

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Frecuencia de eventos trombóticos y Diabetes Mellitus secundaria en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en Inducción a la Remisión. Estudio Retrospectivo comparando Prednisona Vs Dexametasona. 1999 a 2005

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO DE:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ANAIL ALVAREZ REYES

ASESOR DE TESIS:

Dr. Sergio Gallegos Castorena



MÉXICO, D. F. AGOSTO 2005

034846



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.

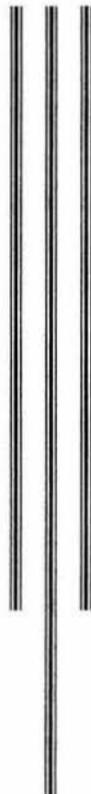
**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Frecuencia de eventos trombóticos y Diabetes Mellitus secundaria en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en Inducción a la Remisión. Estudio Retrospectivo comparando Prednisona Vs Dexametasona. 1999 a 2005**



TESIS

PARA OBTENER TÍTULO DE:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ANAIL ALVAREZ REYES



ASESOR DE TESIS:

Dr. Sergio Gallegos Castorena



*YRB*



AGOSTO

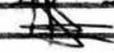
2005

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ansil Alvarez Bejo

FECHA: 27 - Septiembre

FIRMA: 

Frecuencia de eventos tromboticos y Diabetes Mellitus secundaria en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en Inducción a la Remisión. Estudio Retrospectivo comparando Prednisona Vs Dexametasona. 1999 a 2005

A mis papás y hermanas; mi familia  
por su amor, apoyo y paciencia desde siempre  
hasta este peldaño más en mi vida

A los niños de mi hospital  
Porque me enseñaron día a día  
el sentido de luchar para vivir y  
compartir conmigo su  
sufrimiento y su alegría

## **Introducción:**

El cáncer, enfermedad maligna que afecta a cualquier persona, sin importar sexo, edad ni raza, es una entidad cuya frecuencia ha ido en incremento tanto a nivel mundial como nacional.

En información estadística de los Estados Unidos se menciona que 1 de cada 25 personas alguna vez en su vida estará expuesta a alguna forma de cáncer.

En 1996 en nuestro país se notificó un total de 84 615 casos nuevos de neoplasias malignas.

En la población pediátrica la incidencia anual global de leucemia es de 43.7 por millón de niños de raza blanca y de 24.3 por millón de raza negra de edades comprendidas entre los 0 y 14 años. Es ligeramente más frecuente en niños que en niñas, ocurren con una frecuencia mayor a la esperada en los pacientes con síndrome de Down, de Bloom y en inmunodeficiencias. (2,3)

La leucemia linfocítica aguda representa aproximadamente el 75% de todos los casos de cáncer que se presentan en la infancia. Así mismo, fue la primera forma de cáncer diseminado que se demostró que podía curarse con quimioterapia y radioterapia.

Actualmente con el rápido avance de la medicina, los pacientes con diagnóstico de cáncer se ha incrementado, al igual que las posibilidades de tratamiento oportuno y por lo tanto la oportunidad de sobrevivir a esta enfermedad, actualmente se habla de tasas de sobrevida de entre 68% a 80%, y junto con estas posibilidades también crece el número de complicaciones y efectos secundarios por el tratamiento que se emplea en estos pacientes, por lo que es de suma importancia entender, investigar, aprender y comprender los efectos de estos medicamentos para poder ofrecer a nuestros niños calidad de vida en su tratamiento y una nueva esperanza de vivir libres de esta enfermedad.

## **Contenido:**

Antecedentes	1
Principios de quimioterapia de Cáncer	4
Uso de Esteroides en la fase de inducción a la remisión	5
Efectos secundarios del uso de esteroides en quimioterapia	6
Planteamiento del problema	14
Justificación	14
Objetivos	15
Hipótesis	15
Material y Métodos	16
Variables	18
Resultados	19
Discusión	26
Conclusiones	32
Bibliografía	35

### **Antecedentes:**

La leucemia es una enfermedad que resulta de la proliferación neoplásica de células hematopoyéticas o linfoides. Es el resultado de una mutación en una célula madre. A menudo hay una serie de alteraciones genéticas más que un evento aislado, los eventos genéticos contribuyen a la transformación maligna que incluye la inapropiada expresión de oncogenes y la pérdida de la función de los genes supresores de cáncer. Esta célula puede ser un precursor linfoide o mieloide o una célula pluripotencial que afecte ambas líneas celulares. (1) Se distingue por desórdenes caracterizados por una rápida y masiva proliferación de células blancas e inmaduras llamadas blastos, las complicaciones incluyen manifestaciones neurológicas, anemia, trombocitopenia, inmunodeficiencias, leucostasis y complicaciones iatrogénicas causadas por el tratamiento. (2, 3)

Es la neoplasia maligna más frecuente de la infancia, aproximadamente 1/3 de los tumores pediátricos, la Leucemia Linfoide aguda representa aproximadamente el 75% de todos los casos, con una incidencia máxima a los 4 años (1,2).

Tanto en niños como en adultos se registran 650 casos nuevos de leucemia linfoblástica en el Sur del Reino Unido, la oportunidad de que alguien desarrolle leucemia en alguna etapa de su vida es 1 en 123 hombres y 1 en 201 para mujeres (2,3)

En otras estadísticas se mencionado el diagnóstico de 3000 casos al año en Estados Unidos, de las cuales dos terceras partes se presentan en niños. (3)

Dentro de los estudios realizados en el país, se observa que las Leucemias son el padecimiento oncológico que se presenta en la niñez mexicana con una frecuencia del 16.5%, con discreto predominio del sexo masculino (2,3)

En el registro histopatológico de neoplasias en nuestro país la incidencia de cáncer infantiles reporta en población de 0 a 18 años de 120 casos nuevos por millón al año según las cifras de 1991. (1, 2,)

Los padecimientos oncológicos en pediatría constituyen la segunda causa de mortalidad en el grupo de 5 a 14 años en la Republica mexicana

Las Leucemias pueden además dividirse en agudas, las cuales sin tratamiento llevan a la muerte en pocas semanas o meses, y las crónicas que sin tratamiento llevan a la muerte en meses o años.

El diagnóstico de leucemia aguda, usualmente inicia con la sospecha clínica, los hallazgos clínicos incluyen: hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatias, fiebre, petequias y otras manifestaciones hemorrágicas, dolor óseo e infiltración a piel (4).

La mayoría de los pacientes presenta una enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico con afección difusa de la medula ósea y presencia de blastos leucémicos en sangre periférica, están afectados bazo, hígado y ganglios, por lo que no existe un sistema de clasificación en estadios.

La clasificación se basa en la combinación de características citológicas, inmunológicas y de cariotipo.

En cuanto a las manifestaciones, dos terceras partes de los niños, han tenido sintomatología 4 semanas antes del diagnóstico, los primeros síntomas comprenden anorexia, irritabilidad, y letargia, puede haber antecedente de infección de vías aéreas superiores o de exantema, el fracaso progresivo de la medula ósea, lleva a manifestaciones de palidez, hemorragia y fiebre, que son los hallazgos que llevan a iniciar estudios diagnósticos. (2, 5)

En cuanto a manifestaciones neurológicas podemos tener datos de hipertensión intracraneana, cefalea, náusea, vómito cambios del estado de ánimo, depresión del nivel de conciencia o papiledema, puede además estar presente datos de neuropatía (2, 6).

Para su diagnóstico por laboratorio se requiere que al menos 30% del total de las células enucleadas de la medula ósea sean blastos. (1)

El tratamiento actual se basa en las características del riesgo, en general, los pacientes con riesgo normal o medio de recidiva tienen entre 1 y 10 años, un recuento leucocitario inferior a 100 000/mm<sup>3</sup>, ausencia de masa en mediastino o infiltración a sistema nervioso central y un inmunofenotipo de progenitores de células B y ausencia de traslocaciones. (2,3)

Para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda se ha propuesto un esquema de tratamiento que tiene una duración de dos a tres años y que constan de las siguientes fases:

- 1.- Inducción
- 2.- Consolidación
- 3.- Mantenimiento

Una combinación de prednisona, vincristina y asparginasa induce la remisión en el 98% de los niños con Leucemia Linfoblástica aguda de riesgo normal generalmente en las primeras 4 semanas (inducción a la remisión), menos de 5% requiere de dos semanas más de inducción, posteriormente se administran tratamiento de consolidación y de intensificación con el fin de producir una rápida reducción adicional de número de células leucémicas.

