

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

PREVALENCIA DE PANCREATITIS AGUDA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, GUATEMALA, AGOSTO 2018.
TESIS DE GRADO

JOVANNY MAURICIO CONTRERAS CHAPAS
CARNET 12248-11

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, AGOSTO DE 2018
CAMPUS CENTRAL

UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

PREVALENCIA DE PANCREATITIS AGUDA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, GUATEMALA, AGOSTO 2018.
TESIS DE GRADO

TRABAJO PRESENTADO AL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

POR
JOVANNY MAURICIO CONTRERAS CHAPAS

PREVIO A CONFERÍRSELE
EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO ACADÉMICO DE LICENCIADO

GUATEMALA DE LA ASUNCIÓN, AGOSTO DE 2018
CAMPUS CENTRAL

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD RAFAEL LANDÍVAR

RECTOR: P. MARCO TULIO MARTINEZ SALAZAR, S. J.

VICERRECTORA ACADÉMICA: DRA. MARTA LUCRECIA MÉNDEZ GONZÁLEZ DE PENEDO

VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN: ING. JOSÉ JUVENTINO GÁLVEZ RUANO

VICERRECTOR DE INTEGRACIÓN UNIVERSITARIA: P. JULIO ENRIQUE MOREIRA CHAVARRÍA, S. J.

VICERRECTOR ADMINISTRATIVO: LIC. ARIEL RIVERA IRÍAS

SECRETARIA GENERAL: LIC. FABIOLA DE LA LUZ PADILLA BELTRANENA DE LORENZANA

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DECANO: DR. EDGAR MIGUEL LÓPEZ ÁLVAREZ

SECRETARIA: LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEÓN

DIRECTOR DE CARRERA: MGTR. EDGAR ENRIQUE CHÁVEZ BARILLAS

NOMBRE DEL ASESOR DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

LIC. JOSÉ FERNANDO MENÉNDEZ SANDOVAL

TERNA QUE PRACTICÓ LA EVALUACIÓN

MGTR. EDGAR ENRIQUE CHAVEZ BARILLAS

MGTR. JUAN BELISARIO CABALLEROS ORDOÑEZ

LIC. EVA EMPERATRIZ OLIVA CATALAN



Universidad
Rafael Landívar
Tradición Jesuita en Guatemala

Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina
Comité de Tesis

**VISTO BUENO INFORME FINAL DE TESIS
ASESOR DE INVESTIGACION**

Guatemala, 09 de agosto de 2018

Comité de Tesis
Departamento de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Rafael Landívar

Estimados miembros del Comité:

Deseándoles éxitos en sus actividades académicas regulares, me place informales que he revisado el informe final de tesis de graduación titulado:

“PREVALENCIA DE PANCREATITIS AGUDA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Guatemala, agosto 2018” del estudiante **Jovanny Mauricio Contreras Chapas** con el número de carné **1224811**, el cual he acompañado desde la fase de protocolo y, hasta el momento, ha cumplido con las exigencias y procedimientos establecidos en la Guía de Elaboración de Tesis de la Licenciatura en Medicina de esa universidad.

Por lo anterior, doy mi anuencia para que dicho informe pase a consideración del Comité de Tesis para su aprobación, no teniendo de mi parte ningún inconveniente para que dicho alumno pueda continuar con el proceso establecido por la Facultad de Ciencias de la Salud, para solicitar la *defensa de tesis* del trabajo en mención.

Sin otro particular, atentamente,

Dr. José Fdo. Menéndez
Gastroenterólogo Pediatra
Col. 10507

Dr. José Fernando Menéndez Sandoval
Asesor de Investigación

- cc/
- Archivo
- Gestor Académico de FCS



Orden de Impresión

De acuerdo a la aprobación de la Evaluación del Trabajo de Graduación en la variante Tesis de Grado del estudiante JOVANNY MAURICIO CONTRERAS CHAPAS, Carnet 12248-11 en la carrera LICENCIATURA EN MEDICINA, del Campus Central, que consta en el Acta No. 09739-2018 de fecha 22 de agosto de 2018, se autoriza la impresión digital del trabajo titulado:

**PREVALENCIA DE PANCREATITIS AGUDA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.
UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, GUATEMALA, AGOSTO 2018.**

Previo a conferírsele el título de MÉDICO Y CIRUJANO en el grado académico de LICENCIADO.

Dado en la ciudad de Guatemala de la Asunción, a los 24 días del mes de agosto del año 2018.



**LIC. JENIFFER ANNETTE LUTHER DE LEON, SECRETARIA
CIENCIAS DE LA SALUD
Universidad Rafael Landívar**

DEDICATORIA

A DIOS:

Por enseñarme que de Él viene no solo la capacidad, sino también todas herramientas para poder alcanzar nuestras metas, por enseñarme que todas las cosas sirven para bien para los que le aman y porque de esta manera se comprueba que los que esperan y tienen su confianza puesta en Jehová no serán avergonzados.

A MIS ABUELOS:

Pablo Contreras, Olivia Rodríguez de Contreras (**Q.E.P.D**), Mauricio Chapas, Rosa Juana Córdova de Chapas, porque ustedes fueron los medios que Dios utilizó para traerme al mundo, porque sus enseñanzas han trascendido por generaciones y siempre han sido enfocadas al esfuerzo, dedicación y la satisfacción personal que nos da la realización de un buen trabajo.

A MIS PADRES:

Juan José Contreras Rodríguez y Alba Chapas Córdova de Contreras: Porque en ningún momento dudaron de mí a pesar de mis errores, por la oportunidad y el esfuerzo que hicieron para darme todo lo que necesitaba, no solo materialmente sino en amor, paciencia, entrega y perseverancia para poder alcanzar mis metas, son mi modelo por seguir.

A MIS HERMANOS:

Paulo José Contreras Chapas (mi maestro en muchos aspectos de la vida) y Nely Andrea Chapas: Por estar en los momentos difíciles, por su comprensión y su fe en mí, son mi inspiración para jamás darme por vencido.

A MI ASESOR DE TESIS:

Dr. José Fernando Menéndez Sandoval: Por la confianza que depositó en mí para el desarrollo de esta investigación, por tomarse el tiempo de ser un maestro de las ciencias médicas e inculcar en cada enseñanza el trato humanizado a los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A Dios todo poderoso, porque siendo tan pequeños nos permite conocer una pequeña parte de su creación perfecta para poder desarrollar tan bella profesión.

A la universidad Rafael Landívar, por formar profesionales con valores de alta calidad a través de todos sus catedráticos, instruyéndonos de manera constante e instándonos a ser mejores cada día.

A la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) por permitirme realizar mi estudio en sus instalaciones, agradezco el apoyo y servicio de cada uno de los integrantes de esta institución que permitió la realización de esta investigación.

A mi padre espiritual, Alberto Rubio y su familia, quién siempre ha tenido palabra de sabiduría para poderme aconsejar de la mejor forma.

A mi familia, por siempre estar unidos y apoyarnos en todo momento haciendo que este camino valga la pena recorrerlo, siendo fuente de consejo, apoyo e inspiración para la culminación de esta meta.

A mi primos y tíos, por el apoyo constante, por acompañarme a lo largo de este camino y por sus palabras de aliento que siempre me acompañaron.

A mi persona favorita, Perla Elizabeth García Rodas, por su amistad, amor incondicional, comprensión, por acompañarme en este trayecto de mi vida, por creer en mí y que puedo lograr incluso más de lo que me proponga, porque a pesar de los momentos difíciles nunca renunciaste a mí y siempre estuviste para mí, siempre has sido el motor que me impulsa a continuar, mi mayor bendición. Te amo.

A mis hermanos de carrera, Kenny Chévez, Jonathan de la Cerda, Alexis Monroy, Rogelio Argueta, Saulo Oliva, Diego Xoyón, Marco Diéguez, Juanca Rivas, Mirsa Reynoso, por su constante apoyo, por su amistad sincera durante la carrera y por mostrarme que aún de las situaciones difíciles se puede sacar provecho.

Al resto de mis amigos, por siempre estar pendientes de mí, por siempre brindarme su apoyo, cariño y comprensión.

RESUMEN

Antecedentes: la pancreatitis representa una enfermedad poco frecuente, sin embargo, se ha descrito un aumento en la incidencia de casos en pacientes pediátricos, existen múltiples factores involucrados en el desarrollo de esta enfermedad, principalmente exposición a tratamientos sistémicos prolongados e inmunosupresión, la cual toma importancia al referirnos a la población oncológico-pediátrica.

Objetivos: determinar la prevalencia de pancreatitis aguda en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de la pancreatitis en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Diseño: estudio descriptivo transversal.

Materiales y Métodos: todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el período comprendido del 1 de junio de 2007 al 31 de diciembre de 2016.

Lugar: Unidad Nacional de Oncología Pediátrica, Guatemala.

Resultados: de 1,355 pacientes con LLA, 6% (IC 95%; 5-8%) presentaron pancreatitis aguda. La prevalencia por sexo es mayor en sexo femenino: 0.08 (IC 95%; 6-10%). La prevalencia por grupo de edad es mayor de 6 a 10 años 0.11 (IC 95%; 8-15%). 96% de los casos (IC 95%;89-99%) presentaron alguna manifestación clínica de pancreatitis, posterior al uso de L-Asparaginasa.

Conclusiones: la prevalencia de pancreatitis aguda en pacientes con LLA fue de 6%. La prevalencia de pancreatitis aguda es mayor en el sexo femenino y en el rango de edad de 6 a 10 años. En la fase de inducción con uso de L-asparaginasa es donde se presentó más casos de pancreatitis aguda.

