

11218
4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

HIPERTENSION ARTERIAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA QUE RECIBEN
CORTICOESTEROIDES. FRECUENCIA Y FACTORES
DE RIESGO.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ELVIA JACOBO MEDRANO



ISSSTE

MEXICO, D.F.

2002



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.

DR. SIEGFRIED FIGUEROA BARKOW
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Siegfried



DR. MANUEL A. LÓPEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA

Manuel A. López Hernández

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
ASESOR DE TESIS

Martha Alvarado Ibarra



DRA. ELVIA JACOBO MEDRANO
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD
HEMATOLOGIA

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

Elvia Jacobo M.

[Handwritten signature]

ABSTRACT:

Objective: To determine the frequency of high blood pressure (hypertension) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who receive high dose dexamethasone and prednisone as part of an intensive chemotherapy. Determine the influence of high risk factors on the appearance of hypertension.

Materials and methods: Thirty nine patients were included between June 1st 1999 and July 2001. Eligible patients were younger than 20 years old, any sex and with untreated ALL (high and intermediate risk) who received dexamethasone (dose 10 mg/ m² body surface /day) and prednisone (dose 60 mg / m² body surface / day) during induction therapy and prednisone at dose of 180 mg / m² body surface/ day during consolidation. Blood pressure was determined previous to treatment and two times per turn, identifying high blood pressure according with Horan M J tables at percentile 95

Results: The high blood pressure frequency during induction therapy was found in 76.9% with a mean day of appearance of seven days; during consolidation the frequency determined was 51.7% with a mean of 2 days. During induction therapy the mean age of hypertension development resulted in 8 years old. During consolidation the age (8 VS 5 years old) was statistically significant (P= 0.05) in the appearance of hypertension; also those who developed high blood pressure previously during induction (P=0.005).

Conclusion: Patients with ALL who receive corticosteroids present high blood pressure with a major incidence during consolidation, specially when they present hypertension during the induction therapy.

Key Words: Corticosteroids, risk factors, hypertension, children, acute lymphoblastic leukemia, frequency, induction, consolidation.

RESUMEN

Objetivo: Conocer la frecuencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) que reciben dexametasona y prednisona, a dosis altas, como parte del esquema de quimioterapia intensiva.

Determinar si hay factores de riesgo que favorezcan la aparición de HAS.

Material y métodos. Se estudiaron 39 pacientes en el periodo comprendido del 01 Junio 1999 al 31 Julio 2001. Menores de 20 años, ambos sexos, con diagnóstico de LLA de riesgo intermedio y alto; recibieron Dexametasona (10 mg/m²SC/ día) y Prednisona (60 mg/m²SC/ día) en la inducción y Prednisona a dosis de 180 mg/m²SC/ día) en la consolidación, como parte de su esquema terapéutico. Se tomó la tensión arterial previo a tratamiento y posteriormente 2 veces por turno, determinándose la existencia de HAS con cifras de tensión arterial sistólica o diastólica arriba de la percentila 95 (de acuerdo a las tablas de Horan M J).

Resultados: La frecuencia de HAS encontrada durante la inducción fue de 76.9% con media de aparición de 7 días; en la consolidación la frecuencia fue de 51.7% con media de 2 días. En la inducción la edad media fue de 8 años. En la consolidación se encontró diferencia estadística significativa en la edad (8 VS 5 años) con P= 0.05 y en aquellos pacientes que habían desarrollado HAS durante la inducción con P=0.005.

Conclusión: Los pacientes con LLA que reciben corticoesteroide tienen elevación de la tensión arterial, con mayor incidencia en la consolidación cuando existe el antecedente de HAS en inducción.

Palabras clave: Corticoesteroide, factores de riesgo, hipertensión arterial, niños, Leucemia linfoblástica aguda, frecuencia, inducción, consolidación.

