

COMPROMISO HEPÁTICO DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA EN UNA IPS DE BARRANQUILLA (2020-2024)

Jhan Jose Bastos Mendoza
Código estudiantil: 2022113539910

Katiuska Rosa Molina Pacheco
Código estudiantil: 20201130027081

Trabajo de Investigación presentado como requisito para optar el título de:
PEDIATRIA

Tutores:

Dr. Gabriel David Tarud

MD | Spc. Pediatría | Sub Spc. Hemato-Oncología Pediátrica

Sofia Granados

MD | MSc. Epidemiología clínica

Narledis Nuñez

Fisioterapeuta | MSc en Desarrollo y Gestión de Empresas Sociales

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el resultado del compromiso en la diferenciación celular como proliferación aumentada, apoptosis disminuida e incremento de la auto renovación manteniendo la presencia de clonas leucémicas. En general, los protocolos BFM (Berlín Frankfurr Munster) se usan para tratar la leucemia en América Latina, este protocolo consta de 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento; durante estas fases el paciente puede presentar efectos adversos como la hiperbilirrubinemia y los niveles elevados de transaminasas debido a los efectos hepatotóxicos de los fármacos utilizados durante el tratamiento. **Objetivo:** Identificar el compromiso hepático en la fase de mantenimiento de la LLA en niños en un servicio de consulta externa de Barranquilla (Atl, CO). **Metodología:** Se trata de un estudio con una profundidad explicativa de tipo inferencial, con una finalidad aplicada con un alcance temporal longitudinal con una revisión de datos retrospectiva. Con un carácter de medida cualitativa ordinal. Se realizó en el servicio de consulta externa de una IPS (Institución Prestadora de Salud) en la ciudad de Barranquilla - Atlántico en el periodo de enero 2020 - noviembre 2024. La población de estudio fueron los pacientes < 18 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda quienes presentaron alteración en las enzimas hepáticas en fase de mantenimiento, a los que se les realizó análisis descriptivo e inferencial. **Resultados:** Se incluyeron 12 pacientes, la edad promedio fue de 10.25 ± 3.62 años, siendo significativamente mayor en hombres que en mujeres ($p = 0.034$). El 67% pertenecía a estratos socioeconómicos 1 y 2, y la mayoría (90%) no presentó hallazgos clínicos significativos al inicio. Durante la fase de mantenimiento, se observó una disminución progresiva en los niveles normales de GOT (Glutámico Oxalacético Transaminasa) y GPT (Glutamato Piruvato Transaminasa) con un aumento en los niveles elevados ($>1x$ límite superior de normalidad (LSN), $>3xLSN$, $>5xLSN$), aunque sin diferencias estadísticamente significativas (GOT: $p = 0.6$; GPT: $p = 0.09$). Asimismo, los recuentos de leucocitos disminuyeron significativamente entre el inicio y el final del mantenimiento ($p = 0.014$). En cuanto al tratamiento, más del 50% de los pacientes recibieron dosis por

debajo de la plena tanto para 6-mercaptopurina como para metotrexato. Aunque de transaminasas $> 5 \times \text{LSN}$ fueron más frecuentes en pacientes con dosis por encima de la plena, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (6-mercaptopurina: GOT $p = 0.370$, GPT $p = 0.325$; metotrexato: GOT $p = 0.634$, GPT $p = 0.753$). **Conclusión:** Con los resultados se puede concluir que predominan en sexo femenino en LLA en mantenimiento, que las mujeres presentan una edad de debut más temprana que los hombres, se relacionó la elevación de las enzimas hepáticas con el aumento de las dosis de los medicamentos quimioterapéuticos durante la fase de mantenimiento sin embargo no es estadísticamente significativo. A pesar de eso, se destaca que el 30% de los pacientes inician fase de mantenimiento con elevación de las transaminasas por lo que se plantea realizar nuevos estudios orientados en esta área.