Limitaciones: determinadas por situaciones de tipo administrativo.

Palabras clave: LLA, *Pancreatitis aguda*, *Quimioterapia*, *L-asparaginasa*.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	2
2.1.1 Epidemiología	2
2.1.2 Patogénesis	2
2.1.3 Presentación clínica.....	2
2.1.4 Diagnóstico	3
2.1.5 Tratamiento de LLA	3
2.1.5.1 Grupos de riesgo	3
2.1.5.2 Protocolo de quimioterapia de LLA	5
2.1.5.2.1 Inducción.....	5
2.1.5.2.2 Terapia preventiva de SNC	5
2.1.5.2.3 Consolidación / Reinducción	6
2.1.5.2.4 Mantenimiento.....	6
2.1.6 Reacciones adversas.....	6
2.2 PANCREATITIS	7
2.2.1 Definición de pancreatitis	7
2.2.2 Epidemiología	8
2.2.3 Etiología.....	8
2.2.3.1 Lesiones físicas.	8
2.2.3.2 Desórdenes metabólicos.....	9
2.2.3.3 Utilización de Medicamentos o Drogas	9
2.2.3.4 Enfermedades sistémicas	10
2.2.3.5 Agentes infecciosos	10
2.2.3.6 Desórdenes Pancreáticos	10
2.2.4 Patogénesis	11
2.2.5 Cuadro Clínico	12
2.2.6 Laboratorio.....	12
2.2.7 Tratamiento.....	15
2.2.8 Complicaciones.....	16
2.2.9 Pronóstico.....	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 Objetivo General	17

3.2 Objetivo Específico:.....	17
4. MATERIALES Y MÉTODOS	18
4.1 Diseño de estudio:.....	18
4.2 Población de estudio:	18
4.3 Muestra:	18
4.4 Técnicas e Instrumentos	18
4.5 Análisis de datos	18
4.6 Procedimiento	19
4.7 Alcances y límites.....	19
4.7.1 Alcances	19
4.7.2 Límites	20
4.8 Aspectos éticos de la investigación	20
5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	20
6. RESULTADOS	21
Gráfica 1. Prevalencia de pacientes con LLA que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.	21
Esquema 1. Sexo de pacientes con LLA que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.....	21
Esquema 2. Edad de pacientes con LLA que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.....	22
Gráfica 2. Hallazgos clínicos en pacientes con LLA que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.	22
Gráfica 3. Fármacos utilizados en pacientes con LLA el día que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.....	23
Gráfica 4. Fase de tratamiento quimioterapéutico en pacientes con LLA el día que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.....	23
7. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	24
8. CONCLUSIONES	26
9. RECOMENDACIONES	27
10. BIBLIOGRAFÍA	28
11. ANEXOS	31

1. INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria en la cual existe una activación y liberación a nivel intersticial de las enzimas producidas por la glándula pancreática, provocando autodigestión y por consiguiente un daño a nivel del parénquima de esta. (1) Actualmente representa un problema creciente en la población pediátrica debido a una mayor sospecha y una mejor capacidad de diagnóstico, en los últimos años existen una mayor cantidad de casos sobre esta enfermedad, presentándose como uno de los efectos adversos agudos más frecuentes en pacientes oncológicos con tratamiento quimioterapéutico. (2)

En Guatemala, un estimado de 200 casos nuevos de cáncer son diagnosticados anualmente, de estos un 64% corresponden a un tipo de leucemia, siendo el más frecuente la leucemia linfoblástica aguda en un 87%, los cuales son referidos de hospitales nacionales departamentales, otros centros asistenciales o por médicos particulares a la Unidad de Oncología Pediátrica (UNOP), los cuales presentan buen pronóstico de hasta un 80% de sobrevida recibiendo un tratamiento adecuado (5), sin embargo los pacientes son sometidos a tratamientos prolongados con fármacos de alta toxicidad para las células cancerígenas, en algunos casos los medicamentos de quimioterapia pueden dañar distintos órganos del cuerpo, aumentando la susceptibilidad a desarrollar pancreatitis aguda, esto abonado a los diferentes factores que influyen de manera directa y simultánea. (4,8)

El presente trabajo se realizó en la UNOP ubicada en la ciudad de Guatemala, la cual es una institución especializada que se dedica al estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oncológicas que afectan a la población pediátrica de todo el país. Un estudio previo realizado en esta institución hace referencia a una incidencia de 5.14% de casos de pacientes con pancreatitis por uso de L-asparaginasa en un tiempo de 5 años (15). Por lo cual surgió el interés de realizar esta investigación enfocada a determinar la prevalencia de pacientes con LLA que han desarrollado pancreatitis aguda durante su abordaje quimioterapéutico, comentando las diferentes características clínicas y epidemiológicas encontradas en dichos casos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda constituye una de las neoplasias más frecuentes de la infancia a nivel mundial, se estima que un 80% de las neoplasias en la infancia corresponde a este. Esta enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas inclusive llegar hasta la muerte. (16,14)

2.1.1 Epidemiología

Un estimado de 120 a 150 casos, son reportados anualmente por millón de habitantes menores de 14 años. LLA es una de las neoplasias más frecuentes, incluso en los países desarrollados constituye el 25% de las neoplasias y corresponde de un 75 a 80% de las leucemias. La incidencia según el rango de edad se establece entre los 2 y 5 años teniendo un predominio en el sexo masculino, esto tiene una mayor diferencia en los niños que han llegado a la pubertad, es más común en raza blanca que negra. Y la predisposición masculina es evidente especialmente en niños con LLA de células T. (16,14,15)

2.1.2 Patogénesis

En las enfermedades neoplásicas la transformación de una célula es multifactorial, en el caso de la LLA uno de los factores iniciales se debe a la clonalidad, lo cual permite una expresión aberrante de protooncogenes determinada por la fusión de los genes que codifican quinasas activas permitiendo una alteración en los factores de transcripción, una célula progenitora inmadura puede formar replicas de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación. La carga genética posee gran importancia en la LLA, se ha visto estrecha asociación con algunas otras traslocaciones, entre estas tenemos las más frecuentes t(1:19)(q23;p13) con una frecuencia de 5-6% afección en los genes E2A-PBX1 presentando características fenotipo pre-B, hiperleucocitosis, esta requiere de tratamiento intensivo, traslocación t(9:22)(q34;p11) con un frecuencia de 3-5% afección en los genes BCR-ABL se caracteriza por la presencia de cromosoma Philadelphia, traslocación t(4:11)(q21;p23) en un 2% de los casos, presenta mutación en MLL-AF4 se presenta en la estirpe B, se ha visto asociada LLA en el lactante con un pronóstico pobre, traslocación t(12:21) (p13;q22) en un 25% de las LLA B pre TEL-AML Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparraginas. (16,14)

2.1.3 Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas de la LLA se deben a la infiltración de los linfoblastos en la médula ósea, estos pueden presentarse de manera gradual o súbitamente, como un hallazgo incidental en un análisis de sangre, de manera asintomática, en

una hemorragia, una infección o un episodio de distrés respiratorio. En esta enfermedad puede afectarse cualquier órgano o tejido a pesar de ser una patología de predominio hematológico. Los síntomas más frecuentes son aquellos secundarios a la insuficiencia medular como anemia, trombocitopenia, neutropenia, teniendo como síntoma cardinal la fiebre en 61% de los pacientes y en un 65 % de los pacientes se presenta una hepatoesplenomegalia que suele ser asintomática, estos síntomas pueden durar días incluso meses, estas pueden estar acompañadas de linfadenopatías, artralgias por la infiltración ósea hasta en un 25%. (14,16)

2.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza a través de un aspirado de médula ósea al cual se le realiza un estudio morfológico, citogenético y molecular el cual al presentar al menos un 25% de blastos nos hace el diagnóstico confirmatorio permitiéndonos clasificar los diferentes subtipos de LLA, también son de gran utilidad las pruebas bioquímicas e inmunológicas de LLA para excluir otras posibles causas del fracaso de médula ósea. Sin embargo, de manera inicial a un paciente con síntomas clínicos un estudio de hemograma el cual presente tres líneas celulares alteradas (leucocitosis, anemia y trombocitopenia) es indicación de realizar un aspirado de médula ósea confirmatorio. (14,16)

2.1.5 Tratamiento de LLA

El tratamiento quimioterapéutico de LLA está adaptado a cada paciente de manera individual relacionado al diagnóstico por el subtipo y riesgo de cada paciente, actualmente más de 85% de los pacientes pediátricos con LLA curan la enfermedad en los países desarrollados, esto debido a la administración de un tratamiento más intensivo en los pacientes con mayor riesgo para lo cual es importante realizar dicha clasificación. (16)

2.1.5.1 Grupos de riesgo

Según la revista de oncología de la sociedad española de pediatría publicada en 2016 clasifican a los pacientes con LLA en cuatro grupos principales según los factores pronóstico:

- **Bajo riesgo:** en este grupo se encuentran pacientes con LLA estirpe B, con edades comprendidas de 1 a 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. (16)
- **Riesgo estándar:** pacientes con características descritas en el grupo anterior pero que no presenta alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías). (16)
- **Alto riesgo:** comprendido por el resto de los pacientes con LLA estirpe B y T. (16)

- **Pacientes de muy alto riesgo:** este grupo lo constituyen pacientes, los cuales no presentan una buena respuesta al tratamiento quimioterapéutico inicial, no presentan una remisión completa posterior a la inducción. (16)
- **Lactantes:** este grupo presenta un mal pronóstico, la supervivencia global en este grupo de pacientes es muy baja un estimado de 46.4% y 53.8% hasta los 5 años. (16)

