

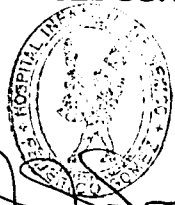
11253 /

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

## EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.



# T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE: **ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A :

**DR. CARLOS ALBERTO ANTILLÓN FERREIRA.**

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ  
DRA. NINEL COYOTE ESTRADA  
DRA. ESTHER MARCHA MORALES

México, D.F.

Septiembre del 2001



*[Handwritten signatures and scribbles]*

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

TESIS CON  
ALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Dedicatoria.**

**Dedico este trabajo, en primer lugar, a mi esposa Lulú, con quien comparto un proyecto de vida, con quien camino por la vida y con quien soy completamente feliz. Te amo.**

**A Diego, nuestro hijo, a quien esperamos con mucho amor e ilusión.**

**A mis padres, quienes me dieron las bases para poder enfrentarme con éxito en la vida.**

**A mis hermanos, por saber que siempre están ahí, cuando los necesito; en especial a Beto, quien me ha enseñado tanto en la vida.**

**A mis amigos, quienes son prácticamente mis hermanos.**

**Al Dr. Luis M. Dorantes, la Dra. Ninel Coyote, la Dra. Leti García Morales y la Dra. Nayeli Garibay, por sus múltiples enseñanzas. He aprendido de cada quien, no solo aspectos médicos, que realmente han sido muchos, sino también cuestiones humanas. Cada quien, con su forma de ser tan específica, es parte muy importante del Departamento de Endocrinología, donde me siento feliz.**

**A mis compañeros Carmen, Mariflor, Claudia, Lola y Helbert, con quienes he trabajado y crecido durante estos meses.**

**A los niños y niñas que son pacientes en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", quienes son las fuente de inspiración para nuestra actividad diaria.**

# INDICE

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
II. ANTECEDENTES.....	1
LEUCEMIAS.....	1
DIABETES MELLITUS.....	6
DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA...	8
III. HIPOTESIS.....	13
IV. OBJETIVOS.....	13
V. JUSTIFICACION.....	14
VI. METODOLOGIA.....	14
VII. RESULTADOS.....	15
VIII. ANALISIS DE RESULTADOS.....	24
IX. CONCLUSIONES.....	28
X. BIBLIOGRAFIA.....	30

# **EVOLUCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.**

## **I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La diabetes mellitus secundaria a quimioterapia suele ser en la mayoría de los casos un problema transitorio. Cuando se presenta requiere tratamiento médico. De no ser diagnosticada y manejada adecuadamente puede llevar a complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente. Al conocer la evolución de la diabetes mellitus secundaria a quimioterapia, podemos establecer criterios para realizar modificaciones o no en el tratamiento de la patología de base, cuando llega a presentarse esta complicación.

## **II. ANTECEDENTES:**

### ***LEUCEMIAS:***

Las leucemias son el grupo de padecimientos malignos más frecuentes en la edad pediátrica (1). Aún cuando se han documentado factores predisponentes en las leucemias linfoblásticas agudas, su etiología se desconoce. Constituyen un grupo de entidades que se originan en la médula ósea. En 1967, Miller estableció la frecuencia de leucemia en 5 casos nuevos por cada 100,000 niños en un año en los Estados Unidos de Norteamérica, con lo que se establecía una incidencia de 1 niño enfermo por cada 2880 niños sanos (2). En 1998 Alastair reportó el diagnóstico de 3000 a 4000 pacientes con leucemia linfoblástica aguda por año en los Estados Unidos, de los cuales 2/3 partes son pacientes en edad pediátrica. (3).

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de leucemia aguda cabe destacar:

1. Síndrome de Down, 1 de cada 95 niños.
2. Síndrome de Fanconi, 1 de cada 10 niños.
3. Síndrome de Bloom, 1 de cada 8 niños.
4. Exposición a radiación ionizante, 1 de cada 60 niños.
5. Radiación in útero.
6. Las sustancias químicas y medicamentos pueden causar una frecuencia mayor a la de la población general como ocurre con la exposición al benceno, que produce leucemia aguda mieloblástica, y la ingestión de cloramfenicol, que puede conducir a leucemia aguda linfoblástica. La ingestión de agestes citotóxicos (procarbazona, mostaza nitrogenada) podrá producir leucemia aguda no linfoblástica.
7. Las enfermedades genéticas como síndrome de Turner, Klinefelter, Wolfram, Prader Willi, etc. (4)

En relación con la edad, el pico máximo se sitúa entre los 3 y los 7 años de edad, se reporta mayor frecuencia en el sexo masculino en relación al femenino (2 a 1).

Actualmente la determinación de la citomorfología de las células leucémicas no es suficiente para establecer el diagnóstico de la variedad de leucemia, como originalmente se había propuesto, por el grupo franco-americano-británico (FAB); sin embargo, para la detección inicial de la enfermedad puede ser de utilidad. La clasificación del FAB divide a las leucemias linfoblásticas en:

- a) L1: linfoblastos de tamaño pequeño, escaso citoplasma y un nucleolo. Es la citomorfología más común en la infancia.
- b) L2: linfoblastos de tamaño mediano, población heterogénea con citoplasma moderado o abundante y 2 o más nucleolos. Esta variedad se observa más frecuentemente en población adulta.
- c) L3: linfoblastos de tamaño mediano a grande, con citoplasma moderado con abundantes vacuolas, cromatina de aspecto áspero, con 2 o más nucleolos. Esta variedad también se describe como células de Burkitt.

Entre el 70 y el 85% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tienen una citomorfología L1. El inmunofenotipo de los linfoblastos a través de anticuerpos monoclonales ha evolucionado el conocimiento de las leucemias agudas, de tal manera que es obligatoria su evaluación rutinaria en cada paciente con esta enfermedad. El conocimiento de los inmunofenotipos no solo tiene implicaciones clínicas, sino también pronósticas y de tratamiento.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría se reportó la siguiente frecuencia de inmunofenotipos: (5)

<b>Inmunofenotipo</b>	<b>Porcentaje</b>
Calla* negativo (linaje B)	5.6 %
Pre B calla positivo	73.8 %
Pre B	6.25%
B	5.6 %
T	8.5 %

\* Calla = antígeno común para leucemia aguda linfoblástica.

El estudio citogenético en médula ósea en el momento del diagnóstico también es indispensable como parte de la evaluación inicial ya que tiene implicaciones pronósticas importantes. Actualmente, las traslocaciones son las que tienen un mayor efecto sobre el pronóstico. Así, por ejemplo, una de las más deletéreas para el pronóstico la constituye la traslocación 9:22 (cromosoma Filadelfia), que se asocia preferentemente con leucemias de linaje B; y la traslocación 8:14 se asocia frecuentemente con linaje T. (6, 7)

Otra de las pruebas obligadas en el momento del diagnóstico es la punción lumbar para la evaluación de la citología por citocentrifugado, así como para la determinación de proteínas y glucosa. La citología es indispensable ya que es necesario descartar la posibilidad de infiltración de linfoblastos en el sistema nervioso central, situación que se presenta en, alrededor del 5% de los pacientes al diagnóstico.

