



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TITULO DE LA TESIS:

**FRECUENCIA DE DIABETES INDUCIDA POR ESTEROIDES EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

PILAR PAOLA PALACIO POLO

TUTOR DE TESIS:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA



CIUDAD DE MÉXICO, Noviembre 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**FRECUENCIA DE DIABETES INDUCIDA POR ESTEROIDES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTOR METODOLÓGICO

**FRECUENCIA DE DIABETES INDUCIDA POR ESTEROIDES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

Tutores:

**Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela. Endocrinóloga Pediatra. Servicio de
Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría**

**Dra. Liliana Velasco Hidalgo. Oncóloga Pediatra. Servicio de Oncología. Instituto
Nacional de Pediatría**

Alumno:

Pilar Paola Palacio Polo

Para obtener la especialidad de Endocrinología Pediátrica

AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a mi familia, quienes me brindan un apoyo incondicional en todo el momento. A mi novio, que con su paciencia logra que mis días sean más sencillos y me anima a llevar a cabo todas mis metas. A mi tutora, quien me obliga día a día a superarme académicamente y es un ejemplo para mi carrera. A mis amigas, ellas saben quienes, las que me soportan y que siempre están dispuestas para brindarme un consejo. Gracias...

CONTENIDO

RESUMEN ESTRUCTURADO	5
MARCO TEORICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN	12
PREGUNTAS DE INVESTIGACION	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.....	16
POBLACIÓN.....	16
<i>POBLACIÓN OBJETIVO</i>	16
<i>POBLACIÓN ELEGIBLE</i>	16
<i>TAMAÑO DE LA MUESTRA</i>	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	17
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	17
MATERIAL Y METODOS.....	18
<i>DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO</i>	18
<i>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</i>	19
<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	21
<i>RECURSOS</i>	22
<i>FINANCIAMIENTO</i>	22
<i>CONFLICTO DE INTERESES</i>	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
CRONOGRAMA	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFIA	31

ANEXO I. HOJA DE CAPTURA DE DATOS.....	34
ANEXO II. PROTOCOLO NACIONAL PARA TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS DE RIESGO HABITUAL	37
ANEXO III. PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE ALTO RIESGO	38

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Las leucemias agudas son la causa más común de malignidad en la población pediátrica y el objetivo es inducir la remisión utilizando combinación de agentes quimioterapéuticos. Uno de ellos, los glucocorticoides, producen resistencia a la acción de la insulina y aumento de gluconeogénesis hepática, presentándose como complicación frecuente la hiperglucemia. La diabetes inducida por esteroides en la población pediátrica durante el periodo de inducción a la remisión ha tenido una variación importante en la literatura (9.7-15.6%). La población Mexicana cuenta con una predisposición aumentada para el desarrollo de diabetes mellitus.

Objetivo: Conocer la frecuencia de diabetes inducida por esteroides en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría, en un periodo comprendido entre 1 de enero del 2000 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Diseño: Estudio transversal, observacional, descriptivo y retrolectivo.

Resultados: Se estudiaron un total de 225 pacientes, de los cuales 41 (18.2%) presentaron diagnóstico de diabetes inducida por esteroides. Media de edad al diagnóstico de 10.5 años. 18 (43.9%) hombres y 23 (56.1%) mujeres con una relación de 0.78:1. Dentro de las características de las leucemias diagnosticadas con diabetes inducida por esteroides se reportó 37 (90%) LAL precursores de células B y 4 (10%) LAL células T con infiltración al SNC en 9.7% y testicular en 27.7% e hipodiploidía en 78% de los pacientes. Estos pacientes presentan historia familiar de diabetes en el 68.2%, Síndrome de Down en 2.4% sobrepeso y obesidad en 41.4%. La duración de la hiperglucemia fue transitoria en un 65.8% y permanente en 34.1%.

Conclusiones: La frecuencia reportada en este estudio es mayor que la reportada en todas las series de pacientes encontradas en la literatura, lo cual es esperado por la predisposición aumentada para DM de la población hispana. Esto constituye un hallazgo importante para el inicio de medidas dietético higiénicas en pacientes con LAL incluso desde el periodo de inducción a la remisión.

FRECUENCIA DE DIABETES INDUCIDA POR ESTEROIDES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MARCO TEORICO

Definición y Patogénesis

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por la proliferación y el crecimiento descontrolado de células linfoides inmaduras, dando origen a precursores inmaduros (blastos) que pierden su capacidad de diferenciación en respuesta a estímulos fisiológicos normales trayendo consigo como resultado final, volverse una célula predominante en la médula ósea.¹

El tratamiento de la LLA es a base de quimioterapia, se usan combinaciones de 4 a 6 fármacos dependiendo del riesgo, entre los que se encuentran la vincristina, la daunorrubicina, la L-asparaginasa y los glucocorticoides; cuya finalidad es inducir a la remisión lograndose en el 85% de casos.