En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica de Guatemala se utiliza la siguiente clasificación por grupos de riesgo:

Riesgo estándar	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Edad: ≥ 1 año - < 6 años	Edad ≥ 6 años	MRP en el día 8 (más de 1000 blastos/UI)
WBC: < 20,000/μl	WBC: ≥ 20,000/μl	Criterios de riesgo intermedio con M3 al día 15
BRP en el día 8 (menos de 1000 blastos/UI)	BRP en el día 8 (menos de 1000 blastos/UI)	Médula M2 o M3 al día 33
AMO día 15: M1 o M2	AMO día 15: M1 o M2	Translocaciones de mal pronóstico presentes t(9;22) y t(4;11)
AMO día 33*: M1	AMO día 33: M1	Hipodiploidia (< 44 cromosomas)
Ausencia de translocaciones t(9;22) y t(4;11)-(presente en menores de 1 año)	LLA inmunofenotipo T (LLA-T) SNC: 3	Importante: solo un criterio tiene que estar presente para ser clasificado en este riesgo
Inmunofenotipo No T	Santuarios positivos (SNC o testicular)	
Ausencia de enfermedad extramedular (SNC o Testicular)	Criterios de Riesgo Intermedio con médula M3 al día 15	
SNC: 1, 2		

BRP: buena respuesta a la prednisona; MRP: mala respuesta a la prednisona; AMO: aspirado de médula ósea; AMO día 33 indica remisión completa; Obtenida: Sierrasesúmaga L, Antillón F. 2006 (14)

AMO	% Blastos	Pronóstico
M1	<5%	Buen pronóstico
M2	5 – 24 %	Buen pronóstico
M3	25 – 75 %	Mal pronóstico
M4	> 75 %	Mal pronóstico

Obtenida: Sierrasesúmaga L, Antillón F. 2006 (14)

2.1.5.2 Protocolo de quimioterapia de LLA

Los protocolos de quimioterapia se dividen en cuatro fases principales de las cuales tenemos: la inducción, terapia preventiva del SNC, consolidación/reinducción y mantenimiento, se inicia con una Prefase de prednisona durante ocho días, esto determina la respuesta precoz de la enfermedad identificando los casos con riesgo más elevado y determinando así la respuesta a la prednisona. (14)

Se recomienda a pacientes con leucocitos mayores a 50.000/mm³ al diagnóstico dosis progresivas de prednisona (Dosis de PDN debe ser entre 210-420 mg/m²): (14,15)

2.1.5.2.1 Inducción

El objetivo principal de la terapia de inducción es la remisión en un 99% de las células leucémicas iniciales y de esta forma lograr una hematopoyesis normal. Se entiende como una remisión completa cuando el paciente no presenta leucemia a la exploración física ni en los estudios complementarios de laboratorio y aspirado de médula ósea (menos 5% de blastos). También incluye la ausencia de enfermedad en el SNC o enfermedad extramedular. Esta fase dura 4 a 6 semanas. La falla a la terapia de inducción es rara y ocurre en menos del 5% de los casos. (14,16)

En esta fase es necesaria la utilización de diferentes fármacos como la combinación de vincristina más glucocorticoides la cual induce remisión en el 85% de niños. La adición de L-asparaginasa, una antraciclina o ambas mejora la tasa de remisión en el 95%. Y el uso de glucocorticoides es útil debido a la penetración que estos poseen en la barrera hematoencefálica. (14,16)

Se determina falla de inducción ocurre cuando el paciente tiene enfermedad residual al final de esta fase (M3), o si hay evidencia de progresión: mal pronóstico. Pueden beneficiarse con tratamiento intenso o TMO. (14)

2.1.5.2.2 Terapia preventiva de SNC

Uno de los primeros signos de resistencia al tratamiento quimioterapéutico es la reaparición de la LLA en el SNC, ya que este actúa como santuario para las células leucémicas debido a que son protegidas por la barrera hematoencefálica, esta evita una concentración de los diferentes fármacos quimioterapéuticos a este nivel, para lo cual es necesario el uso dosis de metrotexate intratecal como terapia preventiva, se ha descrito que la utilización de este medicamento intratecal desde el inicio de tratamiento y a lo largo de la terapia de mantenimiento proporciona una protección del SNC óptima. (14,16)

2.1.5.2.3 Consolidación / Reinducción

En esta fase se administra un tratamiento intensivo al finalizar la fase de inducción, ya que la remisión no es suficiente para lograr la curación completa de los pacientes con LLA. El objetivo principal de esta fase es erradicar las células leucémicas residuales post terapia de inducción, esto permite disminuir el riesgo de recaída inhibiendo la aparición de un clon resistente a la droga, posterior a este se puede realizar una reinducción el cual consiste en la repetición del tratamiento de inducción con algunas ligeras modificaciones tres meses posteriores a la remisión completa. (14,16)

2.1.5.2.4 Mantenimiento

Los pacientes con LLA requieren de terapias de mantenimiento por tiempos muy prolongados, la administración continua de MTX + 6-MP constituye el elemento principal en la mayoría de los regímenes de esta fase. (14,16)

Esto se debe a que en algunos pacientes que se encuentran en remisión completa al hacer estudios de biología molecular presentan enfermedad residual mínima por lo cual es importante la terapia de mantenimiento con el fin de poder mantener la remisión por un tiempo más prolongado, esta terapia no tiene un tiempo establecido, la mayoría de los grupos reciben terapia un período de dos años realizando reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. (14,16)

2.1.6 Reacciones adversas

Se han descrito diversas reacciones adversas secundarias a los fármacos utilizados en los protocolos de quimioterapia, de los cuales los más comunes tenemos:

- Cardiovasculares: arritmias, bradicardia, paro cardíaco, cardiomegalia, colapso circulatorio, ICC, edema, embolia grasa, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica en prematuros, rotura del miocardio (postinfarto), síncope, taquicardia, tromboembolia, vasculitis. (15)
- Sistema nervioso central: depresión, inestabilidad emocional euforia, cefalea, insomnio, hipertensión intracraneal, malestar general, cambios de la personalidad, pseudo tumor cerebral, psicosis, convulsiones, vértigo. (15)
- Endocrinas y metabólicas: supresión suprarrenal, alcalosis, amenorrea, hiperexia, reducción de la absorción del calcio, aumento de la excreción del calcio, síndrome de Cushing, diabetes mellitas, intolerancia a la glucosa, supresión de eje HHS, balance negativo de nitrógeno, catabolismo proteico, retención de sodio y agua, ganancia ponderal. (15)
- Gastrointestinales: distensión abdominal, diarrea, hemorragia, perforación, náusea, pancreatitis, úlcera péptica, perforación de intestino delgado o colón, esofagitis ulcerativa, vómito. (15)

2.2 PANCREATITIS

La pancreatitis figura una de las patologías que a nivel pediátrico ha ido en aumento en las últimas décadas, sin embargo, a la mayoría de estos casos son subdiagnosticados por la poca sospecha de la enfermedad y la falta de los procedimientos diagnósticos, en la actualidad es la causa número uno de la enfermedad pancreática. (1)

2.2.1 Definición de pancreatitis

El concepto de pancreatitis aguda se conoce como un desorden autolimitado del páncreas, debido a un proceso inflamatorio que se origina por la activación a nivel intersticial y la autodigestión de la glándula por la liberación de sus propias enzimas, la cual se puede manifestar inicialmente con la presencia de dolor abdominal severo, vómitos, náuseas, anorexia y a nivel sérico por la elevación de las enzimas pancreáticas. (1)

Los cuadros de pancreatitis aguda presentan un buen pronóstico en los cuadros leves, permitiendo la recuperación de la glándula pancreática por completo, sin embargo, cuando el proceso inflamatorio progresa se pueden manifestar cambios en el tejido pancreático alterando la morfología y produciendo un daño de forma irreversible de la glándula, lo cual afecta la función endocrina, así como exocrina del páncreas. (1,2)

En 1992, la clasificación de Atlanta permitió una forma estandarizada de poder categorizar la pancreatitis, la cual permite la presencia de conceptos básicos acerca de esta enfermedad:

Pancreatitis aguda leve: páncreas con edema intersticial y mínima repercusión a nivel sistémico.

Pancreatitis aguda grave: se asocia a fallas orgánicas sistémicas y presencia de complicaciones locales como necrosis, pseudoquiste o absceso. Generalmente es consecuencia de la existencia de necrosis pancreática, aunque en ocasiones pancreatitis edematosas pueden presentar signos de gravedad.

Necrosis: zonas localizadas o difusas de tejido pancreático no viable que generalmente, se asocia a necrosis de la grasa peri pancreática.

Colecciones líquidas agudas: presencia de colecciones de densidad líquida que carecen de pared y se presentan tempranamente en la glándula pancreática o cerca de él.

Pseudoquiste: presencia de una o múltiples densidades líquidas, caracterizadas por la existencia de una pared definida de tejido fibroso o granuloso que aparece no antes de las cuatro semanas desde el inicio de la pancreatitis. Constituyen una

de las complicaciones más frecuentes en pacientes con pancreatitis aguda grave (10-17%). (6)

Absceso pancreático: presencia de colección circunscrita de material purulento en el páncreas o a su alrededor, esta aparece como consecuencia de una pancreatitis aguda con escaso tejido necrótico contenido en su interior. (1,2)

2.2.2 Epidemiología

En la actualidad la Pancreatitis Aguda se ha convertido en el desorden pancreático más común de la etapa pediátrica, los casos reportados han ido en aumento debido a la mayor sospecha de esta enfermedad y por una mayor capacidad diagnóstica debido a conceptos más claros en las últimas décadas, el incremento del acceso a servicios de salud y debido al incremento de los múltiples agentes etiológicos de esta enfermedad, sin mostrar diferencia alguna en cuanto a género. (3)

2.2.3 Etiología

A diferencia de los adultos, la pancreatitis en niños no se debe a alcoholismo o enfermedades de la vía biliar, la etiología más frecuente se debe a infecciones, lesiones traumáticas a nivel abdominal y la utilización de fármacos. A continuación, se mencionan algunas de las múltiples causas de pancreatitis.

