



INP
INSTITUTO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

PANCREATITIS AGUDA SECUNDARIA AL USO DE
L-ASPARAGINASA EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLASTICA. INP

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA LA
DRA. JANET MARGARITA SOTO PADILLA

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA

TUTOR DE TESIS:

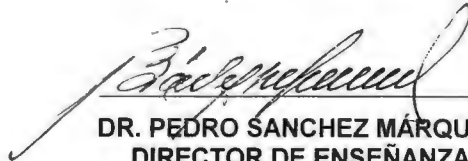
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA




MEXICO, D. F.

2005

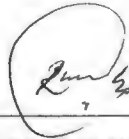
**PANCREATITIS AGUDA SECUNDARIA AL USO DE L-ASPARAGINASA EN
NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA, DE 1989 AL 2004.**



**DR. PEDRO SANCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. LUIS HSHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS, JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y
PROFESOR TITULAR DE CURSO.**



**DRA. NORMA CANDELARIA LOPEZ SANTIAGO
COTUTOR DE TESIS. HEMATÓLOGO PEDIATRA.**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por darme la oportunidad de vivir, darme salud, tener una familia maravillosa, amigos, una carrera y muchas ganas de salir adelante.

A MI FAMILIA

Gracias Esposo e hija amada, por todo su apoyo incondicional. Dándome valor y entendimiento. Por estar siempre conmigo en los momentos más difíciles de mi vida.

A MIS PADRES Y HERMANOS

Por haberme dado la oportunidad de existir y desarrollarme, siendo para mí un ejemplo de honestidad, humildad y empeño hacia todas cosas que realizo en la vida. Todo mi amor para ti JAVIER donde quiera que te encuentres.

A MIS MAESTROS

Por su apoyo incondicional, porque siempre estuvieron dispuestos a ofrecer sus conocimientos para mi preparación.

A MIS AMIGOS

Gracias Dinora: un verdadero amigo es como un buen libro: el contenido es mejor que la cubierta.

INDICE

| CONTENIDO | PAGINA |
|------------------------|--------|
| 1.- RESUMEN | 4 |
| 2.- ANTECEDENTES | 6 |
| 3.- JUSTIFICACIÓN | 10 |
| 4.- HIPOTESIS | 11 |
| 5.- OBEJTIVOS | 12 |
| 6.- MATERIAL Y MÉTODOS | 13 |
| 7.- RESULTADOS | 17 |
| 8.- DISCUSIÓN | 19 |
| 9.- CONCLUSIONES | 20 |
| 10.-ANEXOS | 22 |
| 11.-BIBLIOGRAFIA | 26 |



PANCREATITIS SECUNDARIA AL USO DE L-ASPARAGINASA EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la enfermedad maligna más frecuente en la infancia con una alta mortalidad, lo que ha motivado a tratar de estructurar un régimen de quimioterapia óptimo para su curación. Se ha demostrado que cuando la L-asparaginasa es usada como droga única es capaz de inducir remisión completa (RC) en 54% pero ésta es de corta duración mientras cuando es asociada con vincristina, prednisona, daunorrubicina, ciclofosfamida se logra una remisión completa(RC) del 90%.

La L-asparaginasa cataliza la hidrólisis de asparagina a ácido aspártico y amonio como productos finales por lo que los efectos celulares de la L-asparaginasa dan como resultado la inhibición de síntesis de la proteínas con depleción de la asparagina, en consecuencia su citotoxicidad. Se obtiene a partir de *E. coli*, *Erwinia carotovora*, *Serratia marcescens* y suero de hamster, tiene un peso molecular de 133,000 a 141,000. Por ello la L-asparaginasa se ha reconocido como una importante arma dentro de los esquemas de manejo de las LAL y la tendencia actual es usar quimioterapia combinada con el afán de lograr remisión completa por largo tiempo. Por ser la L-asparaginasa una proteína relativamente grande es muy antigénica debido a ello se reportan reacciones de hipersensibilidad como enfermedad del suero, broncoespasmo, hipotensión con una frecuencia del 10% y anafilaxia (1%) que puede ser mortal. La L-asparaginasa tiene toxicidad en varios órganos y sistemas con predominio en aquellos en los que se encuentra síntesis proteica elevada. La pancreatitis aguda ha sido descrita como una de las complicaciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa. Wguyen reportó un 7% de pancreatitis asociado a este tratamiento sin embargo existen reportes con una incidencia que varía del 2 al 16% (Haskel, Whitecar y Wguyen), 5,67. La pancreatitis es un desorden autolimitado de la glándula pancreática. La incidencia de esta enfermedad es difícil de precisar ya que las series reportadas en pacientes menores son pequeñas. Hasta la fecha la pancreatitis aguda es la causa número uno de enfermedad pancreática. La pancreatitis es debida en la mayoría de las veces a un proceso inflamatorio, se caracteriza por la presencia de dolor abdominal severo, náusea, vómito, anorexia y elevación de enzimas pancreáticas. No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la L-asparaginasa produce pancreatitis, sin embargo la lesión inicial estimula la liberación y activación de tripsina, provocando así la liberación de factores proinflamatorios (cininas, prostaglandinas y leucotrienos). La pancreatitis es relativamente frecuente y cuando se presenta puede progresar a una pancreatitis hemorrágica que amerite atención urgente y la suspensión del medicamento. Existen en la literatura mundial diversas investigaciones de series cortas de pacientes pediátricos, reportando cada uno de ellos sus propios resultados, sin embargo en México no existen reportes al respecto en pacientes pediátricos.

RESULTADOS: De un total de 355 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica durante el periodo de 1989 al 2004, se registraron 17 pacientes (5%) que presentaron pancreatitis aguda.

Fue más frecuente en niños (59%) que en niñas (41%), predominó la edad preescolar, con una mediana de edad de 62 meses. La mayoría correspondió al riesgo habitual, 14/17 (83%) y solo 3/17 pacientes (18%) correspondieron a riesgo alto.