Los glucocorticoides son un grupo de esteroides lipofílicos que tienen un efecto sobre el metabolismo de los carbohidratos.² Sus utilidades son diversas, sin embargo son utilizados para el tratamiento de neoplasias como leucemia linfoblástica aguda.³

La hiperglucemia resulta de una combinación de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambos.⁴ Los glucocorticoides estimulan la gluconeogenesis a partir de aminoácidos derivados del catabolismo de proteínas; disminuyendo la oxidación de la glucosa. Además, disminuyen el uso de glucosa y pueden causar resistencia a la insulina, obteniendo como resultado final hiperglucemia.^{5,6}

En cuanto al metabolismo de la glucosa representa un balance entre liberación y acción de la insulina (sensibilidad de los tejidos a la insulina). Las células beta del páncreas pueden compensar defectos en la acción de la insulina aumentando su secreción. DeFronzo y colaboradores, ilustraron una secuencia de eventos patogénicos que llevan al desarrollo

de diabetes. Primero, hay individuos predispuestos de manera hereditaria con un gen o conjunto de genes que confieren resistencia a la insulina y predisposición para falla de células beta. Segundo, la obesidad y el metabolismo de lípidos alterados acentúa estos defectos. Tercero, la diabetes se desarrolla solo en individuos en los que defectos en la secreción de insulina se encuentran presentes, independiente de su etiología.⁷

Conociendo lo anterior, los pacientes con uso crónico de esteroides podrán cursar con diabetes, clasificada etiológicamente dentro de la inducida por drogas o medicamentos. La mayoría de los pacientes tienen una forma transitoria, que parece resolver después de la suspensión o disminución de dosis del tratamiento.

Epidemiología

Las leucemias agudas son la causa más común de malignidad en la población pediátrica a nivel mundial, en donde constituyen entre 30-34% de todos los casos nuevos diagnosticados; de los cuales 80% corresponde a la leucemia linfoblástica aguda y el 20% restante a la leucemia mieloide aguda.⁸ Aproximadamente 4900 niños son diagnosticados con Leucemia Linfoblástica aguda cada año en Estados Unidos, con una incidencia de 3 a 4 casos por 100.000.⁹ En México, se dispone de datos aislados que provienen particularmente de las instituciones de la ciudad de México y hay muy poca información sobre la frecuencia de las neoplasias en los estados. Se calcula una incidencia de 1200 a 1400 casos nuevos por año.¹⁰

Los estudios han demostrado que el tratamiento con glucocorticoides causa hiperglucemia en cerca del 1% de los pacientes,^{11,12} en combinación con otros agentes de quimioterapia como la L-asparaginasa aumenta la intolerancia a la glucosa hasta 9.7%.³ En un estudio de Lowas y colaboradores, fue identificado hiperglucemia transitoria en el 20.4% de la población estudiada.¹³ La prevalencia de diabetes asociada a medicamentos durante la inducción a la remisión en una cohorte de 363 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en Toronto, Canadá es de 15.6%, la cual es ligeramente mayor que la reportada en estudios previos.¹⁴ 11% reportado por Baillargeon y colaboradores, en una población de 155 pacientes estudiados¹⁵ y 9.7% reportado por Pui y

colaboradores en su estudio de 1981.¹⁶ La prevalencia es mayor en población hispana, asociada a un mayor riesgo en esta población de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.¹⁷ Además, se presenta con mayor frecuencia en mayores de 10 años, así mismo como pacientes con trisomía 21.¹⁴⁻¹⁶

Factores de Riesgo

La mayoría de los estudios de hiperglucemia durante inducción a la remisión tienen resultados diversos, lo que hace difícil identificar los factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes inducida por medicamentos.

En leucemia linfoblástica aguda, los potenciales factores desencadenantes de hiperglucemia incluyen infiltración directa al páncreas por células linfoblásticas, disfunción de las células beta inducida por agentes quimioterapéuticos como la L-asparaginasa, resistencia a la insulina incrementada y gluconeogénesis hepática secundaria a glucocorticoides.¹⁸ Cuadro 1

Cuadro 1. Factores de riesgo relacionados con Diabetes inducida por medicamentos		
Factores de Riesgo	% de riesgo	Estudios
Edad >10 años	13 a 18 años (45.2%)	Baillargeon J; Lowas SR;
	2 a 12 años (2.4%)	Roberson JR; Sonabend RY; Koltin D
Obesidad	32%	Sonabend RY; Pui CH
Historia Familiar de diabetes	15.3%	Baillargeon J
Trisomía 21	38.5%	Koltin D; Pui CH
Infiltración a Sistema Nervioso Central	38.9%	Koltin D

Dentro de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de diabetes inducida por esteroides se encuentra la edad mayor a 10 años. Baillargeon et al reportaron mayor incidencia en pacientes entre 13 y 18 años (45.2%) al momento del diagnóstico comparado con pacientes entre 2 y 12 años de edad (2.4%).¹⁵ Esto se encuentra relacionado, en parte, al medio hormonal de la pubertad caracterizado por niveles de hormona de crecimiento y resistencia a la insulina incrementados.^{13-15, 19, 20}

Como fue reportado por Pui y colaboradores, el riesgo de hiperglucemia es particularmente alto en pacientes obesos al inicio del tratamiento. Dada la alta frecuencia de obesidad en la población pediátrica y adolescente hispana; los pacientes hispanos diagnosticados y tratados por cáncer pueden tener un riesgo particularmente alto de hiperglucemia asociada a medicamentos.^{16, 20} Los pacientes con historia familiar de diabetes tienen una mayor incidencia (15.3%) comparado con aquellos que no tienen historia familiar de diabetes.¹⁵

El involucro del sistema nervioso central al momento del diagnóstico se encuentra asociado al desarrollo de diabetes inducida por esteroides.¹⁴ Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado identificar la causa para justificar este riesgo incrementado.