Obstrucción congénita o adquirida del conducto pancreático

Las malformaciones congénitas son poco frecuentes, pero en la población pediátrica pueden provocar cuadros de pancreatitis aguda, los cuales se pueden presentar de manera recurrente y posteriormente evolucionar a una forma crónica. Existen diferentes variantes anatómicas de las cuales las más frecuentes son: (3)

- Ausencia del ducto pancreático
- Inserción anómala del conducto biliar
- Estenosis del ámpula de Vater
- Divertículos peri-ampulares
- Quiste de colédoco o coledococoele
- Páncreas doble
- Páncreas anular.
- Duplicación intestinal
- Ascariasis lumbricoide

2.2.3.1 Lesiones físicas.

El trauma a nivel abdominal, ocasionado comúnmente por golpes contusos en accidentes de tránsito, caídas de bicicletas, realizando actividad deportiva o cualquier actividad que represente una lesión a nivel abdominal puede provocar pancreatitis, con la diferencia que en este caso la amilasa sérica no se encuentra

elevada ya que se puede coexistir con otras lesiones que pueden manifestar un resultado falso positivo, entre los cuales tenemos: (10)

- Cirugía abdominal
- ERCP
- Úlcera duodenal posterior
- Radioterapia abdominal
- Quemaduras
- Abuso sexual

2.2.3.2 Desórdenes metabólicos

Entre los desordenes metabólicos las principales son la hipercalcemia y la hiperlipidemia, lo cual reporta en frecuencia de 10 a 20 veces mayor incidencia a nivel general, en pacientes que padecen de hiperparatiroidismo primario, lo cual se relaciona con adenoma o hiperplasia causante de la hipercalcemia, seguido de hiperparatiroidismo secundario a una insuficiencia renal crónica. (1)

- Hipertrigliceridemia
- Hemocromatosis
- Uremia
- Hiperglucemia

2.2.3.3 Utilización de Medicamentos o Drogas

La exposición prolongada a fármacos, principalmente los citotóxicos utilizados en la quimioterapia se asocian a la presencia de pancreatitis, el mecanismo por el cual producen pancreatitis aún no está claro, sin embargo se cree que la inflamación pancreática se da no solo por los fármacos sino por las patologías, dando una probable relación en la cual los fármacos pueden producir una vasculitis, afectando así la irrigación de varios órganos, incluyendo en páncreas y en otros casos por la sobredosis utilizada en algunos fármacos como los analgésicos y algunos antibióticos, entre los fármacos relacionados con cuadros de pancreatitis aguda se pueden mencionar: (5,6)

- Tiazidas
- Furosemina
- Sulfonamidas
- Azatioprina
- L-asparaginasa
- Estrógenos
- Trimetoprim + Sulfametoxazol
- Eritromicina
- Ácido Valproico
- Alfa-metil-dopa
- Nitrofurantoína
- Ranitidina
- Metronidazol
- Salicilatos
- Mercaptopurina
- Tetraciclinas
- Heroína
- Sobredosis de acetaminofén

2.2.3.4 Enfermedades sistémicas

Algunas de las enfermedades sistémicas que presentan o predisponen al desarrollo de pancreatitis aguda son:

- Enfermedad de Crohn
- Síndrome urémico hemolítico.
- Síndrome de Reye
- Sarcoidosis
- Sepsis
- Choque
- Vasculitis
- Anorexia/Bulimia
- Dermatomiositis
- Diabetes mellitus
- Enfermedades autoinmunes

2.2.3.5 Agentes infecciosos

Existen diferentes estudios que han reportado una alta relación de infecciones de tipo viral con las lesiones a nivel pancreático dentro de los cuales se mencionan principalmente el virus de la parotiditis, sin embargo más que un daño pancreático se cree que la elevación de la amilasa se debe a la inflamación de la parótida, otros agentes infecciosos se relacionan en menor grado con la lesión pancreática, sin embargo en la literatura se menciona que podrían presentarse casos de pancreatitis por obstrucción de los conductos pancreáticos, secundaria a invasión masiva de *Áscaris lumbricoides*, lo cual en países subdesarrollados es una infección común, entre los virus y bacterias que pueden causar pancreatitis se pueden mencionar: (1)

- Enterovirus
- Epstein Bar
- Hepatitis A, B
- Citomegalovirus
- Rubéola
- Herpes Zoster
- Coxaque B
- Ecovirus
- Salmonella
- Campylobacter
- Criptosporidium
- Leptospira
- *Mycoplasma pneumoniae*
- Toxoplasma
- Virus de Inmunodeficiencia Adquirida
- *E. Coli*
- Influenza A, B
- Leptospirosis

2.2.3.6 Desórdenes Pancreáticos

Estos desórdenes adquiridos o congénitos del sistema pancreato-biliar son poco frecuentes, la estenosis de conductos secundarios a procesos inflamatorios a nivel intestinal como la enfermedad de Crohn, la colangitis esclerosante y síndrome de intestino irritable, son ejemplos de algunos de los desórdenes que pueden ser adquiridos y presentar pancreatitis aguda, entre otros desórdenes a nivel pancreático tenemos: (1)

- Deficiencia de antitripsina
- Fibrosis quística
- Diabetes Mellitus

2.2.4 Patogénesis

El páncreas en condiciones normales presenta tres mecanismos protectores, los cuales se mantienen en constante funcionamiento para poder evitar lesiones al parénquima glandular: (11)

1. Las proteasas pancreáticas sintetizadas como proenzimas inactivas.
2. Las enzimas digestivas segregadas en los gránulos secretorios.
3. La presencia de inhibidores de proteasas.

Sin embargo cuando se presenta un cuadro de pancreatitis aguda, los mecanismos antes descritos fallan, permitiendo así el daño tisular; produciendo lesiones a la glándula pancreática que se traduce en inflamación y en el peor de los casos se presenta necrosis del parénquima de la misma, esto se debe a que el tripsinógeno, siendo la proteína más abundante que se sintetiza en el páncreas, cumple la función de realizar la digestión de las proteínas del alimento, así como de la estimulación de la secreción de las proenzimas, las cuales se activan al salir al intestino debido a su interacción con la enteropeptidasas y enteroquinasas, sin embargo en la pancreatitis aguda por algún mecanismo, se puede activar la cascada e iniciar la acción de la antitripsina dentro del páncreas, lo cual se traduce en una autodigestión de la glándula, resultado de la mutación del gen R117H el cual representa una sustitución de un aminoácido de histidina o arginina en la cadena de conexión, lo que favorece este proceso. (11)

Existen a nivel general muchas teorías acerca de la presentación de la pancreatitis aguda las cuales dependen de la etiología de esta enfermedad, sin embargo se cree que en la mayoría de los casos un reflujo biliar hacia los canales pancreáticos que se presenta por una obstrucción de la ampolla de Váter, favorece a la inflamación de la glándula, sin embargo cualquier agente puede ser capaz de iniciar el proceso inflamatorio, incrementando así la permeabilidad del conducto pancreático limitando así la perfusión de la misma, con exposición a toxinas y alteraciones metabólicas. (2)

A pesar de la multicausalidad de la pancreatitis aguda, las características de daño celular siguen el mismo patrón, dependen completamente de la etiología de la enfermedad, lo cual determina la severidad y las complicaciones que se pueden manifestar a largo plazo, sin embargo el evento inicial es la activación de las enzimas proteolíticas pancreáticas, estas se liberan en el espacio intersticial lo cual produce un daño celular, lo que favorece a la autodigestión, la activación y descarga de las proteasas activas en el lisosoma, el tripsinógeno por medio de las hidrolasas lisosomales activa la tripsina, quimiotripsina, carbopeptidasa, elastasas y fosfolipasas las cuales activan la lecitina, convirtiéndola en lisolectina tóxica, las que son drenadas en el citoplasma y en el intersticio, lo que permite la migración de los mediadores inflamatorios y las plaquetas que favorece a la activación del

sistema de complemento y posteriormente a la liberación de citosinas, radicales libres, factor de necrosis celular e interleucinas y otras sustancias vasoactivas que producen daño a la glándula pancreática de forma directa produciendo edema pancreático y en casos avanzados isquemia necrosis, lo que presenta eventualmente la pérdida del tejido glandular, posteriormente acompañado de manifestaciones clínicas como fiebre, hipotensión, taquicardia, hipoxia y síndrome de fuga capilar, así como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. (2)

2.2.5 Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas son muy variadas en los pacientes pediátricos lo que implica una gran habilidad clínica de parte del médico tratante, inicialmente como en cualquier diagnóstico médico que se vaya a realizar es de gran importancia un interrogatorio detallado previo a la exploración física, se debe conocer acerca de antecedentes de trauma abdominal cerrado, exposición a drogas, uso de medicamentos, patologías previas y/o infecciones recientes.