La dosis promedio recibida de L-asparaginasa fue de 20,000 UI. Todos los pacientes que recibieron dexametasona, desarrollaron cetoacidosis diabética. 8 pacientes en inducción a la remisión cursaron con sepsis en forma simultánea al dx de pancreatitis. Todos los pacientes con pancreatitis, mostraron incremento de amilasa sérica.

DISCUSIÓN:

se ha informado que la frecuencia de pancreatitis varia 2-16%, siendo la frecuencia de este estudio del 5%.

CONCLUSIONES: Aún cuando la pancreatitis, no es una complicación frecuente, deberá de ser tomada en cuenta, ante la menor evidencia clínica y corroborada con los exámenes paraclínicos correspondientes, por el riesgo de Morbimortalidad.

Palabras clave: Leucemia Aguda Linfoblástica, Pancreatitis, L-asparaginasa.

ANTECEDENTES

Desde 1953 Kidd encontró que la L-asparaginasa tenía actividad antitumoral en cerdos de Guinea y posteriormente Broome encontró que tenía efecto benéfico en ratones leucémicos. (1).

La L-Asparaginasa es una enzima aminohidrolasa derivada de la E. Coli. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas de células que dependen de asparaginasa exógena (2,3) es usada como agente de quimioterapia para el tratamiento de diversas enfermedades linfoproliferativas incluyendo leucemia linfoblástica aguda y linfoma.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la L-asparaginasa produce pancreatitis, sin embargo la lesión inicial estimula la liberación y activación de tripsina, provocando así la liberación de factores proinflamatorios (cininas, prostaglandinas y leucotrienos. (3,4).

La L-asparaginasa tiene toxicidad en varios órganos y sistemas con predominio en aquellos en los que se encuentra síntesis proteica elevada; la pancreatitis aguda ha sido descrita como una de las complicaciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con L-asparaginasa. (5,6). Wguyen reportó un 7% de pancreatitis asociado a este tratamiento sin embargo existen reportes con una incidencia que varía del 2 al 16% (Haskel, Whitecar y Wguyen), (5, 6,7). Las leucemias linfoblástica agudas en pediatría representan a la fecha un gran problema de salud, son la primera causa de enfermedad maligna en éste grupo etáreo con una incidencia anual en Estados Unidos de 30.9 millón de habitantes, mientras que en México los datos que se tienen son de 3-5 casos por cada 100,000 habitantes y es considerada como una de las primeras causas de muerte por neoplasias. La magnitud del problema ha llevado a la investigación ardua e incansable de esquemas de quimioterapia capaces de lograr una remisión completa duradera (1, 8) de hecho los esquemas actuales han logrado una curación hasta del 70-80% de los pacientes. Se ha demostrado que cuando la L-asparaginasa es usada como droga única es capaz de inducir remisión completa (RC) en 54% pero ésta es de corta duración, mientras que cuando es usado en combinación con vincristina, prednisona, daunorrubicina y ciclofosfamida los resultados se incrementan hasta un 90% por ello la L-asparaginasa se ha reconocido como una importante arma dentro de los esquemas de manejo de las LAL y la tendencia actual es usar quimioterapia combinada con el afán de lograr remisión completa por largo tiempo (3,5,6,7,8). La L-asparagina es un aminoácido no esencial sintetizado en células de mamíferos por transaminación del ácido L-aspártico, el grupo amino es donado por la glutamina y la reacción es catalizada por la enzima L-asparagina-sintetasa que se encuentra en múltiples tejidos; sin embargo la capacidad de sintetizar asparagina se pierde en ciertas enfermedades malignas, particularmente las de derivación linfocitarias. La L-asparaginasa cataliza la hidrólisis de asparagina a ácido aspártico y amonio como productos finales por lo que los efectos celulares de la L-asparaginasa dan como resultado la inhibición de síntesis de las proteínas con depleción de la asparagina, en consecuencia su citotoxicidad se relaciona con la inhibición de síntesis de proteínas con mayor afección a hígado que posee ésta capacidad. Se obtiene a partir de E. coli, Erwinia carotovora, Serratia marcescens y suero de hamster, tiene un peso molecular de 133,000 a 141,000 daltons. Desde el punto de vista de su farmacocinética la L-asparaginasa de Erwinia luego de una dosis de 25,000 UI/m² tiene una vida media plasmática de 0.65 ± 0.13 días, mientras la obtenida de E. coli es de

1.2 ± 0.7 días. Los niveles sanguíneos son proporcionales a las dosis administradas, no tiene la capacidad de penetrar SNC y posee interacción medicamentosa con el metotrexate con un antagonismo al administrarse previo a éste último probablemente la inhibición de síntesis de proteínas evitando su entrada a fase S del ciclo celular o bien por inhibición de la poliglutamilación del metotrexate por la L-asparaginasa, sin embargo se sabe que posterior a ello existe un periodo de incremento en el DNA, etapa en que la célula es más vulnerable al antimetabolito, por otro lado incrementa la toxicidad de la ciclofosfamida y de la 6-mercaptopurina.(1,3,9).

A diferencia de casi todas las drogas antineoplásicas la L-asparaginasa tiene efectos mínimos sobre la médula ósea (mielosupresión grado 1), no daña a la mucosa intestinal, mucosa oral ni foliculo piloso. Los efectos indeseables pueden ser desde banales como: exantema cutáneo, artralgias, náuseas, vómitos, fiebre y escalofríos con una frecuencia de presentación de 70%; Capizzi reporta estas alteraciones en los primeros 3-5 días después de su administración (3,5,9,10,11,12,13); por ser la L-asparaginasa una proteína relativamente grande es muy antigénica debido a ello se reportan reacciones de hipersensibilidad como enfermedad del suero, broncoespasmo, hipotensión con una frecuencia del 10% y anafilaxia (1%) que puede ser mortal. Afortunadamente estas complicaciones son cada vez menos frecuentes y se ha mencionado que esta disminución es secundario al de uso de agentes quimioterapéuticos combinados que provocan inmunosupresión como la vincristina, prednisona y 6-mercaptopurina, así como la actual preferencia por la administración intramuscular del medicamento han contribuido a la disminución de éstas complicaciones (7,10,14,15). Fabry considera que las reacciones de hipersensibilidad resultan de la activación del complemento inducido por la formación de anticuerpos IgG e IgM contra la L-asparaginasa. Dellinger no encontró diferencia entre la frecuencia de reacciones anafilácticas ocasionadas por la L-asparaginasa de E.coli comparada con la obtenida de Erwinia (3, 5, 7, 9, 10, 11,14).