En cuanto al tipo de glucocorticoide utilizado durante el periodo de inducción a la remisión (prednisona vs dexametasona), no se ha encontrado diferencia significativa en hiperglucemia entre estos medicamentos.¹³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperglucemia se presenta como una complicación común en las enfermedades crónicas. Las leucemias agudas son la causa más común de malignidad en la población pediátrica, en donde constituyen entre 30-34% de todos los casos nuevos diagnosticados, de los cuales 80% corresponde a la leucemia linfoblástica aguda. El objetivo del tratamiento inicial es inducir la remisión de la enfermedad, para lo cual se utiliza combinación de 4 a 6 o agente de quimioterapia entre los que se encuentran los glucocorticoides, L-asparaginasa, daunorrubicina y vincristina. Los glucocorticoides, producen resistencia a la acción de la insulina y aumento en la gluconeogénesis hepática, con la consiguiente hiperglucemia, lo que parece resolver una vez es disminuido o discontinuado el tratamiento.

Sin embargo, la hiperglucemia persistente o sintomática conlleva a la sospecha y obliga el inicio de abordaje de diabetes secundaria. La epidemiología de la diabetes inducida por esteroides en la población pediátrica durante el periodo de inducción a la remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, ha sido reportada en diferentes series con una variación importante (9.7 a 15.6%), relacionado con las diferentes características de las poblaciones estudiadas.

Nuestra población es hispana con un perfil metabólico diferente y una predisposición aumentada para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, lo cual puede estar enmascarado por la adición de esteroides durante el tratamiento de su patología de base. No existe en México, hasta el momento, reportes de la prevalencia de diabetes inducida por glucocorticoides durante la fase de inducción a la remisión en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, ni están bien descritas las características clínicas de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

El uso de glucocorticoides para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda durante la fase de inducción a la remisión, causa alteración en el metabolismo de los carbohidratos y un aumento en la resistencia a la insulina produciendo hiperglucemia secundaria. La cual al presentarse de manera persistente o sintomática y acompañado de cifras de glucosa sérica o HbA1C alteradas se realiza el diagnóstico de diabetes secundaria.

La diabetes inducida por esteroides en pacientes con leucemia linfoblástica aguda aumenta de manera significativa la mortalidad y dificulta el manejo de la misma. Así mismo predispone a complicaciones renales y oftalmológicas que deterioran la calidad de vida del paciente, incrementa costos de la enfermedad y prolonga las hospitalizaciones de estos pacientes.

Teniendo en cuenta el origen hispano de nuestra población es importante determinar la frecuencia de presentación de diabetes inducida por esteroides durante la fase de inducción a la remisión de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, así como las características clínicas de estos pacientes, ya que permitirá establecer un mayor seguimiento durante el periodo de inducción a la remisión y establecer medidas dietético-higiénicas iniciales de manera oportuna.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1.- ¿Cuál es la frecuencia de diabetes inducida por esteroides en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015?

2.- ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes pediátricos con diabetes inducida por esteroides durante el periodo de inducción a la remisión por leucemia linfoblástica aguda atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015?

3.- ¿Cuál es el tipo y dosis de glucocorticoide utilizada en los pacientes con diabetes inducida por esteroides durante el periodo de inducción a la remisión por leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015?

HIPÓTESIS

1.- La frecuencia de diabetes inducida por esteroides en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015 será de 20%

2.- Las características clínicas de los pacientes pediátricos con diabetes inducida por esteroides durante el periodo de inducción a la remisión por leucemia linfoblástica aguda atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015 serán: leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo en 80%, edad >10 años 40%, obesidad previo al diagnóstico 30%, Infiltración al SNC 38%, historia familiar de diabetes 15%

3.- El tipo y dosis de glucocorticoide utilizada en los pacientes con diabetes inducida por esteroides durante el periodo de inducción a la remisión por leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015 será: Prednisona 40 mgm²d en 80% de los pacientes y Dexametasona 6 mgm²d en 20% de los pacientes.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la frecuencia de diabetes inducida por esteroides en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015.

ESPECÍFICOS

Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con diabetes inducida por esteroides durante el periodo de inducción a la remisión por leucemia linfoblástica aguda atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015.

Detallar el tipo y dosis de glucocorticoide utilizada en los pacientes con diabetes inducida por esteroides durante el periodo de inducción a la remisión por leucemia linfoblástica aguda en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Transversal, observacional, descriptivo y retrolectivo.

