorfos y el L3 son células B cuyos blastos

expresan inmunoglobulinas de superficie¹². A su vez, los pacientes pueden ser divididos en 4 apartados de acuerdo a su grupo de riesgo en:

- Bajo riesgo: LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TELAML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios, tienen un pronóstico excelente.
- Riesgo estándar: las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- Alto riesgo: resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.
- Muy alto riesgo: este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial, no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de “enfermedad mínima residual” elevadas durante el tratamiento¹³.

El tratamiento para la LLA comprende un esquema conformado de 3 fases, remisión a la inducción, consolidación y mantenimiento³. En la inducción el paciente recibe un glucocorticoide que puede ser prednisona o dexametasona, vincristina, L-asparaginasa y una antraciclina. En la segunda fase (consolidación), se les administran dosis más altas de los medicamentos antes mencionados cambiando alguno dependiendo de la evolución del paciente, sin embargo, una parte fundamental de la consolidación consiste en darle al paciente L-asparaginasa de manera ininterrumpida de 20-30 semanas. Finalmente, el

mantenimiento consiste por lo general en dosis orales de metotrexato y mercaptopurina por al menos 2 años. La tasa de curación sin recaídas a 5 años es del 80% aproximadamente, con una tasa de supervivencia a 5 años mayor al 90%^{14,15}.

2.3 L-asparaginasa

La L-asparaginasa es un fármaco esencial en los esquemas quimioterapéuticos usados para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades linfoproliferativas y linfomas, sobre todo la leucemia linfoblástica aguda ya que tiene una gran actividad antitumoral en células leucémicas sin dañar a las células sanas⁴. En un estudio en donde se comparó un esquema de tratamiento con L-asparaginasa contra otro sin L-asparaginasa, se demostró que la supervivencia de los primeros fue de 87.5% vs 78.7%, de igual manera, los que reciben L-asparaginasa tienen un 40% menos de recaídas¹⁶⁻¹⁸.

Las células cancerígenas, en especial las células linfoides, requieren grandes cantidades del aminoácido asparagina para mantener su rápido crecimiento⁴, dada su naturaleza, estas células no pueden sintetizar el aminoácido a diferencia de las células linfoides sanas, por lo tanto, dependen completamente de la cantidad de asparagina en la sangre. La L-asparaginasa reduce la cantidad de asparagina ya que cataliza su hidrólisis en ácido aspártico y amoníaco, esto ocasiona una privación de asparagina a las células leucémicas ocasionando su apoptosis^{4,5,19,20}.

La L-asparaginasa es una enzima extraída de las bacterias *Escherichia coli* y *Erwinia (caratovora y chrysantemi)*, estas constituyen 2 formas “nativas” mientras que una tercera conocida como PEG-asparaginasa es una modificación de la

enzima proveniente de la *E. coli* a la cual se le agrega un grupo polietilenglicol^{4,20,21}. Pese a que las formas nativas tienen buenos resultados en contra de las células leucémicas, presentan desventajas por sus reacciones adversas, por ejemplo, la proveniente de *E. coli* tiende a presentar más reacciones de inmunogenicidad que las de *Erwinia*. Sin embargo, la segunda presenta hasta un 26% menos de actividad sobre la asparagina, así como menos desordenes de coagulación. Considerando las reacciones adversas de la de *E. coli*, es preferible utilizarla y considerar como alternativa la de *Erwinia* ante la presencia de resistencia o alergia, ya que se ha observado que la efectividad de *E. coli* es del 94.5% en comparación del 33% de *Erwinia* después de una primera dosis^{5,19,21}. El uso de cada tipo de L-asparaginasa dependerá de la reacción del paciente y conforme su evolución clínica.

2.4 Pancreatitis inducida por L-asparaginasa

La L-asparaginasa presenta una gran cantidad de efectos adversos tales como anomalías en la coagulación (30.2%), alergias (2.5%), neurotoxicidad (2.5%), convulsiones (1.7%), hiperglicemia (2%-17%), anomalías de las enzimas hepáticas (>5%), hiperbilirrubinemia (>10%), pancreatitis (>2%), etc^{21,22}.

La pancreatitis es un proceso inflamatorio que altera la estructura pancreática y se caracteriza por un dolor abdominal agudo de inicio súbito asociado al aumento de las enzimas digestivas pancreáticas en sangre u orina, también se puede presentar apoptosis, necrosis y hemorragia, sin embargo, es un proceso reversible^{23,24}.

Se ha visto que el riesgo de padecer pancreatitis inducida por L-asparaginasa es del 2% al 18%^{6,7,25} y está relacionado a la dosis acumulada, esto implica un serio problema ya que, la mayoría de las veces, esta complicación se presenta en la fase de inducción a la remisión, esto ocasiona que el tratamiento se suspenda y por ende hace al paciente más susceptible a una recaída²⁵.

En la actualidad, se desconoce de manera concreta cuál es el mecanismo por el que se desarrolla la pancreatitis, algunos estudios lo han relacionado a un desequilibrio en la concentración de aminoácidos en el plasma, así como con el aumento de la calcemia^{26,27}.

2.5 Factores de riesgo asociados a la pancreatitis en pacientes pediátricos con quimioterapia

Existen factores de riesgo asociados al desarrollo de pancreatitis. Tal es el caso de la pancreatitis asociada a medicamentos (PAM) en pacientes pediátricos, en donde los glucocorticoides representan la causa más común en aquellos que desarrollan PAM²⁸.

En otro estudio, en el cual se utilizó el esquema de quimioterapia “COG-style mBFM” (este esquema utiliza PEG-asparaginasa), arrojó que los pacientes con obesidad tienen 2 veces más probabilidades de presentar pancreatitis y los mayores de 10 años casi 3 veces más. Además, encontraron que la inducción es la fase de mayor riesgo²⁹. Así mismo, la edad es un factor que influye en esta complicación, encontrándose que la vulnerabilidad se incrementa conforme aumenta la edad^{16,24}.

