



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

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



**"IMPACTO DE LAS ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE LA
COAGULACION Y FUNCION HEPATICA EN PACIENTES MEXICANOS
CON LAL EN ETAPA DE IR MANEJADOS CON L-ASPARAGINASA.INP"**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA LA

DRA. ROSA MARGARITA CRUZ OSORIO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

HEMATOLOGIA PEDIATRICA



MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2002

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

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

**CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION**


**“IMPACTO DE LAS ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE LA
COAGULACION Y FUNCION HEPATICA EN PACIENTES
MEXICANOS CON LAL EN ETAPA DE IR MANEJADOS CON
L-ASPARAGINASA. INP”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA
DRA. ROSA MARGARITA CRUZ OSORIO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

MEXICO, D.F.

FEBRERO DEL 2002

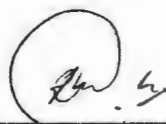
"IMPACTO DE LAS ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE LA COAGULACION Y FUNCION HEPATICA EN PACIENTES MEXICANOS CON LAL EN ETAPA DE IR MANEJADOS CON L-ASPARAGINASA. INP"



Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki N
Jefe del Departamento de Enseñanza de Pre y Posgrado



Dr. Rogelio Paredes Aguilera
Profesor Titular del Curso
Tutor del trabajo de Investigación



Dra. Catalina E. Taboada Meza
Médico Adscrito de Hematología
Co-tutor del trabajo de Investigación

AGRADECIMIENTOS

A DIOS Por el maravilloso regalo de la vida.

A MIS PADRES Por su incondicional apoyo y amor en todo momento.

A MIS MAESTROS Por sus enseñanzas y empeño en formarme como Hematóloga Peditra.

A MI NOVIO Por sus palabras de aliento en las jornadas difíciles.

A MIS COMPAÑEROS: Carmelita, Elias y Pedro Por brindarme su amistad, apoyo, y comprensión.

A LOS NIÑOS DE HEMATOLOGIA Por ser los mejores libros para aprender Hematología. Los quiero mucho, DIOS ME LOS CUIDE.

AL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA Por darme la oportunidad de egresar de su plantel como Hematóloga.

A LA Q. F. B. LINA ROMERO, ANA MARIA HERNANDEZ Y A GONZALO GONZALEZ Por su valioso apoyo para la realización de la Investigación.

A TODOS USTEDES MIL GRACIAS Y DIOS LOS BENDIGA

ROSA MARGARITA CRUZ OSORIO

INDICE

	Página
Resumen	1
Abstract	2
Antecedentes	3
Justificación	9
Objetivos	11
Hipótesis	12
Material y Métodos	13
-Diseño	
-Población objetivo	
-Población de estudio	
-Criterios de inclusión	
-Criterios de exclusión	
-Criterios de eliminación	
-Método y variables	
Definiciones operacionales	15
Tamaño de la muestra	18
Consideraciones éticas	18
Resultados	19
Discusión	33
Conclusiones	37
Bibliografía	39
Anexos	42

“IMPACTO DE LAS ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE LA COAGULACION Y FUNCION HEPATICA EN PACIENTES MEXICANOS CON LAL EN ETAPA DE IR MANEJADOS CON L-ASPARAGINASA. INP”. Rosa Margarita Cruz Osorio, Rogelio A. Paredes Aguilera, Catalina E. Taboada Meza *Servicio de Hematología* Instituto Nacional de Pediatría.

La Leucemia Linfoblástica Aguda 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. La L-asparaginasa ha sido desde los años 60s uno de los pilares fundamentales en dichos regímenes, logrando una RC del 90% cuando es usada como parte de tratamientos combinados. Su mecanismo de acción “Inhibición de síntesis de proteínas” es a la vez su efecto deseado y la causa de su toxicidad.

Existen reportes previos de pacientes con alteraciones en el sistema de la coagulación que presentan graves eventos tromboticos (3-12%) y/o hemorrágicos (2-3%) además de alteraciones en la función hepática. En México no existen reportes al respecto en nuestra población pediátrica, por lo que desconocemos cual es el porcentaje de pacientes que presentan dichas alteraciones y cuales son los periodos criticos para observar las complicaciones. Por tal motivo consideramos de importancia el llevar a cabo el presente estudio, mismo que fue realizado en 30 paciente pediátricos con diagnóstico de LAL en etapa de IR que acudieron al servicio de Hematología del INP, en el periodo comprendido de abril a diciembre de 2001. Se realizaron pruebas de tendencia hemorrágica de escrutinio (TP y TTP), determinación de factores de coagulación y anticoagulantes naturales, biometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático en los días 0,13,20 y 34, fechas en que habían recibido 0,3,5 y 6 dosis respectivamente de L-asparaginasa..

De los 30 pacientes 16 fueron niñas, 14 niños, con edad promedio de 6.1 años, 28 de ellos se clasificaron como LAL Pre B temprana, 1 hidrida y 1 de células T.

Las pruebas de escrutinio no mostraron diferencias estadísticamente significativas, las concentraciones de los anticoagulantes naturales descendieron en el día 13 considerándose el periodo de mayor riesgo para eventos tromboticos del día 13 al 20. 20% de los pacientes presentaron alto riesgo para trombosis y 23% para eventos hemorrágicos. A excepción de prot. S, las demás anticoagulantes se recuperaron al concluir el tratamiento (día 34). El fibrinógeno bajó al día 13 y 5/30 (16%) pacientes tuvieron niveles <100mg/dl catalogándose de alto riesgo en cuanto a la presencia de hemorragias. Sólo uno persistió con niveles criticos aún después de concluir el tratamiento, mientras que el FII descendió al día 20 con recuperación al 34. El FIX tuvo su nadir al día 13 con una actividad promedio de 74%; Se documentó un el caso fatal de una paciente con hemorragia intracraneana y choque séptico al día 35 . Los parámetros de función hepática mostraron hiperbilirrubinemia total a expensas de la directa al día 13 normalizándose al día 34, simultáneamente al descenso de proteínas totales, mientras que TGO y TGP incrementaron al día 13 y se mantuvieron así aún después de concluir el tratamiento; en ninguno de los casos la afección hepática fue severa. En conclusión, el tratamiento con L-asparaginasa induce alteraciones en la coagulación anticoagulación y función hepática que pueden predisponer al desarrollo de complicaciones hemorrágicas y/o tromboticas en pacientes con LAL.

Palabras clave: Leucemia Aguda Linfoblástica, Factores de la coagulación, Anticoagulantes naturales, Trombosis, Hemorragia, Hepatotoxicidad.

ALTERATIONS IN THE COAGULATION AND IN LIVER FUNCTION TEST IN MEXICAN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA DURING INDUCTION OF REMISSION, TREATED WITH L-ASPARAGINASE. Rosa M. Cruz , Rogelio A. Paredes ,Catalina E. Taboada. Hematology Dept. Instituto Nacional de Pediatría.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent malignant disease in infancy, with high mortality, these characteristics have promoted several attempts to optimize its therapeutic approach. Since 1960, L-asparaginase has been a milestone in those attempts, allowing for up 90% complete remission, when used in combined treatments. Its mechanism of actions in through inhibition of protein synthesis and it contributes to its therapeutic affect and to its toxicity.

Previous studies reported altered coagulation, with severe thrombotic (3-12%) and hemorrhagic (2-3%) complications, along with altered hepatic function. No data of this pathology are available in pediatric Mexican population, nor regarding the time course of these complications. We thought of interest to analyze the characteristics depicted by 30 pediatric patients with ALL during remission induction, from April to December, 2001.