INTRODUCCIÓN:

La Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) secundaria es una complicación frecuentemente asociada a la utilización de medicamentos (tales como los esteroides), que causa graves problemas en la edad adulta; sin embargo es poco lo que se ha descrito acerca de su incidencia y problemática en niños y adolescentes, con relación al uso de corticoesteroides. En una búsqueda de los últimos 5 años en el Index médico de revistas y en el sistema electrónico MEDLINE la información al respecto es poca. Los primeros reportes surgen a mediados de la década de los 60s¹.

Existen factores de riesgo^{2,3} para la aparición de HAS en niños, como lo son: el sobrepeso, antecedente de HAS en los progenitores, hermanos y en la madre durante la gestación. Los factores que aparentemente no guardan relación con la HAS son: sexo, raza y talla.

Se define HAS en niños cuando la presión arterial sistólica o diastólica se encuentra por arriba de la percentila 95 de acuerdo a las tablas de Horan M J

En el ámbito de los niños aquejados de leucemia linfoblástica aguda, es importante el estudio de la HAS asociada a esteroides, por las repercusiones que esta ocasiona, específicamente la presentación de hemorragia en SNC. En los pacientes con leucemia aguda linfoblástica menores de 15 años, éste evento se ha observado con una frecuencia de 7%, en los últimos cinco años en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Se deben identificar e instalar medidas preventivas ya que se puede presentar sobre todo cuando existen factores de riesgo, como lo es la administración de corticoesteroide⁴.

La existencia de HAS inducida por corticoesteroides tiene relevancia, puesto que la utilización de diversos agentes, es una causa modificable en la HAS secundaria⁵ Si bien el exceso exógeno de glucocorticoide es causa de HAS en niños, existen padecimientos que obligan la administración de estos, aunque no se ha dilucidado el mecanismo causal de la HAS, es probable que guarde similitud con el mecanismo propuesto para el exceso endógeno de cortisol. La HAS inducida por cortisol, se caracteriza por retención de sodio y expansión de volumen, existen estudios con glucocorticoides sintéticos o restricción de sodio que sugieren que la HAS es hasta cierto grado independiente del sodio y volumen⁶.

Ante la falta de información acerca de HAS en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y su aparición con la administración de corticoesteroides, es necesario conocer la frecuencia de HAS y si este aumenta con la existencia de factores de riesgo ya conocidos, para poder determinar la necesidad de la instalación de medidas profilácticas, ya que estos niños desarrollan trombocitopenia intensa y al asociarse con HAS, puede presentar hemorragia en sistema nervioso central.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo y abierto en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre" del ISSSTE

Se incluyeron pacientes menores de 20 años de edad en el período comprendido del 01 Junio 1999 al 31 Julio 2001, de ambos sexos, con diagnóstico de LLA de riesgo intermedio y alto (de acuerdo con los criterios establecidos), sin tratamiento antineoplásico previo y que recibieron corticoesteroides como parte de su tratamiento de acuerdo al protocolo de tratamiento vigente que comprende la administración de corticoesteroides en fases de inducción con dexametasona a $10\text{mg}/\text{m}^2$ SC/ día (los días 1 a 4) y prednisona a $60\text{mg}/\text{m}^2$ SC/ día VO (días 5 al 27) con disminución progresiva y fase de consolidación con prednisona a $180\text{mg}/\text{m}^2$ SC /día por 8 días (días 41 al 50) con disminución progresiva, además de incluirse Daunorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, L-asparaginasa y Metotrexate como parte del tratamiento antineoplásico. La participación en el estudio fue aceptada por los padres

Los criterios de exclusión comprendieron a aquellos pacientes con Karnofsky inferior a 70%, septicemia, elevación de enzimas hepáticas (ALT y AST), creatinina 1.5 veces superior a lo normal, así como a los que habían recibido corticoesteroides por otras causas, portadores de diabetes mellitus, pacientes con infiltración leucémica a sistema nervioso central, cuadro de hipertensión intracraneal y a aquellos con HAS de otro origen. Los criterios de eliminación incluyeron abandono de tratamiento, falla terapéutica y defunción por otras causas.