Se ha identificado a los pacientes con LLA de alto riesgo como los más propensos a presentar pancreatitis inducida por L-asparaginasa, esto se explica debido a que

estos pacientes reciben una dosis acumulada mayor. Evidencia previa mostró que pacientes que recibieron Peg-asparaginasa y fueron clasificados como de alto riesgo, tuvieron una incidencia de pancreatitis inducida por Peg-asparaginasa del 3.03% contra el 0.59% de los de bajo riesgo. Por otra parte, pacientes que recibieron L-asparaginasa y fueron clasificados como alto riesgo tuvieron una incidencia de pancreatitis inducida por L-asparaginasa del 22% contra el 5% de los de bajo riesgo^{30 31}.

2.6 Algoritmo de Naranjo

La causalidad de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se realiza mediante la evaluación de la probabilidad de que un tratamiento en particular sea la causa de una RAM observada, para esto se evalúa la relación entre un tratamiento farmacológico y la aparición de una reacción adversa. Para poder analizar la incidencia de las reacciones adversas se han creado diferentes tipos de algoritmos como el de Jones, el de Yale, el de Karch y el de Naranjo. Sin embargo, el más utilizado en farmacovigilancia es el de Naranjo ya que este clasifica la probabilidad de que una reacción adversa esté relacionada con la farmacoterapia basado en una lista de preguntas ponderadas, que examina factores tales como la causa del evento, la asociación temporal de la administración de fármacos, nivel y experiencia previa del paciente con la medicación, alternativa para el evento, etc³². De este modo, el algoritmo de Naranjo es una herramienta indispensable para los estudios clínicos ya que ayuda a clasificar a las reacciones adversas como definitiva, probable, posible y dudosa.

2.7 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE por sus siglas en inglés) es un sistema de nomenclatura para la clasificación de las reacciones adversas y su severidad asociada en ensayos clínicos. Fue diseñado para ayudar a los clínicos en la detección y documentación de una matriz de reacciones adversas encontradas comúnmente en oncología. Aunque CTCAE fue diseñado para su uso en ensayos clínicos, es de uso frecuente en la atención de rutina para guiar las decisiones de tratamiento, incluyendo dosis de fármacos y las intervenciones de cuidado de apoyo³³. En el caso de la pancreatitis, se define como una afección caracterizada por una inflamación del páncreas sin evidencia de infección pancreática. La presencia se clasifica en 5 grados:

- Grado 1: No existen manifestaciones clínicas de ningún tipo.
- Grado 2: Elevación enzimática; hallazgos radiológicos.
- Grado 3: Dolor severo en la región abdominal, vómito, intervención médica (analgesia, soporte nutricional).
- Grado 4: Complicaciones que comprometan la vida del paciente, intervención urgente.
- Grado 5: Defunción.

2.8 Farmacoepidemiología

El término farmacoepidemiología se refiere al estudio del uso y efectos de los fármacos en grandes poblaciones. Otros autores lo definen como “la ciencia que estudia el impacto de los fármacos en poblaciones humanas utilizando para ello el método epidemiológico” o “la aplicación del conocimiento, método y razonamiento

epidemiológicos al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los fármacos en poblaciones humanas”³⁴. Surge a raíz de la necesidad de evaluar los riesgos asociados al empleo de medicamentos y la vigilancia de su eficacia. El farmacéutico clínico se basa de la farmacoepidemiología como una herramienta para poder generar un criterio analítico apoyado a su vez en evidencia científica sobre medicamentos a través de decisiones basadas en la relación riesgo-beneficio.

2.8.1 Medidas epidemiológicas

Un rasgo característico en los estudios epidemiológicos es que las relaciones causales postuladas entre las variables se traducen en términos probabilísticos. Es decir, se trata de establecer si la mayor o menor probabilidad de que un evento ocurra se debe precisamente a los factores que se sospecha intervienen en su origen y no al azar. La construcción de estas medidas se realiza por medio de operaciones aritméticas simples y de los instrumentos matemáticos conocidos como razones, proporciones y tasas³⁵.

Las proporciones son medidas que expresan la frecuencia con la que ocurre un evento en relación con la población total en la cual éste puede ocurrir. Como cada elemento de la población puede contribuir únicamente con un evento es lógico que al ser el numerador (el volumen de eventos) una parte del denominador (población en la que se presentaron los eventos) aquel nunca pueda ser más grande que éste. Esta es la razón por la que el resultado nunca pueda ser mayor que uno y oscile siempre entre cero y uno. En ocasiones resulta más práctico y entendible expresar el resultado en porcentaje, por eso también se pueden encontrar expresadas de este modo^{36,37}.

Las tasas expresan la dinámica de un suceso en una población a lo largo del tiempo. Se pueden definir como la magnitud del cambio de una variable (enfermedad o muerte) por unidad de cambio de otra (usualmente el tiempo) en relación con el tamaño de la población que se encuentra en riesgo de experimentar el suceso³⁵.

Las razones pueden definirse como magnitudes que expresan la relación aritmética existente entre dos eventos en una misma población, o un solo evento en dos poblaciones³⁸.

2.8.2 Medidas de asociación

Las medidas de asociación son indicadores epidemiológicos que evalúan la fuerza con la que una determinada enfermedad o evento de salud se asocia con un determinado factor. En epidemiología, las medidas de asociación son comparaciones de incidencias. Estadísticamente, lo que estos indicadores miden es la magnitud de la diferencia observada, dependiendo del tipo de estudio que se realice estos indicadores pueden adquirir diferentes nombres como riesgo relativo (RR), razón de momios, riesgo proporcional, etc. El resultado se interpreta de la siguiente forma:

Valor = 1 indica ausencia de asociación, no-asociación o valor nulo.

Valores <1 indica asociación negativa, factor protector.

Valores >1 indica asociación positiva, factor de riesgo.