**a) Criterio de respuesta y factores de riesgo:**

Hay un sistema propuesto de respuesta al tratamiento en relación al número de blastos en la médula ósea. Se considera en M1 cuando existen del 0 al 5% de blastos (remisión), en M2 cuando hay del 5 al 25% de blastos (remisión parcial) y M3 cuando se detectan más del 25% de blastos. (8)

La mayoría de los autores aceptan que la leucemia linfoblástica aguda se divide en factores de riesgo que incluyen principalmente edad al diagnóstico, sexo, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, hallazgos citogenéticos y, secundariamente otros factores como la citomorfología del FAB, la hemoglobina al diagnóstico, hepatomegalia y/o esplenomegalia por debajo de la cicatriz umbilical, enfermedad extramedular (gónadas y sistema nervioso central), niveles de inmunoglobulinas, médula ósea al día 15 de haber iniciado quimioterapia con el esquema de inducción a la remisión. (9, 10)

Los factores pronósticos dependen del criterio de respuesta y de los factores de riesgo, de tal manera que se consideran los siguientes parámetros de alto riesgo en orden de importancia:

- 1) Cuenta de leucocitos mayor de 50,000 x mm<sup>3</sup>.
- 2) Edad al diagnóstico menor de 1 año y mayor de 10.
- 3) Sexo masculino.
- 4) Inmunofenotipo con linaje T y B, además de calla negativo.
- 5) Hallazgos citogenéticos que incluyen traslocación 9:22 (cromosoma Filadelfia) y cualquier otra traslocación. La variación en el número de cromosomas ha dejado de tener importancia pronóstico como factor aislado.
- 6) Citomorfología del FAB, aún cuando este factor no tiene el valor pronóstico de los anteriores. El índice del ácido desoxirribonucleico en los blastos menor de 1.16 es un factor desfavorable.

El resto de los factores pronósticos también juegan un papel importante en relación con la respuesta inicial, la duración de la remisión y la curación. El factor pronóstico cardinal es la respuesta a quimioterapia.

La posibilidad de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida a largo plazo para pacientes de riesgo habitual varía entre el 73 y el 87% a más de cinco años. En el caso de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo bajo esquemas más agresivos varía del 60 al 79%. (11, 12)

## **b) Tratamiento:**

La mejoría en los índices de curación y sobrevida de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se debe en buena medida al desarrollo de regímenes de múltiples drogas más efectivas en ensayos clínicos bien diseñados. El esquema terapéutico debe incluir una fase de inducción a la remisión, generalmente de 3 a 5 semanas de duración; una fase de consolidación (intensificación), la cual tendrá una duración de 4 a 12 semanas, y finalmente, una etapa de mantenimiento la cual durará de 2 a 2 años y medio. Las diferentes fases del tratamiento se instalarán en forma progresiva siempre y cuando el niño tenga evidencia clínica y de laboratorio de remisión completa, de lo contrario el paciente sale de ese esquema específico de quimioterapia. La duración del tratamiento, en términos generales, para pacientes de riesgo habitual en remisión continua, varía de 2 a 2 años y medio, mientras que en los pacientes de alto riesgo, la duración es de 2 y medio a 3 años.

### ***Inducción a la remisión:***

El primer objetivo del tratamiento en pacientes con leucemia es inducir una remisión completa, con la recuperación de la hematopoyesis. El régimen de inducción a la remisión incluye, invariablemente, un glucocorticoide (prednisona o dexametasona) y vincristina, así como L-asparaginasa para niños o una antraciclina para adultos (13, 14, 15). Con la evolución de la quimioterapia y del tratamiento de soporte para este tipo de pacientes, actualmente se alcanza la remisión completa en 97 – 99% de los niños y en 75 – 90% de los adultos (16). Se han hecho intentos para intensificar la terapia de inducción, especialmente en pacientes con riesgo alto, con la premisa de alcanzar una reducción completa y rápida de la carga tumoral y así disminuir la resistencia de las células leucémicas con lo que se logra mejoría en el pronóstico a largo plazo. Se han utilizado esquemas de quimioterapia con 4 o más drogas con buena respuesta en ensayos clínicos en pacientes pediátricos (17).

Gracias a su mejor penetración en la barrera hemato-encefálica y a su vida media más prolongada, la dexametasona, cuando se utiliza en inducción a la remisión y en mantenimiento de la quimioterapia, brinda una mayor protección que la prednisona contra la recaída de la enfermedad en sistema nervioso central en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (16).

Existen 3 tipos de asparaginasa, cada una con diferente perfil farmacocinético. En un estudio clínico, el pronóstico de los pacientes tratados con L-asparaginasa obtenida de *Escherichia coli* fue mejor que el de los pacientes que recibieron asparaginasa obtenida de *Erwinia carotovora*, que tiene una vida media plasmática más corta (18).



### *Intensificación o consolidación:*

Cuando se ha normalizado la hematopoyesis, los pacientes cuya enfermedad se encuentra en remisión, se convierten en candidatos para la terapia de intensificación, que se aplica inmediatamente después de la inducción a la remisión. En esta etapa del tratamiento se incluyen varias drogas: metotrexate en altas dosis, con o sin 6-mercaptopurina, asparaginasa en dosis altas por un periodo prolongado o una combinación de vincristina, dexametasona, asparaginasa, doxorubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida (16).

### *Mantenimiento:*

Con excepción de los pacientes con leucemia de células B maduras, todos los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda requieren terapia de mantenimiento prolongada por razones pobremente conocidas. Se requiere exposición prolongada a las drogas para destruir las células leucémicas residuales y para suprimir su crecimiento. En un estudio realizado se intentó acortar la duración de la terapia de mantenimiento a 18 meses y el resultado fue un mayor índice de recaída después de haber suspendido el tratamiento. En un meta-análisis de 42 estudios, no hubo ventaja alguna al prolongar la terapéutica más de 3 años. La pauta que se sigue generalmente es suspender toda quimioterapia en niños cuya enfermedad se ha mantenido en remisión durante 30 a 36 meses después de que se inició la quimioterapia (19).

En la edad pediátrica se utiliza una combinación de metotrexate administrado semanalmente con mercaptopurina administrada diariamente. Su administración en combinación con los límites de tolerancia (indicado por cuentas bajas de leucocitos) se ha asociado con mejor respuesta clínica. La adición de pulsos intermitentes de vincristina y un glucocorticoide al régimen terapéutico con antimetabolito ha demostrado buenos resultados (20).

### *Reinducción a la remisión:*

En muchos protocolos de quimioterapia se incluye la reinducción un poco después de la primera inducción a la remisión (4 meses después). Esta etapa del tratamiento, incluye las mismas drogas que se administraron durante la fase inicial y ha dado buenos resultados en niños y adultos con leucemia linfoblástica aguda (19, 21).

### *Profilaxis del sistema nervioso central:*

Es sabido que el sistema nervioso central puede ser un santuario para las células leucémicas y esto ha llevado al desarrollo de una terapia pre-sintomática dirigida al sistema nervioso central en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Debido a que la radioterapia puede generar neurotoxicidad y ocasionalmente causar tumores intracraneanos, muchos esquemas de tratamiento administran quimioterapia sistémica o intratecal en etapas tempranas. Los resultados obtenidos han sido excelentes, alcanzando índices de recaída a sistema nervioso central de 2% o menos en varios estudios (16, 22).