Palabras clave: leucemia, trastorno hepático, mantenimiento, recurrencia, pediátrica

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) results from impaired cellular differentiation, increased proliferation, decreased apoptosis, and enhanced self-renewal, maintaining the presence of leukemic clones. In general, the BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) protocols are used to treat leukemia in Latin America. This protocol consists of three phases: induction, consolidation, and maintenance. During these phases, patients may experience adverse effects such as hyperbilirubinemia and elevated transaminase levels due to the hepatotoxic effects of the drugs used in the treatment. **Objective:** To identify liver involvement during the maintenance phase of ALL in children attending an outpatient service in Barranquilla (Atl., Colombia). **Methodology:** This was an explanatory, inferential study with an applied purpose and a longitudinal temporal scope, involving retrospective data review. It used ordinal qualitative measurements and was conducted in the outpatient service of a

healthcare provider institution (IPS), located in Barranquilla, Atlántico, from January 2020 to November 2024. The study population consisted of patients under 18 years old diagnosed with acute lymphoblastic leukemia who presented alterations in liver enzymes during the maintenance phase. Descriptive and inferential analyses were performed on this population. **Results:** Twelve patients were included, with a mean age of 10.25 ± 3.62 years, significantly higher in males than in females ($p = 0.034$). Sixty-seven percent of the patients belonged to socioeconomic strata 1 and 2, and most (90%) had no significant clinical findings at baseline. During the maintenance phase, a progressive decline in normal TGO (Glutamic Oxalacetic Transaminase) and TGP (Glutamate Pyruvate Transaminase) levels was observed, accompanied by an increase in elevated levels ($>1x$ upper limit of normal (ULN), $>3xULN$, $>5xULN$), although these changes were not statistically significant (TGO: $p = 0.6$; TGP: $p = 0.09$). Additionally, white blood cell counts decreased significantly between the beginning and end of the maintenance phase ($p = 0.014$). Regarding treatment, more than 50% of the patients received suboptimal doses of both 6-mercaptopurine and methotrexate. Although transaminase levels $>5xULN$ were more frequent in patients receiving doses above the optimal range, no statistically significant differences were found (6-mercaptopurine: TGO $p = 0.370$, TGP $p = 0.325$; methotrexate: TGO $p = 0.634$, TGP $p = 0.753$). **Conclusion:** With the results we can conclude that there is a predominance of females in ALL in maintenance, that women have an earlier age of onset than men, the elevation of liver enzymes was related to the increase in the doses of chemotherapeutic drugs during the maintenance phase however is not statistically significant. Nevertheless, it is highlighted that 30% of patients begin the maintenance phase with elevated transaminases, which is why new studies aimed at this area are proposed.

Key words: leukemia, liver disorder, maintenance, recurrence, pediatric

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®) [Internet]. Cancer.gov. 2024 [citado el 01 de diciembre de 2024]. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
2. Cáncer en la niñez y la adolescencia [Internet]. Paho.org. [citado el 13 de diciembre de 2024]. <https://www.paho.org/es/temas/cancer-ninez-adolescencia>
3. David Tarud, G., Sagbini Guerrero, E. Molina Pacheco KR, Ruiz Pérez, O. & Segura Ramos, S. Hematología y Oncología Pediátrica. 2023. Segunda edición.
4. El cáncer infantil [Internet]. Who.int. [citado el 03 de diciembre de 2024]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
5. Jonathan D. Fish JML y. PL. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. Seventh Edition. (2022).
6. Qin F-L, Sang G-Y, Zou X-Q, Cheng D-H. Drug-Induced Liver Injury during Consolidation Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia as Assessed for Causality Using the Updated RUCAM. Canadian Journal of Gastroenterology And Hepatology [Internet]. 2022; 2022:1–9. <https://doi.org/10.1155/2022/5914593>
7. Grupo I-BFM-SG (2022). A randomized trial of the I-BFM-SG for the management of Immature childhood acute lymphoblastic leukemia-B.
8. Yang W, Karol SE, Hoshitsuki K, Lee S, Larsen EC, Winick N, *et al.* Association of Inherited Genetic Factors With Drug-Induced Hepatic Damage Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. JAMA Netw Open [Internet]. 2022;5(12): e2248803. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.48803>
9. Mulder RL, Bresters D, Van Den Hof M, Koot BG, Castellino SM, Loke YKK, *et al.* Hepatic late adverse effects after antineoplastic treatment for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;4:CD008205. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008205.pub3>
10. García CG, editor. Farmacología del metotrexato. Vols. 11, 3–7. 2016. <https://medes.com/publication/110390>
11. Quintanilla J, Candel GR, Cifuentes FT. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Revista Clínica de Medicina de Familia [Internet]. 2016. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000300005&lng=es&tlng=es.
12. Toscano E, Cotta J, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. Toxicidad hepática inducida por los nuevos fármacos inmunosupresores. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010;33(1):54–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.07.003>
13. Rodríguez-Frias EA, Lee WM. Cancer Chemotherapy I: Hepatocellular injury. Clin Liver Dis [Internet]. 2007;11(3):641–62. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.007>