Otras manifestaciones de toxicidad que se han reportado alteraciones cerebrales en 33% de los pacientes incluyendo desorientación, cefalea, hemiparesia, coma y convulsiones no se han explicado a la fecha por el mecanismo de acción de la L-asparaginasa. Se le atribuyen también síndromes de hiperamonemia (15,16).

La pancreatitis aguda es una complicación relativamente frecuente (8-15%) y cuando se presenta puede progresar a una pancreatitis hemorrágica que amerite atención urgente y la suspensión del medicamento (1, 9,17), la hiperglicemia asociada a cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar son afecciones producidas muy probablemente por inhibición de la biosíntesis de insulina. Dentro de las alteraciones hepáticas (presentadas en más del 50% de los casos) se reportan incremento en las bilirrubinas tanto directa como indirecta, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, hipoalbuminemia y en biopsias hepáticas se observa metamorfosis grasa, la patogénesis no es conocida pero se ha postulado que puede ser secundaria a disminución en la movilización de lípidos (3,9,13,18) Capizzi reporta dentro de su serie de 40 pacientes una defunción por coma hiperosmolar no cetósico y otra por hipoalbuminemia severa con anasarca, en quien se encontró hígado graso en el estudio postmortem (13,19). En casos esporádicos se ha reportado azoemia prerrenal y alteraciones tiroideas. (3,20).

Debido a la inhibición de síntesis se ven afectadas todas las proteínas que se producen a nivel hepático, ejemplo claro de ello lo son los factores de la coagulación dependientes de vitamina k (II, VII, IX, X), los anticoagulantes naturales (antitrombina III, proteínas C y S) así como otros factores como fibrinógeno, VIII, IX y XII, plasminógeno y factor de Von Willebrand recientemente descrito por Pui. (20)

La pancreatitis se ha encontrado en formas leves como pancreatitis edematosas, hasta formas graves como necróticas hemorrágicas y pancreatitis de tipo fulminante como la reportada por Sadoff con progresión a falla orgánica múltiple. (7,21, 22,23).

Existen muy pocos reportes sobre pancreatitis aguda en niños sanos, siendo la mayoría de ellos reportes de casos individuales o series con un número limitado. Las primeras series en los Estados Unidos de Norteamérica reportaban un promedio de 5 casos por año (1977, 1988), en Inglaterra 2.4 casos por año (1985) y en México en el Instituto Nacional de Pediatría 3.2 casos por año, claro siendo reportes de pancreatitis aguda en general. Con una tendencia a aumentar en los últimos 5 años, debido a una mayor sospecha y mejor capacidad diagnóstica, así como conceptos puntuales más claros y a la mayor exposición a diferentes agentes etiológicos. (24, 25, 26)

La pancreatitis es un desorden autolimitado de la glándula pancreática. La incidencia de esta enfermedad es difícil de precisar ya que las series reportadas en pacientes menores son pequeñas. Hasta la fecha la pancreatitis aguda es la causa número uno de enfermedad pancreática. La pancreatitis es debida en la mayoría de las veces a un proceso inflamatorio, se caracteriza por la presencia de dolor abdominal severo, náusea, vómito, anorexia y elevación de enzimas pancreáticas. (27,28). El proceso inflamatorio progresa, pueden aparecer cambios morfológicos con un daño irreversible y con pérdida de la función tanto endocrina como exocrina, puede ocurrir depósito de calcio en los conductos. Morfológicamente las lesiones pueden ser definidas como moderadas o severas.

La sintomatología de pancreatitis aguda se puede presentar posterior a la primera semana de aplicación de L-asparaginasa. (8,28) Los síntomas clínicos asociados varían considerablemente desde anorexia, náusea y vómito hasta dolor abdominal de intensidad variable, así como la presencia de fiebre. (7,8,28,29) se ha relacionado la hipotensión, labilidad a la glucosa e hipocalcemia como datos tempranos que sugieren pancreatitis aguda sin embargo la prueba de laboratorio más usada para reafirmar el diagnóstico es la actividad de amilasa sérica, depuración urinaria de amilasa, medición de lipasa, teniendo esta mayor especificidad y sensibilidad. (8, 9,29) Un incremento de la amilasa, 3 veces por arriba de lo normal, es significativo para realizar el diagnóstico. La lipasa suele elevarse y permanece elevada durante más tiempo que la amilasa. Su incremento inicia de 4 a 8 horas posteriores al inicio de la sintomatología, alcanzando el pico máximo a las 24 horas su valores disminuyen entre los 8 y 14 días posteriores. (29).

De los métodos de imagen la ultrasonografía abdominal es la mejor forma de realizar el diagnóstico e identificar complicaciones, los hallazgos de mayor importancia son un incremento del tamaño del páncreas, distorsión de la forma y disminución en la ecogenicidad del mismo. Se ha reportado hipoecogenicidad en el 44% de los niños con pancreatitis aguda. La tomografía abdominal contrastada, es el método de elección, para la búsqueda de complicaciones pancreáticas, aunque en formas leves y moderadas puede ser normal hasta en un 15 a 30% de los pacientes, en los casos severos es anormal, es de gran ayuda en la pancreatitis necrótica hemorrágica. Existen otros métodos utilizados como la resonancia magnética, su empleo es limitado en niños, la colangiopancreatografía retrógrada transendoscópica, en pancreatitis recidivante o en quienes se sospechan anomalías o malformaciones. Grenith reportó la incidencia de pancreatitis en pacientes tratados con L-asparaginasa en su hospital durante un periodo de 2 años, en 50 pacientes con LAL de los cuales el 18% presentaron pancreatitis. (30) En el Memorial Sloan Kettering Cancer Institute (MSKCL), reportaron en 47 pacientes con LAL en un periodo de dos años,