POBLACIÓN

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos mexicanos, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con glucocorticoides durante la fase de inducción a la remisión en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El estudio es retrospectivo por lo que la muestra fue a conveniencia y se trabajó con las historias clínicas de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el período estipulado del 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, corroborado por un médico oncólogo mediante tinción con azul de metileno y lectura con microscopio del aspirado de médula ósea, en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015.
- Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento con glucocorticoides durante la fase de inducción a la remisión
- Expedientes de pacientes que hayan recibido al menos el tratamiento de inducción completo y se haya evaluado su respuesta en el Instituto Nacional de Pediatría

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con Leucemia Linfoblástica Mieloide
- Pacientes con Leucemias crónicas.
- Pacientes con Pancreatitis secundaria a uso de L-Asparaginasa.
- Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.

MATERIAL Y METODOS

Metodología

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

- Se solicitó la base de datos de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de 1 de Enero del 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2015.
- Se realizó un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Se realizó la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizó recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico por aspirado de médula ósea -morfología, citogenética, e inmunofenotipo- infiltración a sistema nervioso central corroborado por líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos, esquema de quimioterapia empleado, dosis de glucocorticoides, medidas antropométricas –peso, talla, IMC-, historia familiar de diabetes, patologías o síndromes asociados, glucosa y tiempo de hiperglucemia).
- Se creó una base de datos con base en la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada para su análisis con el programa estadístico STATA versión 11.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD AL DIAGNÓSTICO	Tiempo entre el nacimiento y el inicio de la enfermedad	Cuantitativa Discreta	Calendario	Meses
SEXO	Género biológico del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica		Masculino Femenino
INDICE DE MASA CORPORAL	Relación entre el peso en kg y talla en cm al cuadrado	Cuantitativa Continua	Dividiendo kg de peso entre cm de estatura al cuadrado	kg/cm ²
PORCENTILA IMC	IMC graficado en curvas de la OMS y definida según percentilas poblacionales	Cuantitativa Discreta	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de Obesidad	<p85 Normal p85-95 Sobrepeso >p95 Obesidad
HISTORIA FAMILIAR DE DM2	Presencia de diabetes mellitus tipo 2 en los familiares del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Interrogado en historia clínica	Presente Ausente
ENFERMEDAD ASOCIADA	Patología o síndrome diferente a leucemia linfoblástica aguda	Cualitativa Nominal Dicotómica	Antecedentes patológicos en Historia Clínica	Presente Ausente
INFILTRACION A SNC	Presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo, y/o afección de pares craneales ó síndrome hipotalámico	Cualitativa Nominal Dicotómica	SNC 1: sin linfoblastos, no afección de pares craneales ni síndrome hipotalámico SNC 2: menos de 5 linfoblastos en LCR	Presente Ausente

					SNC 3: más de 5 linfoblastos en LCR y/o afección de pares craneales ó síndrome hipotalámico	
TIPO	DE	Esteroide lipofílico	Cualitativa			Predinsona
GLUCOCORTICOIDE		usado para tratar la leucemia	Nominal Politómica			Dexametasona
DOSIS	DE	Dosis del esteroide lipofílico usado para el tratamiento la leucemia	Cuantitativa Continua	Protocolo Nacional para Leucemia Aguda Linfoblástica de células B y T		Dexametasona 6 mg/m ² 28 días Prednisona 40mg/m ² por 28 días
GLUCEMIA PREPRANDIAL		Nivel de glucosa medido en sangre en ayuno de por lo menos 8 horas	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en equipo automatizado, Unicel DXC modelo 800, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.		<100 mg/dL Normal 100 -125 mg/dL. Hiperglucemia en ayuno >125 mg/dL Diabetes Mellitus
HBA1C		Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos.	Cuantitativa Continua	Realizada en equipo automatizado, marca Unicel DxC 800, modelo Synchon Clinical System, con		<6.5% Normal 6.5% o > Alterada

				toma de muestra de 10 uL.	
PEPTIDO C	Cadena de aminoácidos que forma parte de la proinsulina que al ser procesada forma insulina	de que	Cuantitativa Continua	Realizada en equipo automatizado, modelo 1000, marca Inmulite, con toma de muestra de 25 uL	ng/mL.
INSULINA	Hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y secretada por las células beta de los islotes de Lanígeras del páncreas.		Cuantitativa Continua	Realizada en equipo automatizado, modelo 2000, marca Inmulite, con toma de muestra de 100 uL.	mUI/mL.
DURACION DE HIPER-GLUCEMIA	Tiempo transcurrido entre detección de hiperglucemia y resolución de la misma posterior a retiro de glucocorticoide	de y de de	Cualitativa Nominal Dicotómica	Calendario	Transitorio Persistente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo, reportando frecuencias o proporciones de las variables cualitativas de estudio y de las cuantitativas se reportarán medidas de tendencia central y dispersión.

RECURSOS

Materiales

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Reporte de Aspirado de Médula Ósea
- Dosis y tiempo empleado de esteroides reportado en el expediente clínico
- Reporte de Glucosa: HbA1C, glucosa en ayuno.