2.9 Reacciones adversas a los medicamentos

El uso terapéutico de un medicamento o vacuna se basa en criterios de eficacia, calidad y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación beneficio/riesgo. De manera general, los medicamentos y vacunas son seguros cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio profiláctico y terapéutico que aportan, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable. Sin embargo, existen medicamentos que pueden ocasionar reacciones adversas las cuales se definen como la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible³⁹. Este tipo de interacciones pueden afectar de manera importante la calidad de vida del paciente generando de manera sustancial un aumento en la farmacovigilancia en el país.

El problema al que nos enfrentamos hoy en día es la falta de calidad en la información proporcionada en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, lo que dificulta en gran medida poder establecer una relación causal entre el medicamento sospechoso y la manifestación clínica.⁴⁰

3. Planteamiento del problema

La leucemia representa el 50% de todos los casos de neoplasias registradas en niños mexicanos. Dentro de ellas, la LLA representa el más del 75%. Asimismo, nuestro país tiene una de las incidencias más altas de LLA en pacientes pediátricos a nivel mundial. La L-asparaginasa es un fármaco esencial utilizado en la quimioterapia de la leucemia linfoblástica aguda, ya que se administra en 2 de las 3 fases del tratamiento. Desde su introducción a la práctica clínica, la L-asparaginasa ha contribuido a que la supervivencia de los niños con LLA sea superior al 80% a 5 años. Sin embargo, la L-asparaginasa puede causar reacciones adversas como coagulopatías, convulsiones, neurotoxicidad, hiperglicemia, pancreatitis, etc. Esta última tiene gran importancia, ya que es causa de la suspensión definitiva de la L-asparaginasa en el tratamiento de la LLA. Este hecho, agrava la enfermedad y compromete la salud de los pacientes debido a que las recaídas ocurren con mayor frecuencia en aquellos pacientes que suspenden el medicamento. Actualmente, se desconoce el mecanismo por el cual la L-asparaginasa causa la pancreatitis, pero se han establecido algunos factores de riesgo asociados a esta RAM como la edad, la obesidad, la dosis acumulada y el uso de corticoesteroides. En México, no se han explorado los factores de riesgos asociados a la pancreatitis inducida por L-asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Por esta razón, el objetivo del presente estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a la aparición de pancreatitis inducida por L-asparaginasa en pacientes pediátricos mexicanos diagnosticados con LLA.

4. Hipótesis

Evidencias científicas obtenidas en otras poblaciones, han establecido que los factores de riesgo asociados a la pancreatitis inducidos por L-asparaginasa en población caucásica son la edad, el uso de corticoesteroides, la obesidad y el tipo de riesgo, además la fase del tratamiento con mayor riesgo es la inducción a la remisión. Por lo tanto, estos factores de riesgo estarán asociados a la pancreatitis inducida por L-asparaginasa en pacientes pediátricos mexicanos que reciben el medicamento en la fase de inducción a la remisión de la LLA.

5. Objetivos

5.1 General

- Determinar los factores de riesgo asociados a la pancreatitis inducida por L-asparaginasa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en la fase de inducción a la remisión.

5.2 Particulares

- Determinar la incidencia de pancreatitis inducida por L-asparaginasa.

6. Material y métodos

6.1 Tipo de estudio y universo de trabajo

Cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS y Hospital Infantil de México Federico Gómez, seguidos durante la fase de inducción a la remisión.

6.1.1 Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos (0 a 18 años).
- Pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (L1, L2 y L3).
- Ambos sexos.
- Fase de inducción a la remisión completa.

6.1.2 Criterios de exclusión

- Información del esquema de quimioterapia incompleto.

6.1.3 Criterios de eliminación

- Expediente depurado por defunción.

6.2 Procedimiento

Se acudió al servicio de consulta externa del departamento de Hematología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, de lunes a viernes de 9:00 a 10:00 de la mañana para identificar a los pacientes candidatos para incluirse en el estudio, se buscó como aspecto más importante que los pacientes hubiesen concluido la fase de inducción a la remisión. Se acudió al departamento de Archivo Clínico para tener acceso al expediente completo del paciente. Cada expediente fue analizado para determinar si cumplía con los criterios de inclusión. En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se adquirió una lista de los pacientes diagnosticados con LLA proporcionada por el departamento de Oncología, posteriormente, se rastreó el expediente en el departamento de Archivo Clínico y se analizó cada expediente clínico para determinar si cumplía con los criterios de inclusión. La integración de la cohorte se realizó al momento del diagnóstico del paciente y el seguimiento se realizó en cada administración de L-asparaginasa hasta que finalizó la inducción a

la remisión que consta de aproximadamente 4 semanas de tratamiento. El expediente clínico fue revisado meticulosamente para extraer toda la información de su tratamiento (medicamentos, dosis, fechas), así como datos demográficos. La información fue capturada en el programa FileMaker Pro versión 12 para construir la base de datos. La pancreatitis fue definida por elevación de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa), hallazgos radiológicos y sintomatología acorde con la inflamación del páncreas de acuerdo a los criterios CTCAE versión 5.0⁴¹. Así mismo, cada episodio de pancreatitis fue clasificado de acuerdo a su severidad. Para determinar el índice de masa corporal de los pacientes, se utilizó el BMI Percentile Calculator for Child and Teen⁴² para edades de 2 a 19 años y se clasificaron como bajo peso (< al percentil 5), normo peso (del percentil 5 al 85), sobrepeso (del percentil 85 al 94) y obesidad (\geq al percentil 95). En los pacientes menores de 2 años, se utilizaron las tablas de crecimiento infantil de la OMS⁴³.

6.3 Operacionalización de las variables

Variable	Definiciones
Variable dependiente	
Pancreatitis Unidades: con o sin pancreatitis.	Definición conceptual: es un proceso inflamatorio que altera la estructura del parénquima pancreático. Definición operativa: se diagnostica por la elevación en sangre de la amilasa y lipasa, hallazgos radiológicos y síntomas como dolor agudo en el abdomen y vómito. Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
Variables independientes	
Edad Unidades: años cumplidos	Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inicio de la inducción a la remisión. Definición operativa: se calcula con la fecha de nacimiento y la fecha de inicio de la inducción a la remisión. Tipo de variable: cuantitativa continua.