Measurements of prothrombin time, partial thromboplastin time, coagulation factors activity, natural anticoagulants concentration, peripheral blood analyses and liver function test were performed, on days 0,13,20 and 34, in which they received 0,3,5 and 6 doses of L-asparaginase. There were 16 girls and 14 boys in the group, average age 6.1 years. Twenty eight patients were classified as early pre B-ALL, one hybrid acute leukemia and one T cells ALL. We found no alterations in Prothrombin time and partial thromboplastin times. We found a decrease on day 13 of the natural anticoagulants, which remained altered until day 20, which was more profound in 20% of the patients, suggesting that this period was of high risk for thrombotic events. Fibrinogen decreased on day 13 in 80% of the patients, however only 5 patients (16%) showed severe alterations (<100mg/dl) and were considered at risk for hemorrhagic events. Factor II diminished on day 20 and recovered on day 34. Factor IX showed nadir on day 13, with an average activity of 74%; severe risk for hemorrhagic complications was present in one patient, with fatal intracranial hemorrhage and septic shock, on day 35. There was hepatic alteration in 88% of the patients, with direct hyperbilirubinemia and increased GOT en 16/30 and GPT in 13/30 patients on day 13. On day 34 bilirubin achieved normality, while GOT an GPT remained elevated. Hepatic alterations was mild in all cases. In conclusion, L-asparaginase treatment induced alterations in coagulation, anticoagulation and liver function that might lead to development of hemorrhagic or thrombotic complications in patients with ALL. Hepatic alterations did not indicate interruption of treatment.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, coagulation factors, natural anticoagulants, thrombosis, bleeding, hepatotoxicity.

ANTECEDENTES

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el resultado de la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas, actualmente considerada como una de las enfermedades malignas más frecuentes en la infancia ya que constituye el 85% de las leucemias en éste grupo etáreo y representa una de las primeras causas de muerte en la infancia; esto ha motivado a la realización de múltiples estudios que permitan establecer el mejor esquema de quimioterapia para su curación (1).

La L-asparaginasa ha sido uno de los pilares fundamentales en el manejo de linfomas y LAL tanto en niños como en adultos desde los años 60s. Kidd en 1953 reportó por primera vez que la administración del suero de hamster causaba regresión de ciertos linfomas en ratones más no en conejos (2,3), más tarde Broome demostró que ésta inhibición tumoral era secundaria al efecto de la L-asparaginasa contenida en el suero de hamster (4), posteriormente Hill y Ottgen sugieren que éste agente se apunta para ser un medicamento prometedor en el manejo de LAL (3,5,6,7,8). 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 del 76% al 80%, 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 linfocitaria. 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 relaciona con la inhibición de síntesis de proteínas con mayor afección a hígado que poseé 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 25,000UI/m² tiene una vida media plasmática de 0.65 ± 0.13 días, mientras que 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 a SNC y poseé 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 período 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 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). Nesbit realizó un estudio comparativo entre las vías de administración IV e IM, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas vías para lograr la RC, sin embargo las reacciones de hipersensibilidad fueron más frecuentes y graves en los pacientes que recibieron el medicamento por la vía IV (10). El período de mayor riesgo para presentar estas complicaciones se ha observado después de la segunda semana de aplicación o aún más tarde, 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 no se han explicado a la fecha por el mecanismo de acción de la L-asparaginasa, se han reportado alteraciones cerebrales en 33% de los pacientes incluyendo desorientación, cefalea, hemiparesia, coma y convulsiones. Se le atribuyen también síndromes de hiperamonemia (5,16).

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 cetosis 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). 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). En casos esporádicos se ha reportado azotemia prerrenal y alteraciones tiroideas (3,13).

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, XI y XII, plasminógeno y factor de von Willebrand recientemente descrito por Pui. Las alteraciones de la coagulación han sido motivo de varias investigaciones reportándose las complicaciones hemorrágicas en los pacientes que reciben L- asparaginasa en un 2-3%, en tanto que las trombóticas se presentan en 3-12% según las diferentes series, por lo que es importante mantenerse alerta ante la posibilidad de que se presente alguna de estas complicaciones en los pacientes que reciben la droga (18,19,20). Nowak-Goll demostró que la L-asparaginasa disminuye in vitro algunos factores de la coagulación al agregar a muestras sanguíneas L-asparaginasa, cosa que no ocurre en los controles (21). Ramsay y Priest han descartado que estas alteraciones puedan ser secundarias al uso de vincristina, prednisona, daunorrubicina o ciclofosfamida que reciben los pacientes simultáneamente, pues en la serie de doce pacientes de éste estudio las alteraciones de la coagulación

remitieron a los pocos días de suspender la L-asparaginasa a pesar de continuar con la administración de los otros medicamentos. Por otra parte Nagura encontró que los efectos de hiperbilirrubinemia, diabetes mellitus e hipofibrinogenemia fueron más frecuentes en aquellos pacientes que en IR recibieron además de doxorubicina, vincristina y prednisona también L-asparaginasa (22). El descenso máximo de fibrinógeno y plasminógeno ocurre a la tercer semana del tratamiento (después de haber recibido nueve dosis, una cada tres días), y los valores regresaron a la normalidad a las dos semanas de suspender el agente, mientras que la Ant III disminuyó al mismo tiempo que el fibrinógeno pero normalizó más rápidamente; en forma inversa a la quinta semana se elevaron las plaquetas y el FV se incrementó 158%; el TP y el TTP se alargaron notablemente a partir de la tercera semana (19). Por otra parte Bezeaud encontró en una serie de ocho pacientes que recibieron diez días de L- asparaginasa disminución de la proteína C, FIX y FX en los primeros cinco días, mientras que la proteína S, el fibrinógeno y FII descendieron en los seis a diez días, pero todos ellos tuvieron su máxima depresión en los días once a doce; sugiriendo que es posible que al inicio se presenten las complicaciones trombóticas y posteriormente las hemorrágicas (23). Al igual que Saito no encontraron las alteraciones plaquetarias ni los datos de coagulación intravascular diseminada, que se reportaron en otros estudios (23, 24). Las alteraciones cerebrales debidas a trombosis o hemorragias pueden presentarse en pacientes manejados con L-asparaginasa (25,26,27). Existe un reporte de cuatro pacientes con afecciones cerebrales debidos a alteraciones en la coagulación: tres de ellos presentaron infartos cerebrales por trombosis y uno presentó hemorragia; los cuatro con el antecedente de haber recibido L-asparaginasa encontrando disminución de fibrinógeno, Ant III, plasminógeno, F IX y XI en todos ellos. Por otro lado Ott reporta 34 pacientes con complicaciones trombóticas y hemorrágicas del SNC y de extremidades que se presentaron

entre los días 16 y 17 del tratamiento con L-asparaginasa, postulándose que estas complicaciones son el resultado de disturbios tanto en los anticoagulantes naturales, los factores de la coagulación y en el sistema fibrinolítico, sin embargo estas complicaciones no solo se pueden esperar en IR ya que se reporta dos casos con trombosis cerebral aún después de la remisión (28, 29). Se ha propuesto que a los pacientes que reciben L-asparaginasa se les administre profilácticamente plasma fresco congelado en un intento de evitar el descenso de factores de la coagulación y anticoagulantes naturales de ésta manera evitar las complicaciones mencionadas, sin embargo no se ha visto diferencia entre el grupo que solo recibe L- asparaginasa y los que simultáneamente reciben plasma fresco congelado (30). Por su parte Gugliotta a ocho pacientes administró L-asparaginasa y concentrados de Ant III mientras que a otros siete solo L-asparaginasa sin haber diferencias significativas entre ambos grupos(18), y Viganò encontró que la aplicación de vitamina K no es de utilidad ya que no se encuentra afectada la carboxilación del ac. glutámico sino la síntesis de factores inactivos de la coagulación (33), por lo tanto el tratamiento óptimo y la prevención de las alteraciones en éstos pacientes permanecen pobremente definidos.

JUSTIFICACION

Las leucemias linfoblásticas 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 por 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 (31). La magnitud del problema ha llevado a la investigación ardua e incansable de esquemas de quimioterapia capaces de lograr una remisión completa duradera (1,17,31), de hecho los esquemas actuales han logrado una curación hasta del 70-80% de los pacientes.

Dentro de los esquemas actuales la L-asparaginasa ha demostrado ser un pilar importante en la inducción a la remisión en LAL, sin embargo como toda droga antineoplásica no está exenta de efectos indeseables y tóxicos. Se han descrito desde efectos banales como náusea, vómitos, fiebre, exantema (70%), hasta reacciones graves de hipersensibilidad como choque anafiláctico (1%), enfermedad del suero y broncoespasmo, así como alteraciones cerebrales, pancreáticas, renales, tiroideas, elevación de enzimas hepáticas y los efectos secundarios debidos a su propio mecanismo de acción (disminución en la síntesis de proteínas) que ocasiona una disminución de factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X, Proteínas C y S) y otros que se sintetizan principalmente en hígado como I, V, VIII, antitrombina III, plasminógeno, proteínas como la albúmina, globulina (9,10,11,17,21,23,26,30,31) lo que predispone al paciente que la recibe al riesgo de presentar alteraciones tanto hemorrágicas (2-3%), trombóticas (5-12%); que si bien no son cifras muy altas si son complicaciones que pueden ser mortales para los pacientes que las presentan; y de la función hepática (50%), no se conocen a la fecha factores de riesgo para ello (18,24,26), así como tampoco tratamiento preciso ya que se ha

ensayado la administración de plasma fresco congelado, Ant III , vitamina K sin buenos resultados (18,31,33).