Humanos

- Residente de Endocrinología Pediátrica: Responsable de realizar el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico. Recolectar la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo, marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, redacción y apoyo en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio sigue los principios en acuerdo a las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC), de la Declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975), enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se lleva a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Diseño metodológico del estudio	<i>Marzo – Noviembre 2015</i>
Revisión por comité Académico	<i>Enero 2016</i>
Recolección de datos	<i>Enero - Febrero 2016</i>
Análisis de resultados	<i>Marzo – Mayo 2016</i>
Publicación de resultados	<i>Mayo 2016</i>

RESULTADOS

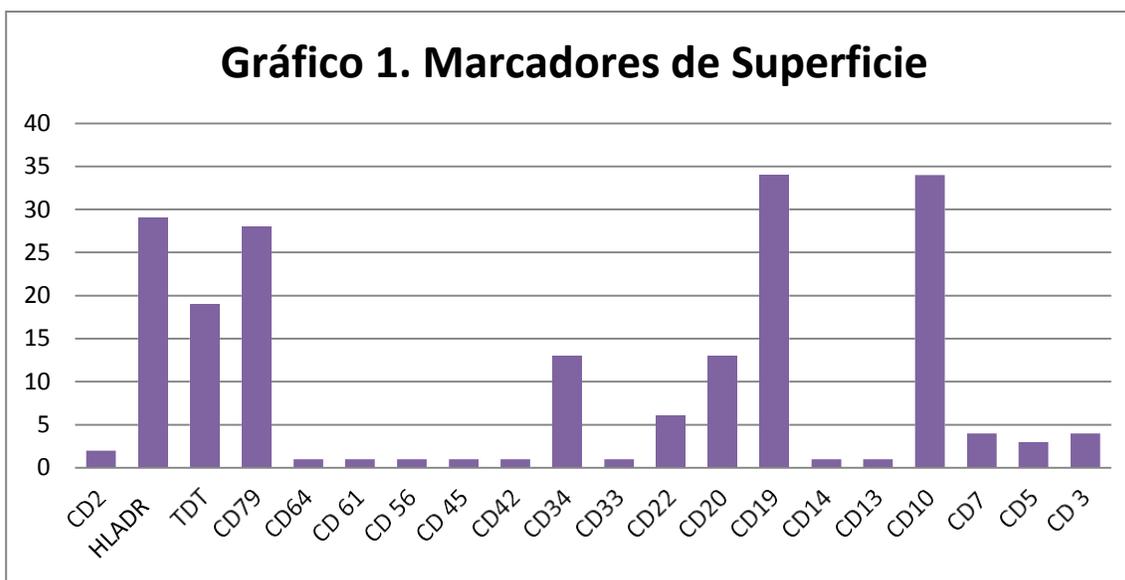
Fueron incluidos 225 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo estipulado para el estudio, de los cuales 41 pacientes (18.2%) tuvieron diagnóstico de diabetes inducida por esteroides. El porcentaje de pacientes de género masculino fue 43.9% (n=18) vs 56.1% (n=23) de género femenino, con una relación de 0.78:1. La media de edad al momento del diagnóstico es de 10.5 años (edad mínima de 1.6 años y máxima de 16.2 años).

Dentro de las características de las leucemias linfoblásticas agudas que presentaron diabetes inducida por esteroides se reportó 37 de ellas (90.2%) clasificadas como precursoras de células B y 4 (9.7%) de células T. La infiltración a sistema nervioso central al momento del diagnóstico se presentó en el 9.7% de los pacientes (n=4), mientras que la infiltración testicular fue del 12.1%, presente en 5 pacientes. La presencia de hipodiploidía en el inmunofenotipo del aspirado de médula ósea se reportó en 32 de los 41 pacientes (78%). En el Cuadro 2 se reportan las características bioquímicas de los pacientes, presentes al momento del diagnóstico.

Cuadro 2. Características bioquímicas al diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

VARIABLE	MEDIANA	INTERVALO INTERCUARTILAR
Blastos	90	14
Leucocitos	23.700	152.100
Hemoglobina	8.4	4.9
Plaquetas	43.000	67.500
Deshidrogenasa Láctica	443	783

Por medio de RTPCR se reportó la presencia de diferentes translocaciones en los pacientes estudiados, así: t(1:19) en 2 pacientes (4.8%), t(12:21) en 2 pacientes (4.8%) y t(10:11) en 1 paciente (2.4%). Así mismo, se realizó el estudio de los marcadores de superficie que confieren la clasificación para las leucemias linfoblásticas agudas; los resultados se presentan en el Gráfico 1.



Al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se realiza búsqueda de enfermedad extra medular, al revisar los expedientes se evidenció masa mediastinal en 2 pacientes (4.8%), esplenomegalia en 19 pacientes (46.3%), hepatomegalia en 22 pacientes (53.6%) y adenomegalias en 29 pacientes (70.7%).

En cuanto a las características clínicas de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que cursaron con diabetes inducida por esteroides durante el periodo de inducción a la remisión se reportó historia familiar de diabetes en el 68.2% de los pacientes y uno de ellos tenía Síndrome de Down. Así mismo, se graficó su índice de masa corporal y fue clasificado según la Organización Mundial de la Salud para evaluación del estado nutricional; los resultados se muestran en el Gráfico 2.



Al momento del diagnóstico de la diabetes inducida por esteroides fueron realizados estudios de laboratorio para la evaluación de la función pancreática así mismo como para el diagnóstico de la misma los cuales se reportan en el Cuadro 3. La duración de la hiperglucemia se clasificó como transitoria la cual se reportó en el 65.8% de los pacientes y permanente en el 34.1%.