pancreatitis en 16%. En un hospital privado de México en 20 pacientes en el periodo de dos años solo un paciente cursó con pancreatitis. (31). Tim Garrington reporta una incidencia del 7% en donde se reporta que la pancreatitis es una enfermedad benigna con pocas complicaciones en un 80-90% de los casos. (32). En bajos porcentajes evolucionan a pancreatitis hemorrágica con una mortalidad alta. Dentro de las complicaciones tardías ocurren después de la segunda semana de la enfermedad, en donde se incluyen principalmente al flemón, Pseudoquiste y la formación de abscesos. (33) la mayor causa de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda depende de las complicaciones, siendo las más importantes las de tipo séptico. (24, 30, 33,34).

JUSTIFICACIÓN

En el armamento terapéutico de la LAL infantil la L-asparaginasa se ha convertido en una herramienta clave, que si bien no incrementa el porcentaje de RCC, si se ha relacionado con la mayor duración de la misma. Una limitante para su utilización es el desarrollo de pancreatitis, lo que eventualmente impedirá el continuar su administración después de la complicación. Es importante conocer la frecuencia con la que se presenta esta complicación, la etapa del tratamiento en la que aparece y si existen factores asociados que puedan modificarse para evitar esta complicación en futuros pacientes.

HIPOTESIS

La pancreatitis secundaria a L-asparaginasa ocurre como un evento aislado e independiente de las dosis acumuladas así como la etapa de tratamiento que se presenta.

OBJETIVO GENERAL

1.- Conocer la frecuencia de pancreatitis en pacientes con LAL tratados en el servicio de Hematología del INP.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.1 Identificar la etapa del tratamiento en que aparece la pancreatitis.
- 1.2 Evaluar las dosis acumuladas al momento de presentar la pancreatitis.
- 1.3 Identificar si la edad de los pacientes influye en el desarrollo de pancreatitis.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo.

Población objetivo: Pacientes con leucemia aguda linfoblástica con pancreatitis secundaria al uso de L-asparaginasa. En la revisión de la población atendida en el servicio de hematología solo se detectó un paciente en el que la pancreatitis no fue atribuida a L-asparaginasa ya que no había recibido este medicamento en un periodo superior a 3 meses, no se documentó proceso infeccioso y solo existía el antecedente de traumatismo abdominal. El resto de los pacientes tienen el antecedente de administración en las 2 semanas previas.

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, en el servicio de Hematología del INP en el periodo comprendido desde el año de 1989 a 2004. Se analizan pacientes en este tiempo, ya que previo a este periodo no existía L. asparaginasa en el mercado mexicano.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica
Y diagnóstico de pancreatitis aguda establecido por clínica más los datos de laboratorio y gabinete.
- cualquier género.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes en quienes no se aplicó L-asparaginasa o se suspendió su aplicación por cualquier causa diferente a pancreatitis.

Los pacientes que cursaron con pancreatitis se evaluarán la etapa de tratamiento, el tiempo de RCC, las dosis acumuladas de L-asparaginasa, la edad del paciente y si existieron otras condiciones asociadas al desarrollo de pancreatitis.

Se registrarán los medicamentos que fueron administrados simultáneamente al uso de L-asparaginasa.

Los datos deberán de ser captados en una hoja de recolección de datos.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA: proliferación clonal de células linfoides encontrándose en MO > 30% blastos tipo linfoide apoyado de monoclonales.

LEUCEMIA RIESGO HABITUAL Y LEUCEMIA DE ALTO RIESGO: de acuerdo a los factores que a continuación se especifican.

| RIESGO | VARIABLE | PUNTOS |
|-------------------------------|---|--------|
| 1.-edad | 1 a 10 años | 0 |
| | <1 ó >0 años | 3 |
| 2.-cuenta de leucocitos al Dx | <10,000 | 0 |
| | 10,000 a 24,999 | 1 |
| | 25,000 a 49,999 | 2 |
| | 50,000 | 3 |
| 3.-Clasificación FAB | L 1 | 0 |
| | L 2 | 1 |
| | L 3 | 3 |
| 4.-clasificación inmunológica | Común | 0 |
| | T y B | 3 |
| 5.-Organomegalias | Hepatoesplenomegalia debajo del ombligo | 1 |
| | Adenomegalias >3cms tres regiones | 1 |
| 6.-infiltración extramedular | SNC | 3 |
| | Testículo | 3 |
| | Riñon | 3 |
| 7.-Clasificación citogenética | Hiperdiploidia | 0 |
| | Alteraciones estructurales | 3 |
| | t (8 ; 14) t (9 ; 22) t (11 ; 19) | |
| | t (4 ; 11) | |

Riesgo habitual = 0 puntos Riesgo intermedio = 2 puntos Riesgo alto = 3 o más puntos

INDUCCIÓN A LA REMISIÓN: fase del tratamiento de las leucemias en que se pretende destruir parte de las células blásticas y recuperar la hematopoyesis normal así como el bienestar del paciente, implica el uso de medicamentos que no afectan mayormente la síntesis de DNA.

REMISION COMPLETA: etapa del tratamiento en que se pretende erradicar el mayor número de células blásticas residuales, MO con <5% de blastos.

L. ASPARAGINASA: amidohidrolasa derivada de E. coli o Erwinia, agente antineoplásico por inhibición de síntesis de proteínas.