Se investigaron los siguientes datos: antecedentes de hipercolesterolemia y HAS por línea directa, y la existencia de obesidad (determinada de acuerdo a tablas de peso y talla del National Center for Health Statistics). Se tomó la tensión arterial basal, previo a tratamiento, y posteriormente 2 veces por turno determinándose la existencia de HAS con cifras de tensión arterial sistólica o diastólica arriba de la percentila 95 (de acuerdo a tablas de Horan M J); química

sanguínea, electrolitos séricos, colesterol, triglicéridos y cortisol sérico basales y posteriormente dos veces por semana. Se dio seguimiento en cuanto a la toma de tensión arterial y toma de controles de química sanguínea y electrolitos séricos durante el tratamiento con corticoesteroides y hasta 60 días.

El análisis de las variables numéricas y nominales se llevó a cabo con las medidas de tendencia central, la media y el promedio respectivamente. Se utilizaron la prueba de T de Student para diferencias entre variables continuas, la prueba de Kruskal Wallis para comparar variables continuas con las nominales. Los cálculos se efectuaron mediante la utilización del programa EPI6. Un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS:

Se estudiaron 39 pacientes con edades de 2 a 18 años (media de 7.9 años). Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1

Todos los pacientes incluidos fueron evaluables para la fase de tratamiento de inducción a la remisión y solo 29 para la fase de consolidación. 10 pacientes fueron eliminados y no evaluables para la fase de consolidación (6 por defunción y 4 por falla a tratamiento)

Tabla 1. Características generales de los enfermos

Variable	Resultado
Edad en años (media límites)	7.9 (2-18)
Sexo M/F	22/17
Con HAS familiar N= (%)	9 (23%)
Con Obesidad N= (%)	3 (7.7%)
Cortisol elevado N= (%)	1 (2.6%)
Triglicérido elevado N=(%)	10 (25.6%)

M/F= Masculino / Femenino

HAS= Hipertensión Arterial Sistémica

La frecuencia global de HAS fue de 76.9% (30 en 39 pacientes). En la inducción sucedieron 29 episodios ((29 en 39 pacientes) y en consolidación 15 episodios (15 en 29 pacientes). Catorce enfermos tuvieron HAS en ambas fases de tratamiento; uno sólo lo presentó en consolidación. La aparición de HAS durante la inducción fue de 74.4% (29 de 39 pacientes) con una media del día de aparición de 7 días. Durante la consolidación la frecuencia fue de 51.7% (15 de 29 pacientes). La media del día de presentación fue de 2 días. Las características de los pacientes que presentaron HAS durante la inducción se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultados en pacientes incluidos en Inducción (n=39), que desarrollaron, o no, HAS

Variable	HAS	No	P=
Edad en años (media)	8.1	7.5	0.89
Sexo M/F	17/12	5/5	0.45
Con HAS Familiar	5	24	0.19
Con Obesidad	3	26	0.5
Triglicérido elevado	8	21	1.0
Hemorragia SNC	3	0	0.39

M/F= Masculino / Femenino
 HAS= Hipertensión Arterial Sistémica
 SNC= Sistema Nervioso Central

En la consolidación los pacientes con HAS fueron un total de 15; los resultados se muestran en la tabla 3

Tabla 3 Resultados en pacientes incluidos en Consolidación (n=29)

Variable	HAS	No	Valor de P
Edad (años)	8.5	5.3	0.05
Sexo M/F	9/6	8/6	0.82
HAS Familiar	3	12	0.42
Obesidad	2	13	0.48
Triglicérido elevado	3	12	0.42
HAS Inducción	14	1	0.005
Hemorragia SNC	1	0	0.50

M/F= Masculino/Femenino
 HAS= Hipertensión Arterial Sistémica
 SNC= Sistema Nervioso Central

De los 29 pacientes en la fase de consolidación, 14 pacientes tuvieron HAS durante la inducción (48.3%) y 1 paciente durante la consolidación (3.4%) Fue

significativa la presentación de HAS en la consolidación en aquellos pacientes que ya la habían presentado durante la inducción (P=0 005)

Las modificaciones bioquímicas encontradas fueron hiperglicemia e hipokalemia. La cifra media de glicemia fue de 148.8 mg/dl (rango de 89- 421 mg/ml), detectándose en un 30 % de los casos. El potasio sérico se encontró con una media de 2.7 mEq/L. (rango 2-4 mEq/L.) documentándose hipokalemia en un 92.3%. En todos los pacientes los valores de la creatinina se mantuvieron dentro de rangos normales.