El síntoma cardinal en la pancreatitis aguda es el dolor abdominal el cual se manifiesta de manera súbita, de manera intensa y localizado en su mayoría en epigastrio un 54% de los casos, teniendo algunas variantes como mesogastrio e hipogastrio en un 6% y un 30%, manifiesta el dolor de manera difusa y no bien determinada. La irradiación hacia la espalda o el dolor irradiado en banda no siempre se manifiesta como pasa en el caso de los pacientes adultos. La ingesta de alimentos aumenta el dolor y comúnmente se acompañan de vómitos, por lo que los pacientes pueden padecer cuadros de ansiedad acompañados de náusea ictericia. (12)

Otra de las manifestaciones clínicas que se pueden presentar con frecuencia son fiebre y taquicardia, las cuales se dan por el proceso inflamatorio que está ocurriendo dentro del organismo, en ocasiones el dolor puede llegar a ser tan intenso que el paciente adopta una posición en gatillo, se acompaña de un abdomen distendido y peristaltismo disminuido, en algunos casos puede haber presencia de una masa palpable a nivel de epigastrio lo cual hace alusión de un pseudoquiste y en casos severos como la pancreatitis hemorrágica se pueden presentar los signos de Cullen y Grey Turner que comúnmente se muestran en las pancreatitis secundarias a un traumatismo. (1)

2.2.6 Laboratorio

En la actualidad no hay una prueba específica que determine el diagnóstico certero de pancreatitis aguda, sin embargo, la medicina se auxilia de las pruebas serológicas para poder confirmar un diagnóstico, la cual puede revelar la presencia de leucocitosis arriba de 16,000 en el 28% de los casos, un hematocrito elevado que se debe a la hemoconcentración que puede haber por la deshidratación y por secuestro de líquido.

En la química sanguínea se puede observar un aumento de la glicemia que no siempre está presente, la alteración de los electrolitos se puede dar según la pérdida de volumen. Las bilirrubinas totales tienden a encontrarse ligeramente elevadas dependiendo de la causa de la enfermedad, si ésta se debe a un proceso obstructivo, la elevación de éstas es clave para una idea inicial de la causa de la enfermedad. Los niveles de creatinina tienden a elevarse levemente los cuales tienden a normalizarse con la reposición de líquidos si éstos se hacen de manera temprana. (10)

La amilasa cobra un valor diagnóstico importante, en la actualidad es uno de los parámetros más utilizados para confirmar el diagnóstico. Los niveles de amilasa a nivel urinario y sérico pueden mostrar una elevación entre las primeras 2 a 12 horas de iniciado el cuadro, permaneciendo elevadas en los casos no complicados de 2 a 5 días, lo que confirma el diagnóstico, presentándose con una elevación de 3 veces su valor normal, la depuración de esta enzima a nivel renal puede durar incluso 24 horas posterior a la normalización de los valores séricos. El valor de amilasa sérico no estadifica la severidad del cuadro, sin embargo, una disminución de esta enzima puede asociarse a una mejora. (1)

En los pacientes pediátricos los valores de amilasa no siempre tienden a elevarse. Muchos autores han relacionado hasta un 40% de los pacientes con pancreatitis aguda, presentan amilasa sérica dentro de los valores normales, sin embargo, este laboratorio presenta una sensibilidad de 75 a 92% y una especificidad del 20 a 60% debido a que diferentes situaciones son ajenas a las lesiones pancreáticas, pueden condicionar la elevación de la amilasa. De las cuales se puede mencionar:

A nivel gastrointestinal:

- Aneurisma aórtico abdominal.
- Apendicitis.
- Obstrucción biliar.
- Colangiografía endoscópica retrógrada.
- Infarto intestinal.
- Tumores u obstrucción pancreática.
- Úlcera péptica.
- Peritonitis.
- Pseudoquiste.

Salivales y otras

- Anorexia nerviosa.
- Bulimia.
- Parotiditis.
- Cáncer pulmonar.
- Tumor ovárico.
- Neumonía.
- Obstrucción del conducto salival.
- Salpingitis.
- Trauma.

La lipasa sérica suele elevarse en los casos de pancreatitis aguda, la elevación de esta enzima comienza de 4 a 8 horas posteriores al inicio de la sintomatología, alcanzando un pico máximo a las 24 horas y permanece elevada por más tiempo que la amilasa y disminuye de 8 a 14 días posteriores, sin embargo su valor diagnóstico disminuye, ya que se ha determinado que también esta enzima puede ser producida en las mucosas, en el estómago, tejido adiposo, en los leucocitos y puede elevarse con otras patologías abdominales. (2)

La tripsina inmunorreactiva es una enzima cuyo único lugar de producción es a nivel pancreático en el ser humano, esta puede presentar una elevación significativa en la pancreatitis aguda, su sensibilidad es mayor a la amilasa y la lipasa presentando una especificidad similar, sin embargo, su alto costo hace que este estudio no esté disponible en la mayoría de los centros asistenciales.

En la actualidad los estudios imagenológicos permiten la evaluación estructural de la glándula pancreática, los principales estudios utilizados son el ultrasonido y la tomografía computarizada. (1)

El ultrasonido es una de las primeras herramientas utilizadas en la pancreatitis aguda, los cuales presentan hallazgos como un incremento del tamaño de la glándula pancreática, puede existir una distorsión de la forma y disminución de la ecogenicidad de este, que puede estar acompañado de colecciones de líquido intersticial. (2)

La tomografía abdominal contrastada es el método de elección al buscar complicaciones en los cuadros de pancreatitis aguda, tiene una alta especificidad a la hora de mostrar las medidas de la glándula, ya que no es operador dependiente en comparación con el ultrasonido. En base a esto se ha introducido una clasificación tomográfica de criterios de severidad de (Balthazar), los cuales se clasifica en los siguientes grados: (1)

1. Normal
2. Agrandamiento de la glándula pancreática
3. Inflamación peri-pancreática
4. Colección única de líquido
5. Colección múltiple de líquidos complejos

En los estudios radiológicos a nivel de tórax se puede evidenciar la presencia de atelectasias basales, infiltrados basales, elevación de hemidiafragma debido al proceso inflamatorio, derrame pleura y pericárdico y en algunos casos se puede visualizar edema pulmonar. En la radiografía de abdomen se pueden observar algunos signos como el asa en centinela. La ausencia de aire en colon descendente, gas peri-pancreático y en algunos casos recurrentes o avanzados se puede presentar un pseudoquistes pancreático. (3)

2.2.7 Tratamiento

El tratamiento inicial de los pacientes con pancreatitis aguda es de soporte, debido a las manifestaciones clínicas tan variadas, el tratamiento será poder compensar y estabilizar al paciente y proceder a la suspensión de todos aquellos factores agravantes que puedan condicionar la enfermedad, seguido del manejo del dolor en el cual se pueden utilizar diferentes analgésicos, siendo de elección la meperidina, aunque actualmente las nuevas guías de gastroenterología refieren no haber diferencia con el uso de morfina. (13)

Parte del manejo inicial es el ayuno del paciente, ya que cualquier estímulo a nivel orogástrico desencadena la producción y liberación de las enzimas pancreáticas, lo cual condiciona el tiempo de ayuno del paciente que en general dependerá de la respuesta al dolor y el estado general del paciente. El aporte calórico se puede realizar por medio de alimentación parenteral total, sin embargo, este tipo de alimentación no puede ser posible durante semanas ya que esto favorecería a la translocación bacteriana de la flora intestinal, lo que hace referencia a la utilización de la vía entérica lo antes posible cuando el paciente refiera ya no sentir dolor y que las enzimas pancreáticas muestren una disminución significativa, encontrándose al borde de los valores normales. (7)

Otras de las medidas que se pueden utilizar para disminuir la actividad pancreática es el uso de los bloqueadores H₂, atropina, calcitonina, glucagón, somatostatina y fluoracilo, sin embargo, el uso de estos no es concluyente en el tratamiento de esta enfermedad. (7)

El uso de antibióticos está indicado cuando existe una sospecha clínica de infección o necrosis pancreática, sin embargo no se considera como tratamiento de primera línea ya que este debe ir dirigido de acuerdo a las bacterias implicadas, principalmente la flora bacteriana que se encuentra a nivel colónico, principalmente enterobacterias como *E. coli* y *Klebsiella spp*, enterococos como *E. fecalis* y estafilococos como *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* y *S. haemolyticus* y flora anaerobia, la cual está presente en la mayoría de los casos. (7)

En algunas ocasiones la pancreatitis puede requerir de intervención quirúrgica. Algunos de los criterios para poder realizar una cirugía son la exploración durante la fase de abdomen agudo dependiendo de la etiología de la enfermedad, también se puede requerir eliminar la obstrucción de los conductos pancreáticos o biliares, el drenaje de las colecciones peripancreáticas que se pueda presentar y en estadios más tardíos la debridación de tejido pancreático que pueda encontrarse necrosado. (10)

2.2.8 Complicaciones

Las complicaciones pancreáticas se pueden dividir en tempranas y tardías esto se determina según el tiempo en el cual aparezcan las complicaciones. La complicación frecuente es la falla multiorgánica en el cual se ven afectados principalmente el pulmón, el riñón y el sistema cardiovascular, esto se puede llegar a presentar en la primera semana, seguido de un cambio del tejido pancreático como necrosis del parénquima glandular. La presencia de pseudoquiste, la formación de abscesos y flemón son complicaciones tardías que se presentan después de la segunda semana posterior al inicio de la enfermedad. Algunas de las complicaciones sistémicas son: (11)

- Hiperglicemia.
- Hipocalcemia.
- Hiperlipidemia.
- Hipercalemia.
- Acidosis metabólica.
- Coagulopatía.