DOSIS ACUMULADA: se llama dosis acumulada de medicamentos a las dosis totales que se han administrado a lo largo del periodo de tratamiento, de tal manera que si la dosis aislada es de 10,000 UI/m²sc el administrar 2-5 o mas dosis resultará en la suma de cada una de las dosis individuales (o sea 20,000, 50,000, etc)

PANCREATITIS es un desorden autolimitado de la glándula pancreática, debido en la mayoría de las veces a un proceso inflamatorio, caracterizado por dolor abdominal severo, náusea, vómito, anorexia y elevación de enzimas pancreáticas. Una elevación de la amilasa y la lipasa 3 veces por arriba de lo normal, es significativa para realizar el diagnostico. El valor normal de la depuración de amilasa es de 1 a 4 %. El ultrasonido abdominal es muy utilizado en pacientes con pancreatitis aguda. La tomografía abdominal contrastada es el método de elección para la búsqueda de complicaciones pancreáticas.

| VARIABLE | RANGO NORMAL |
|-------------------------------|----------------|
| HB (g/dl) | 14± 2.5 |
| Leucocitos 10 ¹² / | 4.7±1.8 |
| NT | 2500 |
| Plaquetas 10 ³ /ml | 150-450 |
| Amilasa serica | 27-131 UL |
| Amilasa urinaria | 6 UL |
| Lipasa serica | 10-150 UL |
| Calcio serico | 8.8-10.8 mg/dl |
| glucosa | 60-100 mg/dl |

CONSIDERACIONES ETICAS.

Es una investigación sin riesgo: ya que el documental es retrospectivo y no se trata aspecto sensitivo, ni se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

No amerita ya que no hay experimentación en humanos.

FACTIBILIDAD Y RECURSOS

Recursos Humanos: Tesista para la realización de cuestionario.

Recursos materiales: expedientes clínicos.

Es factible porque se encuentra con los recursos ya mencionados, no requiere de financiamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Se analizarón todos los pacientes con diagnostico de LAL, que hayan presentado pancreatitis durante el tratamiento de la misma, secundario al uso de L-asparaginasa, del servicio de Hematología del INP en el período comprendido entre 1989 y 2004.

Se registraron datos generales del paciente como son nombre, edad, sexo, determinación del riesgo de LAL, etapa de tratamiento y dosis acumulada de la L-Asparaginasa, así como tratamientos alternos a la misma. Biometría hemática, amilasa, lipasa, calcio, glucosa, así como pruebas de gabinete (ultrasonido o TAC).

Para el análisis estadístico se obtendrán frecuencias, se realizarán medidas de tendencia central y dispersión de variables numéricas como la edad y la dosis acumulada de L asparaginasa y se realizará análisis univariado de otros factores para establecer si actúan como factores de riesgo o covariables para el desarrollo de pancreatitis de variables como es el tipo de esteroide, la edad, el genero y la etapa del tratamiento, para ello se utilizará el programa SPSS versión 10 para Windows.

RESULTADOS

De un total de 335 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica durante el periodo comprendido de 1989 al 2004, se registraron 17 pacientes (5%) que presentaron pancreatitis aguda. En todos los pacientes se sospechó clínicamente por la sintomatología y el antecedente de administración de L-Asparaginasa, y se demostró por las alteraciones bioquímicas y el apoyo de USG y/o TAC Solo uno de los pacientes presentó una pancreatitis hemorrágica en el diagnóstico, en todos los demás solo se documentó edema. La presencia de pancreatitis fue mas frecuente en niños (59%) que en niñas (41%), aunque sin diferencias estadísticas, con mayor frecuencia en niños, 10 pacientes fueron de edad pre-escolar con una mediana de edad de 62 meses promedio de 69 meses y distribución entre 29 y 133 meses, con valor de $p < 0.0001$. La distribución en cuanto al riesgo asignado al momento del diagnóstico inicial la mayoría de los pacientes correspondieron al riesgo habitual 14/17 (83%) y solo 3/17 pacientes (18%) correspondieron a riesgo alto con una diferencia estadísticamente significativa y valor de $p < 0.0001$. La etapa de tratamiento en que mas frecuentemente se observó la aparición de pancreatitis fue la inducción de la remisión en 13/17 pacientes (76%) mientras que en los pacientes restantes la pancreatitis se presentó en tres en un período de reinducción, y en un paciente mas en una segunda inducción a la remisión que se administró por recaída a médula ósea posterior al cese electivo de quimioterapia. La dosis promedio recibida en los pacientes que presentaron la complicación durante la inducción de la remisión fue de 20,000UI, mientras que en los pacientes que presentaron posteriormente la complicación dos tenían dosis acumulada de 100,000UI con 10 meses de RCC, uno de 180,000UI con 26 meses de RCC y el último que cursaba con RMO la dosis acumulada fue de 240,000UI, en solo un paciente con dosis acumulada de 100,000UI y los dos con dosis mayores recibieron como tratamiento asociado dexametasona 6mg/m²sc, los 14 pacientes restantes recibieron prednisona a dosis de 60mg/m²sc. Llama la atención que las complicaciones asociadas a la pancreatitis con el uso de dexametasona, ya que los cuatro pacientes que recibieron dexamesatona como parte de la terapia son precisamente lo que desarrollaron cetoacidosis diabética, todos ellos respondieron adecuadamente al tratamiento médico con insulina. Y 8 pacientes en

inducción a la remisión cursaron con sepsis en forma simultánea al Dx de pancreatitis. Hubo ocho pacientes con diagnóstico de sepsis simultáneamente al de pancreatitis en seis de ellos se documentó neutropenia severa con neutrófilos que iban de 0 a 400 y en los otros dos pacientes con sepsis la neutropenia era moderada con neutrófilos de 918. Un paciente con 18/12 de remisión completa continuada, que presentó pancreatitis en un periodo de pseudo reinducción durante su evolución desarrollo un pseudo quiste pancreático y fistula cutánea con una evolución tórpida durante mas de 5 meses, mismos en los que fue imposible la continuación de la quimioterapia, por lo que al resolver totalmente el problema pancreático seis meses después se decidió el cese electivo de la quimioterapia, y en la vigilancia prospectiva se documentó RMO 8 meses después con evolución tórpida y la muerte del paciente durante la segunda inducción de la remisión. Los niveles séricos de amilasa variaron de 142UI a 1520UI con una media de 456, sin embargo no hubo asociación entre los niveles de amilasa séricos o su depuración urinaria con las complicaciones observadas.