El tratamiento de mantenimiento que consta de antimetabolitos como metotrexate y 6 mercaptopurina más vincristina y prednisona, debe administrarse por dos a tres años.

En ausencia de tratamiento profiláctico, el Sistema Nervioso Central es el lugar inicial de recidiva, en más del 50% de los casos. Estas células sobreviven a la quimioterapia sistémica debido a la escasa penetración de los fármacos a través de la barrera hematoencefálica, los pacientes reciben quimioterapia intratecal para prevenir la afectación clínica al sistema nervioso central.

En cuanto a la recidiva, los lugares más frecuentes son el Sistema nervioso central y los testículos.

Aproximadamente el 10% de las muertes en la niñez, están relacionada con el cáncer.

La tasa global de curación en la infancia se calcula en el 80% aproximadamente. (1,2 7, 8), en diversos estudios se estima en hasta 78 a 83%. (9)

### **Principios de Quimioterapia del Cáncer.**

Los mecanismos de acción de la mayoría de las drogas antineoplásicas, no son selectivas y actúan sobre blancos y vías metabólicas que son críticas tanto para las células neoplásicas como para las células normales.

Objetivos del tratamiento:

1. Erradicación de la enfermedad
2. Supervivencia a largo plazo

Como se comentó anteriormente, el esquema de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda ha sufrido diversos cambios basados en estudios que evalúan la eficacia y la toxicidad de los diferentes fármacos, dentro de las etapas del tratamiento es de suma importancia la primera, llamada inducción a la remisión, en donde los objetivos son:

- Eliminar el 99% de las células leucémicas del cuerpo
- Reestablecer una hematopoyesis normal desde la médula ósea
- Que la cuenta de elementos formes de la sangre regrese a cifras normales

- Que para el tratamiento de leucemias de alto riesgo, el uso de fármacos sea en mayores dosis o la terapia sea más intensiva (10)

Los medicamentos no deben usarse como monoterapia, deben ser capaces de actuar en diferentes etapas del ciclo celular.

Las drogas usadas, cuentan con diferentes mecanismos de acción como son: antimetabolitos, antibióticos, venenos mitóticos, hormonas, agentes alquilantes y otros.

### **Uso de esteroides en la fase de Inducción a la remisión.**

Dentro de la etapa inducción a la remisión se usa una combinación de 4 agentes, que son: esteroides (dexametasona o prednisona), durante una semana llamada ventana de esteroides y posteriormente un tratamiento de 28 días en donde se continúa con esteroide y además tres fármacos que son: vincristina, daunorrubicina, y asparginasa.

Esquema empleado para la inducción a la remisión:

1. Prednisona: 60 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal en los días 1 a 36.
2. Vincristina: semanalmente 1.5 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal por día con dosis tope de 2 mg.
3. Daunorrubicina: 30 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal por día en los días 8 y 15 (riesgo habitual) y además en los días 22 a 29 (en alto riesgo)
4. Los pacientes reciben quimioterapia intratecal profiláctica con metotrexate los días 1, 12, 30, 45 y 59 durante la terapia de inducción (11).

Los esteroides pertenecen al grupo de las hormonas, estas actúan al controlar la proliferación y la capacidad funcional de varios tipos de tejido, antagonizan fisiológicamente los procesos estimulados por las hormonas, necesarios para la proliferación de las células más que causantes de una lesión citotóxica. (21)

Los glucocorticoides administrados en pacientes con leucemia linfoblástica aguda junto con asparinasa desarrollan un número de eventos inhibitorios durante las reacciones de inflamación.

Los efectos tempranos son la inhibición del desarrollo de edema, vaso dilatación capilar, deposición de fibrina y migración de leucocitos. Los efectos tardíos son la inhibición de proliferación de capilares, proliferación de fibroblastos y deposición de colágeno.

Por otro lado, los glucocorticoides tienen un efecto protector en la integridad de las membranas celulares y reducen la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos que a través de la inhibición del ácido araquidónico libera de los fosfolípidos. (1,2)

La dexametasona tiene un efecto glucocorticoide más potente que la prednisona la cual en estos aspectos puede explicar un papel más protector de la dexametasona en el desarrollo de eventos trombóticos. (11,12)

La prednisona es un potente corticoesteroide sintético anti inflamatorio con menos actividad mineralocorticoide que el cortisol, los esteroides se unen aun receptor que activa la producción de proteínas específicas y son empleados en la etapa de inducción ala remisión. (4, 12)

### **Efectos secundarios del uso de esteroides en quimioterapia.**

Dentro de los esteroides que se han utilizado, como se mencionó anteriormente, se encuentran la prednisona y la dexametasona, se han propuesto de diferentes puntos de vista sobre los resultados y los efectos adversos que ocasiona cada uno de estos medicamentos.

Dentro de los efectos adversos que se han reportado con el uso de esteroides se mencionan:

infecciones complicadas, muerte, miopatía por esteroides, elevación de las transaminasas hepáticas, hiperglicemia, osteonecrosis avascular, efectos neuropsiquiátricos y efectos más raros que incluyen hemorragia a sistema nervioso central, eventos trombóticos, hematuria, cálculos renales. (5, 6,7, 13, 14)

Históricamente la prednisona ha sido el corticoide usado más a menudo en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. (3,15)

Estudios recientes han propuesto que la dexametasona es superior a la prednisona en la prevención de recaída al sistema nervioso central (14% contra 16%) durante la etapa de reinducción a la remisión y provee mejores eventos de supervivencia. (6, 13,15). Sin embargo también se han observado mayor número de casos con efectos adversos entre ellos encontramos mayores riesgos de infecciones. (6, 15, 17)

De esta manera la dexametasona es más atractiva en términos de eficacia sin embargo ha sido menor estudiada en adolescentes y adultos.

También se ha reportado que la dexametasona ha sido 5 o 6 veces más citotóxica que la prednisona en el estroma de los blastos de las células leucémicas, in vitro tiene mayor especificidad y se excreta con mayor actividad antileucémica (16 veces), comparado con la prednisona, lo cual contribuye a una mayor actividad clínica observada en los niños que padecen leucemia linfoblástica aguda. (13, 16)

La dexametasona tiene además una vida media más larga en el líquido cefalorraquídeo que la prednisona. (13) Tiene mejor penetración a sistema nervioso central que la prednisona, y mejor biodisponibilidad in vivo e in vitro, esto se ha reportado en varios estudios, por lo que actualmente el uso de la prednisona se ha visto más limitado. (18,15, 19)

Se ha encontrado que en niños con leucemia tratados aleatoriamente con dexametasona tuvieron menor recaída a Sistema Nervioso Central que aquellos tratados con prednisona. (5, 13,16).

La mayor toxicidad de la dexametasona no se explica totalmente por el ratio convencional de 6:1 a 7:1 de la actividad glucocorticoide. Aunque la supervivencia libre de evento fue similar. (18)

Se han publicado estudios donde se comparan los diferentes efectos adversos con el uso de prednisona y con dexametasona, en donde se reporta que no se encuentra una diferencia significativa en la supervivencia libre de evento.

Se ha demostrado además que la dexametasona fue superior que la prednisona en pacientes con medula en M1 el día 7 posterior al inicio del tratamiento, 89% contra un 82% de la prednisona. (13)

En un estudio realizado en un grupo de niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual en los Estados Unidos de 1993 a 1995 (1080 casos) en donde se investigaron los efectos adversos de los esteroides durante el tratamiento con quimioterapia se encontró que los pacientes tratados tanto con prednisona como con dexametasona en etapa de inducción a la remisión tienen idéntica incidencia en la detección de bacteriemia (13%). Se encontraron 6 casos de infecciones por hongos por prednisona en comparación con 10 tratados con dexametasona. (20).