### c) Efectos secundarios y secuelas tardías:

Es sabido que existe gran cantidad de efectos colaterales a la administración del tratamiento necesario en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Desde el punto de vista endocrinológico las secuelas tardías que destacan son: talla baja, obesidad, pubertad precoz, retardo en el desarrollo puberal, hipotiroidismo, osteoporosis (23), patologías que casi siempre son secundarias a radioterapia (a cráneo) y, en general son más frecuentes en niñas. Además a menor edad, mayor es el riesgo de presentar estas complicaciones. La hiperglucemia es un efecto secundario a la aplicación de L-asparaginasa y/o esteroides (24). Sabemos que diferentes medicamentos utilizados para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pueden provocar pancreatitis, entre los que destacan: L-asparaginasa, cisplatino, corticosteroides, ciclofosfamida, arabinósido C, metotrexate, 6-mercaptopurina, vincristina. (25). La combinación de metotrexate y glucocorticoides ha originado una mayor frecuencia de neurotoxicidad. (26)

### DIABETES MELLITUS:

**Definición y descripción:** En 1997, el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus (27) definió a esta patología como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, que es resultado de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia con daño en diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Diversos procesos patogénicos tienen que ver con el desarrollo de la diabetes, estos incluyen desde la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina hasta las anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas es la acción deficiente de la insulina en los tejidos blanco. La acción deficiente de la insulina resulta de su secreción inadecuada y/o de una disminución en la respuesta de los tejidos. Frecuentemente, los defectos en la producción de la insulina así como en su acción coexisten en el mismo paciente.

Los síntomas propios de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso; y en ocasiones polifagia y visión borrosa. Puede haber detención del crecimiento y mayor susceptibilidad a ciertas infecciones. Las complicaciones agudas que pueden poner en peligro la vida del paciente son la cetoacidosis diabética y el coma hiperosmolar no cetótico. Las complicaciones crónicas incluyen: retinopatía con pérdida potencial de la visión, nefropatía que puede llevar a insuficiencia renal crónica, neuropatía periférica con riesgo de úlceras en extremidades inferiores y amputación, neuropatía autonómica que puede llevar a disfunción sexual, síntomas gastrointestinales, genitourinarios y cardiovasculares. Los pacientes con diabetes mellitus tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad vascular periférica y problemas cerebrovasculares. Frecuentemente se presenta hipertensión, alteraciones en el metabolismo de lipoproteínas y enfermedad periodontal. (27)

**Clasificación:**

En 1997, el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus estableció la última clasificación: (27)

- I. Diabetes tipo 1** (destrucción de células  $\beta$ , que usualmente lleva a deficiencia absoluta de insulina)
  - a. Autoinmune
  - b. Idiopática
- II. Diabetes tipo 2** (va del predominio de la resistencia a la insulina con deficiencia relativa hasta un defecto predominante en la secreción con resistencia a la insulina)
- III. Otros tipos específicos**
- IV. Diabetes mellitus gestacional**

Dentro del grupo de otros tipos específicos de diabetes mellitus, se incluyen:

- A. Defectos genéticos en la función de células B**
  - 1. MODY 3 (cromosoma 12, HNF-1 $\alpha$ )
  - 2. MODY 2 (cromosoma 7, glucocinasa)
  - 3. MODY 1 (cromosoma 20, HNF-4 $\alpha$ )
  - 4. DNA mitocondrial.
  - 5. Otros.
- B. Defectos genéticos en la acción de la insulina**
  - 1. Resistencia a la insulina tipo A
  - 2. Leprechaunismo
  - 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
  - 4. Diabetes lipoatrófica
- C. Enfermedades del páncreas exocrino**
  - 1. Pancreatitis
  - 2. Trauma / Pancreatectomía
  - 3. Neoplasia
  - 4. Fibrosis quística
  - 5. Pancreatopatía fibrocalculosa
- D. Endocrinopatías**
  - 1. Acromegalia
  - 2. Síndrome Cushing
  - 3. Glucagonoma
  - 4. Feocromocitoma
  - 5. Hipertiroidismo
  - 6. Somatostatina
- E. Secundaria a medicamentos**
  - 1. Glucocorticoides
  - 2. Ácido nicotínico
  - 3. Hormonas tiroideas
  - 4. Diazóxido
  - 5.  $\alpha$ -Interferón
  - 6. L-asparaginasa
  - 7. Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos
  - 8. Tiazidas

**F. Infecciones:** rubeola congénita, citomegalovirus

**G. Otros síndromes genéticos asociados con diabetes:** Sx. Down, Sx. Klinefelter, Sx. Turner, Sx. Wolfram, Sx. Prader Willi, Sx. Lawrence Moon Beidel, ataxia de Friedreich, etc.

En relación a la diabetes secundaria a medicamentos, se sabe que muchas drogas pueden afectar la secreción de insulina. Las drogas pueden no causar la diabetes por si mismas, pero pueden precipitar la diabetes en pacientes con resistencia a la insulina. (28, 29). Hay fármacos y hormonas que pueden afectar la acción de la insulina, como por ejemplo el ácido nicotínico y los glucocorticoides.

#### ***Criterios diagnósticos:***

Existen 3 formas para diagnosticar diabetes mellitus y cada una tiene que ser confirmada, en un día subsecuente, por cualquier otra de las formas. (27)

1. *Sintomas de diabetes + glucosa plasmática al azar  $> 200$  mg/dl. Se define como tomada al azar cuando es tomada en cualquier momento del día sin considerar el tiempo transcurrido desde el último alimento.*

ó

2. *Glucosa plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dl. Se define ayuno como la no ingesta calórica cuando menos por 8 horas.*

ó

3. *Glucemia plasmática  $\geq 200$  mg/dl 2 horas después de una carga oral a la glucosa*

#### **DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA:**

##### **Incidencia:**

Pui y cols. establecieron en un estudio de 1981 en un grupo de 421 pacientes con leucemia linfoblástica aguda una incidencia de diabetes mellitus secundaria a quimioterapia de 9.7% (30). En otras series de pacientes la incidencia de hiperglucemia varia del 2.5 al 23%. Todos estos estudios se refieren a pacientes que recibieron tanto L-asparaginasa como glucocorticoide. En pacientes que recibieron L-asparaginasa sin glucocorticoide o esteroide sin L-asparaginasa, se reportó una incidencia de hiperglucemia del 0 al 3%. Sabemos que ambos fármacos tiene efecto diabetogénico por lo que se espera que, al combinarse, aumente el riesgo de hiperglucemia.

## **Mecanismo de acción:**

### ***L-asparaginasa:***

La hipoinsulinemia, que es resultado de la inhibición en la biosíntesis de insulina, es el mecanismo que explica la hiperglucemia secundaria a la administración de L-asparaginasa. (31). La asparaginasa es una enzima que cataliza la hidrólisis de L-asparaginasa. En 1970, Whitecar describió disminución en los niveles séricos de insulina durante el tratamiento con L-asparaginasa hasta por 35 días después de haber suspendido el manejo. La L-asparaginasa disminuye los niveles de L-asparagina disponibles para la utilización celular. Cada molécula de insulina tiene 3 residuos de asparagina por lo cual esperamos que la L-asparaginasa disminuya la síntesis de insulina en las células  $\beta$  pancreáticas (32).

Los niveles de insulina en pacientes con diabetes mellitus secundaria pueden estar disminuidos en relación a la dosis de la L-asparaginasa, la frecuencia en la administración y el uso concomitante de glucocorticoide (33).

La disminución en los niveles plasmáticos de insulina durante el tratamiento con L-asparaginasa puede ser resultado de inhibición en la liberación de insulina. Lavine y cols. (34) reportaron en 5 pacientes que recibieron L-asparaginasa, disminución en la secreción de insulina en los primeros 30 minutos después de una carga oral con glucosa, sin embargo, el total de insulina liberada en un periodo de 3 horas fue normal.