<p>Prednisona Unidades: si administrada o no administrada.</p>	<p>Definición conceptual: fármaco corticoesteroide sintético que se utiliza como quimioterapia para el tratamiento de la LLA. Definición operativa: se administra o no previo a la fase de inducción a la remisión. Tipo de variable: cualitativa nominal.</p>
<p>Dexametasona Unidades: si administrada o no administrada.</p>	<p>Definición conceptual: fármaco corticoesteroide sintético que se utiliza como quimioterapia para el tratamiento de la LLA. Definición operativa: se administra o no previo a la fase de inducción a la remisión. Tipo de variable: cualitativa nominal.</p>
<p>Sexo Unidades: masculino o femenino</p>	<p>Definición conceptual: conjunto de características fisiológicas de los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. Definición operativa: dentro del expediente se registra el sexo de cada paciente. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p>Clasificación de riesgo Unidades: clasificación del riesgo de cada paciente en bajo o alto.</p>	<p>Definición conceptual: clasificación del tipo de LLA dependiendo de la estirpe celular. Bajo riesgo: LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TELAML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Alto riesgo: pacientes con LLA de estirpe B que no cumplen las características antes mencionadas y pacientes con LLA de estirpe T. Definición operativa: diagnóstico realizado por el médico oncólogo tratante de acuerdo a la clasificación bajo riesgo o alto riesgo. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p>Tipo de leucemia Unidades: clasificación en L1, L2 o L3.</p>	<p>Definición conceptual: La LLA se clasifica de acuerdo con su morfología, el subtipo L1 está formado por linfoblastos pequeños y uniformes, el L2 consta de grandes linfoblastos pleomorfos y el L3 son células B cuyos blastos expresan inmunoglobulinas de superficie. Definición operativa: clasificación tomada del expediente clínico. Tipo de variable: Cualitativa ordinal.</p>
<p>Dosis acumulada Unidades: Unidades internacionales de L-asparaginasa.</p>	<p>Definición conceptual: cantidad total de un medicamento que se administra a un paciente en un tiempo determinado. Definición operativa: cantidad de L-asparaginasa en UI recibida durante la fase de inducción a la remisión. Tipo de variable: Cuantitativa discreta.</p>

<p>Tipo de leucemia Unidades: clasificación en L1, L2 o L3.</p>	<p>Definición conceptual: La LLA se clasifica de acuerdo con su morfología, el subtipo L1 está formado por linfoblastos pequeños y uniformes, el L2 consta de grandes linfoblastos pleomorfos y el L3 son células B cuyos blastos expresan inmunoglobulinas de superficie. Definición operativa: clasificación tomada del expediente clínico. Tipo de variable: Cualitativa ordinal.</p>
<p>Diabetes inducida por glucocorticoides Unidades: con o sin diabetes.</p>	<p>Definición conceptual: hiperglicemias inducidas por el uso de corticoesteroides previo a la inducción a la remisión. Definición operativa: diagnóstico por medición de glicemia postprandial mayor a 200 mg/dL, HbA1c superior al 7% en el caso de los tratamientos con corticoides por tiempo superior a 2 meses, y glicemia en ayunas superior a 125 mg/dL. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.</p>
<p>Estado nutricional Unidades: clasificación de acuerdo a peso saludable, bajo peso, sobrepeso u obesidad.</p>	<p>Definición conceptual: es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tiene lugar tras el ingreso de nutrientes. Definición operativa: se definió mediante el cálculo del IMC y su posterior percentilación en las tablas de la CDC de acuerdo a edad y sexo utilizando las siguientes definiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso: menos del percentil 5. • Peso saludable: percentil 5 hasta por debajo de la percentil 85. • Sobrepeso: percentil 85 hasta por debajo de la percentil 95. • Obesidad: Igual o mayor a la percentil 95. <p>Para los pacientes menores de 2 años se utilizaron las tablas de crecimiento infantil de la OMS para niños y niñas. Tipo de variable: Cualitativa ordinal.</p>

6.4 Análisis estadístico

El tipo de distribución fue verificado para las variables cuantitativas para hacer la estadística correspondiente ya sea paramétrica o no paramétrica mediante el uso de la prueba de hipótesis Kolmogorov-Smirnov, el cálculo de sesgo y curtosis. Debido a que las variables cuantitativas presentaron distribución libre, son expresadas con la mediana como medida de tendencia central y rango como

medida de dispersión, las variables cualitativas son expresadas como frecuencias y porcentajes.

La incidencia de pancreatitis inducida por L-asparaginasa durante la inducción a la remisión fue obtenida dividiendo el número de pacientes con pancreatitis entre el número de pacientes incluidos en el estudio. Los factores de riesgo al presentar pancreatitis inducida por L-asparaginasa fueron determinado mediante el cálculo de riesgos relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%) para cada una de las variables evaluadas. Para determinar los factores de riesgo independientes, las variables que resultaron asociadas al desarrollo de la pancreatitis en el análisis bivariado, fueron ajustadas mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los resultados de la regresión se muestran como Hazard Ratio (HR) con IC95%. Para considerar a los factores de riesgo como estadísticamente significativos se consideró que los valores del IC95% no crucen la unidad, además de que el valor de p sea menor a 0.05 tanto para el RR como para el HR.

6.4.1 Cálculo de tamaño de muestra

El tamaño de muestra fue estimado para identificar una incidencia del 10% de pancreatitis inducida por L-asparaginasa. El cálculo se realizó para una proporción con ayuda de la calculadora epidemiológica EpiTools utilizando un nivel de confianza de 0.99 y una precisión de 0.08 para el intervalo de confianza (IC).^{*} El número de pacientes calculado fue de 94.