Todos los pacientes con pancreatitis mostraron un incremento de las cifras de amilasa sérica.

Signos clínicos y datos de laboratorio y gabinete

El rasgo clínico distintivo fue el dolor abdominal que se presentó en el 100% de los pacientes seguido de vómito registrado en el 90% de los casos.

Los hallazgos más frecuentes en el estudio del ultrasonido abdominal fueron alteraciones compatibles con aumento en el tamaño de la glándula, así como colecciones peripancreáticas.

DISCUSIÓN

Casi todos los tejidos sintetizan L-asparagina en cantidades suficientes para sus necesidades metabólicas. Sin embargo las células linfoblásticas requieren una fuente exógena de este aminoácido. (3) La L-asparaginasa priva a las células malignas de la L-asparagina disponible en el líquido extracelular y provoca su muerte.

La pancreatitis secundaria al uso La L-asparaginasa es una complicación relativamente frecuente ya que dicho agente se utiliza como componente de la quimioterapia antileucémica en las diferentes etapas del tratamiento.

Se ha informado que la frecuencia de pancreatitis varia entre 2-16%, siendo la frecuencia encontrada en este estudio (5%) siendo similar al promedio reportado por Haskell y Whitecar la cual fue del 7% (5, 6,7).

No se han reportado diferencias estadísticamente significativas en relación al género, tal como se observó en el presente estudio, aunque hubo un ligero predominio en el género masculino (5,6).

En la totalidad de los casos de pancreatitis agudas registradas se observó resolución de esta complicación y solo en un paciente desarrolló Pseudoquistes pancreáticos con fistula entero cutánea como secuela que obligo a suspender el tratamiento en forma prematura (15 meses) y fue responsable de la recaída subsecuente a la médula ósea. La incidencia de esta complicación es similar a los informados en reportes previos. (7).

Otra complicación frecuente fue la presencia de diabetes mellitus en todos los pacientes tratados con dexametasona, lo que podría interpretarse como un factor de riesgo adicional para el desarrollo de esta complicación en los pacientes de LAL de riesgo alto. Sin embargo otra asociación frecuente en la etapa de inducción fue la presencia de procesos septicémicos, el cual puede considerarse también como otro agente contribuyente para el desarrollo de la pancreatitis aguda.

Aunque en la mayoría de los reportes la pancreatitis aguda ha mostrado una asociación con las dosis acumuladas de la L-asparaginasa, el hecho de que en el presente estudio la mayoría de los casos se hayan presentado en la etapa de la inducción a la remisión habla más bien a favor de un problema de susceptibilidad a las drogas.



CONCLUSIONES

El porcentaje de pancreatitis encontrado en nuestra población es semejante a la observada por otros autores. (5%).

No se encontró relación entre el número de dosis de L- asparaginasa el desarrollo y la intensidad del cuadro de pancreatitis.

La leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto, tratados con dexametasona, el 100% desarrollo cetoacidosis diabética aunado a pancreatitis.

El 100% de los pacientes remitió su cuadro de pancreatitis. Solo un paciente desarrollo pseudosquiste pancreático y fistula entero cutánea.

No existe relación en cuanto al género para la presentación de pancreatitis.

Aún cuando la pancreatitis no es una complicación frecuente, deberá de ser tomada en cuenta; ante la menor evidencia clínica y corroborada con los exámenes paraclínicos correspondientes, por el riesgo de morbimortalidad.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Revisión bibliográfica: Mayo del 2004.

Diseño del protocolo de investigación: Junio del 2004.

Presentación y registro del protocolo: Julio del 2004.

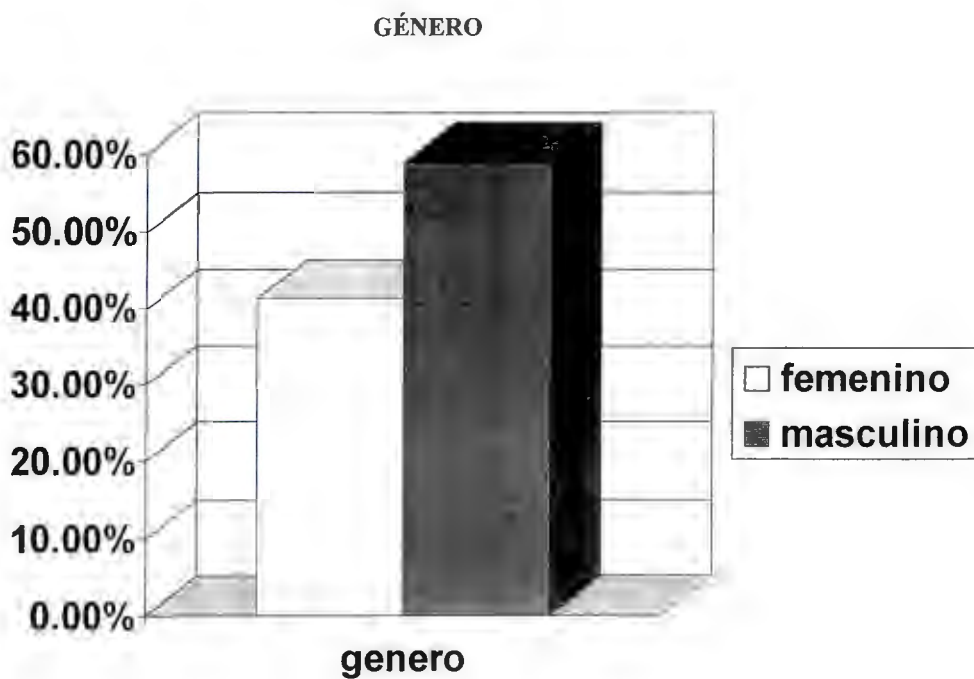
Recolección de datos y análisis de resultados: Agosto del 2004.

Reporte de resultados y presentación final: Septiembre.