Carpentieri y Balch (35) demostraron disminución en el número de receptores para insulina en monocitos después del tratamiento con L-asparaginasa, sin embargo, la mayoría de los pacientes con diabetes secundaria a L-asparaginasa respondieron adecuadamente a dosis pequeñas de insulina, sugiriendo que la función del receptor de insulina no está seriamente afectada. La hiperglucemia que se presenta después del uso de L-asparaginasa se asocia con una disminución en los niveles séricos de insulina inmunoreactiva, lo cual se relaciona aparentemente con la dosis del quimioterapéutico. Existe la posibilidad de una disminución en la formación de nuevos receptores para insulina secundaria a la hipoinsulinemia, ya que la producción de receptores de insulina es regulada por los niveles de la misma hormona. (34)

En 1983, Turner y cols. publicaron un estudio realizado en 10 pacientes con leucemia linfoblástica aguda e hiperglucemia secundaria a quimioterapia. Los pacientes recibieron quimioterapia de inducción a la remisión con prednisona por vía oral (40 mg x m<sup>2</sup> x día durante 28 días), vincristina intravenosa (1.5 mg x m<sup>2</sup> x semana durante 4 semanas), y L-asparaginasa intravenosa o intramuscular (10,000 U x m<sup>2</sup> en el día 3 y 8). (33) La hiperglucemia que se presentó durante la quimioterapia se asoció con niveles bajos de insulina y con niveles séricos relativamente altos de glucagon. Los pacientes que desarrollaron hiperglucemia estaban recibiendo manejo con corticosteroides por vía oral en ese momento.

Se ha demostrado, en conejos, que los glucocorticoides aumentan el efecto diabetogénico de la L-asparaginasa (36) y la prednisona por vía oral aumenta los niveles de glucagon en ayuno y la secreción de glucagon después de estímulo con arginina (35). Pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con prednisona pero sin L-asparaginasa desarrollaron diabetes al igual que otros niños con enfermedades diferentes a la leucemia que recibieron corticosteroides. Es indudable que la terapia con esteroides juega un papel significativo en la diabetes inducida por L-asparaginasa. Sin embargo, ha habido pacientes con hiperglucemia inducida por L-asparaginasa que no han recibido tratamiento concomitante con esteroides. (35)

Turner y cols. demostraron niveles más elevados de glucagon en presencia de hiperglucemia en comparación con euglucemia. Considerando que el glucagon normalmente eleva los niveles séricos de glucosa, una elevación en los niveles plasmáticos de glucagon durante hiperglucemia es inapropiada. La fisiopatología de esta hiperglucagonemia relativa no es clara. El polipéptido glucagon tiene 3 residuos de L-asparagina, al igual que la insulina y de acuerdo a la depleción de L-asparagina secundaria a la terapia con L-asparaginasa, se esperaría inhibición en la síntesis de glucagon. Es posible que las células  $\alpha$  sintetizen mayor cantidad de L-asparagina que las células  $\beta$ . De cualquier forma, la hiperglucagonemia relativa puede ser secundaria a la administración concomitante de glucocorticoides es posible que los niveles plasmáticos elevados de glucagon contribuyan en el desarrollo de la hiperglucemia o simplemente representen un efecto secundario. Lavine y cols (38) reportaron que no había cambios en los niveles de glucagon antes y después del tratamiento con L-asparaginasa en pacientes con hiperglucemia, lo cual sugiere falla en el mecanismo de supresión de glucagon.

Otro de los efectos secundarios de la L-asparaginasa es la pancreatitis aguda, cuadro que se puede presentar con hiperglucemia junto con dolor abdominal, vómito y respuesta inflamatoria sistémica. El daño que se genera en el tejido pancreático, se puede ver reflejado, en disminución en la producción de insulina, con hiperglucemia secundaria.

### ***Glucocorticoides:***

Los glucocorticoides se han incluido en casi todos los esquemas de quimioterapia para pacientes con leucemia linfoblástica aguda. De cualquier manera, los agentes óptimos, las dosis y los esquemas de aplicación deben ser definidos. (39) La dexametasona puede ser superior a la prednisona en dosis equivalentes. En algunos esquemas de quimioterapia, los pacientes reciben prednisona durante 28 días (inducción). La eficacia de los glucocorticoides parece depender de la persistencia de concentraciones plasmáticas terapéuticas más que de alcanzar picos de concentración. Convencionalmente, 1 mg de dexametasona, 10 mg de prednisona y 40 mg de cortisol tienen la misma potencia. Una sola dosis de dexametasona tiene de 6 a 7 veces mayor potencia anti-inflamatoria que la prednisona, la cual tiene 4 veces más potencia anti-inflamatoria que el cortisol. (39)

La mayor potencia de la dexametasona puede estar dada por su vida media la cual es larga y por la mayor duración de la acción biológica. La dexametasona se une menos a globulinas transportadoras que la prednisona. La vida media en líquido cefalorraquídeo de la dexametasona es más larga que de la prednisona (246 vs 175 min.). Sin embargo debido a su mayor potencia, acción más larga y aumento de la fracción libre, la dexametasona puede ser más tóxica que la prednisona en dosis equivalentes.

El efecto diabético de los glucocorticoides se relaciona con incremento en la gluconeogénesis hepática y con disminución en la utilización periférica de glucosa. (40) En un estudio realizado por Marco y cols. se describieron niveles elevados de insulina y glucosa en sangre después de haber administrado tratamiento con glucocorticoides (prednisona). El incremento en los niveles de insulina fue del 80 al 100% en relación a los pacientes controles y los niveles de glucemia se elevaron entre 12 y 28 mg/100 ml.

La administración oral crónica de prednisona induce un incremento en la secreción basal de glucagon así como aumento en la respuesta de las células  $\alpha$  a la arginina. Este aumento es solo manifiesto durante la fase inicial de la secreción de glucagon, en los momentos de mayor elevación. El hiperinsulinismo que se encuentra en estos pacientes es una consecuencia de la resistencia periférica a la glucosa, inducida por los glucocorticoides. La disminución en la utilización periférica de la glucosa puede ser resultado de disminución en la fosforilación y eventualmente por interferencia en la entrada de glucosa a la célula. (41)

### **Factores de riesgo.**

En el estudio publicado por Pui y cols. (42) se describieron los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de diabetes secundaria a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda:

- a) *Edad > 10 años*: se relaciona con aumento en la producción de estrógenos y testosterona durante la pubertad; la acción de ambas hormonas se asocia con disminución de la tolerancia a la glucosa y con hiperinsulinemia.
- b) *Obesidad*: en los pacientes obesos se ha demostrado aumento en la secreción de insulina y disminución progresiva de la tolerancia a la glucosa, lo que indica resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia se asocia con resistencia a la insulina y con disminución en el número de receptores para insulina.
- c) *Síndrome de Down*: este grupo de pacientes presentan mayor incidencia e inicio más temprano de diabetes mellitus tipo I en comparación con otros pacientes, pueden presentar una alteración genética del metabolismo de los carbohidratos. (43)

- d) *Antecedente heredo-familiar de diabetes mellitus*: la incidencia de diabetes mellitus fue mucho mayor en aquellos pacientes con historia familiar de diabetes mellitus lo cual hizo pensar en un factor genético que contribuye al desarrollo de hiperglucemia en pacientes tratados con L-asparaginasa y prednisona.
- e) *Cuenta de leucocitos > 20,000 x mm<sup>3</sup>*: en este estudio la cuenta inicial de leucocitos no se relaciona con el desarrollo de hiperglucemia, sin embargo, en otro estudio publicado por Ortega y cols. (44) se estableció que una cuenta de leucocitos > 20,000 x mm<sup>3</sup> al diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda, representa un factor predisponente para el desarrollo de hiperglucemia.