Existen en la literatura mundial diversas investigaciones de series cortas de pacientes adultos, reportando cada uno de ellos sus propios resultados, sin embargo en México no existen reportes al respecto en pacientes pediátricos, por ende no conocemos si por las características de los niños mexicanos existen factores de riesgo asociados, tampoco el comportamiento de las alteraciones y los períodos de mayor susceptibilidad a presentar tales alteraciones luego del manejo con L-asparaginasa en los niños mexicanos con LAL por lo que consideramos de trascendencia el presente estudio, proponiendo a todo el personal médico que indica L- asparaginasa a estar alerta ante la presencia de complicaciones trombo-hemorrágicas y/o hepáticas, pero más que nada tomar las medidas necesarias para prevenir tales complicaciones si los parámetros de laboratorio nos indican la posibilidad de riesgo ante el descenso de factores de la coagulación y alteración en la función hepática.

OBJETIVO GENERAL.

1.-CONOCER LAS ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE LA COAGULACION Y EN LA FUNCION HEPATICA EN LOS PACIENTES MEXICANOS CON LAL DURANTE EL TRATAMIENTO DE IR QUE RECIBEN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA QUE INCLUYE L- ASPARAGINASA EN EL INP.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1.1 Conocer la frecuencia de las alteraciones de la coagulación y de la función hepática en los niños mexicanos con LAL que reciben L- asparaginasa en fase de IR.

1.2 Identificar las etapas de riesgo para presentar las complicaciones trombohemorrágicas y hepáticas después de la administración de L- asparaginasa en pacientes con LAL en IR.

HIPOTESIS.

LA L- ASPARGINASA OCASIONA ALTERACIONES EN LA COAGULACION Y FUNCION HEPATICA QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE PRESENTAR EVENTOS TROMBOTICOS Y/O HEMORRAGICOS EN LOS PACIENTES MEXICANOS CON LAL EN IR, ALTERACIONES QUE REMITEN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio prospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo correspondiente a un estudio de una cohorte

POBLACION OBJETIVO:

Pacientes con LAL.

POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de LAL por el servicio de Hematología del INP en el período comprendido de abril a diciembre del 2001.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes de 0 a 15 años con diagnóstico nuevo de LAL
- Cualquier género
- Cualquier subtipo de LAL (de células T, B y precursor B)
- Aceptación de los padres para recibir tratamiento de acuerdo a los esquemas establecidos por el servicio de Hematología
- Aceptación por escrito de los padres para ingresar al estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que al inicio del tratamiento presentaron alteraciones hepáticas y/o de la coagulación capaces de modificar las variables estudiadas.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Una vez incluidos los pacientes al estudio se eliminaron los siguientes:

- Pacientes que presentaron algún tipo de hipersensibilidad a L-asparaginasa.
- Pacientes que no reunieron la cantidad de determinaciones sanguíneas requeridas.

-Pacientes que presentaron alguna complicación que obligó a posponer por más de cinco días las dosis de L- asparaginasa de las fechas establecidas.

DESCRIPCION DEL METODO Y VARIABLES DEL ESTUDIO.

Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico reciente de LAL por el servicio de Hematología del INP en el período comprendido entre abril y diciembre de 2001. El diagnóstico se hizo en base a los criterios morfológicos (FAB) e inmunológicos.

Los pacientes recibieron alguno de los esquemas de tratamiento manejados por el servicio de Hematología de acuerdo al tipo de leucemia (células T, células B o precursor de B; ver esquemas anexos)

Se registraron datos generales del paciente como lo son nombre, edad, sexo, determinación del riesgo, porcentaje y características de blastos en MO e inmunofenotipo.

Se realizó biometría hemática completa, pruebas de función hepática (bilirrubinas, TGO, TGP, FA, proteínas totales, albúmina), TP, TTP, pruebas de escrutinio de actividad coagulante de los factores: fibrinógeno, II, V, VII, VIII, IX, X así como de la actividad anticoagulante de la antitrombina III (Ant III), proteínas C y S (Prot. C y S).

La L- asparaginasa se administró a dosis de 10,000 UI/m²sc/dosis IM con técnica estéril obtenida de *E.coli* (L-aspar), dosis tope 10,000 UI en los días 5,8,12,15,19 y 22 de la etapa de IR, por lo que las muestras se recolectaron los días 0 del tratamiento (basal), 13, 20 y 34, fechas en las que los pacientes recibieron 0, 3, 5 y 6 dosis respectivamente.

Para la toma de BH se obtuvieron 3 ml de sangre en un tubo con anticoagulante EDTA, para PFH en tubo seco 3 ml, y para TP, TTP, factores e inhibidores de la coagulación 4 tubos con citrato de sodio al 3.8% 0.3 ml requiriendo 2.7 ml de sangre por tubo. La

biometría hemática se procesó en el equipo automatizado para hematología marca Coulter modelo STKS. Las muestras para TP y TTP se manejaron en equipo de centrifuga refrigerada a 3,000 revoluciones por minuto, por 10 minutos y se procesaron en coagulómetro marca Diagnóstica Stago modelo STA-COMPACT, mientras que las muestras para determinación de proteínas de la coagulación se centrifugaron a 3,000 revoluciones por minuto, las muestras para PFH se centrifugaron a 3,500 revoluciones por minuto por 5 minutos y posteriormente en el equipo automatizado marca Coulter Beckman modelo Synchron-CX9 se llevó a cabo su procesamiento final.

Los datos se recolectaron en hojas especialmente diseñadas con éste fin (Ver anexo 2) posteriormente se vaciaron en Excell y el análisis estadístico se realizó a través de SPSS para Windows versión 9 Epi Info versión 6.03 a través de una computadora personal pentium III con disco duro de 17Gb.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA: Proliferación clonal de células linfoides encontrándose en MO >30% de 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 49,900	2
	>50,000	3
3.-Clasificación FAB	L1	0
	L2	1
	L3	3
4.-Clasificación inmunológica	Común	0
	T y B	3
5.-Organomegalias	Hepatoesplenomegalia debajo del ombligo	1
	Adenomegalias >3cmsn tres regiones	1
6.-Infiltración extramedular	SNC	3
	Testículo	3
	Riñón	3
7.-Clasificación citogenética	Hiperdiploidia	0
	Alteraciones estructurales t(8;4), t(9;22), t(11;19), t(4;11)	3

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

INDUCCION A LA REMISION: fase del tratamiento de las leucemias en que se pretende destruir la mayor 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, para el caso del presente estudio se aplicará L-aspar (*E. coli*)

ANTICOAGULANTES NATURALES: antitrombina III, Proteína C y S.

ALTERACIONES EN LA COAGULACION Y FUNCION HEPATICA: Se consideraron como valores normales de las variables los mencionados en la presente tabla, tomados Nathan and Oski (1)

Los factores de la coagulación y anticoagulantes naturales se consideraran en rangos bajos los que se encuentren en cifras <70% de actividad, pero en cifras críticas (capaces de manifestarse clínicamente) con cifras <55%

Variable	Rango normal	Variable	Rango normal
TP(seg)	11.5-14.5	Bil tot (mg/dl)	0.2 -1.0
TTP(seg)	27-35	Bilirr dir (mg/dl)	0.1-0.4
Fibrinógeno (mg/dl)	250-360	Bil indir (mg/dl)	0.1-1.0
II %	70-130	FA (U/L)	2.8-6.7
V %	70-130	TGO (U/L)	10-42
VII %	70-130	TGP (U/L)	5-30
VIII %	70-130	Prot tot (g/dl)	5.5-8.0
IX %	70-130	Albúmina (g/dl)	3.0-5.0
X %	70-30	Globulina	2.5-3.0
XI %	70-130	Relac A/G	1.2-1.4
XII %	70-130	Hb (g/dl)	14 + 2.5
Prot. %C	70-130	Leuc. 10 ¹² / L	4.7 + 1.8
Prot. S %	70-130	NT	2500
Ant III(%)	70-130	Pla _q 10 ³ /μL	150-450

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de LAL tratados en el INP, servicio de hematología en el período comprendido entre abril y diciembre 2001

ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS.