14. Harju T, Hurme-Niiranen A, Suo-Palosaari M, Nygaard Nielsen S, Hinttala R, Schmiegelow K, *et al.* DNA polymerase gamma variants and hepatotoxicity during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: is there a causal relationship? *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2023 <https://www.nature.com/articles/s41397-023-00303-0>
15. Leucemia aguda en Pediatría [Internet]. *Pediatría integral*. 2021. <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-09/leucemia-aguda-en-pediatria/>
16. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2022. NCCN website.
17. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10230):1146-62. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33018-1)
18. Cáncer en menores de 18 años. Instituto Nacional de Salud - Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. 2024.
19. Nayak S, Gupta S, Kumar P, Jias M, Mandal P, Chandra J. Un estudio de inmunogenicidad de la vacunación intensificada contra la hepatitis B en niños que reciben tratamiento para la leucemia linfoblástica aguda. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020;87(3):217–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-019-03147-4>
20. Orgel E, Framson C, Buxton R, Kim J, Li G, Tucci J, *et al.* Restricción calórica y de nutrientes para aumentar la eficacia de la quimioterapia en la leucemia linfoblástica aguda: el ensayo IDEAL. *Blood Adv* [Internet]. 2021;5(7):1853–61. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004018>
21. Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, Wang X, Butturini A, Avramis VI, *et al.* Los adipocitos provocan resistencia de las células leucémicas a la L-asparaginasa mediante la liberación de glutamina. *Cáncer Res* [Internet]. 2013;73(10):2998–3006. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-4402>
22. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: SEER Cancer Stat Facts: Childhood Leukemia (Ages 0–19). Bethesda, Md: National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program. Available online. Last accessed September 7, 2022.
23. Kaplan JA. Leukemia in children. *Pediatr Rev* [Internet]. 2019;40(7):319–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/pir.2018-0192>
24. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(16):1541–52. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1400972>
25. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9881):1943–55. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)62187-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62187-4)
26. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board: Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [internet]. NCI website. 2022.

27. Caballero Blanco VA, Soler Barrera JN. Entre la normativa nacional y los estándares internacionales: un análisis de la política de cáncer infantil en Colombia. *RevColHematolOncol* [Internet]. 2024;11(1). <http://dx.doi.org/10.51643/22562915.684>
28. Vista de Entre la normativa nacional y los estándares internacionales: un análisis de la política de cáncer infantil en Colombia [Internet]. Acho.info. [consultado el 12 de diciembre de 2024]. <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/684/616>
29. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2020;105(11):2524–39. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>
30. Da Silva Silveira V, Canalle R, Scrideli CA, Queiroz RG de P, Bettiol H, Valera ET, *et al.* Polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes and DNA repair genes and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* [Internet]. 2009;33(7):898–901. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2008.12.006>
31. Lee K-M, Ward MH, Han S, Ahn HS, Kang HJ, Choi HS, *et al.* Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. *Leuk Res* [Internet]. 2009;33(2):250–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2008.06.031>
32. Lupu PJ, Dietz DJ, Kamdar KY, Scheurer ME. Gene-environment interactions and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: Exploring the role of maternal folate genes and folic acid fortification. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2014;31(2):160–8. <http://dx.doi.org/10.3109/08880018.2013.825684>
33. Topka S, Vijai J, Walsh MF, Jacobs L, Maria A, Villano D, *et al.* Germline ETV6 mutations confer susceptibility to acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *PLoS Genet* [Internet]. 2015;11(6): e1005262. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1005262>
34. Petit A, Trinquand A, Chevret S, Ballerini P, Cayuela J-M, Grardel N, *et al.* Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 18;131(3):289–300. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-04-778829>
35. Duyu, M., Durmaz, B., Gunduz, C., Vergin, C., Yilmaz Karapinar, D., Aksoylar, S., Kavakli, K., Cetingul, N., Irken, G., Yaman, Y., Ozkinay, F., & Cogulu, O. (2014). Prospective evaluation of whole genome microRNA expression profiling in childhood acute lymphoblastic leukemia. *BioMed research international*, 2014, 967585. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4053274/>
36. Musialik E, Bujko M, Kober P, Wypych A, Gawle-Krawczyk K, Matysiak M, *et al.* Promoter methylation and expression levels of selected hematopoietic genes in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Res* [Internet]. 2015;50(1):26. <http://dx.doi.org/10.5045/br.2015.50.1.26>
37. Figueroa, M. E., Chen, S. C., Andersson, A. K., Phillips, L. A., Li, Y., Sotzen, J., Kundu, M., Downing, J. R., Melnick, A., & Mullighan, C. G. (2013). Integrated genetic and epigenetic analysis of childhood acute lymphoblastic