### **Evolución.**

En el grupo estudiado por Pui y cols. (42) en el que se incluyeron 41 pacientes, en 39 de ellos se presentó hiperglucemia dentro de la primera semana después de la aplicación de una dosis de L-asparaginasa. En un paciente la hiperglucemia se presentó tres días después del inicio del manejo con prednisona y antes de iniciar L-asparaginasa y en otro paciente se presentó cuatro días después de la segunda dosis de L-asparaginasa.

El promedio de duración del tratamiento con insulina fue de  $11.5 \pm 1.7$  días. Los pacientes obesos requirieron tratamiento con insulina durante un tiempo más largo que los pacientes no obesos ( $19.8 \pm 4.5$  días vs.  $9.3 \pm 1.6$  días).

Tres pacientes recibieron una sola dosis de L-asparaginasa por considerar los efectos secundarios. La exacerbación de la hiperglucemia con dosis subsecuentes de L-asparaginasa se presentó en 15 de 38 pacientes. Diez pacientes evolucionaron hacia la normoglucemia antes de la segunda dosis de L-asparaginasa y así se mantuvieron con las dosis subsecuentes. La hiperglucemia resolvió en todos los pacientes, en 32 de ellos antes de finalizar el tratamiento con prednisona.

La obesidad, el síndrome de Down y la edad no influyeron en el hecho de que la hiperglucemia fuera más severa después de dosis subsecuentes de L-asparaginasa ni en el hecho de que los pacientes evolucionaran hacia la normoglucemia antes de terminar el tratamiento con prednisona.

La hiperglucemia no empeoró ni recurrió con dosis repetidas de L-asparaginasa en 23 de los pacientes, lo cual concuerda con otros reportes. (45)

El efecto adverso de la L-asparaginasa y la prednisona sobre el metabolismo de los carbohidratos es reversible (46). Se realizó curva de tolerancia oral a la glucosa en 7 pacientes después de haber suspendido el tratamiento con L-asparaginasa y con prednisona y todos tuvieron una respuesta normal.



## **Tratamiento.**

En todos los reportes de pacientes con diabetes mellitus secundaria a quimioterapia el tratamiento utilizado ha sido la insulina. Se sabe que el mecanismo fisiopatológico implicado en la diabetes secundaria puede estar explicado por disminución en la síntesis o resistencia a la insulina. De cualquier forma, aún en los casos en los que se puede documentar resistencia a la insulina, no se utilizan hipoglucemiantes orales ya que, entre sus efectos secundarios puede haber agranulocitosis, anemia aplásica y hemolítica (47).

## **III. HIPÓTESIS.**

Si se conoce la evolución de la diabetes mellitus secundaria a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, esto permite un adecuado tratamiento en relación al problema metabólico y nos puede dar la pauta para modificar o no el esquema de quimioterapia.

## **IV. OBJETIVOS.**

- a) Conocer la frecuencia de la diabetes mellitus secundaria a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, así como la incidencia de complicaciones graves como son: pancreatitis y cetoacidosis diabética.
- b) Identificar el momento de la quimioterapia durante el cual se presenta la diabetes mellitus, así como el tiempo de duración del tratamiento con insulina.
- c) Establecer criterios para decidir realizar o no cambios en los esquemas de quimioterapia en pacientes que presentan diabetes mellitus secundaria a L-asparaginasa y/o glucocorticoide.

## V. JUSTIFICACIÓN.

El alcanzar una pronta remisión en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda depende, en buena medida, del adecuado cumplimiento del esquema de inducción. La diabetes mellitus secundaria, casi siempre, es una complicación transitoria, la cual si es manejada adecuadamente, no implica mayor riesgo para la vida del paciente. Es indispensable establecer criterios para considerar o no la suspensión de algún quimioterapéutico en pacientes que presentan diabetes mellitus secundaria.

## VI. METODOLOGÍA.

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

Se revisaron los expedientes clínicos de 30 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y diabetes mellitus secundaria a quimioterapia (L-asparaginasa y/o esteroides). Los casos se presentaron entre enero de 1993 y julio del 2001; fueron atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y valorados por el servicio de Endocrinología.

Se analizaron algunas características de los pacientes: edad, sexo, antecedente heredo-familiar de diabetes mellitus, índice de masa corporal al diagnóstico de diabetes mellitus secundaria. También se revisaron características propias de la leucemia, forma y momento de presentación, así como evolución de la diabetes mellitus. Se estableció la incidencia de complicaciones graves, como cetoacidosis diabética y pancreatitis aguda. Se comparó, la frecuencia en pacientes obesos y no obesos, el valor de péptido C y la glucemia al diagnóstico de diabetes mellitus secundaria; la duración del tratamiento y la dosis de insulina requerida. Para el análisis estadístico, se utilizó la prueba t de Student, con un nivel de significancia de  $\alpha = 0.05$  (95%).

**VII. RESULTADOS.**

**TABLA 1**

**NÚMERO DE CASOS DE DIABETES MELLITUS SECUNDARIA (DMS) A QUIMIOTERAPIA POR AÑO**

AÑO	No. DE CASOS
1993	2
1994	0
1995	0
1996	2
1997	3
1998	3
1999	7
2000	8
2001	5

**TABLA 2**

**EDAD AL DIAGNÓSTICO DE DMS**

EDAD	No. PACIENTES
< 10 AÑOS	9 (33%)
≥ 10 AÑOS	21 (66%)

**TABLA 3**

**SEXO DE LOS PACIENTES CON DMS**

MASCULINO	FEMENINO
15	15

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TABLA 4****ANTECEDENTE HEREDO-FAMILIAR DE DIABETES MELLITUS**

SI	NO
17 PACIENTES (57%)	13 PACIENTES (43%)

**TABLA 5****INDICE DE MASA CORPORAL (IMC) AL DIAGNOSTICO DE DMS**

IMC	No. PACIENTES
< perc. 75	21
perc. 75-95	5
> perc. 95	4

**TABLA 6****TIPO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) EN PACIENTES CON DMS**

TIPO DE LLA	No. PACIENTES
L1	21
L2	8
L3	1

**TABLA 7****TIPO DE RIESGO DE LA LLA EN PACIENTES CON DMS**

HABITUAL	ALTO
4 pacientes	26 pacientes

**TABLA 8-A****GLUCEMIA AL DIAGNOSTICO DE LLA**

<b>PACIENTES</b>	<b>GLUCEMIA PROMEDIO</b>
OBESOS	104 mg/dl
NO OBESOS	101 mg/dl
TOTAL	102 mg/dl

**TABLA 8-B****GLUCEMIA AL DIAGNOSTICO DE DMS**

<b>PACIENTES</b>	<b>GLUCEMIA PROMEDIO</b>
OBESOS	283 mg/dl
NO OBESOS	384 mg/dl
TOTAL	353 mg/dl

**TABLA 9****GLUCOSURIA AL DIAGNOSTICO DE DMS**

<b>GLUCOSURIA</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>% PACIENTES</b>
NEGATIVA	3	10
+	3	10
++	4	13
+++	15	50
++++	5	17
TOTAL	30	100

**TABLA 10****CETONURIA AL DIAGNOSTICO DE DMS**

<b>CETONURIA</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>% PACIENTES</b>
<b>NEGATIVA</b>	24	80
<b>LEVE</b>	2	7
<b>MODERADA</b>	-	-
<b>POSITIVA</b>	3	10
<b>FUERTEMENTE POSITIVA</b>	1	3
<b>TOTAL</b>	30	100