Cuadro 3. Marcadores bioquímicos al momento del diagnóstico de Diabetes Esteroidea.

VARIABLE	MEDIANA	INTERVAO INTERCUARTILAR
Glucosa	212.4	116
HbA1c	5.86	1.6
Péptido C	8.3	5.9
Insulina	37.38	49

En cuanto al tratamiento utilizado fue empleado el Protocolo Nacional para Leucemias de Riesgo Habitual en 2 pacientes (4.8%), Protocolo Nacional para Leucemias de Alto Riesgo en 34 pacientes (82.9%) y Protocolo BFM 90 en 5 pacientes (12.1%). Dentro de estos protocolos se utilizó prednisona 40 mgm2día en 32 pacientes (78%) y dexametasona 6 mgm2día en 16 pacientes (36%) para el periodo de inducción a la remisión. Se realizó un estudio de Regresión Logística comparando el uso de estos dos glucocorticoides y las variables de glucosa y HbA1C para el diagnóstico de diabetes inducida por esteroides en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante el periodo de inducción a la remisión, los resultados se registran en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Regresión Logística del uso de Prednisona y Dexametasona y alteración de laboratorios

Estudio	Prednisona			Dexametasona		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	P
Glucosa	1	-		1	-	
HBA1C	0.73	0.12-4.1	0.72	2.41	0.58-10	0.23

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue reportar la frecuencia de diabetes inducida por esteroides en pacientes con leucemia linfoblástica aguda durante el periodo de inducción a la remisión en el Instituto Nacional de Pediatría. Como se planteó en la primera hipótesis propuesta, la frecuencia reportada en este estudio fue superior (18,2%) a las mencionadas en otras series ^{15,16}, incluyendo la serie más grande reportada en Toronto Canadá, con una prevalencia de 15.6% ¹⁴. Es importante tener en cuenta que la población estudiada es mexicana, con una mayor predisposición genética para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2; ¹⁷ por lo tanto la resistencia a la acción de insulina en estos pacientes puede ser precipitada por el uso de glucocorticoides durante las fases del tratamiento.

En cuanto a la segunda hipótesis planteada, correspondiente a las características clínicas de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que desarrollaron diabetes secundaria al uso de esteroides durante el periodo de inducción a la remisión, se reportó más del 50% de los pacientes con edad >10 años así como una media presentación de 10.5 años al momento del diagnóstico, lo cual es un factor de riesgo bien estudiado y reportado en diferentes estudios. ^{13-15, 18, 19} Así mismo, la frecuencia de presentación previa de obesidad fue de 34% lo cual es consistente con la hipótesis planteada y con los estudios que lo reportan como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. ^{16, 20} Los antecedentes familiares positivos para diabetes fueron mucho más altos a los esperados (68.2%), lo cual debe ser estudiado con mayor detenimiento para valorar posible relación de causalidad.

La mayoría de los pacientes con leucemia que cursaron con diabetes inducida por esteroides fueron clasificados de células B, lo cual es consistente con la frecuencia de presentación de este tipo de leucemias de manera general. Sin embargo, el riesgo de las leucemias linfoblásticas agudas está determinado por edad del paciente, hipodiploidia,

carga tumoral, infiltración a sistema nervioso central y testículo y algunas translocaciones presentes en el estudio de RTPCR. El 95% de los pacientes evaluados en este estudio que cursaron con diabetes inducida por esteroides fueron clasificados como leucemias de alto riesgo de recaída, lo cual es superior a lo planteado en la hipótesis inicial.

Una de las limitaciones que se presentaron al momento de realizar el estudio fue que algunos pacientes presentaron más de una recaída a la enfermedad, pudiendo manifestar la diabetes inducida por esteroides en diferentes momentos del tratamiento, así como presentando modificaciones de las características de la leucemia al momento del diagnóstico de la diabetes.

Se escapa de los objetivos de este estudio conocer los factores de riesgo presentes en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda para la presentación de diabetes inducida por esteroides. Sin embargo, es un tópico de interés, el cual podría plantearse para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

La frecuencia reportada en este estudio es mayor que la reportada en todas las series de pacientes encontradas en la literatura, lo cual es esperado por la predisposición aumentada para diabetes mellitus tipo 2 de la población mexicana. Esto constituye un hallazgo importante para el inicio de medidas dietético higiénicas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda incluso desde el periodo de inducción a la remisión.

BIBLIOGRAFIA

1. Grier HE, Weinstein HJ. Acute nonlymphocytic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1985; 33(3):653-668 [PubMed: 3889801].
2. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2007 p. 1587-612.
3. Iyer RS, Rao SR, Pai S, Advanti SH, Magrath IT. L-asparaginase related hyperglycemia. *Indian J. Cancer* 1993; 30(2):72-76 [PubMed: 8225380].
4. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(1):3-19 [PubMed: 12637977].
5. Ingle DJ. The production of glycosuria in the normal rat by means of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone. *Endocrinology* 1941; 29(4):649-652 [doi: 10.1210/endo-29-4-649].
6. Ingle DJ, Sheppard R, Evans JS, Kuizenga MH. A comparison of adrenal steroid diabetes and pancreatic diabetes in the rat. *Endocrinology* 1945; 37(5):341-356 [PubMed: 21003487].
7. DeFronzo R, Del Prato S. Insulin resistance and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996; 10(5):243-245. [PubMed: 8887011]
8. Stat Bite: Estimated new leukemia cases in 2008. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(8):531 [doi: 10.1093/jnci/djn111].
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(4):225-249 [PubMed: 19474385].