ANEXOS

Gráfica 1 Riesgo de la leucemia aguda linfoblástica

GRAFICA 2



TABLAS

AMILASA

| | | frecuencia | porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-------|------|------------|------------|----------------------|-------------------------|
| Valor | 142 | 1 | 5.9 | 5.9 | 5.9 |
| UI | 189 | 1 | 5.9 | 5.9 | 11.8 |
| | 195 | 1 | 5.9 | 5.9 | 17.6 |
| | 235 | 2 | 11.8 | 11.8 | 29.4 |
| | 240 | 1 | 5.9 | 5.9 | 35.3 |
| | 289 | 1 | 5.9 | 5.9 | 41.2 |
| | 330 | 1 | 5.9 | 5.9 | 47.1 |
| | 340 | 1 | 5.9 | 5.9 | 52.9 |
| | 342 | 1 | 5.9 | 5.9 | 58.8 |
| | 348 | 1 | 5.9 | 5.9 | 64.7 |
| | 355 | 1 | 5.9 | 5.9 | 70.6 |
| | 540 | 1 | 5.9 | 5.9 | 76.5 |
| | 587 | 1 | 5.9 | 5.9 | 82.4 |
| | 880 | 1 | 5.9 | 5.9 | 88.2 |
| | 997 | 1 | 5.9 | 5.9 | 94.1 |
| | 1520 | 1 | 5.9 | 5.9 | 100.0 |
| Total | | 17 | 100.0 | 100.0 | |

LIPASA

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulativo |
|-------|-----|------------|------------|----------------------|---------------------------|
| Valor | 79 | 1 | 5.9 | 5.9 | 5.9 |
| UI | 88 | 1 | 5.9 | 5.9 | 11.8 |
| | 89 | 1 | 5.9 | 5.9 | 17.6 |
| | 125 | 1 | 5.9 | 5.9 | 23.5 |
| | 150 | 1 | 5.9 | 5.9 | 29.4 |
| | 154 | 1 | 5.9 | 5.9 | 35.3 |
| | 157 | 1 | 5.9 | 5.9 | 41.2 |
| | 158 | 2 | 11.8 | 11.8 | 52.9 |
| | 159 | 1 | 5.9 | 5.9 | 58.8 |
| | 170 | 1 | 5.9 | 5.9 | 64.7 |
| | 180 | 2 | 11.8 | 11.8 | 76.5 |
| | 230 | 1 | 5.9 | 5.9 | 82.4 |
| | 240 | 1 | 5.9 | 5.9 | 88.2 |
| | 628 | 1 | 5.9 | 5.9 | 94.1 |
| | 780 | 1 | 5.9 | 5.9 | 100.0 |
| Total | | 17 | 100.0 | 100.0 | |

EDAD EN MESES

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulativo |
|-------|-------|------------|------------|----------------------|---------------------------|
| meses | 29 | 1 | 5.9 | 5.9 | 5.9 |
| | 36 | 1 | 5.9 | 5.9 | 11.8 |
| | 38 | 1 | 5.9 | 5.9 | 17.6 |
| | 42 | 1 | 5.9 | 5.9 | 23.5 |
| | 48 | 1 | 5.9 | 5.9 | 29.4 |
| | 52 | 1 | 5.9 | 5.9 | 35.3 |
| | 59 | 1 | 5.9 | 5.9 | 41.2 |
| | 61 | 1 | 5.9 | 5.9 | 47.1 |
| | 62 | 2 | 11.8 | 11.8 | 58.8 |
| | 63 | 1 | 5.9 | 5.9 | 64.7 |
| | 72 | .1 | 5.9 | 5.9 | 70.6 |
| | 78 | 1 | 5.9 | 5.9 | 76.5 |
| | 100 | 1 | 5.9 | 5.9 | 82.4 |
| | 120 | 2 | 11.8 | 11.8 | 94.1 |
| | 133 | 1 | 5.9 | 5.9 | 100.0 |
| | Total | 17 | 100.0 | 100.0 | |

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Berg SL, Balis FM, Poplack DG. Cancer chemotherapy En: Nathan DG, Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood, 5 e USA. WB Saunders Company, 1998: 1201-1232.
- 2.-Kidd JG, Regressions of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum: I y II. J. Expt Med. 1953;98: 565-582.
- 3.-Jaffe N, Traggis D, Das L, Molony WC, Hann HW, Kim BS t al. L-asparginasa in the treatment of neoplastic diseases in children, Cancer Research, 1971;31:942-49.
- 4.-Brome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. Nature, 1961;191:1114-1115.
- 5.-Gordon ZC. The clinical toxicities of L-asparaginase. Pediatrics. 1970;45:555-559.
- 6.-Bruce LA, Nesbit ME, Ortega JA. L-asparginasa, vincristina and prednisona for induction of fist remission in acute lymphocitic leukemia. Cancer Research. 1977;37:535-540.
- 7.-Dellinger CT, Miale TD Comparison of anaphylactic reactions to asparaginasa derived from Escherichia colli and from Erwinia cultures. Cancer 1976;38:1843-46.
- 8.-Ramsay NK, Coccia PF, Krivit W. Edson JR. Th effect of L-asparaginase on plasma coagulation factor in acute lymphoblastic leukemia. Cancer.1977;40:1398-1401.
- 9.-CHabner B. Enzyme Therapy: L-asparaginase En: Chabner B, Longo D. Cancer chemotherapy and biotherapy. 2 e Philadelphia Lippicott- Raven publischer;1996:485-491.
- 10.-Raymond B, Weiss M, Bruno S. Hipersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents. Annals of internal Medicin. 1981;94:66-72.
- 11.-Spiegel RJ, Echelberger CK, Poplack DG. Delayed allergic reactions following a intramuscular L-asparaginase. Medical and Pediatric Oncology. 1980;8:123-125.
- 12.-Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, Sciffer CA. Hipersensitivity reaction following a intramuscular L-aspariginasa do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. 1998;12:660-665.
- 13.-Capizzi RL, Bertino JR, Skel RT, Creasey WA, Zanes R, Olayon C. L-asparaginase: clinical, biochemical, pharmacological and inmunogical studies. Annals of Internal Medicine. 1971;74:893-901.
- 14.-Fabry U, Körholz D, Jürgens H, Göbl U, Wahn V. Anaphylaxis to L-asparaginase during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children evidencia of a complement-mediated mechanism. Pediatric Research. 1985;4:400-408.
- 15.-Killander D, Dohlwitz A, Engstedt L, Franzen S, Gahrton G, Gullbring B et al. Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparagina treatment of children and adult with acute leukemia. Cancer. 1976;37:220-228.
- 16.-Leonard JV, Kay JDS. Acute encephalopathy aun hyperammonaemia complicatin treatment of acute lymfoblastic leukemia with asparaginasa. Lancet.1986;1:162-65.
- 17.-Woo MH, Vans W, Relling MV. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations En: Pui CH. Childhood Leukemias. 1 e. USA Cambridge University Press; 1999:269-85.
- 18.-Gugliotta L, D'Angelo A, Belmonte MA. Hipercoagulability during L-aspariginasa Treatmen: the effect of antithrombin III supplementation in vivo. British Journal of Haematology.1990;74:465-470.