Se utilizó análisis univariado con cálculo de frecuencias y medidas de tendencia central, t de student para comparar variables cualitativas, así como χ^2 para asociación entre 2 variables categóricas y Prueba exacta de Fisher

Se consideró como significativa una $P \leq 0.05$

CONSIDERACIONES ETICAS

En base a la ley general de salud en el apartado que se refiere a investigación para la salud, podemos inferir que éste proyecto requiere del uso de un medicamento antineoplásico necesario junto con algunos otros para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica, teniendo implicaciones éticas ya que puede ocasionar daños que van de leves a severos, pero que en base a múltiples estudios previos se considera como arma fundamental para lograr la remisión de la enfermedad. Por ello se anexa carta de consentimiento para ser firmada por el padre o tutor.

RESULTADOS

En el período comprendido de abril a diciembre del 2001 se estudiaron 31 pacientes que acudieron al servicio de Hematología del INP con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que acudieron al INP servicio de Hematología, de ellos sólo 30 fueron evaluables.

La distribución de acuerdo al sexo fue: 16 mujeres y 14 varones con una edad promedio de 6.1 años al momento del diagnóstico; 27 de ellos clasificados como LAL L1, dos inclasificables y uno LAL L2. La clasificación inmunológico mostró 28 pacientes con LAL de Precusores de Células B CD 10+(93%); dos de los casos además presentaban marcadores megacarioblásticos aberrantes; una leucemia híbrida (3.3%) y una de células T (3.3%). Se definió el riesgo de recaída en base a los parámetros estandarizados obteniéndose 9 pacientes de riesgo habitual (30%), uno de riesgo intermedio (3.3%) y 20 de riesgo alto (66.6%).

Los parámetros de la biometría hemática no presentaron cambios significativos atribuibles a L-asparaginasa per se, en contraste con los de coagulación determinados en los días 0, 13, 20 y 34 del tratamiento de IR, fechas en que los pacientes habían recibido 0, 3, 5 y 6 dosis respectivamente del medicamento. Los cambios observados fueron: (ver tablas 1 y 2)



Tabla I. COMPORTAMIENTO DE FACTORES DE LA COAGULACION Y ANTICOAGULANTES NATURALES EN PACIENTES CON LEUCEMIA QUE RECIBIERON L-ASPARAGINASA.

Día	TP seg *11.5-14.5	TTP seg *27-35	Fibrinógeno mg/dl *250-360	Ant III % *70-130	Proteína C % *70-130	Proteína S % *70-130
0	14.0±0.4	30.5±4.9	356.0±90.0	109.7±11.0	101.1±8.1	69.2±18.1
13	14.0±0.4	31.8±3.7	168.2±220.0	87.1±21.0	96.2±10.1	53.8±22.1
20	14.1±0.6	30.4±4.1	199.0±30.0	90.9±10.3	108.4±9.7	62.0±15.1
34	12.8±0.7	27.4±2.8	347.7±65.0	100.9±22.1	98.0±17.9	70.8±24.1

Tabla 1. Continuación. COMPORTAMIENTO DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION EN PACIENTES CON LEUCEMIA QUE RECIBEN L-ASPARAGINASA

Día	FII % *70-130	FV % *70-130	FVII % *70-130	FVIII % *70-130	FIX % *70-130	FX % *70-130
0	95.5±26	95.3±18.1	92.8±19.3	213.7±121.1	94.4±21.1	129.1±20.1
13	87.0±14.1	100.7±16.7	112.7±19.1	158.1±25.1	74.8±37.2	93.9±15.9
20	79.4±23.8	102.6±15.1	92.1±25.7	187.7±15.3	82.8±32.1	97.7±19.8
34	89.2±19.1	107.5±21.2	95.2±16.8	209.1±25.2	83.2±24.1	103.9±19.9

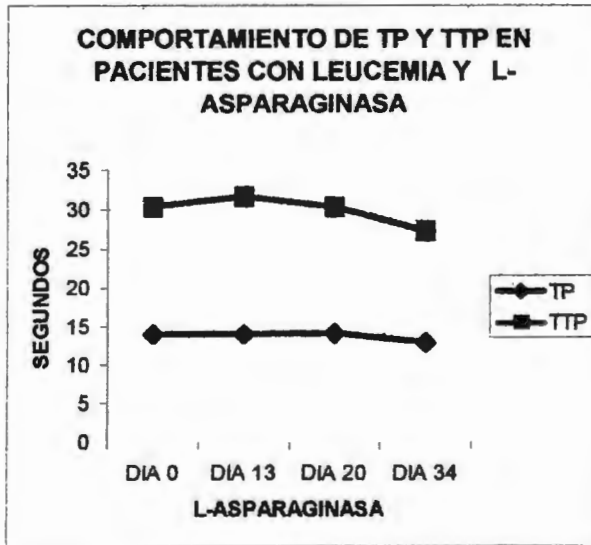
*Valores normales

Los valores son expresados como medias ± 2 DS

0,13,20,34 son los días de tratamiento con L-asparaginasa ,fecha en que los pscientes recibieron 0,3,5y 6 dosis respectivamente

Se consideraron parámetros de escrutinio el TP y TTP, y en ninguna de los dos hubo modificaciones significativas a través del tratamiento: TP con medias al inicio del tratamiento de 14 segundos, se mantuvo igual al día 13, cifras de 14.1 al día 20 y de 12.8 al término del tratamiento; por otra parte TTP mantuvo valores de 30.5, 31.8, 30.4 y 27.4 en las diversas determinaciones. (tabla 1 y gráfica 1)

GRAFICA 1



n= 30 paciente

Los anticoagulantes naturales tuvieron un comportamiento similar entre ellos, presentando descenso al día 13 del tratamiento, con promedios de 87%, 96% y 53% de actividad para Ant III, Prot C. y Prot. S respectivamente. Para ésta fecha 4 pacientes tuvieron niveles bajos con promedio de 65% de actividad, uno de ello con 53% al día 13 y

uno con 48% al día 20 para Ant III, mientras que para prot. C tres pacientes mostraron cifras promedio de 65% al día 13 y seis con cifras de 62% al día 20, dos de ellos con cifras de 33%. Por otra parte las determinaciones de Prot. S mostraron actividad <70% en 19 y de estos 11 con actividad promedio del 34% al día 13 y cinco pacientes al día 20 con cifras críticas de 41% de actividad, así como 11 pacientes llegaron al día 34 con niveles bajos considerándose a este grupo de alto riesgo en cuanto a la presencia de eventos trombóticos. Excepto para proteína S de la cual no se hicieron determinaciones posteriores para valorar su comportamiento posterior; los niveles de Ant III fueron normales en todos los pacientes al día 34 y en 26 pacientes para proteína C. Gráfica 2, Tabla 3

GRAFICA 2

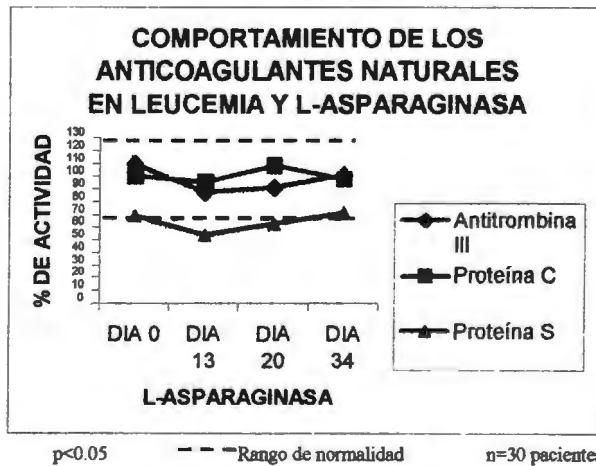


Tabla 3. Comportamiento de los anticoagulantes naturales en Leucemia Aguda linfoblástica