**TABLA 11****CUADRO CLINICO AL DIAGNOSTICO DE DMS**

<b>SINTOMA</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>% PACIENTES</b>
<b>POLIURIA</b>	13	43
<b>POLIDIPSIA</b>	9	30
<b>POLIFAGIA</b>	2	6
<b>PERDIDA DE PESO</b>	4	13
<b>TOTAL SINTOMATICOS</b>	13	43
<b>ASINTOMATICOS</b>	17	57

**TABLA 12****PEPTIDO C AL DIAGNOSTICO DE DMS**

<b>PACIENTES</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>PEPTIDO C PROMEDIO</b>
<b>OBESOS</b>	5	6.1 ng/dl
<b>NO OBESOS</b>	8	4.7 ng/dl
<b>TOTAL</b>	13	5.2 ng/dl

**TABLA 13****CUADROS PATOLOGICOS CONCOMITANTES AL DIAGNOSTICO DE DMS**

<b>PATOLOGIA</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>% PACIENTES</b>
<b>INFECCION</b>	12	40
<b>SEPSIS</b>	2	7
<b>CHOQUE</b>	1	3
<b>HIPERTENSION ARTERIAL</b>	1	3
<b>Sx. LISIS TUMORAL</b>	1	3
<b>SANGRADO UTERINO DISFUNCIONAL</b>	1	3
<b>PANCREATITIS</b>	3	10
<b>SUBTOTAL</b>	21	70
<b>NINGUNA</b>	9	30
<b>TOTAL</b>	30	100

**TABLA 14****FASE DE LA QUIMIOTERAPIA DURANTE LA CUAL SE PRESENTA LA DMS**

<b>FASE</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>% PACIENTES</b>
INDUCCION A LA REMISION (1°.)	21	70
INDUCCION A LA REMISION (RECAIDA)	4	13
REINDUCCION A LA REMISION	2	7
MANTENIMIENTO	3	10
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

**TABLA 15****PANCREATITIS EN PACIENTES CON DMS**

<b>PANCREATITIS</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>% PACIENTES</b>
SI	3	10
NO	27	90
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100</b>



**TABLA 16 - A**

**No. DE DOSIS DE L-ASPARAGINASA ANTES DEL DIAGNOSTICO DE DMS**

No. DOSIS	No. PACIENTES
0	6
1	7
2	6
3	3
4	2
5	2
6	2
7	1
8	1
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>

**TABLA 16 - B**

**No. DE DIAS ENTRE LA PRIMERA DOSIS DE L-ASPARAGINASA Y EL DIAGNOSTICO DE DMS**

No. DIAS	No. PACIENTES	No. DIAS	No. PACIENTES
0	6	9	1
5	5	10	1
5	5	12	1
3	3	15	1
1	1	17	1
2	2	21	1
1	1	22	1

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TABLA 16 - C**

**No. DE DIAS ENTRE LA ULTIMA DOSIS DE L-ASPARAGINASA Y EL DIAGNOSTICO DE DMS**

	No. PACIENTES		No. PACIENTES
	6		4
	13		1
	5		1

**TABLA 17 - A**

**No. DE DIAS ENTRE EL INICIO DEL ESTEROIDE Y EL DIAGNOSTICO DE DMS**

No. DIAS	No. PACIENTES	% PACIENTES
1 a 3	13	43
4 a 6	5	17
7 a 9	4	13.3
10 a 13	4	13.3
18 a 23	4	13.3
<b>TOTAL</b>	30	100

**TABLA 17 - B**

**GLUCOCORTICOIDE UTILIZADO**

DEXAMETASONA	PREDNISONA
26 pacientes	4 pacientes

**TESIS CON  
LLA DE ORIGEN**

TABLA 17-C

DOSIS DE GLUCOCORTICOIDE UTILIZADA

DEXAMETASONA	No. PACIENTES	PREDNISONA	No. PACIENTES
4 mg/día	7	40 mg/día	4
8 mg/día	10	80 mg/día	1
10 mg/día	9		-

TABLA 18 - A

TIEMPO DE UTILIZACION DE INSULINA

TIEMPO	No. PACIENTES	TIEMPO	No. PACIENTES
3 meses	3	3 años	3
6 meses	8	3 1/2 años	1
9 meses	6	4 años	3
1 año	4	4 1/2 años	2

TABLA 18 - B

PROMEDIO DE TIEMPO DE UTILIZACION DE INSULINA

PACIENTES	DIAS
OBESOS	156.6
NO OBESOS	155.8
TOTAL	156.1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 19 - A**

**MAXIMA DOSIS DE INSULINA UTILIZADA**

<b>INSULINA</b>	<b>No. PACIENTES</b>	<b>% PACIENTES</b>
< 0.2 U/kg/día	4	13
0.2 a 0.7 U/kg/día	14	47
0.8 a 1.3 U/kg/día	10	33
> 1.3 U/kg/día	2	7
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

**TABLA 19 - B**

**PROMEDIO DE DOSIS MAXIMA DE INSULINA UTILIZADA**

<b>PACIENTES</b>	<b>DOSIS</b>
OBESOS	0.42 U/KG/día
NO OBESOS	0.79 U/kg/día
<b>TOTAL</b>	<b>0.68 U/kg/día</b>

**VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.**

Ha habido un incremento en el número de casos de diabetes mellitus secundaria a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en los últimos años, lo cual podemos relacionar con el aumento en la incidencia de esta patología oncológica. De hecho, nosotros encontramos que un 4.4% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, desarrollaron diabetes mellitus secundaria. En las diferentes series se reporta una incidencia del 2.5 al 23%.

Hubo la misma cantidad de pacientes afectados de ambos sexos. El 66% de los pacientes con diabetes mellitus secundaria eran  $\geq 10$  años, lo que se puede relacionar con la resistencia a la insulina generada por el aumento de los niveles de hormonas sexuales que se presenta una vez que inicia el brote puberal.

El 57% de los pacientes con diabetes mellitus secundaria tenían el antecedente de algún familiar con diabetes mellitus. Puede haber una predisposición genética para la resistencia a la insulina, que puede manifestarse al iniciarse el tratamiento con L-asparaginasa y glucocorticoide.

El 30% de los pacientes tenían el índice de masa corporal por encima de la percentila 75. La obesidad también se relaciona en forma directa con resistencia a la insulina. De hecho, el promedio del péptido C en pacientes obesos fue de 6.1 ng/dl y en pacientes no obesos fue de 4.7 ng/dl; la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). La elevación de péptido C es un reflejo de la resistencia a la insulina.

El 87% de los pacientes con diabetes mellitus secundaria a quimioterapia tenían leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo; solo el 13% tenían leucemia de riesgo habitual. Los factores de alto riesgo más frecuentes fueron: la edad ( $< 1$  año o  $> 10$  años) en el 67% de los pacientes, recaída a médula ósea en el 20%, hiperleucocitosis en el 17%, infiltración al sistema nervioso central en el 13%.

El promedio de glucemia al diagnóstico en los pacientes con diabetes mellitus secundaria fue de 353.8 mg/dl (mínima 191 mg/dl; máxima 712 mg/dl). Se encontró que el promedio de glucemia en pacientes obesos fue de 283 mg/dl, y en los pacientes no obesos fue de 384.2 mg/dl., lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ).

El 90% de los pacientes presentó glucosuria, lo cual nos refleja que los niveles de glucosa son suficientemente elevados para rebasar el umbral renal. Solo el 20% de los pacientes presentó cetonuria; esto implica que el principal mecanismo implicado es la resistencia a la insulina y no la disminución en la síntesis de insulina, aunque sabemos que, incluso puede haber cetoacidosis diabética cuando la resistencia a la insulina es grave.

