

Alteraciones hepáticas durante la fase de mantenimiento en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda

Gil-Agramonte M, Silva-Cruz Y, González-Otero A, Menéndez-Veitía A, Machín-García S, Serrano-Mirabal J, Valdés-Cabrera F, Hechavarría-Nápoles M.
Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.
Email: mildrey@infomed.sld.cu

RESUMEN

La hepatotoxicidad es una causa frecuente de interrupción de tratamiento en la fase de mantenimiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA). Esta suspensión de tratamiento incrementa hasta en un 10 % la posibilidad de recaída hematológica. El objetivo fue describir las alteraciones en la función hepática en los pacientes con leucemia linfocítica aguda en edad pediátrica durante la fase de mantenimiento del tratamiento. Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo que incluyó los pacientes con LLA atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) con el protocolo ALLIC-BFM 2002. Se incluyeron en el estudio 68 pacientes del total (80,9 %) ya que se excluyeron del mismo los que fallecieron durante la fase intensiva del protocolo y aquellos cuyas historias clínicas no contenían los datos primarios necesarios para la investigación. La media de edad fue de 5,3 años (rango 1-19 años), con predominio del sexo masculino en un 57,4 % (n=39). Predominó el grupo de ≤ 6 años con 45 pacientes (66,2 %). Solo el 27,9 % (n=19) de los pacientes presentaron elementos de toxicidad hepática, todos de forma humoral. El tiempo promedio de suspensión de tratamiento fue de 21 días. A los 60 meses los pacientes que presentaron hepatotoxicidad tuvieron una supervivencia global de 68 % y una supervivencia libre de eventos del 64 %. La hepatotoxicidad fue humoral sin expresión clínica. La suspensión del tratamiento influyó en la supervivencia de los pacientes.

Palabras clave: alteraciones hepáticas, leucemia linfocítica aguda.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es un desorden maligno caracterizado por el crecimiento y proliferación clonal no controlada de células linfocíticas inmaduras de linaje B o T. Constituye la enfermedad maligna más frecuente en la infancia (80 % de todas las leucemias en el niño) con una incidencia anual de 2-3 casos por cada 100 000 niños.

Gran parte del éxito del tratamiento se atribuye a la etapa de mantenimiento para prolongar la remisión obtenida durante la etapa inicial; sin embargo, es frecuente su suspensión por la toxicidad relacionada con los medicamentos utilizados.

La espina dorsal del mantenimiento incluye mercaptopurina (6-MP) y metotrexato (MTX). La 6-MP es un fármaco análogo de las purinas que requiere activación intracelular de la hipoxantina fosforribosil transferasa (HPR1). Su efecto antileucémico está relacionado con interferir en la actividad de las enzimas en el procesamiento del ADN dado por cambios en la estructura de la cadena de ADN después de la incorporación de los nucleótidos de tioguanina. A pesar de los buenos resultados obtenidos con el uso de la 6-MP se han descrito efectos adversos. Los más comunes son la mielosupresión y la hepatotoxicidad. Esta última dada por un aumento de las enzimas hepáticas sin repercusión clínica.

Los efectos tóxicos de la 6-MP se han asociado a la presencia de altos niveles de metabolitos de 6-MP circulantes, siendo los nucleótidos de tioguanina (TGN), responsables del efecto citotóxico del fármaco, relacionado directamente con la actividad de la enzima TPMT. El conocimiento de la actividad de la enzima sugiere la necesidad de adaptar el tratamiento al individuo con el fin de limitar la toxicidad relacionada con este fármaco y mejorar la terapia de estos pacientes.

Otro de los medicamentos utilizados en esta etapa es el MTX, antimetabolito, análogo del ácido fólico, que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DFR), que regula la cantidad de folato intracelular disponible

para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Esta droga también puede producir hepatotoxicidad por su metabolismo hepático.

La hepatotoxicidad es una causa frecuente de interrupción de tratamiento en la fase de mantenimiento. Un aumento adicional en la tasa de supervivencia depende de la reducción de esta toxicidad relacionada con las drogas, lo que resulta en una menor interrupción de la quimioterapia y un menor número de recaídas de la enfermedad.

Esto nos motivó a revisar el comportamiento de la toxicidad hepática durante la fase de mantenimiento en los pacientes pediátricos con LLA tratados con el protocolo ALLIC-BFM 2002, para evaluar las características clínico-humorales y su influencia en la supervivencia.

OBJETIVOS

General

Describir las alteraciones en la función hepática en los pacientes con leucemia linfocítica aguda en edad pediátrica durante la fase de mantenimiento, según el protocolo de tratamiento ALLIC-BFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología durante 10 años.