Hurwitz y colaboradores describieron un incremento en la incidencia de bacteriemia por Gram negativos en pacientes que recibieron dexametasona durante la inducción comparado con aquellos que recibieron prednisona. (21)

La necrosis avascular del hueso se conoce también como un efecto secundario por el uso de esteroides, Mattano y colaboradores encontraron una incidencia del 14% en pacientes mayores de 10 años tratados con dexametasona. (21)

Otros efectos de anomalías esqueléticas incluyen osteopenia, osteoporosis y fracturas sintomáticas y asintomáticas.

Atkinson y colaboradores encontraron incremento en las fracturas subclínicas en pacientes que recibieron dexametasona durante la inducción, en contraste con aquellos que habían recibido prednisona en la misma etapa de la quimioterapia, Strauss y colaboradores también encontraron aumento en la morbilidad de alteraciones esqueléticas cuando la dexametasona se sustituyó por la prednisona. (9)

La incidencia de fiebre y neutropenia fue similar entre los dos grupos de esteroides. La miopatía proximal es también una complicación por el uso de esteroide, la vincristina, que usualmente se da junto con los esteroides durante toda la quimioterapia, puede además exacerbarse. La miopatía, probablemente tiene mayor prevalencia con el uso de dexametasona que con otros esteroides.

Los pacientes a los que se ha administrado dexametasona han presentado mayor incidencia de debilidad muscular durante o inmediatamente después de la terapia de inducción han recibido 28 días de corticoesteroide. (22)

Dentro de la miopatía por esteroide durante la inducción a la remisión se encontró miopatía grado I en 1.5% de los pacientes tratados con prednisona y en 6.3% de los pacientes tratados con dexametasona, miopatía grado III se reportaron 22 pacientes con dexametasona y 2 tratados con prednisona, ambos en niños pequeños. (20)

Efectos neuropsiquiátricos, la agitación y la psicosis también se han conocido como complicaciones de la administración de esteroides.

Se ha observado además que la incidencia de pancreatitis no tiene diferencia significativa entre ambos esteroides. (23)

Las dosis elevadas que se emplean durante la etapa de inducción a la remisión ocasionan además hiperglicemias, en donde en su mayoría son transitorias, sin embargo hay casos de pacientes que desarrollan además Diabetes Mellitus secundaria a esteroide y requieren uso de insulina por tiempo variable, que va desde un primer internamiento hasta años después.

Pacientes tratados con dexametasona tienen una incidencia mayor de hiperglicemias reversibles que los pacientes tratados con prednisona, los estudios no reportan el tiempo de tratamiento con insulina (23).

Hay otros efectos que provocan los esteroides que son más raros y por lo tanto no existen casi estudios que nos den información sobre la frecuencias de éstos, dentro de estos efectos tenemos a los eventos trombóticos, en donde se menciona a la hemorragia del sistema nervioso central, oclusiones vasculares y hematuria. (18, 23, 21, 24)

Se han observado frecuentemente alteraciones en la hemostasis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, y los accidentes tromboembólicos han sido bien documentados en pacientes tratados con asparginasa como monoterapia con vincristina o con esteroides y algunas veces completados con antraciclinas. (14, 25, 26)

Recientemente, datos publicados, ha sugerido que el factor II, el factor V, mutaciones en G1991A, deficiencias de proteína C, proteína S, antitrombina y lipoproteína elevada y concentraciones del factor von Willebrand se asocian con tromboembolismo venoso en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, tratados de acuerdo al protocolo 90/95. En estos protocolos, la asparginasa se combina con prednisona cuando se utiliza en inducción a la remisión.

En suma, se demostró que pacientes tratados con diferentes protocolos de leucemia tuvieron un riesgo similar de padecer eventos trombóticos pero que fueron más bajos en la severidad de éstos. Se documentó que 11.5% de pacientes presentaron trombosis

venosa sintomática con los protocolos del 90/95 contra 2% del protocolo de la Cooperativa de Leucemia aguda Linfoblástica del 92/97.

Para calcular el riesgo asociado a oclusiones vasculares con factores de riesgo trombótico establecido se modificaron los tratamientos específicamente con prednisona y dexametasona en donde se encontró que de 336 pacientes tratados con los protocolos de leucemia linfoblástica, 280 con prednisona a dosis de 60 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal y dexametasona en 60 casos a dosis de 10 miligramos por metro cuadrado en la etapa de inducción a la remisión, se observó que el grupo de prednisona tuvo una frecuencia de 10.4% comparado con niños tratados con dexametasona con una frecuencia de 1.8%, lo que significa que el uso de dexametasona en lugar de la prednisona con asparginasa, disminuye de manera significativa los eventos trombóticos. (14, 25, 26)

Pui y colaboradores demostraron de 1985 a 1987 que se encontraba alterada una molécula del factor de von Willebrand en pacientes con Leucemia linfoblástica tratados con prednisona y asparginasa, los niveles de este factor se encontraban relativamente más altos en niños tratados con dexametasona pero no se asociaron con eventos trombóticos en los casos de dicho estudio. También se evaluó la actividad del factor VIII solamente en niños con trombosis sintomática pero no se encontró diferencia entre los grupos de prednisona ni dexametasona. (12,27)

Al diagnóstico se ha encontrado evidencia en el incremento en la generación de trombina en niños con leucemia linfoblástica aguda, la etiología aún no es clara; sin embargo, el tromboembolismo en los niños se reporta más a menudo después del inicio de la quimioterapia indicando una posible interacción entre la enfermedad y la quimioterapia.

La quimioterapia influye en el sistema hemostático ejerciendo efecto directo tanto de los fármacos o indirectamente a través de material coadyuvante como la presencia de catéteres y líneas venosas centrales o complicaciones infecciosas secundarias a la inmunosupresión.

La asparginasa y los esteroides han mostrado que inducen un estado de hipercoagulabilidad debido a una supresión de los anticoagulantes naturales, especialmente en la antitrombina y el plasminógeno y elevaciones en el complejo Factor VIII/WF respectivamente. (28, 25, 26)

En suma la terapia con esteroides causa un estado hipofibrinolítico por incremento dosis dependiente en los niveles del el inhibidor de plasminógeno activador.

La combinación de estos efectos unido al incremento de la generación de trombina puede ser la responsable en el aumento de la incidencia de tromboembolismo observado con administración concomitante de asparginasa y esteroides.

Estudios posteriores han delineado el mecanismo del incremento en la generación de trombina en niños con leucemia aguda linfoblástica y efectos de varios agentes quimioterapéuticos ya sea solos o en combinación dentro del sistema hemostático (24,29).

Dentro de los efectos hematológicos, se ha documentado que la Trombocitopenia, causada por efectos de la quimioterapia, que se caracteriza por una disminución del número de plaquetas, debido a la supresión de la médula ósea, tiene como complicación severa el sangrado espontáneo intracraneal con cuentas plaquetarias menores a 10 000/nL (7,30).

El cáncer por si mismo se ha relacionado con estado de hipercoagulabilidad causado por las células tumorales pro coagulantes y la quimioterapia que induce disfunción de la coagulación normal.

Los estados de hipercoagulabilidad presentan complicaciones trombóticas, se han relacionado con la administración de esteroides y de asparginasa, las cuales inducen una deficiencia de antitrombina III. (7, 30,33)

Dentro de los efectos metabólicos tenemos que el uso prolongado resulta en la supresión del eje hipotálamo-hipófisis adrenal y la interrupción abrupta de la terapia puede precipitar síntomas de insuficiencia adrenal o crisis durante el estrés.