#### *Cuadro clínico.*

Es de llamar la atención que solo el 43% de los pacientes presentaron alguna manifestación clínica de diabetes mellitus. Esto se puede relacionar con el inicio abrupto de la hiperglucemia. Además son pacientes en quienes se realizan determinaciones de estudios de laboratorio en forma muy frecuente, por lo cual, muchas veces el diagnóstico se hace antes de que los síntomas sean notorios.

En el 40% de los casos, al momento del diagnóstico de la diabetes mellitus secundaria, hubo algún proceso infeccioso agregado, lo que puede contribuir a la resistencia a la insulina ó a que se exacerben los síntomas.

### *Momento del tratamiento durante el cual se presentó la diabetes mellitus.*

En relación a la fase del tratamiento durante la cual se presentó la diabetes mellitus secundaria, en el 70% de los casos fue durante la inducción a la remisión al diagnóstico inicial; en el 13% de los casos fue en recaída de la leucemia también durante la inducción a la remisión; en 10% de los pacientes se presentó durante la fase de mantenimiento y en el 7% durante la reinducción a la remisión. De hecho, es durante la inducción a la remisión cuando se administran dosis más altas y frecuentes de los quimioterapéuticos implicados en la fisiopatología de la diabetes mellitus secundaria.

El 20% de los pacientes presentó diabetes mellitus secundaria una vez iniciado el manejo con glucocorticoides y antes de haber recibido L-asparaginasa. En este grupo de pacientes, evidentemente, la diabetes mellitus fue secundaria a la presencia de resistencia a la insulina generada por los glucocorticoides. En relación a la dosis utilizada de esteroides (6, 8 o 10 mg/m<sup>2</sup>/día) no hubo diferencia significativa en el número de pacientes que presentaron diabetes mellitus secundaria, lo cual nos puede hablar de respuesta idiosincrática al fármaco más que de un factor dosis - respuesta. En el 50% de los casos, la diabetes se presentó dentro de los primeros cuatro días una vez iniciado el glucocorticoide.

En relación a la L-asparaginasa, la diabetes mellitus secundaria se presentó en el 53% de los pacientes con 3 dosis o menos; en el 27% con 4 dosis o más y en el 20% sin haber recibido el fármaco. En el 76% de los casos se detectó la diabetes mellitus dentro de los primeros 4 días después de la última dosis de L-asparaginasa.

### *Complicaciones graves.*

En relación a las complicaciones graves relacionadas con la diabetes mellitus secundaria a quimioterapia, solamente se presentó cetoacidosis diabética en 3 pacientes (10%). En uno de ellos se presentó cetoacidosis diabética en 2 ocasiones (había suspendido la insulina entre uno y otro cuadro). En todos los casos se proporcionó manejo médico con adecuada respuesta, sin presentar complicaciones desde el punto de vista metabólico.

Por otra parte, solo en el 10% de los pacientes se presentó en forma concomitante, pancreatitis aguda. En todos estos pacientes, se suspendió en forma definitiva la administración de L-asparaginasa. Evolucionaron sin complicaciones abdominales. Uno de estos pacientes se mantiene hasta la fecha bajo tratamiento con insulina; en los otros 2, se suspendió, sin complicaciones.

### *Cambios en el manejo de la leucemia linfoblástica aguda al diagnóstico de diabetes mellitus:*

Del total de pacientes, en el 70% (21 pacientes) se continuó con glucocorticoide después de haber establecido el diagnóstico de diabetes mellitus y en el 30% se suspendió. Solamente uno (11.1%) de los 9 pacientes en quienes se suspendió el esteroide presentó recaída de la leucemia en relación a 6 (28.5%) de los 21 pacientes en quienes se continuó el manejo. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

5 de los 21 pacientes que siguieron con glucocorticoide fallecieron, esto es un 23.8%; mientras que 5 de los 9 pacientes en quienes se suspendió este fármaco fallecieron, lo cual representó el 55.5%. La diferencia fue estadísticamente significativa (t de Student, con nivel de significancia  $< 0.05$ ), por lo cual podemos establecer que la suspensión del tratamiento con glucocorticoides disminuye la sobrevida de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

De los 30 pacientes que presentaron diabetes mellitus secundaria, en 16 (53%) se continuó el manejo con L-asparaginasa y en 14 (47%) se suspendió. Siete pacientes presentaron recaída a médula ósea después del diagnóstico de diabetes mellitus. De los 14 pacientes en quienes se suspendió la L-asparaginasa, 5 (35.7%) presentaron recaída de la leucemia y de los 16 pacientes en quienes se continuó manejo con L-asparaginasa, solo 2 (12.5%) tuvieron recaída, lo cual fue significativo estadísticamente ( $p < 0.05$ ).

5 de los 16 pacientes en quienes se continuó tratamiento con L-asparaginasa fallecieron; esto es el 31% mientras que 5 de los 14 pacientes en quienes se suspendió el tratamiento fallecieron, lo que representó el 36%. No hubo diferencia estadísticamente significativa.

### *Tratamiento.*

El promedio del número de días durante el cual se requirió tratamiento con insulina fue de 156.1 días; hubo pacientes que nunca recibieron insulina y el paciente que recibió tratamiento durante más tiempo, lo hizo durante 1095 días. Los pacientes obesos recibieron tratamiento durante 156.6 días y los no obesos 155.8 días.

El promedio de dosis máxima de insulina requerida fue de 0.68 U/kg/día, la dosis máxima de insulina utilizada por algún paciente fue de 2.7 U/kg/día. El promedio de dosis máxima de insulina fue de 0.42 U/kg/día en pacientes obesos y de 0.79 U/kg/día en pacientes no obesos.

Solamente en un paciente (3.33%) se mantiene el tratamiento con insulina. Hasta el momento lleva 20 meses con tratamiento. A los demás se les ha logrado suspender, sin presentar complicaciones metabólicas, incluyendo a los pacientes que fallecieron, todos por causas diferentes a la diabetes mellitus secundaria.

## *Mortalidad.*

El 33% de los pacientes (10) fallecieron; 7 de ellos por choque séptico y 3 por hemorragia intracraneana.

## **IX. CONCLUSIONES.**

1. Durante la inducción y la reinducción a la remisión, es necesario mantener una vigilancia estrecha desde el punto de vista metabólico, dado el riesgo de desarrollar diabetes mellitus secundaria a quimioterapia. Sugerimos debe realizarse determinación de glucemia en ayuno, así como determinación diaria de glucosuria previa a la administración de cada dosis de L-asparaginasa.
2. La diabetes mellitus secundaria a L-asparaginasa y/o glucocorticoide es un evento transitorio que requiere vigilancia y tratamiento desde el punto de vista metabólico. Cuando se realiza el tratamiento en forma adecuada, el control es relativamente sencillo y las complicaciones agudas son raras.
3. Consideramos que la diabetes mellitus secundaria no es una razón para modificar el esquema de quimioterapia a menos que el paciente haya presentado pancreatitis aguda, cuadro que puede poner en peligro la vida. Hay que considerar que la mortalidad de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda fue mucho mayor en aquellos en quienes se suspendió el manejo con glucocorticoide en comparación con el grupo de pacientes en quienes se mantuvo el manejo. Por otra parte, los pacientes en quienes se suspendió la L-asparaginasa tuvieron recaída de la leucemia con mayor frecuencia que los pacientes que continuaron con L-asparaginasa después del diagnóstico de diabetes mellitus, por lo que consideramos debe continuarse su utilización, con vigilancia estrecha de la glucemia y función pancreática.
4. La diabetes mellitus secundaria puede presentarse por resistencia a la insulina como por disminución en la síntesis de la misma. La resistencia a la insulina es generada principalmente por glucocorticoides, mientras que la disminución en la síntesis de insulina es por efecto de la L-asparaginasa.
5. En todos los pacientes que presenten diabetes mellitus secundaria es necesario realizar determinación de péptido C al diagnóstico. Sabemos que cuando hay resistencia a la insulina es muy posible que se tenga elevación de péptido C, mientras que cuando se disminuye la síntesis de insulina, el péptido C puede estar bajo.