10. Rivera R, Shalkow J, Velasco L, Cárdenas R, Zapata M, Olaya A, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC cancer*. 2014; 14:790-97[PubMed:25355045].
11. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bood Rev* 2002; 16(4):225-243 [PubMed: 12350366].
12. Ho J, Seller E, Dean H, Hadjiyannakis S, Mokashi A, et al. Prevalence and associated risk factors for secondary diabetes in Canadian children followed in pediatric tertiary care centers. *Can J Diabet* 2010; 34(2):107-112
[DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1499-2671\(10\)42006-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1499-2671(10)42006-7)].
13. Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(7):814-818 [PubMed: 19260096].
14. Koltin D, Sung L, Naqvi A, Urbach SL. Medication induced diabetes during induction in pediatric acute lymphoblastic leukemia: prevalence, risk factors and characteristics. *Support Care Cancer* 2012; 20(9):2009-2015 [PubMed: 22065148].
15. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, Ferry RJ Jr, DeAngulo G, Thomas PJ, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(7):960-963 [doi: 10.1002/pbc.20320].
16. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981; 99(1):46-50 [PubMed: 6454771].
17. Te SIGMA Type 2 Diabetes Genetics Consortium. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 2014; 406(7486):97-101 [doi: 10.1038/nature12828].
18. Mohn A, Di Marzio A, Capanna R, Fioritoni G, Chiarelli F. Persistence of impaired pancreatic beta-cell function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2004; 363(9403):127-128 [PubMed: 14726167].

19. Roberson JR, Spraker HL, Shelso J, Zhou Y, Inaba H, Metzger ML, et al. Clinical consequences of hyperglycemia during remission induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009; 23(2):245-250 [PubMed: 18923438]
20. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 2009; 155(1):73-78 [PubMed: 19394046].

ANEXO I. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Nombre: _____

Registro: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ dd/mm/aa

Edad al diagnóstico en meses: _____

Sexo F M

CARACTERISTICAS DE LA LEUCEMIA

Fecha de diagnóstico de Leucemia

| | |
dd/mm/aa

Tipo de Leucemia

B T

Porcentaje de blastos en MO al diagnóstico

_____ %

LCR al Diagnóstico

Positivo Negativo

Enfermedad testicular al diagnóstico

CNS 1 CNS 2 CNS 3
Positivo Negativo USG Biopsia **FACTORES DE RIESGO**

Cuenta leucocitaria al diagnóstico

Hipodiploidia

Si No

Hiperdiploidia

Si No

Índice de DNA

Inmunofenotipo

CD 2 CD 3 CD 4 CD 5 CD 7 CD 10 CD 19 CD 20 CD 22 CD 24 CD 79a TdT

Citogenética

t(1:19) t(9:22) t(4:11)

t(12:21)

Otras

ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR

Masa mediastinal

Si No

Esplenomegalia

Si No

Hepatomegalia

Si No

Adenomegalias

Si No

CARACTERISTICAS DE LABORATORIO

Hemoglobina al diagnóstico _____ gr/dl

Plaquetas al diagnóstico _____

DHL al diagnóstico _____

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Protocolo Nacional de riesgo habitual _____