Como parte de la terapia de inducción, los pacientes con leucemia linfoblástica aguda habitualmente reciben 28 días de altas dosis de esteroide. Posterior a la terapia de inducción, la mitad de los pacientes son ingresados nuevamente al hospital con episodios de fiebre y neutropenia o sepsis. (34)

Si el evento de estrés ocurre durante la supresión del eje, la respuesta adrenal puede ser inadecuada y las consecuencias pueden ser muy graves. (31)

Se ha observado además un bajo rango de recuperación medular al final de la etapa de inducción la cual se refleja en cuentas bajas de neutrófilos totales la cual puede ser pronóstico para recaídas. (31, 32,35)

## **Planteamiento del problema**

¿Hay alguna diferencia en la frecuencia de eventos trombóticos y la presentación de Diabetes Mellitus en los pacientes con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda durante la fase de inducción a la remisión comparando prednisona con dexametasona?

### **Justificación:**

La Leucemia es una enfermedad maligna frecuente en la población pediátrica a nivel mundial y en nuestro país, es la primer causa de neoplasia en nuestra población y la cuarta causa de mortalidad, y que con el paso del tiempo, las modificaciones a los diferentes esquemas de tratamiento han cobrado gran importancia debido a la efectividad que ofrecen, pero también a los efectos que producen.

Dentro de las fases de tratamiento; la inducción a la remisión es la fase decisiva para documentar en un primer momento la remisión a la misma, siendo los medicamentos administrados durante toda esta fase. Uno de los fármacos considerados indispensables son los esteroides, clásicamente se empleó la prednisona como medicamento de primera línea, sin embargo con el paso del tiempo se documentó en varios estudios que la dexametasona es un fármaco más potente, con mayor biodisponibilidad, con mejor absorción a sistema nervioso central y que se comprobó, reduce el número de recaídas a éste, no obstante ha presentado mayor número de efectos adversos, entre ellos los más comunes como la hiperglicemia y los menos frecuentes como son los eventos trombóticos, en donde no hay muchos estudios que documenten este tipo de efectos, por lo que creemos importante realizar este estudio en nuestra población ya que el Hospital Infantil de México es un importante centro de concentración a nivel nacional y de suma importancia en investigación.

## **Objetivo General**

Determinar la diferencia de frecuencia de eventos trombóticos y desarrollo de Diabetes Mellitus en pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en inducción a la remisión con dexametasona versus prednisona.

## **Objetivos específicos:**

1. Determinar la frecuencia de presentación de eventos trombóticos asociados a la administración de dexametasona en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en la etapa de inducción a la remisión.
2. Determinar la frecuencia de eventos trombóticos en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en tratamiento durante la inducción a la remisión con prednisona.
3. Determinar la Frecuencia de presentación de hiperglicemia y diabetes mellitus secundaria durante la inducción a la remisión comparando prednisona y dexametasona.

## **Hipótesis:**

Por ser un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo no requiere de hipótesis.

## **Material y Métodos:**

### Material:

- Expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica que se hayan registrado entre 1999 a 2005
- Hojas de recolección de datos
- Programa estadístico SPSS
- Material de papelería que será cubierto por el investigador.

### Métodos:

- Se anotará en la hoja de recolección de datos la ficha de identificación del paciente, que incluye siglas, sexo, edad, registro hospitalario, manteniendo en el anonimato los nombres de nuestros pacientes.
- Se registrará la fecha de diagnóstico, el tipo de leucemia en caso de contar con este, la fecha de inicio de quimioterapia y el esteroide utilizado.
- Se revisará el periodo de inducción a la remisión que comprende el primer mes desde el inicio de la quimioterapia y se anotarán las manifestaciones de efectos trombóticos ya sea por clínica o por laboratorio e imagen que se encuentren registrados en el expediente separando el grupo de dexametasona con prednisona.
- Se registrará además la presencia de hiperglicemia, diabetes y uso de insulina junto con el tiempo de administración.
- Se anotarán los datos en las hojas de concentración estadística del programa SPSS para descripción de variables categóricas, con frecuencias, media, promedios, porcentajes y comparación con X cuadrada.

**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de primera vez entre enero de 1999 a julio del 2005.
2. Pacientes que iniciaron inducción a la remisión tratados con prednisona y/o dexametasona.
3. Pacientes que hayan desarrollado criterios de eventos trombóticos.
4. Pacientes que hayan desarrollado hiperglicemia, y/o diabetes mellitus secundaria al uso de esteroides sin antecedentes de hiperglicemias previas.

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes que no hayan sido diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Pacientes referidos a este hospital con diagnóstico previo y con administración de algún medicamento.
3. Pacientes que durante el debut de la enfermedad, hayan fallecido antes de iniciar tratamiento con esteroides.
4. Pacientes quienes se hayan diagnosticado en este hospital pero que fueron canalizados a otro hospital para continuar manejo.
5. Pacientes con expediente clínico incompleto.
6. Pacientes con antecedentes de crisis convulsivas diagnosticadas con anterioridad.
7. Pacientes con diagnóstico al ingreso de recaída.

### **Variables:**

- Independiente: Leucemia linfoblástica aguda
- Dependientes: Sexo, edad, tipo de leucemia, Esteroide utilizado, Efectos secundarios, Presencia de eventos trombóticos, hiperglicemia, diagnóstico de diabetes mellitus, uso de insulina.

## Resultados:

De un total de de 460 expedientes consecutivos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda registrados en el Archivo del Hospital infantil de México se reportaron los siguientes resultados:

Se excluyeron 50 expedientes: 3 con diagnóstico realizado fuera del hospital, más aplicación de esteroide en una o dos dosis y posteriormente enviados a este Instituto.

5 expedientes con diagnóstico de leucemia mieloide, 12 pacientes que debutaron con la enfermedad presentaron lisis tumoral, choque séptico y defunción antes de iniciar esteroides o bien solo una o dos aplicaciones de los mismos. En 6 casos los familiares abandonaron el tratamiento y no se cuentan con registros posteriores.

34 expedientes se encontraban incompletos o en bodega y no se tuvo acceso a ellos.

Se incluyeron 410 pacientes, 167 (40.7%) de sexo femenino y 243 (59.2%) del sexo masculino. Para el sexo femenino, la mediana fue de 7 años, la edad mínima de 4 meses y la edad máxima de 16 años, una desviación estándar de 4.03 y varianza de 16.24, con un rango de 15 y un promedio de 6.99. Para el sexo masculino, la mediana fue de 7 años, la edad mínima de 1 año y la máxima de 17 años, con una varianza de 17.64, desviación estándar de 4.2, un rango de 16, promedio de 7.2.

De los 410 pacientes registrados, 163 (39.8%) se diagnosticaron como leucemia de riesgo habitual y 247 (60.2%) como leucemia de alto riesgo. Estos son: Por edad: pacientes menores de un año o mayores de 10 años: 128 (31%). Por infiltración a Sistema Nervioso Central: 15 casos (3.7%). Por leucocitosis o hiperleucocitosis: 38 casos (38%) y por alguna alteración genética 37 casos, como presencia de translocaciones, cromosoma Filadelfia, células pre B.

Todos los pacientes iniciaron esquema de inducción a la remisión con esteroides, de los 410 pacientes, 296 (72%) iniciaron con dexametasona y 114 (27.8%) con prednisona.

De todos los casos tratados con dexametasona (296), 42 (14.1%) presentaron algún efecto secundario relacionado a efectos trombóticos o alteraciones en los niveles de glucosa sérica. De los pacientes tratados con prednisona, (114), 15 (13.1%) presentaron efectos secundarios ya mencionados.