La presentación de hemorragia cerebral se encontró en 4 pacientes (10%), en todos relacionada con HAS y la administración de corticoesteroides de los cuales 3 fallecieron por esta causa.

DISCUSIÓN:

Se ha establecido la relación que guarda la presentación de HAS secundaria a la administración de corticoesteroides en adultos, llevando esto a la necesidad de establecer medidas profilácticas. En niños esto no se ha demostrado con claridad, de ahí la necesidad de documentar la frecuencia de HAS en niños que reciben corticoesteroides, como parte del tratamiento de inducción y consolidación para LLA de riesgo alto e intermedio, así como determinar si los factores de riesgo, previamente identificados (sobrepeso, antecedentes de HAS familiar) (2) contribuyen a la aparición de esta. La relevancia de esto radica sobre todo en que los pacientes con LLA que cursan con trombocitopenia y con la aparición de HAS tienen riesgo para presentar evento hemorrágico cerebral

En nuestro estudio logramos establecer elevada frecuencia de HAS sin que los factores de riesgo guardaran relación con la aparición de esta

Hubo mayor frecuencia durante la inducción y aparición más temprana (2 días) en la consolidación. Con lo anterior se deduce que la dosis y tiempo de administración del corticoesteroide si influyen sobre la presentación de HAS

Es de notar que aquellos pacientes que presentaron HAS en la consolidación en su mayoría ya la habían presentado en la inducción, por lo tanto se identifica como factor de riesgo para la consolidación el antecedente de HAS durante la inducción.

Las repercusiones clínicas fueron evidentes, tanto por alteraciones metabólicas ocasionadas (hiperglicemia e hipokalemia) como por la existencia de hemorragia cerebral que se presentó en 4 pacientes. Nuestro estudio muestra la

necesidad de instalar medidas profilácticas, además del apoyo transfusional de plaquetas, para disminuir el desarrollo de HAS y hemorragia cerebral asociados a corticoesteroides así como monitoreo de las cifras de glucosa y potasio ya que se observó alta frecuencia de hipokalemia, lo que apoya el aporte de potasio en requerimientos altos durante la administración de corticoesteroides.

CONCLUSIONES:

Los pacientes con LLA que reciben corticoesteroides presentan HAS en un 76.9%, sin que guarde relación la aparición de esta con factores de riesgo, edad ni sexo. El hecho de presentar hipertensión en la inducción es factor de riesgo importante para la aparición de HAS en la consolidación.

Con los resultados obtenidos se establece la necesidad de dar manejo profiláctico para hipertensión arterial así como para hiperglicemia e hipokalemia en los niños con LLA que reciben corticoesteroides.

BIBLIOGRAFIA:

1. - Sinaiko A R HYPERTENSION IN CHILDREN, New Engl J Med 1996, 335 (26): 1968-1973.
- 2 - Loreda A MEDICINA INTERNA PEDIATRICA 2ª edición 1990 pp 540.
3. - Stewart P M. CORTISOL, HYPERETENSION AND OBESITY: A ROLE OF 11B-HIDROXYSTEROID, DESHYDROGENASE. Journal of the Royal College of Physicians of London Vol. 32 No 2 Marzo-abril 1998, pp 54 – 159
4. - Clínicas pediátricas de Norteamérica año 1996.
- 5 - Clyburn E B, Difette D J. HYPERTENSION INDUCED BY DRUGS AND OTHER SUBSTANCIES Semin-Nephrol 1995, Marzo 15 (2): 72 – 86
6. - Whitworth JA, Brown MA et al. MECHANISMS OF CORTISOL- INDUCED HYPERTENSION IN HUMANS STEROIDS 1995, Jan; 60 (1): 76 – 80.