Protocolo Nacional de alto riesgo _____

BFM 90 células T _____

Prednisona 40 mg/m²

SI NO

Dexametasona 6mg/m²

SI NO

ENDOCRINOLÓGICOS

Índice de Masa Corporal _____ kg/m²

Estado Nutricional Desnutrición Normal
Sobrepeso Obesidad

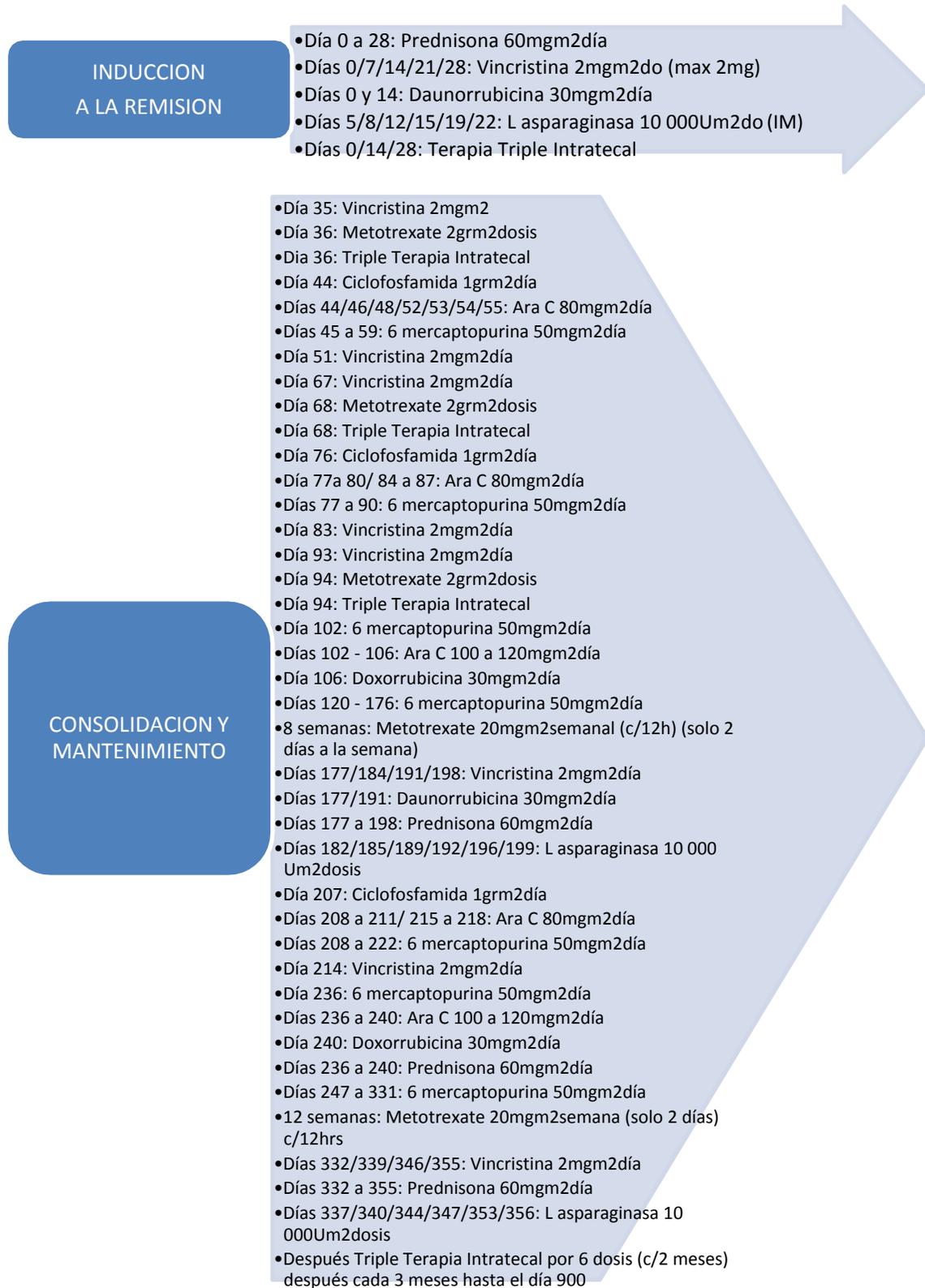
Historia Familiar de DM SI NO

Enfermedad Asociada SI NO Cual _____

Glucosa en ayuno _____ mg/dL. Normal Hiperglucemia en ayuno
Diabetes Mellitus

Duración de Hiperglucemia Transitoria Permanente

ANEXO II. PROTOCOLO NACIONAL PARA TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS DE RIESGO HABITUAL



ANEXO III. PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE ALTO RIESGO

INDUCCION A LA REMISION:

Prednisona 60mgm2día día 1 a 28
 Vincristina 1.5mgm2día..... los días 1/8/15/22
 Daunorrubicina 25mgm2día.. los días 1/8
 Lasparaginasa 10 000Um2..... los días 2/4/6/8/10/12/15/17/19
 Ara c /vp 16 300mgm2día..... los días 22/25/29

Terapia Triple
 Intratecal con Ara C/
 Vp 16 /
 Hidrocortisona

Día 5 /12/19/26

Terapia triple intratecal los días 47 / 54

CONSOLIDACION:

Metotrexate 5grm2dosis..... cada semana en los días 47/54
 6 mercaptopurina 75mgm2d..... cada 24hrs por 15 días

RE INDUCCION Semanas 16 a 21

- Prednisona 60mgm2día 28 días
- Vincristina 1.5mgm2día..... el día 1/8/15/22
- Daunorrubicina 25mgm2día.. el día 1/8
- Ara c /vp 16 300mgm2día..... el día 22
- Metotrexate 2grm2dosis (1 dosis semanal por 2 semanas)/6mercaptopurina 75mgm2día por 15 días

MANTENIMIENTO: (120 SEMANAS)

Vp 16 / ciclofosfamida 300mgm2día..... semana 1
 Metotrexate 40mgm2día (IM)/ 6 mercaptopurina 75mgm2 dosis (7 días)..... semana 2
 Metotrexate 40mgm2día (IM)/ Ara C 300mgm2día..... semana 3
 Vincristina 1.5mgm2día / prednisona 40mgm2día (7 días)..... semana 4
 Vp 16 / ciclofosfamida 300mgm2día semana 5
 Metotrexate 5grm2dosis/6 mercaptopurina 75mgm2día (7 días)..... semana 6
 Vp 16/ Ara C 300mgm2día..... semana 7
 Vincristina 1.5mgm2día / prednisona 40mgm2día (7 días)..... semana 8

Terapia triple intratecal cada 6- 8 semanas hasta la semana 53 a 55

10 dosis de Metotrexate a altas dosis. La última dosis a la semana 53