Tabla 1. Generalidades

<b>Datos</b>	<b>Dexametasona</b>	<b>Prednisona</b>	<b>Total</b>
Casos	296 (72%)	114 (27.8%)	410 (100%)
Masculino	184 (75.7%)	59 (24.2%)	243 (100%)
Femenino	112 (67.1%)	55 (32.9%)	167 (100%)
Leucemia Riesgo Habitual	119 (73%)	44 (27%)	163 (100%)
Leucemia Alto Riesgo	177 (71.6%)	70 (28.4%)	247 (100%)
Leucemia Riesgo por edad	79 (61.7%)	49 (38.3%)	128 (100%)
Leucemia Riesgo por SNC	13 (86.6%)	2 (13.4%)	15 (100%)
Leucemia Riesgo por Leucocitosis	33 (86.8%)	5 (13.1%)	38 (100%)
Leucemia Riesgo (Genética)	73 (75.3%)	24 (24.7%)	97 (100%)
Casos entre 1 a 5 años	121(71.1%)	49 (28.9%)	170 (100%)
Casos entre 6 a 10 años	118(81.9%)	26 (18.1%)	144 (100%)
Casos entre 11 a 17 años	57 (60%)	39(40%)	95 (100%)

Dentro de los efectos secundarios que se presentaron de acuerdo a los dos grupos de esteroides encontramos:

De los pacientes tratados con dexametasona (296), 36 de ellos (12%) presentaron hiperglicemias capilares las cuales se corroboraron con determinaciones séricas de glucosa, todas ellas mayores de 200 mg/dl, y dentro de las primeras 48 horas de administración del esteroide. De estos 36 casos, 25 (69.44%) requirieron aplicación de esquema de insulina y de éstos, 22 casos utilizaron la insulina por un periodo menor a tres meses, solamente 3 casos (8.3%) por un periodo mayor a 6 meses.

Del grupo de pacientes tratados con prednisona (114), se detectó hiperglucemia en 12 casos (10.5%), de éstos, 8 (66.6%) requirieron de aplicación de insulina, en 6 casos se utilizó por

menos de 3 meses y en 2 casos por mas de 6 meses. La relación entre ambos grupos para hiperglicemias fue de  $n= 0.664$

Del grupo de casos tratados con dexametasona, se realizó el diagnóstico de Diabetes Mellitus secundaria a administración de esteroides en 18 pacientes y en el grupo de prednisona se realizó en 6 pacientes. Teniendo una relación (X cuadrada) entre ambos grupos de  $n= 0.752$ .

En relación a los efectos que se reportaron a nivel de Sistema nervioso central tenemos:

En el grupo de casos de Dexametasona (296), 6 se reportaron como hemorragia (por tomografía axial computarizada):

1. Femenino 2 años de edad con presencia de hematoma subdural agudo frontoparietal, con hemorragia subaracnoidea, edema cerebral.
2. Masculino 10 años de edad con hallazgo por Resonancia magnética con edema y zonas antiguas de hemorragia, presentó disminución de la fuerza de miembros inferiores, hiperglicemias y requirió uso de insulina durante 10 días.
3. Femenino de 10 años de edad con manifestaciones 11 días posteriores a inicio de esteroide, alucinaciones, alteraciones motoras, tomografía axial computarizada con presencia de hemorragia subaracnoidea.
- 4.-Masculino de 10 años con hemorragia occipital derecha 20 días posteriores a inicio de esteroides, inicia con estrabismo convergente, alucinaciones, tomografía axial con hemorragia occipital derecha.
- 5.- Masculino de 10 años de edad, 8 días posteriores a inicio de esteroides con tomografía con hemorragia intraparenquimatosas, además de sangrado de tubo digestivo bajo e hiperglicemias que no requirieron uso de insulina.
- 6.-Masculino de 3 años por imagen con hemorragia cerebral, hiperglicemias que no requirió manejo con insulina.

Un caso reporta crisis convulsivas tónico clónica generalizadas.

Masculino de 13 años con presencia de crisis convulsivas tónico clónicas 11 días posteriores a inicio de tratamiento, tomografía computarizada normal.

Se reportan 3 casos con cefalea:

1. Masculino de 8 años de edad, con cefalea, irritabilidad y llanto 24 hrs. posteriores a inicio de esteroide, Tomografía con edema generalizado, no se corrobora hemorragia por imagen.

2.- Femenino de 9 años con nistagmus a la derecha y cefalea.

1.- Masculino de 6 años de edad con cefalea pulsátil 7 días posteriores a inicio de quimioterapia.

3.- Masculino de 8 años de edad con cefalea a los 27 días de inicio de esteroides, en tomografía no se corroboran datos de hemorragia o infarto.

Un caso con crisis convulsivas como primer manifestación de hemorragia corroborada por tomografía.

4 casos reportan presencia de cefalea, posteriormente crisis convulsivas y hemorragia corroborada por tomografía:

1. Masculino de 6 años con cefalea vómito y crisis convulsivas 24 hrs. previas a su ingreso Tomografía con eventos hemorrágicos en territorio occipital en remisión y parietal izquierdo.

2.- Masculino de 15 años con cefalea, crisis convulsivas 4 días posteriores a inicio de esteroide con tomografía axial computada con hemorragia frontal parenquimatosa.

3.- Masculino de años de edad con manifestaciones 8 días posteriores a inicio de esteroides, con cefalea, 24 horas previas, crisis convulsivas 12 horas de evolución y por tomografía axial computarizada con hemorragia occipital y parietal izquierda.

4.- Masculino de 15 años de edad que presenta efectos 10 días posteriores a inicio de esteroide con cefalea fronto temporal, crisis convulsivas a su ingreso e infarto trombo embolico en arteria cerebral media en control por tomografía., que abarca lóbulo temporal y parietal izquierdo con edema peri lesional que desplaza la línea media, papiledema izquierdo y reconstrucción hagiográfica con disminución de la circulación de la arteria cerebral media, en M2.

En un caso se reporta la presencia de parestesias en miembros inferiores y hemorragia intraparenquimatosa: femenino de 8 años que posterior a 11 días de esteroides, que inicia con parestesias, deterioro neurológico y por tomografía, se corrobora sangrado de sistema nervioso central, hiperglicemia y uso de insulina por 5 días, con fallecimiento.

Con un total de 16 casos con alguna manifestación a nivel de sistema nervioso central, y 12 casos con evento hemorrágico corroborado por tomografía. (75%)

En el grupo de Prednisona (114), 2 casos se reportaron como hemorragia.

1.- Femenino de 9 años con disminución de la fuerza en miembros inferiores, con tomografía con hemorragia intracraneana y control tomográfico con infarto cerebral de la arteria cerebral media derecha.

2.-Masculino de 13 años de edad con manifestación de crisis convulsivas, 3 días posteriores a inicio de esteroide, con tomografía sin alteraciones, antecedente además de haber recibido L aspar.

Un caso con crisis convulsivas:

Femenino de 15 años con crisis convulsivas 15 días posteriores al inicio de esteroide, en tomografía sin evidencia de hemorragia, cursa además con diabetes mellitus que requiere insulina hasta la actualidad.

Un caso con crisis convulsivas y hemorragia corroborada por imagen.

Masculino de 11 años con manifestación de crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas a los 15 días de iniciar esteroides, con Tomografía con hemorragia intra craneal en hemisferio derecho con zona de infarto y edema peri lesional. Con un total de 4 casos, de éstos, 3 (75%), con hemorragia corroborada por imagen.

En comparación de ambos grupos, con relación de  $n=0.660$ .

En relación a la presentación de oclusión vascular se reportó lo siguiente:

Del grupo de Dexametasona de los 296 casos, se reportaron 4 casos, (11.8%) con oclusión vascular.

1.-Masculino de 8 años con dolor en miembro pélvico derecho, petequias y edema referido como parestesias, y con cambios de coloración en la piel. (Equimosis)

2.- Masculino de 12 años con eventos tromboticos en miembros inferiores, fallece al término de inducción a la remisión por choque séptico. Un caso de masculino un año de edad con lesiones dolorosas en pierna derecha 11 días posteriores al inicio de esteroide, equimosis y cambios de coloración de la piel.

3.- Masculino de 12 años con manifestaciones 13 días posteriores a inicio de esteroides con trombos en la palma de mano izquierda, reporte de biopsia con datos de hemorragia en tejido celular subcutáneo.

4.- Femenino de 8 años con presencia de equimosis, cambios de color en piel y trombos 11 días posteriores a inicio de esteroides.