7. Resultados

Se identificaron 181 pacientes en los servicios de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI (104 y 77 respectivamente). Cabe mencionar que 70 pacientes de los 181, se excluyeron debido a que 6 presentaron diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, 42 no tuvieron la información completa de la inducción a la remisión en el expediente clínico, 20 fueron identificados en consulta externa pero su expediente clínico no pudo ser localizado en el departamento de Archivo Clínico y 2 de los pacientes identificados aún no terminaban la fase de inducción a la remisión. Los pacientes incluidos en el estudio fueron 111, de los cuales 10 presentaron pancreatitis inducida por L-asparaginasa, lo que representa una incidencia del 9% de la reacción adversa en pacientes pediátricos mexicanos con LLA tratados en la fase de inducción a la remisión. El 60% de los pacientes que presentaron pancreatitis fueron clasificados como grado 3, mientras que el 40% como grado 2 de acuerdo con los criterios CTCAE. Ninguno de los pacientes identificados con pancreatitis inducida por L-asparaginasa falleció a consecuencia de la reacción adversa. La pancreatitis inducida por L-asparaginasa apareció en un intervalo de 5 a 32 días después de la administración de la primera dosis de L-asparaginasa. El 80% de los pacientes con pancreatitis presentó una causalidad de probable, el 20% restante de posible de acuerdo con el algoritmo de Naranjo.

Las características clínicas de los pacientes se muestran en el Cuadro 1. La mitad de los pacientes incluidos en el estudio fueron del sexo femenino. La leucemia del tipo L1 fue la más frecuente (64%), así como la LLA de bajo riesgo (73%). No se identificaron pacientes con diagnóstico de LLA L3. La mediana de la edad al inicio

de la inducción fue de 5.6 años con un rango de 0.64 a 16.57 años. La dosis acumulada de L-asparaginasa tuvo una mediana de 80000 UI/m² con un rango de 10000 a 160000 UI/m².

El 56% de los pacientes presentaron un peso saludable, el 21% bajo peso, el 5% sobrepeso y el 18% obesidad. Además, 11 pacientes (10%) fueron diagnosticados con diabetes inducida por glucocorticoides previo al inicio del tratamiento con L-asparaginasa.

En el caso de la administración de glucocorticoides, el 52% de los pacientes recibieron prednisona, el 45% recibieron dexametasona y el 3% recibieron una mezcla de ambos esteroides.

En el análisis de factores de riesgo (Cuadro 2), los pacientes con sobrepeso u obesidad (RR= 5.96 [IC95%,1.23-28.79], 0.02), con diagnóstico previo de diabetes inducida por glucocorticoides (RR= 8.58 [IC95%,3.03-24.30], 0.002), así como los pacientes clasificados de alto riesgo (RR= 4.05 [IC95%,1.23-13.36], 0.02), mostraron un mayor probabilidad de padecer pancreatitis inducida por L-asparaginasa. En contraste, la edad, el sexo, el tipo de leucemia y el tipo de glucocorticoides no mostraron aumentar el riesgo a padecer pancreatitis inducida por L-asparaginasa.

Después de ajustar los factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos en el análisis bivariado, los pacientes con sobrepeso u obesidad (HR= 5.78 [IC95%.= 1.11 - 30.14]), así como los pacientes con diagnóstico previo de diabetes inducida por esteroides (HR= 7.12 [IC95%.= 1.32 - 38.26]) mostraron ser factores de riesgo independientes para presentar pancreatitis inducida por L-

asparaginasa, mientras que la leucemia de alto riesgo no retuvo su asociación (Cuadro 3).

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes pediátricos con LLA tratados con L-asparaginasa.

Característica	n (%)		
	Total	Pancreatitis	Sin pancreatitis
	111 (100)	10 (9)	101 (91)
Sexo			
Femenino	57 (51.4)	7 (70.0)	50 (49.0)
Masculino	54 (48.6)	3 (30.0)	51 (51.0)
Tipo de leucemia			
LLA 2	40 (36.0)	5 (50.0)	35 (34.7)
LLA 1	71 (64.0)	5 (50.0)	66 (65.3)
Clasificación de riesgo			
Bajo	81 (73.0)	4 (40.0)	77 (76.5)
Alto	30 (27.0)	6 (60.0)	24 (23.5)
Estado nutricional			
Peso saludable	62 (55.8)	2 (20.0)	60 (59.4)
Bajo peso	23 (20.7)	3 (30.0)	20 (19.8)
Sobre peso	6 (5.4)	2 (20.0)	4 (3.9)
Obesidad	20 (18.1)	3 (30.0)	17 (16.8)
DG			
Sin DG	100 (90.1)	4 (4)	96 (95)
Con DG	11 (9.9)	6 (60)	5 (5)
Tipo de glucocorticoide			
Mezcla	3 (2.70)	0 (0)	3 (100)
Prednisona	58 (52.25)	5 (8.6)	53 (91.4)
Dexametasona	50 (45.05)	5 (10.0)	45 (90)
	Mediana (min/máx)		
Edad, años	5.61 (0.64-16.57)	8.67 (4.39-14.25)	5.15 (0.64-16.57)
Dosis acumulada de L-asp, UI/m ²	80000(10000-160000)	80000(60000-100000)	80000(60000-160000)

DG: Diabetes inducida por glucocorticoides. L-asp: L-asparaginasa.

Cuadro 2. Factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis en pacientes con LLA tratados con L-asparaginasa.

Factor de riesgo	Pancreatitis n= 10 (%)	Sin pancreatitis n= 101 (%)	RR [IC (95%)], p
Sexo			
Femenino	7 (70.0)	50 (49.0)	1
Masculino	3 (30.0)	51 (51.0)	2.21 [0.60-8.11], 0.32
Tipo de leucemia			
LLA L1	5 (50.0)	66 (65.3)	1
LLA L2	5 (50.0)	35 (34.7)	0.56 [0.17-1.82], 0.50
Clasificación de riesgo			
Bajo	4 (40.0)	77 (76.5)	1
Alto	6 (60.0)	24 (23.5)	4.05 [1.23-13.36], 0.02
Estado nutricional			
Peso saludable	2 (20.0)	60 (59.4)	1
Bajo peso	3 (30.0)	20 (19.8)	4.04 [0.72-22.67], 0.23
Sob u Obs	5 (71.4)	21 (25.9)	5.96 [1.23-28.79], 0.02
Edad			
≤5 años	3 (30.0)	49 (48.5)	1
>5 años	7 (70.0)	52 (51.5)	2.06 [0.56-7.55], 0.33
≤10 años	7 (70.0)	82 (81.2)	1
>10 años	3 (30.0)	19 (18.8)	0.58 [0.16-2.05], 0.41
DG			
Sin DG	4 (4.0)	96 (95.0)	1
Con DG	6 (60.0)	5 (5.0)	8.58 [3.03-24.30], 0.002
Glucocorticoide			
Prednisona	5 (8.6)	53 (91.4)	1
Dexametasona	5 (10.0)	45 (90.0)	1.16 [0.36-3.78], 0.53
Mezcla	0 (0)	3 (100)	0.69 [0.05-10.36], 0.52