DIA	Ant III		Prot. C		Prot. S	
	Niveles bajos Prom/No.Pac	Niveles críticos Prom/No.Pac	Niveles bajos Prom/No	Niveles críticos Prom/No.Pac	Niveles bajos Prom/No	Niveles críticos Prom/No.Pac
0	- / -	*48 / 1	**60 / 4	*27 / 1	**64 / 3	**52 / 2
13	65 / 4	53 / *1	66 / 3	53 / *1	61 / 8	34 / *11
20	61 / 4	48 / *1	62 / 5	33 / *1	60 / 2	41 / *5
34	- / -	- / -	62 / 2	42 / *2	63 / 8	42 / *3

Niveles bajos = <70% de actividad

Promedio = % de actividad del anticoagulante

* Riesgo incrementado de eventos trombóticos

**Las alteraciones no son atribuibles a L-asparaginasa

Niveles críticos= <55% de actividad

No = Número de pacientes afectados

La cuantificación de proteínas de la coagulación reveló disminución significativa para el fibrinógeno en el 80% de los pacientes con un promedio de 168 mg/dl alrededor del día 13, con un comportamiento similar a los anticoagulantes naturales, 5 pacientes tuvieron niveles inferiores a los 100 mg/dl (promedio 76 mg/dl) considerándose a este grupo de alto riesgo en cuanto a presentar eventos hemorrágicos. Veintitrés de 30 pacientes presentaron recuperación del fibrinógeno al día 34, 6/30 con cifras promedio de 134 mg/dl y uno con valores de riesgo (73 mg/dl) para presentar fenómenos hemorrágicos. (Gráfica 3, Tabla 3).

GRAFICA 3

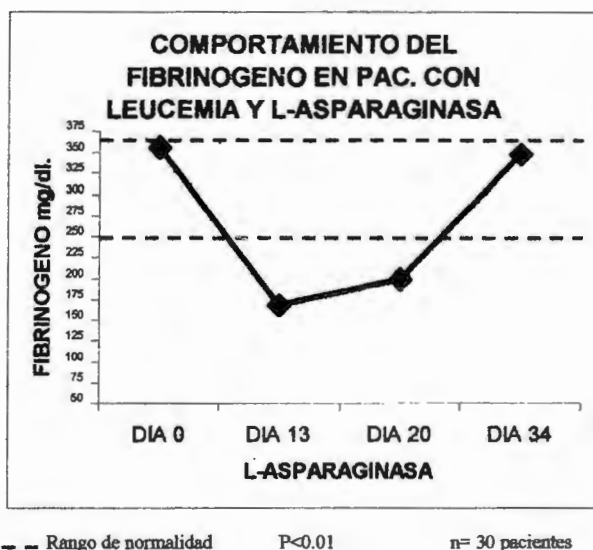


Tabla 3. Comportamiento del fibrinógeno en pacientes con LAL tratados con L-asparaginasa

DIA	Fibrinógeno <200mg/dl BAJOS		Fibrinógeno <100mg/dl CRITICOS		Nivel crítico identificado mg/dl
	Promedio mg/dl	No. pac.	Promedio mg/dl	No. pac	
0	155	** 2	73	**1	**73 /pac 2
13	135	17	76	*5	60 /pac 18
20	123	14	76	*6	62 /pac 20
34	135	6	73	1	73 /pac 29

*Los períodos de riesgo para eventos hemorrágicos se situaron alrededor de los días 13 y 20 en el grupo de pacientes con niveles críticos (<100mg/dl)

**Alteraciones no relacionadas con L-asparaginasa

El resto de factores de la coagulación se comportaron de la siguiente manera:

El FII descendió desde el día 13 con nadir al día 20 (87% de actividad respecto a los valores basales de 95%) en el grupo global con recuperación al día 34 (p<0.01). En el día 20 7/30 pacientes tenían niveles bajos (<70%) y tres de ellos en rango de valores críticos. (<50% de actividad).

El FV no presentó alteraciones significativas con valores de 100, 102 y 107% de actividad a los días 13, 20 y 34 respectivamente y solo tres niños tuvieron niveles sub-óptimos al día 13, uno de ellos con determinación de 49% de actividad.

El FVII tampoco sufrió cambios y solamente 3/30 pacientes presentaron valores menores de 70% de actividad al día 13, 5/30 al día 20 y 1/30 al día 34, sin descender a niveles críticos

El FVIII presentó valores basales elevados (213% de actividad) con un descenso al día 13 con cifras de 158% para alcanzar 187% y 209% de actividad a los días 20 y 34 respectivamente.

El FIX desciende al día 13 con una media de 74% ($P < 0.01$) y 5/30 de los pacientes presentaron valores menores al 70% de actividad del factor y dos de ellos con valores de 50%, y para el día 20 13/30 niños mostraron $< 70\%$ de actividad, 7 de ese grupo con cifras críticas promedio del 44%. 28/30 pacientes recuperaron valores normales al día 34, 2 pacientes mantuvieron niveles inferiores sin llegar a niveles críticos.

El FX descendió de 129% a 93% al día 13, para elevarse a más del 100% al día 34 y 4/30 presentaron niveles menores al 70% de actividad al día 13 y 4/30 al día 20. Tabla 4,

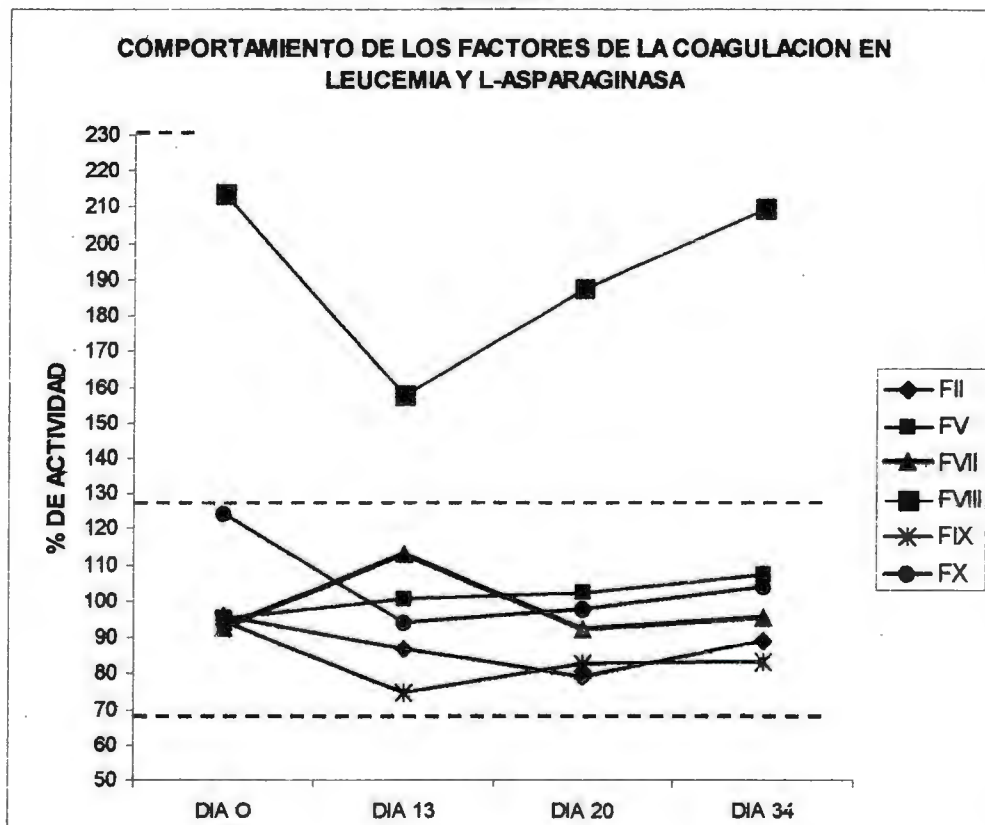
Gráfica 4

Tabla 4. Comportamiento de los factores de la coagulación en pacientes con Leucemia y L-asparaginasa con niveles críticos de actividad