En el grupo de prednisona, de los 114 casos, 3 (2.6%) presentaron oclusión vascular.

La relación entre los grupos fue de  $n=0.37$ .

Del grupo de Dexametasona se reportaron 2 casos con alteración en los tiempos de coagulación y del dímero D (0.6%), la relación entre los grupos de medicamentos fue de  $n=0.370$ .

1.- Masculino de 10 años con inicio de cuadro 30 días posteriores a inicio de tratamiento con esteroides, presenta Coagulación Intravascular Diseminada, con tiempos, sin coagular, dímero D y fibrinógeno elevados.

2.- Masculino de 6 meses de edad que inicia 3 días posteriores al inicio de quimioterapia con cefalea pulsátil y CI, con presencia de Dímero D de 517 y testigo de 379, TP y TPT sin coagular, posteriormente se sospecha de diagnóstico Leucemia mieloide M4. 13 días posteriores al diagnóstico por choque Séptico.

Con el grupo de prednisona no se reportaron casos.

La relación encontrada entre estos efectos entre ambos grupos fue de  $n= 0.379$

**Tabla 2. Efectos secundarios**

<b>Efectos</b>	<b>Dexametasona n=296</b>	<b>Prednisona n=114</b>	<b>Total</b>
Hiperglicemia	36 (75%)	12 (25%)	48(100%)
Requirió insulina	25 (75.7%)	8 (24.3%)	33(100%)
Insulina menos de 3 meses	22 (78.5%)	6 (21.5%)	28(100%)
Insulina más de 6 meses	3 (37.5%)	2 (62.5%)	8(100%)
Diagnóstico de Diabetes Mellitus	18 (75%)	6 (25%)	24(100%)
Hemorragia Sistema Nervioso Central	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)
Crisis Convulsivas	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Cefalea	3 (100%)	0	3 (100%)
Crisis Convulsivas y Hemorragia	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Cefalea, Crisis convulsivas y Hemorragia	4 (100%)	0	4 (100%)
Parestesias y Hemorragia	1 (100%)	0	0 (100%)
Oclusión Vascular	4 (57.1%)	3 (42.3%)	7 (100%)
Coagulación Intravascular Diseminada	2 (100%)	0	2 (100%)

## **Discusión:**

De los 460 expedientes registrados comprendidos en un periodo de 1999 a 2005, se excluyeron un total de 34 casos que no cubrían los criterios de inclusión, de los restantes 410 casos se observó que la distribución de la enfermedad por sexo corresponde a la señalada en la literatura en donde según el registro nacional de neoplasias, y estudios de Berhrman y colaboradores, se observa que la leucemia linfoblástica es más frecuente en el sexo masculino que en el sexo femenino. Con relaciones que van de 1 a 2.

En cuanto a la edad, no se mencionan en los trabajos revisados un pico de edad específico, sin embargo en nuestro trabajo la edad más frecuente de presentación de la enfermedad se dio a los 4 años, con 44 casos, seguida de 33 casos a los 3 años. La mediana fue de 7 años en ambos sexos. Por lo que la población más afectada son los niños en edad preescolar.

En cuanto a la distribución de diagnóstico de riesgo habitual y alto riesgo, sabemos que la definición de riesgo habitual implica edades mayores de 1 año y menores de 10 años, que no haya infiltración al sistema nervioso central al momento del diagnóstico ni la presencia de hiperleucocitosis, (2.3).

Del total, 247 casos se consideraron de alto riesgo, distribuidos: 128 por edad, 15 por infiltración a sistema nervioso central, 38 por hiper leucocitosis y 97 por algún hallazgo de translocación genética o presencia de cromosoma Filadelfia, es importante remarcar que en el caso de los pacientes clasificados de alto riesgo por edad, también se acompañan de otros factores como son la hiper leucocitosis o bien la infiltración a sistema nervioso central, esto implica el uso de una terapia más agresiva en cuanto a dosis y tiempo,

Referente al inicio del tratamiento con esteroide, 264 pacientes, inician tratamiento con dexametasona y 114 con prednisona, esto obedece a que en la literatura a partir de 1998, diversos estudios han reportado la superioridad de la dexametasona en comparación con la prednisona. (5, 6, 7, 11, 12, 24, 25, 26, 33, 34).

Bruce C. Bostron y colaboradores, realizaron un estudio sobre la administración de dexametasona versus prednisona en donde plantean como primera hipótesis que la dexametasona es superior a la prednisona en la prevención de recaídas a sistema nervioso central por su mejor biodisponibilidad y penetración de la barrera hematoencefálica, pero que tiene mayor toxicidad y encontraron que los pacientes a quienes se administró dexametasona tuvieron menores recaídas a sistema nervioso (eventos libres de sobrevivencia del 89% comparado con 82% de prednisona), lo mismo que el grupo de Berlin-Frankfurt-Münster. En nuestro caso no podemos definir las recaídas debido a que solo estudiamos la etapa de inducción a la remisión, y para tener un punto de comparación debemos de conocer el resultado de los aspirados de médula ósea que se realizan al término de la ventana de esteroides. Sin embargo sí podemos mencionar que tuvimos mayor número de efectos adversos ya que 14.1% de los pacientes tratados con dexametasona tuvieron algún efecto secundario relacionado con hiperglicemia o eventos tromboticos, pero tomando en cuenta los números absolutos de acuerdo al número de pacientes que recibieron dexametasona, pues estadísticamente y comparando con los pacientes a quienes se administró prednisona, no se encontró una diferencia significativa.

A pesar de las ventajas que se han demostrado en el tratamiento con dexametasona, también se han reportado diferentes efectos secundarios, los cuales han sido estudiados por varios grupos e institutos, como ya se mencionó anteriormente la presencia de bacteriemias, efectos a nivel neurológico, músculo esquelético. Además de efectos metabólicos con las hiperglicemias y el desarrollo de diabetes mellitus. (5, 6, 8, 9)

Mahachoeaklertwattana y colaboradores demostraron que el efecto metabólico como el desarrollo de hiperglicemias, se presentaba en un 40% posterior a la semana de administración de los esteroides.

En nuestro estudio se reportaron dentro del grupo de Dexametasona, 36 casos a (12%) presentaron hiperglicemia, los cuales se presenta en los primeros 10 días de iniciado el tratamiento, éstas se corroboraron por determinación capilar y posteriormente a nivel sérico, sin embargo solo en 69.4% de ellas se requirió el uso de insulina y de estas en 22 casos el periodo de uso fue menos de 3 meses, es importante comentar que la mayoría de

ellos la requirió solamente en el primer internamiento, es decir al momento del diagnóstico y estabilización con soluciones de hiper hidratación e inicio de ventana esteroidea ya que en internamientos subsecuentes no se reporta uso de la misma, solamente manejo con dieta, en 3 pacientes se empleo la insulina por periodos mayores a 6 meses y de estos solo dos pacientes la continuaron utilizando.

De los casos en los que se requirió insulina solo en 18 (64%) de ellos se realizó el diagnóstico de diabetes Mellitus secundaria al uso de esteroides todos los pacientes contaban con valoración y seguimiento por parte de endocrinología.

En el grupo de prednisona 12 pacientes (25%) presentaron hiperglicemias y de éstos 6 (21.5%) la utilizaron por periodos menores a 3 meses, con las mismas características del grupo anterior, es decir, solo el primer internamiento, dos (21.5%) personas por mas de 6 meses y que continúan con esquema de insulina y el diagnóstico de diabetes en 6 personas (25%). No Se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos, con  $n= 0.752$  para el diagnóstico de diabetes mellitus y para hiperglicemia de  $n= 0.644$ .