LLA: Leucemia linfoblástica aguda. Sob u Obs: Pacientes con sobrepeso u obesidad. DG: Diabetes inducida por glucocorticoides. Mezcla: uso de prednisona y dexametasona

Cuadro 3. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de pancreatitis inducida por L-asparaginasa en pacientes pediátricos con LLA.

Factor de riesgo	HR*	[IC95%], p
Diabetes	7.12	[1.32 - 38.26], 0.022
Sob u Ob	5.78	[1.11 - 30.14], 0.037
LLA alto riesgo	2.29	[0.52 - 10.89], 0.261

LLA: Leucemia linfoblástica aguda. Sob u Ob: Pacientes con sobrepeso u obesidad. *Ajustado por diabetes inducida por glucocorticoides, LLA de alto riesgo, sobre peso y obesidad.

8. Discusión

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más frecuente en niños menores de 14 años². Los pacientes diagnosticados con LLA son tratados con L-asparaginasa, la cual puede ocasionar pancreatitis^{21,22,26}. En el presente estudio se evaluaron los factores de riesgo asociados a la pancreatitis inducida por L-asparaginasa en la fase de inducción a la remisión en pacientes pediátricos mexicanos diagnosticados con LLA.

La incidencia de pancreatitis inducida por L-asparaginasa en la fase de inducción a la remisión fue del 9%. Esta cifra, se encuentra dentro del rango reportado en poblaciones caucásicas que varía del 2% al 18%, después de que los pacientes recibieron la L-asparaginasa^{6,7,17,25,44}. La variación en la incidencia puede deberse a la diferencia en el tipo de L-asparaginasa, evidencia previa sugiere que los esquemas de quimioterapia que incluyen Peg-asparaginasa tienen menores incidencias de reacciones adversas en comparación a los esquemas de quimioterapia que utilizan L-asparaginasa que es más usada en México⁴⁵.

El sobrepeso y la obesidad fueron asociados en este estudio como factores de riesgo independientes para el desarrollo de pancreatitis inducida por L-

asparaginasa en pacientes pediátricos mexicanos. Evidencia científica previa ha asociado que pacientes adultos con obesidad son más propensos al desarrollo de pancreatitis. El mecanismo fisiopatológico sugiere que los pacientes con obesidad acumulan más lípidos en el área del páncreas, que originan un efecto tóxico sobre el parénquima del páncreas que conduce a una inflamación aguda y necrosis^{46,47}. Además, los pacientes con obesidad tienen un perfil lipídico alterado, en general, con niveles de triglicéridos altos⁴⁸. En un estudio realizado en 2015, se encontró que la hipertrigliceridemia es responsable de causar pancreatitis aguda entre el 1% y el 7% de los casos, sin embargo, el mecanismo fisiopatológico aún se desconoce⁴⁹. Así mismo, se ha demostrado que la L-asparaginasa ocasiona como efecto secundario alteraciones en el metabolismo de los lípidos, en concreto ocasiona hipertrigliceridemia hasta en un 7%^{50,51}, este hecho puede contribuir al desarrollo de la pancreatitis. Desafortunadamente, por el carácter retrospectivo del estudio no fue posible determinar si los pacientes con sobrepeso u obesidad presentaban niveles altos de triglicéridos que contribuyeran al desarrollo de la pancreatitis inducida por L-asparaginasa. No obstante, la hipertrigliceridemia es una hipótesis que se debe explorar de forma prospectiva para determinar si es la causa de que pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con sobrepeso u obesidad presentan mayor riesgo a desarrollar pancreatitis inducida por L-asparaginasa.

Los glucocorticoides pueden ocasionar pancreatitis aguda, sin embargo, el mecanismo fisiológico por el cual causan el daño aún no está definido. Un estudio del 2011 reveló la asociación de varios fármacos y la pancreatitis aguda, así mismo, se encontró que el ácido valproico (11%) y los glucocorticoides (16%) son

los principales fármacos involucrados en el desarrollo de la pancreatitis aguda asociada a medicamentos en niños con LLA, enfermedad de Crohn y de trastornos convulsivos²⁸. Además, existe evidencia de que pacientes que han recibido glucocorticoides tienen hasta un 40% más de daño en el páncreas que los que no recibieron⁵². Por otra parte, hay información que establece que el uso de los glucocorticoides ocasiona desordenes metabólicos como hiperlipidemias y resistencia a la insulina^{53,54}. La insulina es responsable de regular la homeostasis lipídica⁵⁵. El mecanismo por el cual los glucocorticoides causan resistencia a la insulina no se ha definido, sin embargo, una hipótesis sostiene que los glucocorticoides intervienen en la acumulación de ceramidas y varios metabolitos derivados de éstas⁵⁶. Las ceramidas son tóxicas y pueden dañar diferentes órganos como el corazón y el páncreas⁵⁵. Nuestros datos no muestran que haya diferencias en el desarrollo de pancreatitis por el tipo de glucocorticoide utilizado durante la inducción a la remisión.