Específicos

- 1) Caracterizar demográficamente a los pacientes estudiados.
- 2) Determinar la toxicidad hepática en la fase de mantenimiento, desde el punto de vista clínico y humoral.
- 3) Determinar la relación entre la toxicidad hepática y la supervivencia de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODO

Tipo de estudio: se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y de corte transversal, con el objetivo de describir las alteraciones de la función hepática en los pacientes con leucemia linfocítica aguda en edad pediátrica durante la fase de mantenimiento, según el protocolo de tratamiento ALLIC- BFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) durante 10 años.

Universo: pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA atendidos en el IHI.

Muestra: pacientes con diagnóstico de LLA en edad pediátrica, que cumplieron con la fase de mantenimiento del tratamiento según el protocolo ALLIC- BFM 2002, en el Instituto de Hematología e Inmunología durante 10 años.

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 19 años con diagnóstico definitivo de LLA.
- Pacientes que hayan cumplido la fase de mantenimiento según el protocolo ALLIC- BFM 2002.

Criterios de exclusión

- Pacientes con LLA como segunda neoplasia.
- Pacientes con comorbilidad hepática previa al tratamiento.
- Pacientes cuyas historias clínicas no contengan los datos primarios de la investigación.

RESULTADOS

El universo estuvo constituido por 84 pacientes, pero solo se incluyeron en el estudio 68 (80,9 %) ya que se excluyeron del mismo los pacientes que fallecieron durante la fase intensiva del protocolo y aquellos cuyas historias clínicas no contenían los datos primarios necesarios para la investigación.

La media de edad fue de 5,3 años (rango 1-19 años), con predominio del sexo masculino en un 57,4 % (n=39). De acuerdo a los grupos pronósticos, predominó el riesgo estándar (n=33) e intermedio(n=29).

La tabla muestra el comportamiento de las enzimas hepáticas evaluadas durante el mantenimiento.

Tabla. Distribución según los valores de las pruebas de laboratorio en los pacientes estudiados

Pruebas de laboratorio	Resultados			
	Normal		Elevada	
	No.	%	No.	%
ASAT	65	95,5	3	4,4
ALAT	61	89,7	7	10,2
Bilirrubina total	47	69,1	21	30,8
Bilirrubina directa	47	69,1	21	30,8
GGT	33	48,5	35	51,4
FAL	19	27,9	49	72,0

Solo el 27,9 % (n=19) de los pacientes presentaron elementos de toxicidad hepática durante la fase estudiada. El tiempo promedio de suspensión de tratamiento fue de 21 días con un rango de 7 a 28 días.

Se demostró repercusión de la hepatotoxicidad en la sobrevida global y libre de eventos. A los 60 meses los pacientes que presentaron hepatotoxicidad tuvieron una sobrevida global de 68 % y una sobrevida libre de eventos del 64 %.

CONCLUSIONES

1. La hepatotoxicidad se expresó solamente de forma humoral, tal como se reporta en la literatura.
2. La suspensión del tratamiento por más de 21 días de forma continua tuvo un efecto adverso sobre la supervivencia de los pacientes, aunque la muestra estudiada fue pequeña.

RECOMENDACIONES

Incorporar al protocolo de tratamiento de la LLA en nuestro país la dosificación enzimática de la TPMT previo al inicio del tratamiento para detectar a los enfermos con mayor riesgo de hepatotoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Otero A, Menéndez-Veitia A, Machín-García S, Svarch E, Campo-Díaz M, Fernández-Nodarse R et al. Resultados del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del niño en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014;30(1):36-46.
2. Cuns D, Lagrotta PI. Toxicidad a largo plazo del tratamiento de LLA pediátrica. *Hematología.* 2013; 17(3):223-30.
3. Vora A , Mitchell CD , Lennard L , Eden TO , Kinsey SE , Lilleyman J, et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet.* 2006 Oct;368(9544):1339-48.
4. Canales López C. Asociación de efectos adversos al tratamiento de mercaptopurinas con polimorfismos genéticos de la enzima TPMT en niños con leucemia linfoblástica aguda tratados en el hospital Dr. Luis Calvo Mackenna [tesis] Chile; 2012.
5. Wittmund L, Ferrero A, Castro HM, Morán L; Aversa L. Pancreatitis aguda por L Asparaginasa en paciente pediátrico con Leucemia Linfoblástica Aguda. *Hematología.* 2014 may- ago; 18(2):159-63.