Esto nos comprueba que la hiperglicemia secundaria al uso de esteroides es transitoria mientras se hace uso de ellos, ya que una tercera parte del total de casos se disminuyó la dosis a la mitad y con esto cedieron los eventos de hiperglicemias, además de que se requiere un a disminución gradual de los mismos la cual se indica en todos los pacientes que se encuentran en tratamiento. Y que el control posterior puede llevarse a cabo con dieta. También se marca en la literatura que el paciente pediátrico es menos lábil a este tipo de efectos y que los eventos de hiperglicemia remiten en la mayoría de las ocasiones. En este caso los pacientes que utilizaron insulina por más tiempo eran pacientes con edad mayor a 10 años. Sin embargo, estadísticamente no se encontró diferencia entre ambos grupos, ya que la presentación de casos guarda relación con la proporción en la frecuencia con la que se uso dexametasona y prednisona respectivamente.

Hay otros efectos que han sido menos estudiados por la poca frecuencia con la que se han presentado, ya que se han reportado en la literatura en grandes series, solo de dos a tres casos (30, 31) pero que tiene gran importancia debido a que se ha estudiado la fisiopatología de estos, en relación a alteraciones vasculares y efectos trombóticos que pueden producir manifestaciones en el sistema nervioso central como hemorragia intraparenquimatosa, presentándose ésta en asociación a la administración conjunta con asparginasa, las cuales se manifiestan en inicio por la presencia de cefalea, crisis convulsivas y parestesias, además de oclusiones vasculares en extremidades o bien coagulación intravascular diseminada. (6, 7, 8, 13, 30, 31, 32)

En nuestra serie de casos revisados, encontramos dentro de las manifestaciones neurológicas, que dentro del grupo de casos con dexametasona 6 pacientes presentaron de manera súbita hemorragia intraparenquimatosa la cual se realizó estudio por imagen ante la sospecha clínica por la presencia de Trombocitopenia, en estos casos el expediente no menciona otro tipo de manifestaciones neurológicas.

Un caso tuvo como única manifestación la presencia de crisis convulsivas, se realizó estudio por imagen sin corroborar la presencia de hemorragia, por lo que la manifestación de crisis convulsivas puede ser por sí misma un efecto secundario al uso de esteroides.

3 casos presentaron de manera asilada cefalea, la cual por ser intensa e incapacitante fue valorada en el servicio de urgencias, tampoco se corroboró la presencia de hemorragias, atribuyéndose esta a toxicidad por uso concomitante con asparginasa.

En un caso la manifestación clínica fue la presencia de crisis convulsivas de primera vez en ausencia de hipertensión o alguna otra manifestación, por lo que se realiza estudios de imagen corroborando la presencia de hemorragia intraparenquimatosa.

En 4 casos la primera manifestación fue cefalea pulsátil intensa, posteriormente presentando crisis convulsivas tónico clónicas y corroborando la presencia de hemorragia en sistema nervioso central por tomografía.

ESTA TESIS NO SALIÓ  
DE LA BIBLIOTECA

En un solo caso se presentó parestesias en miembros inferiores y nistagmus, realizando por imagen el diagnóstico de hemorragia intracraneana, siendo en total de 15 casos que presentaron alguna manifestación a nivel de sistema nervioso central, y de estos 11 casos en donde se corrobora sangrado a este nivel.

Nowak y colaboradores compararon a 29 pacientes (10.4%) en el grupo de prednisona que habían tenido accidentes vasculares cerebrales, solamente una paciente de 9 años de 56 niños que recibieron dexametasona (1.8%) que recibieron dexametasona, había tenido tromboembolismo en el día 33 del inicio de la quimioterapia, en este estudio, 24 de 29 casos de trombosis del grupo de prednisona se asociaron con al menos un riesgo de factor protrombótico (colocación de catéteres) sin embargo en nuestro medio casi a ningún paciente se le coloca un catéter al inicio de la quimioterapia a menos que llegue en lisis tumoral o con hiper leucocitosis y que sea manejado en una unidad de cuidados intensivos. Por lo que en nuestro estudio encontramos:

Dentro del grupo de prednisona, 2 casos reportan la presencia de hemorragia como hallazgo en tomografía, un caso con presencia de crisis convulsivas sin corroborar hemorragia por imagen y un caso de crisis convulsivas más hallazgo radiológico de hemorragia.

A pesar de que son menos casos dentro de este grupo, no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos, por la proporción del uso de la prednisona comparada con la dexametasona.

Son pocos los casos que presentaron estos efectos sin embargo esta bien documentado en la literatura (2 casos) que pueden presentarse y en nuestra serie tuvimos un total de 14 casos. Es decir mayor número de casos. No encontramos una diferencia significativa entre ambos grupos con una  $n= 0.660$  en afecciones a sistema nervioso central.

En cuanto a otras manifestaciones vasculares se presentaron datos de oclusión vascular en el grupo de dexametasona en 4 casos, tomando en cuenta en este caso solo manifestaciones clínicas ya que de rutina no se toman perfiles de coagulación o ultrasonografía doppler, estas eran caracterizadas principalmente por parestesias, cambios de coloración en la piel y

presencia de trombos, en estos casos no se tomaron en cuenta la presencia de trombos sépticos que desarrollaron dos pacientes que debutaron en la enfermedad con choque séptico y que ameritaron manejo en terapia intensiva.

En el grupo de la prednisona se reportaron 3 casos con estas manifestaciones, sin embargo al comparar estadísticamente ambos grupos no se detectaron diferencias significativas.

Pui y colaboradores demostraron de 1985 a 1987 que había una alteración del de una molécula del factor de Von Willebrand que se encontró en pacientes tratados con prednisona, en nuestro trabajo no se realizaron determinaciones de factores, solamente con el cuadro clínico de coagulación vascular diseminada, y se documentaron dos casos en pacientes en los que se administró dexametasona, ambos pacientes ingresaron con datos de lisis tumoral e hiper leucocitosis, se inicia manejo con esteroides un caso presenta datos de coagulación intravascular diseminada con elevación de dímero D, tiempos sin coagular y fibrinógeno elevado, esto 30 días posteriores a inicio de quimioterapia cuando terminaba inducción la remisión, no había datos de sepsis.

Un segundo caso se presenta a los 3 días de inicio de tratamiento, corroborando por laboratorio datos de coagulación intravascular diseminada, sin embargo 13 días posteriores al diagnóstico se sospecha de una leucemia mielode, el paciente cursa con choque séptico y finalmente fallece. Esto nos hace tomar en cuenta la gravedad de los casos cuando se presenta esta complicación, ya que los pacientes requieren de manejo en área de cuidados intensivos.

En esta revisión hemos corroborando la poca frecuencia de presentación de estos casos y comparando los grupos de dexametasona con prednisona y que estadísticamente no encontramos diferencias significativas, pero que por el cuadro clínico y las secuelas son importantes de tomar en cuenta tanto al inicio del manejo, durante la inducción y posterior a ésta. Además de las secuelas que pueden presentarse.

### **Conclusiones:**

- Dentro de las enfermedades malignas, las leucemias, tanto a nivel mundial como por estadísticas nacionales, ha ido cobrando cada vez más importancia por el incremento que se ha observado en los últimos años. Afectando en gran medida a la población pediátrica.
- Debido a este incremento es cada vez más importante elegir las mejores opciones de tratamiento, que puedan cumplir con los objetivos en el uso de la quimioterapia para lograr la remisión de la enfermedad.
- Dentro de esta elección es importante conocer los efectos secundarios que pueden provocar los medicamentos que se utilizan en las diferentes etapas de la quimioterapia, en este caso los esteroides que juegan un papel básico en la etapa de inducción a la remisión para poder elegir además las mejores opciones de manejo y tratamiento para reducir al máximo las secuelas de éstos.
- Dentro de los efectos adversos más comunes tenemos el desarrollo de hiperglicemias debido al tiempo y a las altas dosis de esteroide que se emplean, sin embargo a pesar de ser frecuente éstas, el manejo con insulina se reduce considerablemente, ya que la mayoría de las hiperglicemias se consideran transitorias y solo requirieron en su mayoría manejo con dieta, y en los pacientes en los que se administró insulina se empleó solamente un esquema rápido que se utilizó básicamente en el primer internamiento, en donde el paciente debuta y es estabilizado, ya que los registros de internamientos subsecuentes para aplicación de quimioterapia no reportan más el uso de insulina.
- Un menor número de pacientes realizó el diagnóstico de diabetes mellitus y se trataron en su mayoría con dieta, corroborando en ingresos subsecuentes cifras normales de glucosa.