Entre algunas de las complicaciones orgánicas específicas podemos mencionar:

- Falla circulatoria
- Fuga a tercer espacio
- Hemorragias
- Activación de citocinas
- Falla respiratoria
- Degradación de surfactante
- Falla renal
- Hidronefrosis
- Trombosis vascular
- Obstrucción biliar
- Síndrome hepatorenal
- Hipoperfusión cerebral
- Desmielinación – Psicosis
- Sepsis
- Úlceras de estrés
- Íleo parálítico

2.2.9 Pronóstico

En los pacientes pediátricos el pronóstico es variado, ya que cada organismo responde de manera diferente ante la enfermedad, sin embargo en los casos de enfermedad aguda no complicada el pronóstico es bueno, la mayoría de los casos presentan una resolución favorable, sin embargo la causa de mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda son las complicaciones que se pueden presentar, principalmente las complicaciones sépticas, ya que puede existir una translocación bacteriana de los intestinos por medio de los vasos linfáticos mesentéricos lo cual aumenta la probabilidad de aparición de abscesos, pseudoquistes infectados y posteriormente provocar una necrosis, contribuyendo de forma negativa a la resolución de la enfermedad. (8)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Determinar la prevalencia de pancreatitis aguda en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

3.2 Objetivo Específico:

- Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con pancreatitis aguda que padecen leucemia linfoblástica aguda.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Diseño de estudio:

Descriptivo, transversal

4.2 Población de estudio:

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en UNOP.

4.3 Muestra:

1,355 expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el período comprendido del 1 de junio de 2007 al 31 de diciembre de 2016 en UNOP.

4.4 Técnicas e Instrumentos

La recolección de información se realizó con la revisión de expedientes médicos de pacientes que han sido diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda y han recibido tratamiento quimioterapéutico en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

A los pacientes que desarrollaron pancreatitis aguda se les llenó una boleta de recolección de datos la cual contaba con un apartado para datos generales, como número de registro, edad, fecha de nacimiento, sexo, entre otros apartados como características clínicas, fármacos utilizados en LLA el día que presentó pancreatitis aguda, fase de tratamiento quimioterapéutico, registrando toda la información obtenida en una base de datos digital en Excel 2016.

4.5 Análisis de datos

La información recopilada fue digitalizada en una base de datos electrónica, una vez realizado el control de calidad de la base de datos y limpieza final, se utilizó el módulo análisis graphpad para generar un reporte estadístico compuesto por porcentajes y gráficas, las cuales fueron analizadas de acuerdo con los objetivos planteados en el estudio.

4.6 Procedimiento

- Primera etapa

Obtener el aval de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rafael Landívar

- Segunda etapa

Obtención del aval institucional

- Tercera etapa

Estandarización del instrumento de recolección de datos, se observó las dificultades del instrumento de recolección de datos y se corrigió los errores.

- Cuarta etapa

Se presentó al lugar tomando en cuenta los parámetros ya mencionados para poder elegir a los participantes que formaron parte del estudio.

- Quinta etapa

Se recolectaron los datos por revisión de expedientes de pacientes diagnosticados con LLA y que presentaron un cuadro de pancreatitis aguda.

- Sexta etapa

Los resultados son registrados en la base de recolección de datos.

- Séptima etapa

Los resultados serán entregados y presentados a la institución que brinda el apoyo para poder llevar a cabo el estudio.

4.7 Alcances y límites

4.7.1 Alcances

El estudio permitió conocer la prevalencia de un cuadro de pancreatitis aguda durante el uso de tratamiento quimioterapéutico, así como las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que presentaron la enfermedad, sirviendo como base para estudios posteriores con otros propósitos y toma de conductas que permitan llevar a cabo una terapia continua con mejor apego al tratamiento.

4.7.2 Límites

Tomando en cuenta que la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica es el único centro de referencia nacional en el ámbito oncológico-pediátrico, las limitaciones están determinadas por situaciones de tipo administrativo, por la dependencia de los permisos institucionales para poder acceder a su información.

4.8 Aspectos éticos de la investigación

Los datos obtenidos en el siguiente estudio fueron utilizados de manera confidencial y exclusiva para el análisis y la presentación de datos estadísticos de importancia médico científico y de investigación, manteniendo el anonimato de los expedientes revisados y pacientes implicados en el estudio.

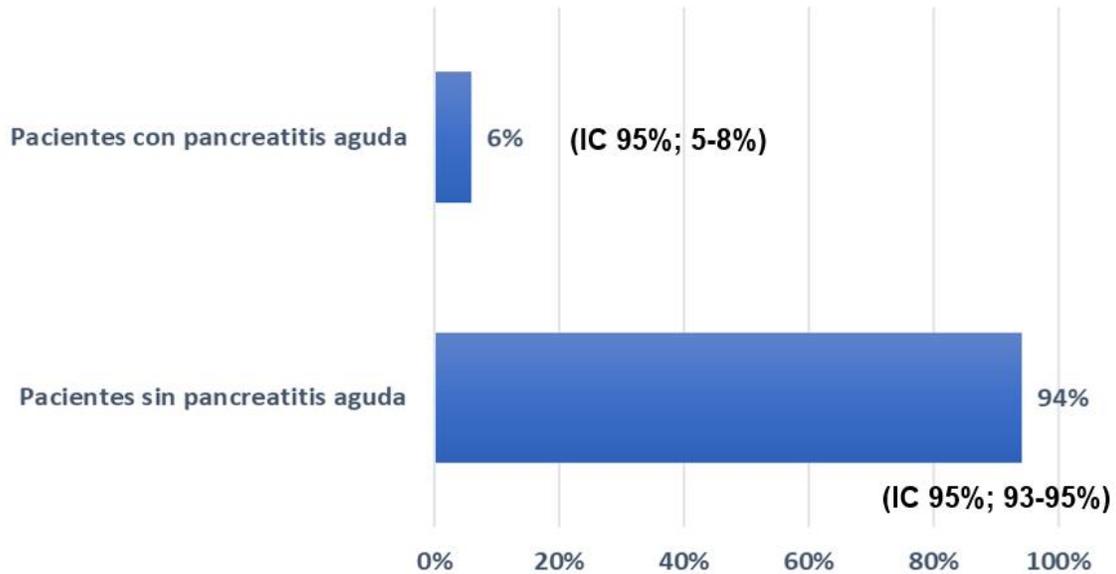
5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Debido a que el objetivo general del estudio es determinar la prevalencia de pancreatitis aguda en pacientes con LLA y caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes que han presentado pancreatitis aguda durante su tratamiento quimioterapéutico, el análisis estadístico es principalmente descriptivo.

6. RESULTADOS

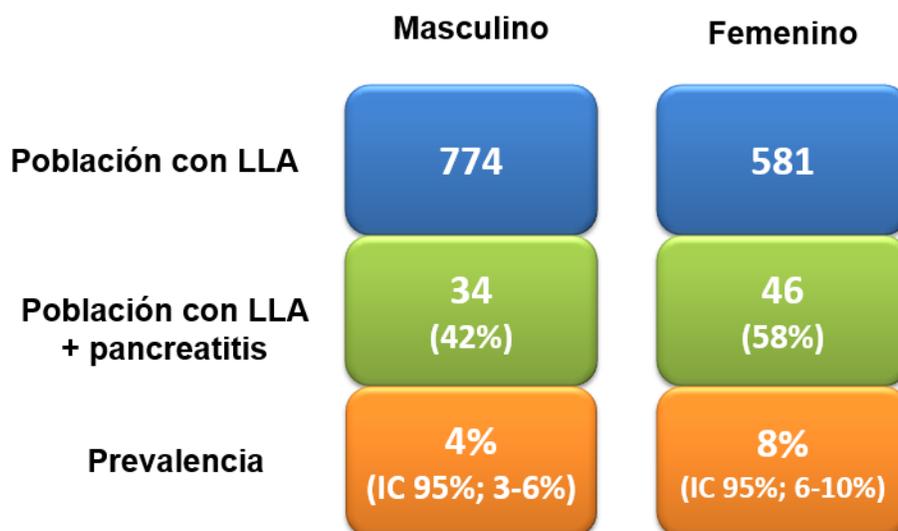
Gráfica 1. Prevalencia de pacientes con LLA que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.

n=1355



Fuente: Informe final de tesis, *UNOP= Unidad Nacional de Oncología Pediátrica.

Esquema 1. Sexo de pacientes con LLA que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.



Fuente: Informe final de tesis.

P (0.0073)

Esquema 2. Edad de pacientes con LLA que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.