- 19.-Priest JR, Ramsay NK, Latchaw R, Lockman L, Hasegawa DK, Coates TD et al. Thrombotic and hemorrhagic strokes complicating in therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1980;46: 1548-1554.
- 20.-Pui CH, Chesney CM, Weed J, Jackson W, Altered von Willebrand factor molecule in children with thrombosis following asparaginase-prednisone-vincristine therapy for leukemia. *J Clin Oncol*. 1985;3:1266-1272.
- 21.-Nowak-Gottl U, Boss J, Wolff JE, Lill H, et, Al. asparagine decrease clotting factors in vitro: a possible pitfall? *Int J Clin Lab Res*. 1995;25:146-8.
- 22.-Nagura E, Kimura K, Yamada K, Ota K, Takaku F, Uchino H. Nation-wide randomized comparative study of doxorubicin, vincristine and prednisolone combination therapy with and without L-asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;33:359-65.
- 23.-Lerner A. pancreatic diseases in children. *Pediatr Clin <North Am* 1996;43:125-56.
- 24.-Uretsky G, Goldschmiedt M, James K. Childhood Pancreatitis. *Am Fam Physician* 1999;59:2507-12.
- 25.-Pietzak MM, Dan W. Pancreatitis in Childhood, *Pediatr Rev* 2000;21:406-12.
- 26.-Kranes S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999;79:699-710.
- 27.-Soergel K. Acute pancreatitis. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1993:1628-53.
- 28.-Lerner A: Acute pancreatitis in children and adolescent. Interleubenthal E. (ed): *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*, ed 2. New York, Raven Press, 1989:897-906.
- 29.-John R. Debanto M.D. Praveen S. Goday, M.D: Martha A. pedroso, M.D. Rehan Ifikhar. Acute Pancreatitis in Children. *The American Journal of Gastroenterology* 2002;97:1726-1731.
- 30.-Ofelia A. Alvarez, MD. y Grenith Zimmerman, PhD. Pegaspargase-Induced Pancreatitis. *Medical and Pediatric Oncology* 2000;34:200-205.
- 31.-Ana Bertha Rivera Ramírez, Roberto Rivera Luna, Carlos Leal y Leal. Toxicidad a la L-asparaginase en pacientes con leukemia aguda linfoblástica. *Acta pediátrica de México* 1996;17:73-77.
- 32.-Tim Garrington, MD, Denis Bensard, MD, j. David Ingram, MD, and Christopher C. Silliman, MD, PhD. *Medical and Pediatric Oncology* 1998;30:106-109.
- 33.-Whitcomb DC, The Spectrum of complications of Hereditary Pancreatitis, *Gastroenterology Clinics of North America*. 1999;28:525-541.
- 33.-Pinheiro, J.P. Vieira; Ahlke, E; Nowak-Gottl, U.; Hempel, Muller. Pharmacokinetic dose adjustment of Erwinia asparaginase in protocol II of the pediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols. *British Journal of Haematology* 1999;104:313-320.
- 34.-Helen A. Kurre, Alice G. Ettinger, David L. Veenstra, Paul S. Gaynon, Janet Franklin, Susan F. Sencer. A Pharmacoeconomic Analysis of pegaspargase vs native E. Coli L-Asparaginase for the treatment of Children With Standard-Risk, acute Lymphoblastic Leukemia. *The Children's Cancer. Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2002;24:175181.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: _____ Registro

No. Paciente: Fecha de nacimiento: sexo (fem= 1, masc=2)

Edad (meses) Peso (kg) . Talla (cms)

Fecha del diagnóstico

Fecha de inicio Tto. Infiltración extramedular (si=1, no=2)

Clasificación FAB (1 = L1, 2=L2, 3=L3)

Clasificación de riesgo (1 = riesgo habitual, 2 riesgo alto)

Esquema de tratamiento indicado (1 =riesgo habitual, 2 riesgo alto, 3 = células T)

Inmunofenotipo (1=pro-preB, 2=preB temprana, 3=preB, 4=preB transicional, 5=B)

Madura, 6=Cél T, 7= bilineal, 8=nula)

Fecha en que se establece el dx de pancreatitis:

Signos y síntomas: dolor abdominal (si=1, no=2) vómitos (si=1, no=2)

Nausea (si=1, no=2) hiporexia (si=1, no=2)

1.- Fecha en que se establece el Dx de pancreatitis. _____

2.- Dosis de L-asparaginasa acumulada y la que está recibiendo en el momento de la pancreatitis _____

2.-Etapa de tratamiento en la que se encontraba el paciente. _____

3.-Otros medicamentos _____

4.-Complicaciones _____

EXAMENES DE LABORATORIO

Hemoglobina

Hematocrito

Leucocitos

Neutrofilos

Plaquetas

Amilasa serica

Amilasa urinaria

Lipasa serica

Glucosa

Calcio

ESTUDIOS DE GABINETE

Rx de abdomen

Ultrasonograma pancreático

TAC de Páncreas.