- leukemia. The Journal of clinical investigation, 123(7), 3099–3111.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3696550/>
38. Lan X, Wu J, Liao Z, Wu Y, Hu R. Prevalence of symptoms in children with acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer [Internet]. 2023;23(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-023-11581-z>
 39. Skeens MA, Cullen P, Stanek J, Hockenberry M. Perspectives of childhood cancer symptom-related distress: Results of the State of the science survey. J Pediatr Oncol Nurs [Internet]. 2019;36(4):287–93. <http://dx.doi.org/10.1177/1043454219858608>
 40. Machín García SA, Leblanch Fernández CC, García Caraballoso MB, Escalona Vives Y, Álvarez Molina I, Plá Del Toro MJ, et al. Caracterización de las leucemias en niños en Cuba (2006-2015). Rev Cuba Hematol Immunol Hemoter [Internet]. 2020 http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000100005&lng=es&tlng=es
 41. Pearson, G. A., Ward-Platt, M., Harnden, A., & Kelly, D. (2011). Why children die: avoidable factors associated with child deaths. *Archives of disease in childhood*, 96(10), 927–931. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.177071>
 42. Figueroa Saez, Juan Antonio, Rodríguez Prieto, Luis Dairon, Mamposo Valdés, Jessica Caridad, & Forrellat Barrios, Mariela. (2022). Escala pediátrica de disfunción multiorgánica secuencial: validación en pacientes pediátricos graves con leucemia linfocítica aguda. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 38(2), e1543. Epub 01 de junio de 2022. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892022000200010&lng=es&tlng=es.
 43. Urrutia-Maldonado E, Abril-Molina A, Alés-Palmer M, Gómez-Luque JM, Muñoz de Rueda P, Ocete-Hita E. Lesión hepática inducida por quimioterapia en niños. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2019;91(4):256–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.003>
 44. Thatishetty AV, Agresti N, O'Brien CB. Chemotherapy-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis [Internet]. 2013;17(4):671–86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.010>
 45. Aslam S, Ameer S, Shabana NA, Ahmed M. Pharmacogenetics of induction therapy-related toxicities in childhood acute lymphoblastic leukemia patients treated with UKALL 2003 protocol. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-03208-9>
 46. Mekonnen AT, Wondmeneh TG. Evaluation of liver function tests to identify hepatotoxicity among acute lymphoblastic leukemia patients who are receiving chemotherapy induction. Sci Rep [Internet]. 2022;12(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-17618-w>
 47. Sistema. Efectos secundarios de la quimioterapia - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2019 <https://seom.org/115.informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-d-la-quimioterapia>
 48. Ley 2026 de 2020, Por medio de la cual se modifica la Ley 1388 de 2010, se establecen medidas para garantizar la prestación de servicios de salud

oncopediátrica y se declara la atención integral como prioritaria a los menores con cáncer y se dictan otras disposiciones -Ley Jacobo- 23 julio 2020. D.O. No. 51.384

49. Ley 1388 de 2010, Por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia. 26 mayo 2010. D.O No. 47.721
50. Plan Decenal Salud Pública 2022-2031, Ministerio de Salud y Protección Social Abril de 2022.
51. Resolución 418 de 2014, Por la cual se adopta la Ruta de Atención para niños y niñas con presunción o diagnóstico de Leucemia en Colombia. 17 febrero 2014. D.O No. 49.064