Los resultados del presente estudio sugieren que la diabetes inducida por glucocorticoides es un factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de pancreatitis inducida por L-asparaginasa. En el mismo sentido, estudios previos ha establecido un mayor riesgo de presentar pancreatitis en los pacientes con diabetes mellitus, uno establece que el riesgo es del 19.5% al 31.6%⁵⁷⁻⁵⁹. Aunque la relación causal no se ha establecido, hay una hipótesis que puede explicar porque los pacientes con hiperglucemia podrán presentar mayor riesgo de padecer pancreatitis. Una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 es la cetoacidosis diabética que se puede presentar del 5% al 25% en los pacientes, este estado se produce por una alteración en el metabolismo de las

grasas, carbohidratos y proteínas, como resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina con exceso de hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento). La insulinopenia y la activación de hormonas contrarreguladoras activan la lipasa que incrementa los triglicéridos y ácidos grasos libres⁶⁰, como ya se ha mencionado antes, las alteraciones lipídicas influyen en la toxicidad del páncreas.

Los resultados obtenidos, no mostraron un efecto significativo por el tipo de riesgo (bajo o alto). En literatura consultada, se establece que la clasificación de riesgo alto es un factor de riesgo para desarrollar pancreatitis inducida por L-asparaginasa³⁰, esta relación se explica porque estos pacientes reciben dosis más elevadas de L-asparaginasa. Una posible explicación del porque nuestros datos no coinciden con la evidencia consultada, son las variaciones en los tratamientos de cada país para la LLA, por ejemplo, dosis, medicamentos (uso de Peg-asparaginasa o L-asparaginasa), posología, etc⁶¹. Estas variaciones en los protocolos pueden tener una influencia en cómo reaccionan los pacientes.

La edad es un factor de riesgo asociado al desarrollo de pancreatitis inducida por L-asparaginasa, siendo los pacientes mayores de 10 años los más vulnerables²⁹, por el contrario, nuestros resultados no mostraron esta asociación. Por otra parte, el género tampoco mostró tener asociación con la pancreatitis inducida por L-asparaginasa lo cual es concordante con evidencia científica previa consultada^{25,29}. Por último, el tiempo en que los pacientes presentaron pancreatitis inducida por L-asparaginasa fue variado, desde 5 días posteriores a la primera dosis de L-asparaginasa hasta 12 días después de la última dosis, nuestros

resultados se asemejan a los de estudios similares, en donde manejan una variación igual de amplia^{25,29,44,62,63}.

El presente estudio tiene las limitaciones inherentes a los estudios de cohorte retrospectivos. En algunos casos, no fue posible obtener la información completa de los pacientes debido a que los expedientes se encontraban incompletos o se encontraban extraviados, esta circunstancia ocasionó en nuestros resultados un sesgo de información. Asimismo, se tuvo la pérdida de expedientes debido a la depuración de los mismos a causa del fallecimiento de los pacientes, este hecho interfirió con determinación de la incidencia, ya que existe la posibilidad de que algunos pacientes hayan fallecido debido a la pancreatitis inducida por L-asparaginasa, originando así un sesgo de detección.

9. Conclusiones

- Los pacientes con sobrepeso u obesidad tienen mayor riesgo de padecer pancreatitis inducida por L-asparaginasa durante la inducción a la remisión.
- Los pacientes con diabetes inducida por glucocorticoides tienen mayor riesgo a padecer pancreatitis inducida por L-asparaginasa durante la inducción a la remisión.
- La incidencia de pancreatitis inducida por L-asparaginasa fue del 9%.

10. Referencias

1. Fajardo-Gutiérrez A., González-Miranda G., Palma-Padilla V., Carreón-Cruz R., Mejía-Aranguré J. M. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007;45(6):579-592.
2. Steliarova-Foucher E., A. G. Ries L., Moreno F., Dolya A., Bray F., et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet.* 2017;18(6):719-731.
3. Inaba H., Graves M., Mullighan C. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381(9881).
4. Narta U. K., Kanwar U., Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;61(3):208-221.
5. Usman A., Abid U., Khadija A., Sayed Afzal S., Shah F., et al. L-asparaginase as a critical component to combat Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): A novel approach to target ALL. *Eur J Pharmacol.* 2016;771:199-210.
6. Hijiyaa N., M. van der Sluis I. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):748-757.
7. Altaf Raja R., Leth Frandsen T. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol.* 2012;159(1):18-27.
8. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014; 2014; http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/20160601_Boletin-2014_SEDP12sep16_4.pdf.

9. Fajardo-Gutiérrez A., Hernández-Cruz L., Mendoza-Sánchez H.F., Garduño-Espinosa J., Martínez-García M. C. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;6(2):75-87.
10. Rivera Luna R., Olaya Vargas A., Shalkow Klincovstein J., Pérez García M., Pérez González O.A., et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *An Med (Mex)*. 2015;60(2):91-97.
11. Ortega Sánchez M.A., Rosas Barrientos J.V. Leucemia linfoblástica aguda. *Med Int Mex*. 2007;23(26-33).
12. Sala M.L., Pérez M., Pérez M. Leucemias Agudas. *Farm Hosp*. 2002;2:1032-1072.
13. Lassaletta Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral*. 2016;20 (6):380-389.
14. Cooper S. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin N Am*. 2015;62(1):61-73.
15. Pui C.H. Recent Research Advances in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Formos Med Assoc*. 2010;109(11):777-787.
16. Wolthers B. O., Baruchel A., Attarbaschi A., Barzilai S., Colombini A., et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet*. 2017;18(9):1238-1248.
17. Sadoff J., Rosenfeld D., Ettinger L., Spigland N. Surgical pancreatic complications induced by l-asparaginase. *J Pediatr Surg*. 1997;32(6):860-863.
18. Pession A. , Masera G., Kamps W., Magyarosy E., Rizzari C., et al. Long-Term Results of a Randomized Trial on Extended Use of High Dose l-Asparaginase

- for Standard Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7161-7167.
19. Shrivastava A., Khurshid M., Abul Kalam M., Jain S., Singhal P. Recent developments in L-asparaginase discovery and its potential as anticancer agent. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:1-10.
20. D. Kawedia J. Asparaginase in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(S3):S14-S17.
21. Duval M., Ferster A., Riolland X., Nelken B., Lutz P., et al. Comparison of Escherichia coli–asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer—Children’s Leukemia Group phase 3 trial. *Blood*. 2002;99(8):2734.
22. Seetharam S., Kusumakumary P. Hyperglycemia during induction chemotherapy of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;1(2,suplement):S7-S8.
23. Sánchez A. C, García Aranda J.A. Pancreatitis aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69(1):3-10.
24. Stefanovic M., Lindgren F., Bulajic M., Löhr M. Acute pancreatitis as a complication of childhood cancer treatment. *Cancer Medicine*. 2016;5(5):827-836.
25. Knoderer H.M., Flockhart D.A. Predicting asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:634-639.