6. En los pacientes que cuenten con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus secundaria a quimioterapia, sería de gran utilidad realizar curva de tolerancia oral a la glucosa antes del inicio de la quimioterapia para poder valorar en forma basal a los pacientes, lo que serviría para detectar precozmente a los que presenten intolerancia a carbohidratos.
7. En los pacientes con antecedente de haber cursado con diabetes mellitus secundaria es necesario mantener vigilancia desde el punto de vista metabólico, realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa una vez por año, así como determinación de péptido C y hemoglobina glucosilada, además de tratar de mantenerlos en peso ideal por el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina secundaria a obesidad.

**ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA**

## X. BIBLIOGRAFIA.

1. Young JL, Ries LG, Silverberg E y cols.: Cancer incidence, survival and mortality for children younger than 15 years. *Cancer*, 1986, 58:598.
2. Miller RW: Persons with exceptionally high risk for leukemia. *Cancer Res*, 1967, 27:2,420.
3. Pui, C-H, Evans W: Acute Lymphoblastic Leukemia, *N Engl J Med*, 1998, 339:9, 605 – 15.
4. Rivera LR: Leucemia Aguda Linfoblástica, En: *Diagnóstico del Niño con Cáncer*, 1994, pag. 125.
5. Rivera LR: Leucemia Aguda Linfoblástica, En: *Diagnóstico del Niño con Cáncer*, 1994, pag. 128.
6. Heerema Nyla A: Cytogenetic abnormalities and molecular markers of acute lymphoblastic leukemia, en: *Hematology/Oncology Clinics of North America, Childhood acute lymphoblastic leukemia. Parte I. Pochedly C y Civin CI (eds.)*, WB Saunders Co. Filadelfia, 1990, pags. 795.
7. Raimondi SC, Behm FG, Roberson PK y cols.: Cytogenetics of childhood T cell leukemia. *Blood*, 1988, 72:1.560.
8. Criteria for evaluating chemotherapy in acute leukemia (appendix). *Cancer Chemother Rep*, 1964, 42:47.
9. Hammond D, Sather H, Nesbit M y cols.: Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 1986, 14:124.
10. Sather H: Statistical evaluation of prognostic factors in ALL and treatment results. *Med Pediatr Oncol*, 1986, 14:158.
11. Henze G, Langermann HJ, Schellong G y cols.: Therapy results of the BFM studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Int Soc Pediatr Oncol*, 1980, 12:42.
12. Niemeyer CM, Gelber RD, Tarbell NJ y cols.: Low-dose versus high dose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1991, 78:2.514.
13. Coates JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer* 1995;76:2393-417.
14. Laport GF, Larson RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:70-82.
15. Pui C-H, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124:491-503.
16. Pui C-H, Evans WE: Acute Lymphoblastic Leukemia, *N Engl J Med*, 1998, 339:9,610.
17. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991;337,61-6.
18. Copelan EA, McGuire EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995;85:1151-68.
19. Childhood ALL. Collaborative Group Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials, involving 12 000 randomised children. *Lancet* 1996;347:1783-8

20. Whitehead VM, Vuchich MJ, Lauer SJ, et al. Accumulation of high levels of methotrexate polyglutamates in lymphoblast from children with hyperdiploid (>50 chromosome) B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1992;80:1316-23.
21. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84:3122-33.
22. Pui C-H, Hahmud HH, Rivera GK, et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92:411-5.
23. Gilsanz V, Carlson ME, Roe TF, et al: Osteoporosis after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 117:238,1990.
24. Pui C-H, Burghen GA. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 99:1,46-50.
25. Pietzak MM, Thomas DW. Pancreatitis in Childhood. *Pediatrics in Review* 2000, 21:12,406-12.
26. Mahoney DH, Nitschke R, Laver S, et al. Neurotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia receiving intensive methotrexate schedules. A Pediatric Oncology Group Study (abstract= Proc Am Soc Clin Oncol 15:366,1996.
27. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; *Diabetes Care*, July 1997, 20(7):1183-97.
28. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN: Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Int Med* 118:529-540, 1993.
29. O'Byrne S, Feely J: Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes (parts I and II= *Drugs* 40:203-219, 1990.
30. Pui C-H, Burghen AG. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 99: 1, 47-48.
31. Pratt CB, Simone JV, Zee P, Aur RJA and Johnson WW: Comparison of daily versus weekly L-asparaginase for the treatment of childhood acute leukemia. *J Pediatr* 77:474, 1970.
32. Turner RG, Marks FJ and Buchanan RG: Relative hyperglucagonemia in L-Asparaginase and prednisone-induced glucose intolerance in management of acute lymphocytic leukemia, *Clinical Pediatrics*, 1983, 22:5,363-7.
33. Whiticar JP Jr, Bodey GP, Hill CS Jr, et al. Effect of L-asparaginase on carbohydrate metabolism. *Metabolism* 1970;29:581-6.
34. Lavine RL, Brodsky I, Garonfano CD, et al. The effect of E. Coli L-asparaginase on oral glucose tolerance the insulin release in man. *Diabetologia* 1978;15:113-6.
35. Carpentieri U, Balch MT. Hyperglycemia associated with the therapeutic use of L-asparaginase: possible role of insulin receptors. *J Pediatr* 1978;93:775-8.
36. Khan A, Adachi M, Hill JM. Potentiation of diabetogenic effect of L-asparaginase by prednisolone. *Hormone Metab Res* 1970;2:275-6.
37. March J, Calle C, Roman D, et al. Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in man. *N Engl J Med* 1973;288:128-31.

38. Lavine RL, Garofano CD, Brodsky I, et al. Glucagon in L-asparaginase induced glucose intolerance. *Diabetes* 1978;27:486.
39. Gaynon SP, Lustig HR. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood, Molecular, cellular and clinical considerations. *J Pediatr Hematology-Oncology*, 1995, 17;1:1-9.
40. Ashmore J: The effects of glucocorticoids on insulin action. *Diabetes* 13:349-354, 1964.
41. Marco J, Calle C, Román D, et al, Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in man, *N Engl J Med*, 1971, 288;3:128-131.
42. Pui C-H, Burghen AG. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone, *The Journal of Pediatrics*, 1981, 99;1:47.
43. Jeremiah DE, Leyshon Ge, Rose T, Francis HWS and Elliott RW: Down Syndrome and diabetes, *Psychol Med* 3:455, 1973.
44. Ortega JA, Nesbit ME Jr, Donaldson MH, et al: L-asparaginase, vincristine and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia, *Cancer Res* 37:535, 1977.
45. Jaffe N: Diabetes mellitus secondary to L-asparaginase therapy, *J Pediatr* 81:1220, 1972.
46. Gillette PC, Hill LL, Starling KA and Fernbach DJ: Transient diabetes mellitus secondary to L-asparaginase therapy in acute leukemia, *J Pediatr* 81:109, 1972.
47. Hardman GJ, Limbird EL, et al. Goodman & Gilman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, 1996, pags. 1604-1605.