Dia	FII		FV		FVII		FIX		FX	
	Bajo Prom/No.	Crítico Prom/No	Bajo Prom/No	Crítico Prom/No	Bajo Prom/No	Crítico Prom/No	Bajo Prom/No	Crítico Prom/No	Bajo Prom/No	Crítico Prom/No
0	—	46/2**	69/2 **	54/1**	59/3**	42/3**	62/5**	50/2**	70/1**	—
13	64/4	—	63/2	49/1*	69/2	42/1*	61/3	50/2*	67/2	48/2*
20	60/4	50/3*	66/4	—	69/3	45/2*	65/6	44/7*	61/2	51/2*
34	62/3	—	65/1	—	63/1	43/1*	65/6	53/2*	66/1	53/1*

Nivel bajo $< 70\%$ de actividad Nivel crítico $< 55\%$ de actividad Promedio= Promedio de actividad del factor *Riesgo alto para eventos hemorrágicos **Alteraciones no atribuibles a L-asparaginasa

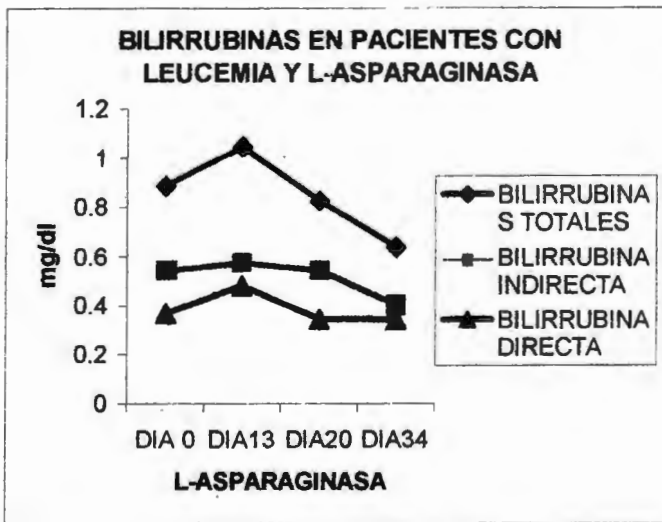
GRAFICO 5



n=30 pac FII, FIX p<0.05 FVIII elevado FV, FVII, FX. No significativo

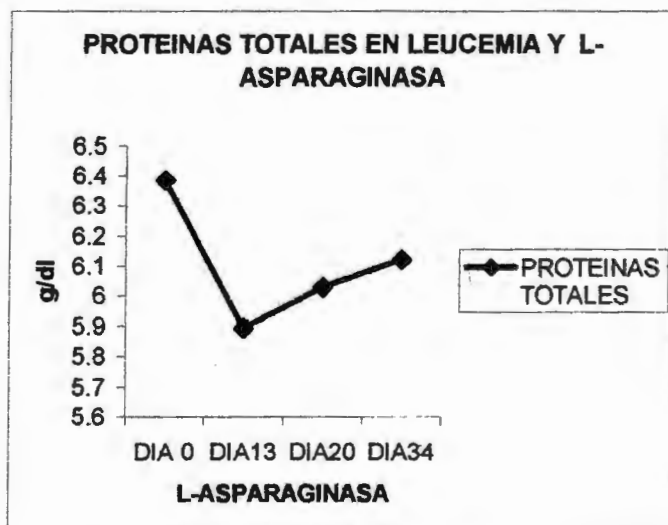
En cuanto a las pruebas de función hepática las primeras modificaciones se observaron en las bilirrubinas ($p < 0.05$) a expensas de bilirrubinas directas ($p < 0.01$) en el día 13 de tratamiento, alcanzando los valores iniciales al día 34, la bilirrubina indirecta no sufrió modificaciones significativas, simultáneamente se documentó una disminución de las proteínas totales con una $p < 0.01$, aunque en éste caso por razones técnicas no fue posible la determinación de albúmina y relación A/G. Gráficas 5 y 6

Gráfica 5



n= 30 BT= $p < 0.01$ BD= $p < 0.05$ BI= No significativo

Gráfica 6

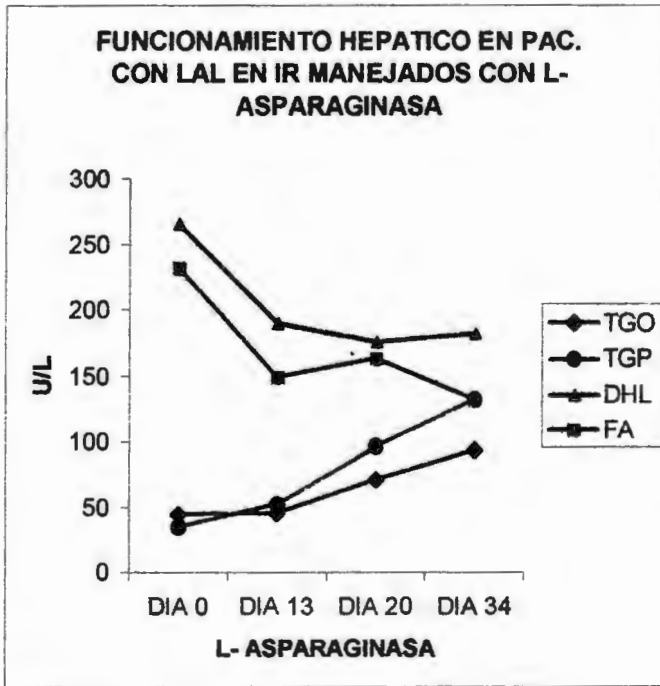


n=30 pacientes

p<0.01

La FA y DHL no mostraron incremento con el tratamiento de L-asparaginasa, mientras que la TGO y TGP inician su incremento posterior al día 13, para continuar en ascenso a través del día 20 y en el 34 presentan su máxima cifra, con una media a ésta fecha para la TGO de 93.4 y de TGP 133.5 U/L ($p<0.01$) como se puede observar en el gráfica 7. Cabe señalar que en ninguno de los pacientes la afección hepática fue indicación de suspender la terapia.

GRAFICA 7



n= 30 pacientes

TGO= Transaminasa glutámico oxalacética

DHL= Deshidrogenasa láctica

TGO y TGP= $p < 0.01$

TGP= Transaminasa glutámico pirúvica

FA= Fosfatasa alcalina

DHL y FA= NS

Dentro de las complicaciones asociadas al uso de L-asparaginasa se observaron: una paciente (3.3%) de 9 meses de edad sufrió hemorragia intracraneana y choque séptico al día 35 de tratamiento. Se documentó pancreatitis aguda en 3 (10%) sujetos, uno de ellos murió por pancreatitis hemorrágica y choque séptico al día 36 del tratamiento, momento en que ninguno de los parámetros de la coagulación determinados denotó una actividad crítica, otra paciente se encuentra aún en manejo con insulina por DMID secundaria a el daño pancreático por el medicamento que obligó a su suspensión temporal y exclusión del estudio y otro más con recuperación completa. No hubo casos de trombosis en el presente estudio. Un niño (3.3%) presentó reacción alérgica caracterizada por rash cutáneo que cede a la aplicación de antihistamínicos y otros efectos lo fueron náusea, vómitos, escalofríos, ninguno de ellos indicativo de suprimir el manejo

DISCUSION

La L-asparaginasa es una droga antineoplásica usada ampliamente en LAL desde los años 1960s, la cual es capaz de inducir remisión completa aunque de corta duración si es usada como monodroga en un 54% de los casos, actualmente en base a los esquemas multidroga en boga continua siendo uno de los pilares fundamentales para el tratamiento de ésta entidad, logrando remisiones duraderas hasta en el 90% de los casos (3,5,6,7,8), sin embargo dado su mecanismo de acción "Inhibición de síntesis de proteínas", los efectos tóxicos son múltiples y consisten en: alteraciones en la coagulación, en las proteínas totales, albúmina, globulina y relación A/G, elevación de las enzimas hepáticas, azotemia, y además por otro mecanismos produce reacciones de hipersensibilidad, disfunciones cerebrales, tiroideas y pancreatitis por inhibición en la biosíntesis de insulina (9). Las alteraciones en la coagulación por este medicamento han sido motivo de varias investigaciones, Gugliota reporta una incidencia de eventos hemorrágicos de 2-3%, mientras que la frecuencia de cuadros trombóticos depende de las series revisadas, oscilan entre el 3 y 12% (18,19,20).