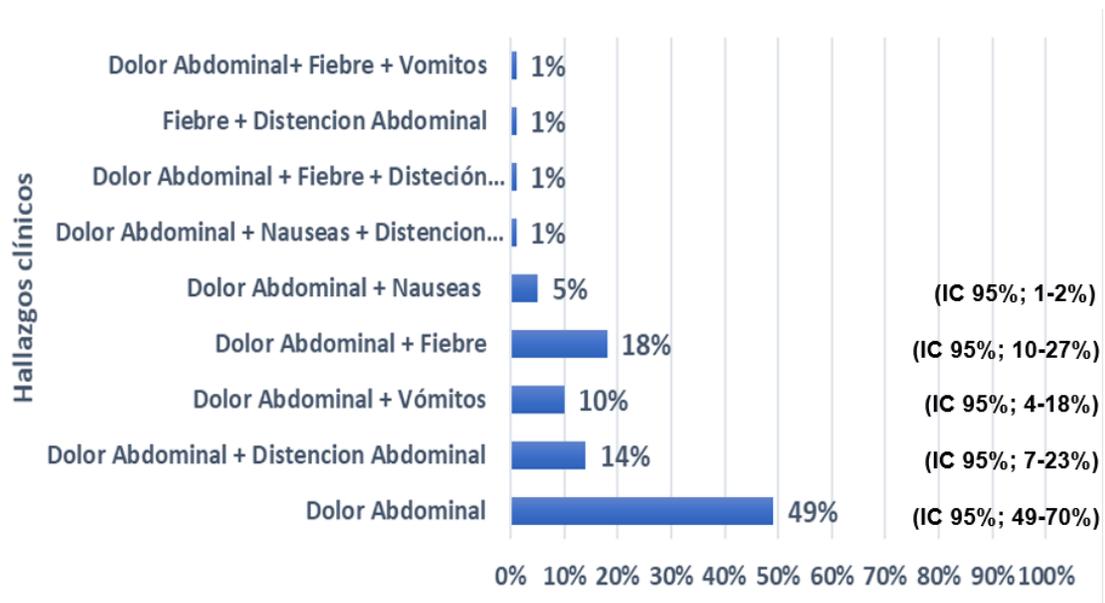


Fuente: Informe final de tesis.

P (0.0001)

Gráfica 2. Hallazgos clínicos en pacientes con LLA que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.

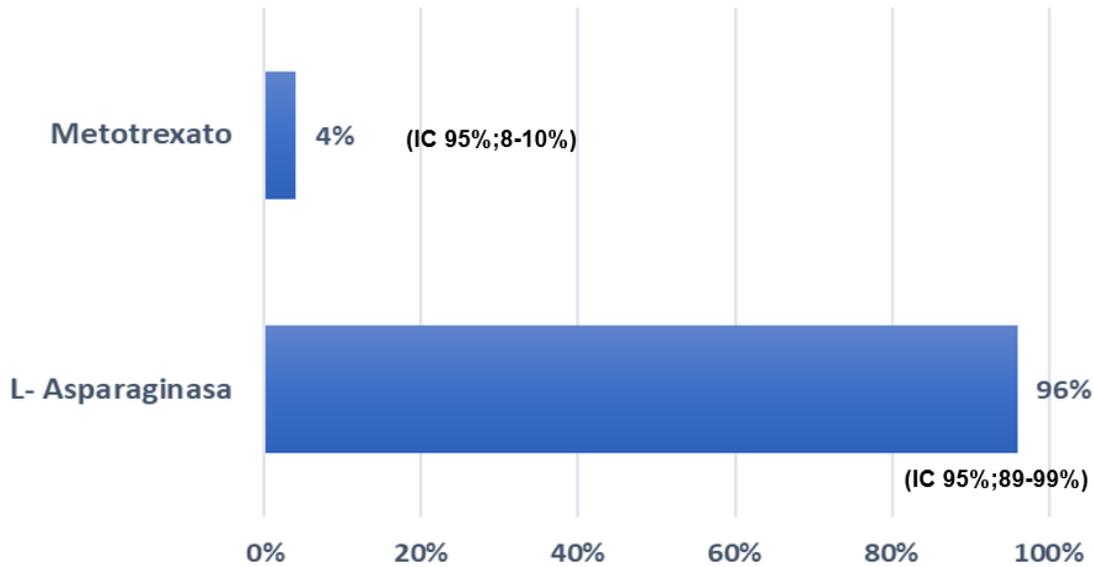
n=80



Fuente: Informe final de tesis.

Gráfica 3. Fármacos utilizados en pacientes con LLA el día que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016.

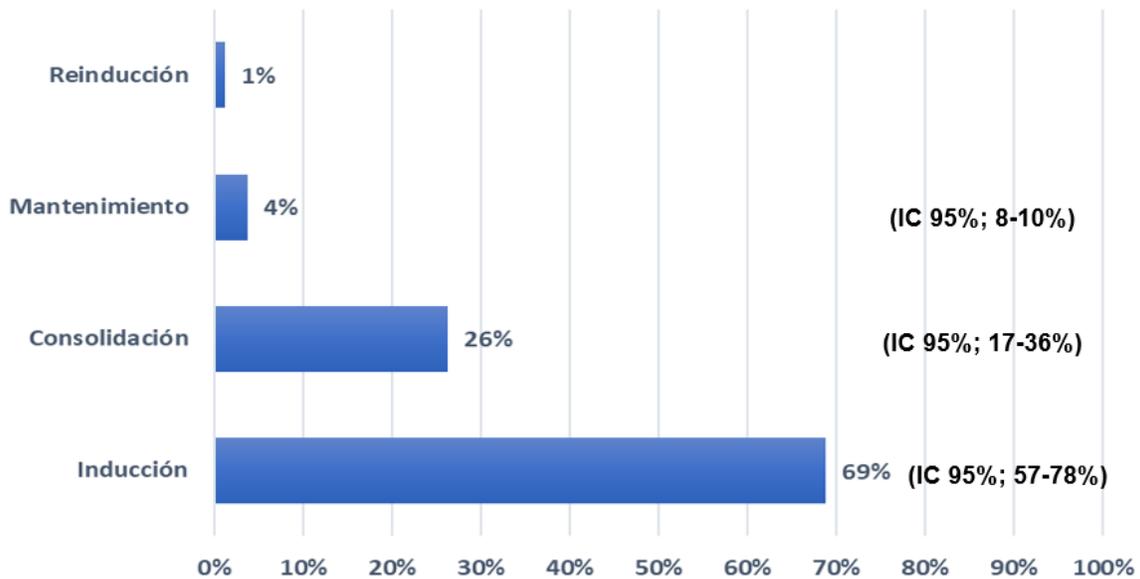
n=80



Fuente: Informe final de tesis.

Gráfica 4. Fase de tratamiento quimioterapéutico en pacientes con LLA el día que presentaron pancreatitis aguda. UNOP, 1 junio 2007 a 31 diciembre 2016

n=80



Fuente: Informe final de tesis.

7. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Gráfica 1, del 1 de junio de 2007 al 31 de diciembre de 2016; se atendieron 1,355 pacientes con LLA, de los cuales 6% (IC 95%; 5-8%) presentaron su primer cuadro de pancreatitis aguda. De manera inicial en más de la mitad de dicha población 55% (IC 95; 52-58%) del estudio se sospechó de cuadro de pancreatitis aguda, a través de las diferentes manifestaciones clínicas que se presentaron inicialmente. Estos siendo candidatos para estar cursando con pancreatitis aguda se les realizó estudios complementarios, los cuales confirmaron/descartaron la presencia de la enfermedad.

Esquema 1, respecto al sexo del paciente que presentó pancreatitis aguda, se puede observar que más de la mitad de la población 58% (46) (IC 95%; 46-68%) pertenece al sexo femenino y un 42% (34) (IC 95%; 32-53%) restante pertenece al sexo masculino, determinando que no es estadísticamente significativo, con una razón masculino: femenino de 1:1.35. Sin embargo, al calcular la prevalencia de pancreatitis entre los pacientes que tienen LLA es igual a 6%. La prevalencia por sexo indica que es significativamente mayor en sexo femenino: 0.08 (IC 95%; 6--10%) vs 0.04 (IC 95%; 3-6%) ($p=0.0073$).

Esquema 2, se observó que el rango de edad en de casos de pancreatitis aguda fue de 6 a 10 años con un total de 45% (36) (IC 95%; 34-56%), seguido de pacientes ≥ 10 años con un total de 38% (30) (IC 95%; 28-48%), y un 16% (14) (IC 95%; 11-27%) lo cual no representa un valor estadísticamente significativo. Sin embargo, al calcular la prevalencia de pancreatitis entre los pacientes que tienen LLA es igual a 6%. La prevalencia por grupo de edad es significativamente mayor de 6 a 10 años 0.11 (IC 95%; 8-15%) vs 0.07 (IC95%; 4-9%) vs 0.02 (IC 95%; 1-4%) ($p=0.0001$).

Gráfica 2, en relación a las manifestaciones clínicas se determinó que 99% (IC 95%; 91-99%) de los casos la manifestación clínica principal fue el dolor abdominal, presentándose en un 49% (IC 95%; 49-70%) de forma aislada y en un 51% en combinación con otras manifestaciones clínicas de las cuales presentó principalmente el dolor abdominal y fiebre en un 18% (IC 95%; 10-27%), seguido de dolor abdominal y distención abdominal en un 14% (IC 95%; 7-23%), seguido de dolor abdominal y vómitos en un 10% (IC 95%; 4-18%), el resto presentaron 3 manifestaciones clínicas y solo 1 (1 paciente) presentó fiebre y distención abdominal como manifestación clínica inicial.

Gráfica 3, con relación con los fármacos utilizados en pacientes con LLA, se determinó que en la mayoría de los casos en un 96% (IC 95%;89-99%) previo a presentar alguna manifestación clínica, habían recibido una dosis de L-Asparaginasa y 4% (IC 95%;8-10%) había recibido una dosis de metotrexato, lo cual representa un valor estadísticamente significativo para el estudio, ya que está

descrito en la literatura que la exposición a L-Asparaginasa es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda.

Gráfica 4, con relación a la fase de tratamiento quimioterapéutico, se determinó que la mayoría de los pacientes que presentó pancreatitis aguda se encontraba en la fase de inducción en un 69% (IC 95%; 57-78%), seguido de un 26% (IC 95%; 17-36%) en fase de consolidación, 4% (IC 95%; 8-10%) en fase de mantenimiento y 1% en fase de reinducción.

8. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de pancreatitis aguda en pacientes con LLA fue de 6%.
2. La prevalencia de pancreatitis aguda es mayor en el sexo femenino y en el rango de edad de 6 a 10 años.
3. La manifestación clínica más importante fue dolor abdominal, ya sea de manera aislada o de manera concomitante con alguna otra manifestación clínica.
4. En la fase de inducción con uso de L-asparaginasa es donde se presentó más casos de pancreatitis aguda.

9. RECOMENDACIONES

- 1.** Se recomienda un monitoreo más estricto a pacientes con diagnóstico de LLA de sexo femenino y en rango de edad de 6 a 10 años, ya que este grupo presentó mayor prevalencia de pancreatitis aguda.
- 2.** Se recomienda un control clínico cercano y preciso con determinaciones de laboratorio al presentarse dolor abdominal, inclusive posterior a la utilización de L-Asparaginasa.
- 3.** Se recomienda un monitoreo constante en la fase de inducción del tratamiento quimioterapéutico, ya que en este se presentó la mayoría de los casos de pancreatitis aguda.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Wittmund L, Ferrero A, Castro M, Morán L, Aversa L. Pancreatitis aguda por L Asparaginasa en paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda [revista en línea] 2014 mayo-agosto [accesado 18 de febrero de 2016] Vol.18 N° 2: 159-163 [5 páginas]. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/08%20-%20Pancreatitis%20aguda%20Asparaginasa.pdf>
2. Claudia Alarcón O, María Loreto Ávila B, Virginia Tajmuchi V, Acute pancreatitis in pediatric patients, [revista en línea] 2008 octubre [Accesado 02 de mayo de 2016] Vol.79 N°5: 516-521 [6 páginas] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062008000500010
3. Jae-Yeon H, Hye-Kyung Y, Kyung Mo K, Characteristics of Pediatric Pancreatitis on Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, [revista en línea] 2015 junio [accesado 18 de febrero de 2016] Vol. 18 N°2 73-84 [12 páginas] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493250/>
4. Shinnick S, Browning M, Koontz S, Managing Hypersensitivity to Asparaginase in Pediatrics, Adolescents, and Young Adults, [revista en línea] 2013 marzo-abril [accesado 20 de febrero de 2016] Vol.30 N°2 63-77 [15 páginas] Disponible en: http://www.aphon.org/files/public/jopon_march-april13.pdf
5. Sierrasesúmaga L, Leucemia Linfoblástica aguda. En: Antillon F., Bernaola E., Patiño A., editores. Tratado de oncología pediátrica. Madrid: Pearson Prentice Hall; 2006 pág. 251.-259
6. Instituto Nacional del Cáncer de los institutos Nacionales de la Salud de EE. UU, Cáncer en niños y adolescentes [sede Web].: Editor; [fecha de actualización 12 de mayo de 2014; fecha de acceso 24 de mayo de 2016]. Dirección electrónica.<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/hoja-informativa-ninos-adolescentes>
7. Tobar García Edgar J. Caracterización Epidemiológica, Clínica Y Diagnóstica De Los Pacientes Con Leucemia [tesis de licenciatura] Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 2013.

8. López F, Tavalera P, Tejocote R, Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico [revista en línea] 2008 mayo-junio [accesado 20 de septiembre de 2016] Vol.7 N°3 93-101 [8 páginas] Disponible en: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=52689&id_seccion=2290&id_ejemplar=5336&id_revista=139
9. Moscardo Guilleme C, Fernández Delgado R, Sevilla Navarro J, Aguirre A, Rives Sola S, Sanchez de Toledo C, Fuster Soler J, Parra Ramirez L, Molina Garicaño J, Gonzalez Martinez B, Madero Lopez L. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría [revista en línea] 2013 noviembre [accesado 20 de septiembre de 2016] Vol.79 N°5 329.e1-329.e11 [11 páginas] Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/actualizacion-del-tratamiento-con-l-asparaginasa/articulo/S1695403313001537/>
10. Albal Gracia A, Segura Luque J, Gómez Ramirez S, Matínez Sanchez M, Polo Romero F, Moreno Salcedo J, Beato Pérez J, Pancreatitis aguda recidivante por Ascaris Lumbricoides, [revista en línea] 2018 junio [accesado 25 de septiembre de 2016] Vol.2 N°4 186-187 [2 páginas] Disponible <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v2n4/caso3.pdf>
11. Pezzil R, Fantini L, [Lipase/amylase ratio and liver function tests for the etiological assessment of acute pancreatitis: facts and fiction] [revista en línea] 2006 septiembre [accesado 25 de septiembre de 2016] 447-80 [2 páginas] Disponible <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v2n4/caso3.pdf>
12. Gómez Eltran O, Roldan Molleja L, Carrido Perez J, Martinez Medina M, Granero C, Caldas Marchal R, Rodriguez Salas M, Gilbert Perez J, Paredes Esteban R, Pancreatitis aguda en la infancia, [revista en línea] 2013 [accesado 25 de septiembre de 2016] 21-24 [4 páginas] Disponible en: http://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2013_26-1_21-24.pdf.
13. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G, Opioids for acute pancreatitis pain (Review) [revista en línea] 2013 [accesado 25 de septiembre de 2016] [31 páginas] Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009179.pub2/epdf/standard>.
14. Conter V, Rizari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Leucemia linfoblástica aguda infantil, Luis Sierra Sessumaga; Federico Antillon Klusmann, Tratado de oncología pediátrica, primera edición, 2005, Editorial Person 936 páginas. Pag 252-268.

- 15.** Bethssy Guissela Campollo Alarcón, “Incidencia de pancreatitis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con tratamiento de L-Asparaginasa (L-ASP). Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) de julio 2007 a julio de 2012” [Tesis de grado] Guatemala, Universidad Rafael Landívar, Facultad de Ciencias de la salud, octubre de 2012.

- 16.** A. Lassaletta Atienza. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral*. [Revista en línea] 2016 [Consultado 25 de septiembre de 2016]; volumen XX (número 6): [97 páginas] Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/09/Pediatria-Integral-XX-06_WEB.pdf

11. ANEXOS

Otros hallazgos encontrados en los 80 pacientes que presentaron pancreatitis aguda y que padecen de LLA.

- En relación a los exámenes de laboratorio en las pruebas séricas se observó que en un 76% (IC 95%; 66-84%) se presentó una amilasa ≥ 200 U/L y en un 78% (IC 95%; 67-85%) se presentó una lipasa ≥ 225 U/L, mostrando que en la mayoría de los casos si se presenta un aumento sérico de las enzimas pancreáticas 3 veces arriba del valor normal, sin embargo se puede ver que en una menor cantidad 24% (IC 95%; 16-34%) presentaron una amilasa en un rango ≤ 199 U/L y lipasa 22% (IC 95%; 15-32%) ≤ 224 U/L, sin embargo estos casos fueron incluidos ya que los pacientes presentaban manifestaciones clínicas y el diagnóstico definitivo de la enfermedad se confirmó por un estudio imagenológico alterado.
- En relación con los exámenes imagenológicos, se pudo observar que a un 94% (IC 95%; 85-97%) se le realizó algún estudio, de los cuales a un 75% (IC 95%; 59-79%) se le realizó únicamente USG, a un 18% (IC 95%; 11-27%) se les realizó USG y TAC, y un 7% (IC 95%; 2-14%) únicamente TAC. De los 70 USG realizados se determinó que con mayor frecuencia se presentó un aumento del tamaño pancreático en un 71% (IC 95%; 59-80%), seguido de una disminución de la ecogenicidad en un 21% (IC 95%; 13-32%), 3% (IC 95%; 2-10%) presentaron colecciones al momento del estudio, lo cual es estadísticamente significativo mostrando un aumento de tamaño a nivel pancreático.

De las 19 TAC realizadas, se evidenció en mayor frecuencia un agrandamiento pancreático en un 58% (IC 95%; 36-76%) correspondientes a un Balthazar B, seguido de inflamación peri-pancreática en un 21% (IC 95%; 8-43%) correspondiente a un Balthazar C, seguido de 11% (IC 95%; 1-32%) con presencia de colección única de líquido correspondientes a un Balthazar D.

- Con respecto al tiempo diagnóstico se determinó que el 98% (IC 95%; 90-99%) fueron diagnosticados en los primeros 5 días a partir del momento en el que se presentó alguna manifestación clínica.
- Con respecto al tiempo de resolución de la pancreatitis aguda, se observó que más de la mitad de los pacientes presentaron una resolución de la pancreatitis aguda en los primeros 5 días a partir de haberse realizado el diagnóstico en un 56% (IC 95%; 45-66%) seguido de una resolución de entre 6 a 10 días de 39% (IC 95%; 28-49%), seguido de un 5% (IC 95%; 1-12%) resolvió la pancreatitis aguda en un rango de 11-15 días, en promedio las pancreatitis agudas en los pacientes con LLA se resolvieron en 5.3 días.

- En el caso de la alimentación parenteral total se determinó que menos de la mitad de los casos requirieron un soporte con este tipo de alimentación con un 37.5% (IC 95%; 27-48%) de los cuales 80% (IC 95%; 6-90%) presentaron una duración con APT \geq 5 días, seguido de un 20% (IC 95%; 9-37%) que presentaron una duración de 6-10 días.
- En relación con las complicaciones registradas durante el estudio se determinó que 14% (IC 95%; 7-23%) presentaron alguna complicación durante la pancreatitis de las cuales la más frecuente fue acidosis metabólica en un 64% (IC 95%; 4-9%) y 36% (IC 95%; 1-6%) presentó hiperlipidemia, no se reportaron más complicaciones relacionadas a la pancreatitis aguda.