- En los pacientes en los que se requirió finalmente el uso prolongado de insulina fueron en su mayoría pacientes mayores de 10 años, por lo que concluimos que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus probablemente tenga como factor adyuvante a la edad.
- La mayoría de los pacientes inició el manejo con esteroides de manera ambulatoria, y en estos casos no contamos con monitorización de las cifras de glucosa, por lo que sería de gran utilidad el realizar determinaciones de glucosa capilar a todos los pacientes que se encuentran en inducción a la remisión, ya que probablemente encontremos un número mayor de pacientes que desarrollan hiperglicemias.
- En cuanto a las manifestaciones en el sistema nervioso central concluimos que éstas a pesar de que no se presentan de manera habitual, no es raro que se presenten y esta comprobada su fisiopatología, por lo que es importante realizar los estudios de imagen necesarios para su diagnóstico oportuno, además de tomar en cuenta la asociación que se ha encontrado en el desarrollo de hemorragia intraparenquimatosa con la administración de asparaginasa. Y de tomar perfil de coagulación en todos los pacientes que presenten datos de sangrado a este nivel.
- En cuanto a los efectos secundarios de oclusión vascular se sugiere además la realización de ultrasonografía doppler ante las manifestaciones clínicas de cambios de coloración, sensibilidad, dolor y parestesias para descartarlas.
- Estadísticamente no encontramos diferencia en el cuanto al desarrollo de hiperglicemias, diabetes mellitus secundaria, manifestaciones en el sistema nervioso central, oclusión vascular ni coagulación intravascular diseminada entre los dos grupos de esteroides que comparamos, sin embargo sería de gran utilidad hacer un seguimiento de todos los casos nuevos ya que tomando en cuenta el uso decreciente de la prednisona y el creciente de la dexametasona, es más probable encontrar mayor número de efectos secundarios con la dexametasona.
- Numéricamente se reportaron mayor número de efectos adverso con el uso de la dexametasona que con la prednisona, concordando con lo registrado en la literatura.

## **Bibliografía**

## Bibliografía:

- 1.- J. Bain Barbara. Cytology, Cytochemistry and the FAB Classification. In: Blackwell Science, editors. Leukaemia Diagnosis. 2nd. ed. London (England) 1999. p1-11.
- 2.- Berhrman, Kliegman, Jenson, Nelson. Leucemias. En: Mc. Graw Hill editores. Tratado de Pediatría Vol. II. 16ª ed. México 2001 p1686-1691.
- 3.- Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Shobess R, Schuman C, and Junker R. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. Blood 2003;101:7:2529-33.
- 4.- Brinch L, Evensen SA, Stavem P. Leukemia in the central nervous system J. Intern Med 1988;224:173-8.
- 5.- Athale UH, Chan AK, Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part II. Pathogenesis of Thrombosis in Children with acute lymphoblastic leukemia: effects of the disease and therapy. Ped Hem Oncol 2003;111(4-5):199-212.
- 6.- Hoelzer D, Gökbüget N, New approaches in Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Where Do We Go? Sem oncol 2000;27:5:540-59.
- 7.- Benson K, fields K, Hiemenz J. The Platelet –refractory bone marrow transplant patient: Prophylaxis and treatment of bleeding. Semin Oncol 1993;20:102-9.
- 8.- Mantadakis E, Vassiliki D, Eftichia Stiakaki, Kalmanti M. Infectious Toxicity of dexamethasone during all remission-induction Chemotherapy. Report of two cases and Literature review. 2004;21:1:27-35.
- 9.- Kaspers GJ, Veerman AJ, Popp-Snijders C. et al: Comparison of the antileukemic activity in vitro of dexametasona and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia. Med Ped Oncol 1996; 27:114-21.
- 10.- Pui CH Jackson CW. Chesney CM Adildgaard. Involvement of von Willebrand factor in thrombosis following asparaginase-prednisone-vincriste therapy for leukemia. Ann Hematol 1987;25:291-98.

- 11.- Goodman A, Hardman JG editors. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics 10<sup>th</sup> ed. New York (NY) McGraw Hill Education; 2001.
- 12.- Pui CH, Jackson CW, Chesney CM, Abilgaard CF, Involvement of von Willebrand factor in thrombosis following asparaginase-prednisone-vincristine therapy for leukemia. *Am J Hematol* 1987;25:291-98.
- 13.- Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Can* 2000;88:1964-69.
- 14.- Mauz-Koörholz C, Jucker R, Göbel U, Nowak Göttl U. Prothrombotic risk factor in children with acute lymphoblastic leukemia treated with delayed E. Coli asparaginase. *Thromb Haemost* 2000;83:840-43.
- 15.- Schwartz CL, Thompson EB, Gelber RD, Young ML, Chilton D, Cohen HJ, Sallan SE, Improved Response With Higher Corticosteroid Dose In Children With Acute Lymphoblastic Leukemia *J Clin Oncol* 2001;19:4:1040-46.
- 16.- Pullen J, Shuster JJ, Link M. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Ped Oncol Group (POG) study. *Leukemia* 1999;13:1696-1707.
- 17.- Bostrom BC, Sensel RM, Harland NS, Gaynon PS, Johnson K, Erdman GR, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003;101:10:3809-17.
- 18.- Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA. Substituting dexamethasone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2000;88:1964-69.
- 19.- Gaynon PS, Lustig RH. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood: molecular, cellular, and clinical considerations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;17:1-12.
- 20.- Dropcho EJ, Soong SJ. Steroid induced weakness in patients with primary brain tumors. *Neurol* 1991;41:1235-39.

- 21.- Ribera-Luna R. Agentes antineoplásicos, Hormonas. En: Intersistemas editores. Oncología pediátrica. 2ª ed. México 2002. p52-54.
- 22.- Strauss AJ, Su JT, Kimball Dalton VM, Gelber RD, Sallan ST, Silverman LB. Bony Morbidity in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:12.3066-72.
- 23.- Balis FM, Lester CM, Chrous GP, Heideman RL, Poplak DG, Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia, *J Clin Oncol*. 1987;5:202-7.
- 24.- Richer O, Ern B. Pharmacokinetics of dexamethasone in children. *Ped Farmacol* 1983;3:329-37.
- 25.- Homans AC, Rybak ME, Baglini RL, Froman EN. Effect of L-asparaginase administration on coagulation and platelet function in children with leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:811-17.
- 26.- Kucuk O, Kwann, Vazquez RM. Thromboembolic complications associated with L-asparaginase therapy *Cancer*. 1985;55:702-06.
- 27.- Tyrrell JB. Glucocorticoid Therapy. *Endocrinology and Metabolism, Endocr. Rev.* 1995, 11: 578-610.
- 28.- Mahachokelertwattana, Soamarat V, Suradej H, Chusak O. Suppression of adrenal function in children with acute lymphoblastic leukemia following induction therapy with corticosteroid and other cytotoxic agents. *J Ped* 2004;144:61-7.
- 29.- Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999;35:1941-1953 (abstract)
- 30.- Laughton SJ, Ashthon LJ, Kwan E, Norris MD, Haber M and Marshall GM. Early Responses to Chemotherapy of Normal and Malignant Haematologic Cells Are Prognostic in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2264-71.
- 31.- Ito C, Evans WE, McNinch L. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia *J Clin Oncol* 1996;14:2370-76.
- 32.- Blumenthal DT, Glenn MJ. Neurologic Manifestations of Hematologic Disorders. *Neurol Clin* 2002;1:1-13.

- 33.-Falanga A. Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J hematol* 2001;73:137-44.
- 34.- Nowak-Göttl U, Wermes C, Junker R. A prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT677 genotype, the prothrombin and further thrombotic risk factors *Blodd.* 1999;93:1595-99.
- 35.- Pui CH. Acute Lymphoblastic leukaemia in children. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:3-12.