En nuestro grupo de estudio se presentó un caso de hemorragia intracraneana que coexistió con choque séptico al momento de la muerte (3.3%), dicha paciente tenía en el momento del evento plaquetas normales, cifras de anticoagulantes y factores de la coagulación alteradas con valores considerados críticos en cuanto a riesgo para presentar eventos tanto trombóticos como hemorrágicos; trastornos que se observaron desde el día 20 y persistieron hasta su muerte (día 35) (ver tabla 2, paciente 2). Se determinó riesgo de hemorragia en 2 pacientes (6.6%) al día 13, 1 paciente al día 20 (3.3%) y un paciente presenta riesgo de hemorragia que prevalece del día 13 hasta el 20 (pac 4). No se reportaron casos de trombosis, pero un paciente presenta cifras críticas para desarrollarla al día 13, otro al día

20 y otro más al día 34, existiendo un grupo de pacientes (pac 2, 13 y 20) con riesgo de eventos tanto trombóticos como hemorrágicos al día 13, 20, por lo tanto la evaluación individual de los pacientes nos permite considerar que 10/30 pacientes tuvieron un riesgo alto para presentar fenómenos hemorrágicos y/o trombóticos que en caso de asociarse a complicaciones desencadenantes como: procesos infecciosos, falta de respuesta al tratamiento, alteraciones metabólicas etc. Favorecerían tales condiciones. En el grupo de 30 pacientes los anticoagulantes naturales fueron; dentro de los parámetros medidos; los que más descenso presentaron con períodos críticos entre los días 13 y 20 de tratamiento que coincide por lo publicado por Ott en su estudio multicéntrico que reporta 34 pacientes pediátricos con complicaciones trombo-hemorrágicas por L-asparaginasa con períodos de presentación al día 16 para los eventos trombóticos periféricos y día 17 para las manifestaciones en SNC donde las predominantes fueron cefalea, convulsiones y hemiparesia todos ellos manejados con plasma fresco congelado y suspensión temporal del medicamento (20) mientras que Bezeaud encuentra más tempranamente el período crítico (día 6-10 para proteína C y 11-12 para proteína S) (23).

Los parámetros de escrutinio (TP y TTP) en nuestro estudio no tuvieron deferencia estadísticamente significativas en relación a valores normales a través del tratamiento con L-asparaginasa, lo que contrastó con lo referido en la literatura, Saito por ejemplo reportó un descenso en los valores normales de ambos en la primera semana y Ramsay lo encontró al día 5 (24).

Por otro lado el fibrinógeno descendió al día 13 de tratamiento con una media de 168% respecto a los valores basales que se situaron en una media de 356% (descenso del 47%) en el 80% de los pacientes; 73% de los casos presentaron valores inferiores a 200 mg/dl (promedio de 135 mg/dl) y 5 de ellos <100 mg/dl (promedio 76%) considerándose a

éste grupo de alto riesgo en cuanto a la presencia de eventos hemorrágicos; existió recuperación alrededor del día 34. Los períodos críticos y de recuperación son los mismos que los reportados por otros autotes y coincide con el comportamiento de los anticoagulantes naturales (8,19,23)

El FII disminuyó desde el día 13 con nadir al día 20 ($p < 0.01$) y se recuperó a valores normales al día 34, Priest encontró la disminución más tempranamente (día 6) (19). El FV no presentó alteraciones estadísticamente significativas y únicamente tres niños tuvieron niveles sub-óptimos, uno de ellos con cifras de 49%. Priest reportó previamente que el FV sufre elevación con la L-asparaginasa a partir de la 5ª semana y perdura por 3-4 semanas (período de tiempo no vigilado en nuestro estudio) (19). El FVII tampoco sufrió modificaciones (niveles promedio de 100%), mientras que el FVIII se mantuvo elevado, con un descenso no significativo al día 13 (158%) lo que coincide por lo escrito por Ramsay y cols. quien mencionó niveles elevados de FVIII con medias de 192% de actividad, sin causa aparente atribuyendo tal efecto a la prednisona (19,26).

El FIX presentó nadir al día 13 ($p < 0.01$) con un descenso en un 20% de actividad respecto a los valores basales, siendo éste el período de mayor riesgo y 5/30 pacientes presentaron niveles inferiores al 70%. El FX descendió al día 13 sin ser significativo y alcanzó niveles basales al día 34 y solo 4 pacientes presentaron cifras $< 70\%$. Lo anterior es similar a lo ya reportado.

La L-asparaginasa también es causa frecuente de alteraciones en la función hepática incluyendo incremento de las bilirrubinas, TGO, TGP, FA, y proteínas por su mecanismo de acción inherente, se reportan con una frecuencia de más del 50% pero en la mayoría de los casos dichas alteraciones tienen un impacto moderado (3,9,13). Chabner reporta

alteración en TGO y TGP hasta en el 100% de los casos. Nosotros encontramos incremento de TGO (93.4 U/L) y TGP (133.5U/L) a partir del día 13 que persistió aún después del día 34 y la afección se presentó en 85% de los casos, FA y DHL no tuvieron alteraciones significativas, mientras que las bilirrubinas totales y directas incrementan en el día 13 con recuperación al día 34, paralelamente al descenso de proteínas totales, lo que coincide con lo reportado en la literatura (3,9,13).

Los parámetros de la biometría hemática no fueron relacionados con actividad de la L-asparaginasa como se ha demostrado por autores previos por su casi nulo efecto mielosupresor (1,3,4,19,23,24)

En el grupo de estudio se presentaron 3 casos de pancreatitis (10%) similar a la incidencia de otras series, paciente falleció por pancreatitis hemorrágica y choque séptico al día 36 de tratamiento (6 dosis de L-asparaginasa); un caso se encuentra recuperado y fue posible la reinstalación de la L-asparaginasa a su esquema de tratamiento y un caso más que se encuentra en manejo con insulina SC por DMID secundaria a daño pancreático residual. Además se reportó un caso de hipersensibilidad caracterizado por rash cutáneo que cedió a la administración de antihistamínicos y esteroides, y dentro de los efectos indeseables lo fueron náusea, vómito y escalofríos.

CONCLUSIONES

1.- Las alteraciones en los parámetros de la coagulación en pacientes tratados con L-asparaginasa son frecuentes representando un 23% de riesgo para eventos hemorrágicos, y 20% para trombóticos.

2.- Los valores de actividad coagulante o anticoagulante se normalizaron en la mayoría de los pacientes al suspender el tratamiento.

3.- Únicamente se presentó un caso de hemorragia intracraneana fatal (3.3%) con alteraciones moderadas de la actividad hemostática de los factores de la coagulación asociada a choque séptico, complicación que puede considerarse como desencadenante de las manifestaciones hemorrágicas graves.

4.-No se presentaron casos de eventos trombóticos en el estudio. La incidencia es inferior a la reportada a nivel mundial probablemente por la pequeña muestra de pacientes estudiados. Pudiera considerarse que las alteraciones simultáneas de los factores de la coagulación y de anticoagulantes naturales logran un cierto grado de "equilibrio hemostático".

5.-Los factores de la coagulación más afectados por la L-asparaginasa fueron Fibrinógeno, FII, FIX y FX así como los anticoagulantes naturales (Ant. III, Proteína C y S), seis de ellos vitamina K dependientes y ante una funcionalidad hepática leve a moderadamente alterada sería conveniente realizar estudios aleatorizados con aplicación de vitamina K profiláctica. Y por otro lado se propone el uso de plasma fresco congelado en pacientes con niveles críticos de factores de la coagulación y alto riesgo para la presencia de eventos trombo-hemorrágicos en los períodos de mayor riesgo.

6.-Los parámetros de la biometría hemática no tuvieron alteración secundaria al manejo con L-asparaginasa

7.-En 88% de los casos se observó evidencia de inflamación hepática por toxicidad medicamentosa, pero dichas observaciones fueron de impacto leve a moderado, y reversibles, solo la TGO y TGP no tuvieron regresión a los 34 días, probablemente hubo necesidad de monitorizar valores más allá de esa fecha.