26. Minowa K., Fujimura J., Saito M., Koh K., Kikuchi A., et al. L-Asparaginase-Induced Pancreatic Injury is Associated with an Imbalance in Plasma Amino Acid Levels. *Drugs R D*. 2012;12(2):49-55.
27. Peng S., Tsugorka T., Gryshchenko O., Samarasinghe S., Petersen O., et al. Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2. *Phil Trans R Soc*. 2016;371(1700).
28. X. Bai H., I. Orabi A., Park A., U. Latif S., Bhandari V., et al. Novel Characterization of Drug-associated Pancreatitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(4)(4):423-428.
29. Denton C., J. Oberley M., Bhojwani D., Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3):e26891.
30. Alvarez O. Pegaspargase-induced pancreatitis. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34(3):200-205.
31. Oparaji J.A., Okafor D., Howard A., L. Turner R., I. Orabi A., et al. Risk Factors for Asparaginase-associated Pancreatitis: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(10):907-913.
32. N. Belhekar M., P. Munshi R. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(1):117-120.
33. Zhang S., Tannock I. Use and misuse of common terminology criteria for adverse events in cancer clinical trials. *BMC Cancer*. 2016;16:392.

34. Alvarez Luna F. Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. J Pharm Pract. 2004; 2(3):129-136.
35. Moreno-Altamirano A., Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología Salud Pública Mex. 2000;42 (4):337-348.
36. Beaglehole R. Epidemiología básica. Organización Panamericana de la Salud.; 2003.
37. Fletcher R. Epidemiología Clínica. 4° ed: Lippincott Williams & Wilkins. Wolters Kluwer Health.; 2007.
38. Susan M. Estadística para biología y ciencias de la salud. 3° ed: McGraw-Hill; 2007.
39. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Dof (internet). 2017 (consultado el 11/07/18). Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017.
40. Secretaria de Salud. Guía de farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos. Gob (internet). 2018 (consultado el 27/06/18). Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/293842/03_NOM-220_Gu_aSRAMVerFin_2018-01-25.pdf
41. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. NIH (internet). 2017 (consultado el 12/07/18). Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

42. U.S. Department of Health & Human Services. BMI Percentile Calculator for Child and Teen. CDC (internet). 2018 (consultado el 22/08/18). Disponible en: <https://www.cdc.gov/healthyweight/bmi/calculator.html>
43. OMS. Patrones de crecimiento infantil de la OMS. OMS (internet). 2018 (consultado el 22/08/18). Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/standards/peso_para_edad/es/
44. Treepongkaruna S., Pakakasama S., Pienvichit P., Sirachainan N., Hongeng S. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(11):812-815.
45. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto. Guía de Referencia Rápida Guía de Práctica Clínica. 2018.
46. Cruz-Monserrate Z., Krishna S. G. The impact of obesity on gallstone disease, acute pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016;45(4):625-637.
47. Premkumar R., Petrov M.S., Windsor J.A. The clinical relevance of obesity in acute pancreatitis: Targeted systematic reviews. *Pancreatology*. 2015 15(1):25-33.
48. Arjona-Villicaña R., Sumárraga-Ugaldea C., Alcocer-Gamboaa M.A., Lassaletta Atienza A. Asociación entre el índice de masa corporal y el perfil de lípidos en niños y adolescentes mexicanos con obesidad: un análisis retrospectivo. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(2):88-94.
49. Charlesworth A., Crook M. A. Acute pancreatitis associated with severe hypertriglyceridaemia; A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;23:23-27.

50. Bhojwani D., Pei D., Ramsey L., Chemaitilly W., Sandlund J.T., et al. Severe Hypertriglyceridemia During Therapy For Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2685-2694.
51. Cremer P., Beck W., Prindull G. The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukaemia. *Eur J Pediatr*. 1988;147:64-67.
52. Fardet L., Cabane J., Flahault A. Corticosteroid induced adverse events in adults frequency, screening and prevention. *Drug Saf*. 2007;30 (10):861-881.
53. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):289–294.
54. Schäcke H., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(1):23-43.
55. Summers S.A. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res*. 2006;45 (1):42-72.
56. Juleen R. The Path to Insulin Resistance: Paved with Ceramides? *Cell Metab*. 2007;5(3):167-179.
57. Mik A., Hegyi P. The effect of diabetes mellitus on the outcome of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17:S1-S142.
58. Shafiei M., Russell H.D., Apte M.V., Wilson J., Descallar J. The impact of diabetes on acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13:e1–e94.
59. Neri V., Forlano I. Acute pancreatitis severity evolution in diabetic patients: Relationship or casuality? *Pancreatology*. 2013;13:S2–S98.
60. Tavera Hernández M., Coyote Estrada N. Cetoacidosis diabética. *An Med (Mex)*. 2006;51(4):180 - 187.

61. OMS. Acute lymphoblastic leukemia in children a brief review of the internationally available protocols. OMS (internet). 2008 (Consultado el 25/08/18). Disponible en: http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/cytotoxic_review.pdf
62. Derwich K., Warzywoda M., Leda M. Acute pancreatitis during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Rep Pract Oncol Radiother.* 1999;4(1):15-22.
63. Valverde Moreno F., Ruibal Francisco J.L., Rueda Esteban S., Jiménez Álamo M.L., Maluenda Carrillo C. Pancreatitis aguda inducida por L-asparaginasa. *Rev Oncol.* 2002;4(4):215-216.