8.-La incidencia de pancreatitis en nuestro estudio se encuentra dentro de los rangos reportados en la literatura mundial (10%) y las reacciones de hipersensibilidad fueron solo de 3.3%.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Berg SL, Balis FM, Poplack DG. Cancer chemotherapy En: Nathan DG, Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood, 5th 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- asparaginase 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- asparaginase, vincristine and prednisone for induction of first remission in acute lymphocitic leukemia. Cancer Research.1977;37:535-540.
- 7.- Dellinger CT, Miale TD. Comparison of anaphylactic reactions to asparaginas derived from Escherichia coli and from Ewrinia cultures. Cancer. 1976;38:1843-46.
- 8.- Ramsay NK, Coccia PF, Krivit W, Edson JR. Th effect of L- asparaginase on plasma coagulation factors 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^a e. Philadelphia. Lippicott- Raven publishers;1996:485-491.
- 10.- Raymond B, Weiss M, Bruno S. Hipersensitivity reactions to cancer chemoterapeutic 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. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 1998;12:660-665.
- 13.- Capizzi RL, Bertino JR, Skel RT, Creasey WA, Zanes R, Olayon C. L-asparaginase: clinical, biochemical, pharmacological, and immunological 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 evidence 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. Hypersnsistive 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 and hyperammonaemia complicating treatment of acute lypoblastic leukemia with asparaginase. Lancet.1986;1:162-65.
- 17.- Woo MH, Vans W, Relling MV. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations En: Pui CH. Childhood Leukemias. 1^a e. USA. Cambridge Univrsity Press; 1999: 269-85.
- 18.- Gugliotta L, D'Angelo A, Belmonte MA. Hypercoagulability during L-asparaginasa treatment: 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 decreases 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.- Bezeaud A, Drouet L, Leverg G, Griffin JH, Guillin MC.Effect of L- asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia on plasma vitamin K-dependent coagulation factors and inhibitors. *The Journal of Pediatrics*.1986;108:698-701.
- 24.- Saito M, Asakura H, Jokahi H, Uotani C, Kumabashiri I, Ito K et al. Changes in hemostatic and fibrinolytic proteins in patients receiving L-asparaginase therapy. *American Journal of Hematology*. 1989;32:20-23.
- 25.- Liebman HA, Wada JK, Patch MJ, Mcgehee W. Depression of functional and antigenic plasma antithrombin III (AT III) due to therapy with L- asparaginase. *Cancer*.1982;50:451-456.
- 26.- Priest JR, Ramsay NK, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR, The effect of L- asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *The journal of pediatrics*.1982:June: 990-995.
- 27.- Alberts SR, Bressstscher M, Wiltsie JC, O'neill BP, Mokri B, Witzig TE. Thrombosis related to the use of L- asparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia: a need to consider coagulation monitoring and clotting factor replacement. *Leuk Lymphoma*. 1999;32:489-496.
- 28.- Ott N, Ramsay NK, Priest JR, Lipton M, Pui CH, Steinhz P et al. Sequelae of thrombotic or hemorrhagic complications following L- asparaginase therapy for childhood lymphoblastic leukemia. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*.1988;10:191-195.
- 29.- Corso A, Castagnola C, Bernasconi C. Thrombotic events are not exclusive to the remission induction period in patients with acute lymphoblastic leukemia: report of two cases of cerebral sinus thrombosis. *Ann Hematol*.1997;75:117-119.
- 30.- Halton JM, Mitchel LG, Vegh P, Eves M, Andrew ME. Fresh frozen plasma has no beneficial effect on the hemostatic system in children receiving L- asparaginase. *American Journal of Hematology*.1994;47:157-161.
- 31.- Cortes JE, Kantarjian H. Acute lymphoblastic leukemia. A comprehensive reviews with emphasis on biology and therapy. *Cancer*.1995;76:2393-2413.
- 32- Stone HD, DiPiro C, Meyer CF. Hypersensitivity reactions to Escherichia coli derived polyethylene glycolatd-asparaginase associated with subsequent immediate skin test reactivity to . coli-derived granulocyte colony-stimulating factor. *J Allergy Clin Immunol*.1988;22:429-431.
- 33.-Vigano De Angelo S, Gugliotta L, Mattioli BM, Cascione ML, Pattarini E. L- asparaginase treatment reduces the anticoagulant potential of the protein C system without affecting vitamin K-dependent carboxylation. *Thromb Res*. 1990;59:985-94

34.- Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles AR, Vgh P, Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L-asparaginase-induced antithrombin III deficiency. Blood.1994;82:386-391.

INF
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN

ANEXO 1
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Nombre del paciente: _____
 Edad _____ Registro _____ Sexo _____
 Diagnóstico _____

Los médicos de hematología realizan un proyecto de investigación titulado:

IMPACTO DE LAS ALTERACIONES EL SISTEMA DE COAGULACION Y FUNCION HEPATICA EN PACIENTES MEXICANOS CON LAL EN IR MANEJADOS CON L- ASPARAGINASA. INP.

Del cual he sido ampliamente informado acerca de los efectos adversos que mi hijo puede tener al aplicar L-asparaginasa, **más no al ingresar al estudio**; como lo son:

Náuseas, vómitos, reacciones alérgicas, problemas de su páncreas, alteraciones endocrinas, de la función de su hígado y alteraciones de su coagulación que lo pueden llevar a presentar sangrados y/o eventos de trombosis, así como alteraciones de su conciencia.

Sin embargo también se me ha informado que es un medicamento muy necesario para intentar la curación de mi hijo, y que se ha empleado desde hace muchos años en todo el mundo incluyendo éste Instituto y el servicio al cargo del tratamiento de mi hijo.

Los beneficios que obtendremos al permitir el ingreso al estudio serán: 1.- Conocer el comportamiento de las alteraciones en la función hepática y de la coagulación de mi hijo conforme avanza su tratamiento de inducción a la remisión. 2.-Tomar medidas concretas en caso de alguna complicación y 3.- A futuros estudios tratar de implementar terapéuticas para abatir estas complicaciones para otros niños con leucemia.

Será necesario la toma de productos sanguíneos en mi hijo en 4 ocasiones (6 tubos por cada vez) conforme avanza su tratamiento con los antineoplásicos incluyendo la L-asparaginasa.

También he sido enterado de que mi hijo recibirá la atención adecuada si decido que no ingrese al estudio, pero también será así, si en algún momento decido que abandone dicho estudio.

Así pues firmo de consentimiento para que mi hijo ingrese al proyecto.

FIRMA _____ FECHA _____

NOMBRE _____

Testigo 1
Nombre y Firma _____

Testigo 2
Nombre y Firma _____

Nombre y Firma del médico encargado del estudio _____

ANEXO 3

PROTOCOLOS DE MANEJO EN LAL

1.- Protocolo LAL de riesgo habitual etapa de inducción a la remisión:

- *Vincristina 2mg/m²sc/dosis los días 0,7,14,21,28
- *Daunorrubicina 30 mg/m²sc/dosis los días 0 y 14
- *Prednisona 60 mg/m²sc/día del día 0 e inicia reducción al día 28 para retirarlo al día 35
- *L- asparaginasa 10,000 UI/m²sc/dosis los días 5,8,12,15,19,22
- *Medicamento IT los días 0, 14 y 28 con metotrexate a 15 mg/m²sc/dosis e hidrocortisona 30 mg/m²sc/dosis

2.- Protocolo LAL de alto riesgo etapa de inducción a la remisión:

- *Vincristina 2mg/m²sc/dosis los días 0,7,14,21,28
- *Adriamicina 30 mg/m²sc/dosis los días 0,14
- *Dexametasona 6mg/m²sc/día del día 0 al 35 iniciando reducción al día 28
- *L- asparaginasa 10,000 UI/m²sc/dosis los días 5,8,15,19,22
- *Medicamento IT los días 0,14,28 con metotrexate a 15mg/m²sc/dosis e hidrocortisona 30 mg/m²sc/dosis.

3.- Protocolo de LAL de células T. etapa de inducción a la remisión.

- *Vincristina 2mg/m²sc/dosis los días 0,7,14,21,28
- *Ciclofosfamida 1g/m²sc/dosis los días 0, 14
- *Prednisona 60 mg/m²sc/día del día 0 al 35 iniciando reducción al día 28
- *Adriamicina 30 mg/m²SC/dosis los días 7,21
- *L-asparaginasa 10,000 UI/m²sc/dosis los días 5, 8,12 15, 19, 22
- *Medicamento IT los días 0,14,28 con metotrexate 15 mg/m²sc/dosis e hidrocortisona 30 mg/m²sc/dosis.

INE
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION