



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

TÍTULO DEL TRABAJO  
¿ INFLUYE LA HIPERGLUCEMIA EN LA SOBREVIDA LIBRE DE  
EVENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA?

TESIS DE POSGRADO  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

PRESENTA:  
DR. FLAVIO ROJAS CASTILLEJOS

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA.

*CIUDAD DE MÉXICO; OCTUBRE DEL 2018.*



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.

## **FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

---

**DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ**

JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

---

**DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA.**

JEFE DE SERVICIO Y PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA  
DEL CENTRO MÉDICO 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

---

**DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA.**

ASESOR DE TESIS

---

**DR. FLAVIO ROJAS CASTILLEJOS.**

AUTOR

**INDICE**

	Página
RESUMEN (Abstract).....	4
INTRODUCCION.....	5
MARCO TEORICO.....	7
OBJETIVOS.....	11
PACIENTES Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	13
CONCLUSION.....	14
BIBLIOGRAFIA.....	15
ANEXOS.....	16

**ANTECEDENTES :** Se tiene poco conocimiento de la relación de los pacientes con Hiperglucemia y Leucemia linfoblástica aguda; en niños se ha reportado un 56 % de hiperglucemias en el tratamiento de inducción con altas dosis de glucocorticoides, lo que condiciona un alto porcentaje en el número de infecciones, aumento en los ingresos hospitalarios y disminución en la SLE y SLR. En los últimos años, los datos emergentes sugieren que la hiperglucemia es un factor de riesgo de mala evolución durante enfermedades agudas; los estudios en pacientes críticamente enfermos mostraron que los intentos para mejorar la hiperglucemia con terapia intensiva de insulina reducen la mortalidad y morbilidad.

**OBJETIVOS:** El objetivo primario fue conocer y comparar la SLE (sin falla, recaída o defunción) y SLL (sin falla o recaída), entre paciente con y sin hiperglucemia en la inducción.

**PACIENTES Y METODOS:** Estudio de casos y controles, unicéntrico y longitudinal. Fueron incluidos pacientes de 15 a 65 años atendidos en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre" durante el periodo del 2000 al 2014 con diagnóstico de LAL *de novo*, en tratamiento con los protocolos de quimioterapia (QT) LAL-6 o LAL-10.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 159 pacientes, 77 mujeres y 82 hombres. De ellos cursaron con hiperglucemia, durante la inducción, 77 enfermos. Los resultados generales no fueron significativos. Las recaídas y defunciones semejantes en ambos grupos ( $p > 0.05$ ). Durante la Inducción, en el grupo sin hiperglucemia, se encontraron 49 pacientes con uno o más episodios de neutropenia febril; en el grupo con hiperglucemia fueron 70 casos ( $p = 0.0001$ ). La SLL y SLE son mayores en el grupo sin hiperglucemia ( $p = 0.0001$ ). En ambas mediciones la mediana aún no se alcanza, para este grupo. En la cohorte con hiperglucemia la mediana es de 9 y 7 meses respectivamente con intervalo de confianza (IC) de 4.7 a 13.2 y 4.1 a 9.8 para cada una.

Se encontraron diversas variables con implicación pronóstica para la SLL. En el análisis univariado tuvieron valor pronóstico negativo ( $p < 0.05$ ): edad ( $> 39$  años), existencia de diabetes, existencia de esplenomegalia, blastos  $> 5\%$  (día 14 de inducción), Hb inicial ( $< 8.5$  g/dl), leucocitos iniciales ( $> 40 \times 10^9/L$ ) y retraso ( $> 22\%$ ) en el cumplimiento puntual del programa de QT.

**CONCLUSIONES:** ES importante conocer el impacto de la hiperglucemia en la sobrevida libre de leucemia y libre de evento en los pacientes con LAL, como pudimos observar los pacientes con hiperglucemia presenta una SLL y SLE aportada con respecto al grupo sin hiperglucemia.

Los factores como la Edad, diabetes mellitus, una glucosa inicial por arriba de 135mg/dl impactan en el pronóstico de los pacientes con LAL. El control adecuado de la hiperglucemia mejora los resultados finales y disminuye el número de fallas y recaídas.

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es una neoplasia de células precursoras de los linfocitos (linfoblastos), invade otros órganos y sustituye progresivamente a las células de la hematopoyesis normal. Es más frecuente en varones que en mujeres.

El diagnóstico se basa en la demostración en médula ósea, de >20% de blastos linfoides, Inmunofenotipo característico (CD19, CD79a, cCD22, TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg para panel B ó Panel T cCD3, TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7 CD4, CD8, TCR  $\alpha/\beta$  or  $\gamma/\delta$ ).

El tratamiento de la LAL consta de varias etapas: Inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento. En todas estas etapas se utilizan corticoides en dosis elevadas, prednisona ó dexametasona. No se conoce la frecuencia de hiperglucemia y LAL, y tampoco el impacto que tiene en el tratamiento, con antineoplásicos y corticoides, en la supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia libre de evento (SLE), de LAL.

La hiperglucemia se define como una glucosa mayor de 140 mg/dl en pacientes hospitalizados no críticamente enfermos. La hiperglucemia contribuye a alteraciones en la respuesta de la inmunidad celular y humoral lo que condiciona predisposición a infecciones. Se tiene poco conocimiento de la relación de los pacientes con Hiperglucemia y Leucemia linfoblástica aguda; en niños se ha reportado un 56 % de hiperglucemias en el tratamiento de inducción con altas dosis de glucocorticoides, lo que condiciona un alto porcentaje en el número de infecciones, aumento en los ingresos hospitalarios y disminución en la SLE y SLR .

En los últimos años, los datos emergentes sugieren que la hiperglucemia es un factor de riesgo de mala evolución durante enfermedades agudas; los estudios en pacientes críticamente enfermos mostraron que los intentos para mejorar la hiperglucemia con terapia intensiva de insulina reducen la mortalidad y morbilidad .Resultados similares se han descrito en los cánceres de adultos. <sup>6</sup>

Los estudios que analizan la incidencia de hiperglucemia en la población de pacientes con LAL son escasos. Estos pacientes están en alto riesgo de desarrollar hiperglucemia debido a la tensión aguda de la enfermedad crítica, agentes quimioterapéuticos tales como L-asparaginasa, y el uso de altas dosis de corticosteroides. Estudios en niños con LAL , el 56% desarrolla hiperglucemia durante la terapia de inducción, que se asoció con una mayor tasa de complicaciones infecciosas, incluida hospitalizaciones por fiebre y neutropenia, bacteriemia , fungemia y celulitis durante el primer año de terapia así como una menor sobrevida global (SG) y supervivencia libre de evento <sup>7</sup>

Las causas posibles pueden incluir la disfunción de las células beta causado por fármacos quimioterapéuticos, tales como L-asparaginasa, aumento de la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis hepática inducida por los corticosteroides, o los efectos sinérgicos de estos medicamentos, dado que estos agentes farmacológicos son generalmente combinado durante la inducción inicial . El espectro de la hiperglucemia puede variar ampliamente, de unos transitorios episodios aislados a padecer complicaciones graves que amenazan la vida como la cetoacidosis diabética o el síndrome hiperglicémico no cetónico, que se resuelven cuando la quimioterapia se suspende. <sup>7</sup>

La hiperglucemia también puede tener el potencial de incrementar la proliferación de células leucémicas. El metabolismo alterado, caracterizado por un aumento de la captación de glucosa con un aumento en la utilización de glucosa para la síntesis de ácidos nucleicos y una disminución de la oxidación de glucosa, se considera una característica de las células tumorales que respalda el estado proliferativo.<sup>8</sup>

La hiperglucemia asociada a enfermedades críticas (también llamada hiperglicemia de estrés o diabetes de estrés) es una consecuencia de muchos factores, incluyendo aumento de cortisol, catecolaminas, glucoagon y glucogenolisis.<sup>9</sup>

Los factores que contribuyen a la hiperglucemia en la enfermedad crítica incluyen la liberación de las hormonas del estrés (por ejemplo, epinefrina y cortisol), el uso de medicamentos como glucocorticoides y catecolaminas exógenas, y la liberación de mediadores inflamatorios en los casos de sepsis o trauma quirúrgico, todos los cuales inhiben la liberación de insulina, mejorando de este modo la gluconeogénesis, la inhibición de la síntesis de glucógeno, y deteriorando la captación de glucosa mediada por la insulina por los tejidos. Tradicionalmente, la hiperglucemia aguda se define como una concentración de glucosa al azar de más de 200 mg por decilitro, pero en el año 2010, la ADA propuso un límite de 140 mg por decilitro; varios estudios han demostrado la eficacia de un control estricto e intensivo para el manejo de hiperglicemia en paciente crítico y no crítico, estas intervenciones disminuyen su mortalidad.<sup>10, 11</sup>

Se desconoce el impacto en pacientes adultos con Hiperglucemia y la relación con la SLE en los pacientes con Leucemia aguda linfoblástica.

En el CMN 20 de Noviembre, no se tiene reportado la incidencia de Hiperglucemia en pacientes con LAL por lo que es necesario su investigación.

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es una neoplasia de células precursoras de los linfocitos (linfoblastos), que se origina en la médula ósea (MO), invade otros órganos y sustituye progresivamente a las células de la hematopoyesis normal. Los linfoblastos pueden ser de estirpe B o T. En el caso de células NK, con semejanzas funcionales e inmunofenotípicas con las células T, son incluidas en este grupo.<sup>1</sup>

La incidencia de LAL en adultos mayores es de 1/100,000 habitantes al año. Es más frecuente en varones que en mujeres, así como en personas de raza caucásica que en personas de raza negra. Respecto de las zonas geográficas, hay prueba de mayor incidencia de LAL en la población del norte y occidente de Europa, norte de África y Oceanía. En México, en el año 2000 se informaron 1,926 casos nuevos, con tasa de 2/100,000 habitantes. De éstos 53% fueron hombres, con dos picos de manifestación, el primero en edad escolar y el segundo por arriba de 65 años de edad. Las entidades federativas con mayor morbilidad fueron: Distrito Federal, Chiapas y Jalisco (el Distrito Federal con 238 casos nuevos en el 2000). En el mismo año 2000 se dieron a conocer 3,301 muertes por leucemia, con tasa de 3/100,000 habitantes.<sup>2</sup>

El tratamiento de la LAL consiste, generalmente, de una etapa de Preinducción con corticoesteroides, usualmente prednisona ó dexametasona. En esta etapa los corticoesteroides se encargan de reducir la carga tumoral y anticipar la quimiosensibilidad de la enfermedad, esto predice mejores resultados.<sup>3</sup>

La Inducción a la remisión busca como objetivo la remisión completa (RC), consistente en reducir la cantidad de blastos a < 5% de blastos, con hematopoyesis normal y ausencia de cualquier otra evidencia de la enfermedad. La mayoría de los regímenes se centran en vincristina, corticoesteroides o dexametasona y antracíclico (daunorrubicina, doxorubicina), con o sin ciclofosfamida o citarabina. La L-asparaginasa que principalmente había sido utilizado en pacientes pediátricos, ahora se emplea con mayor intensidad en población adulta.

La Consolidación/Intensificación, se centra en la eliminación de enfermedad mínima residual (EMR) y se busca con grandes dosis de quimioterapia, para alcanzar niveles de fármaco en sitios santuarios (SNC, Testículos); la mayoría de protocolos utiliza altas dosis de metrotexate, citarabina y L-Asparaginasa.

La terapia de Mantenimiento tiene como objetivo prolongar la sobrevida libre de Recaida; por lo general se compone de Mercaptopurina y metrotexato semanal, y en algunos regímenes de tratamiento se dan ciclos repetidos de vincristina, dexametasona. Esta fase dura aproximadamente de 2.5 a 3 años.<sup>3,4</sup>

En el CMN 20 de Noviembre, los esquemas de quimioterapia utilizados para los pacientes con diagnóstico de LAL menores a 40 años( Esquema institucional LAL – 6 Tabla 1 ) y para los mayores de 40 años (esquema institucional LAL -10 Tabla 2) contienen en la terapia de Inducción esquemas con prednisona ó dexametasona, L – asparaginasa, vincristina, daunorrubicina, ciclofosfamida, posteriormente una etapa de Intensificación en el cual se



aplican corticoesteroides, citarabina. La fase de consolidación corresponde a medicamentos como vincristina, metrotexate , prednisona y culminando con la fase de mantenimiento, en la cual se divide en mantenimiento temprano y subsecuente donde se otorga tratamiento con metrotexate, prednisona, 6-mercaptopurina , ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina, citarabina , y factores estimulantes de colonias de granulocitos en diversas etapas del tratamiento, en relación con neutropenias intensas, todo esto durante un periodo de 2 años .

Como se observa los tratamientos a base de corticoides se reciben en este tipo de pacientes en prácticamente todos los ciclos, por lo que es importante conocer la frecuencia de hiperglucemia. Se ha reportado en la literatura asociación de riesgo de infecciones en tracto respiratorio superior e hiperglucemias principalmente con patógenos como pseudomona .<sup>5</sup>

En los últimos años, los datos emergentes sugieren que la hiperglucemia es un factor de riesgo de mala evolución durante enfermedades agudas; los estudios en pacientes críticamente enfermos mostraron que los intentos para mejorar la hiperglucemia con terapia intensiva de insulina reducen la mortalidad y morbilidad .Resultados similares se han descrito en los canceres de adultos. <sup>6</sup>

Los estudios que analizan la incidencia de hiperglucemia en la población de pacientes con LAL son escasos. Estos pacientes están en alto riesgo de desarrollar hiperglucemia debido a la tensión aguda de la enfermedad crítica, agentes quimioterapéuticos tales como L-asparaginasa, y el uso de altas dosis de corticosteroides. Estudios en niños con LAL , el 56% desarrolla hiperglucemia durante la terapia de inducción, que se asoció con una mayor tasa de complicaciones infecciosas, incluida hospitalizaciones por fiebre y neutropenia, bacteriemia , fungemia y celulitis durante el primer año de terapia así como una menor sobrevida global (SG) y supervivencia libre de evento <sup>7</sup>

Las causas posibles pueden incluir la disfunción de las células beta causado por fármacos quimioterapéuticos, tales como L-asparaginasa, aumento de la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis hepática inducida por los corticosteroides, o los efectos sinérgicos de estos medicamentos, dado que estos agentes farmacológicos son generalmente combinado durante la inducción inicial . El espectro de la hiperglucemia puede variar ampliamente, de unos transitorios episodios aislados a padecer complicaciones graves que amenazan la vida como la cetoacidosis diabética o el síndrome hiperglicémico no cetónico, que se resuelven cuando la quimioterapia se suspende. <sup>7</sup>

La hiperglucemia también puede tener el potencial de incrementar la proliferación de células leucémicas. El metabolismo alterado, caracterizado por un aumento de la captación de glucosa con un aumento en la utilización de glucosa para la síntesis de ácidos nucleicos y una disminución de la oxidación de glucosa, se considera una característica de las células tumorales que respalda el estado proliferativo.<sup>8</sup>

La hiperglucemia asociada a enfermedades críticas (también llamada hiperglicemia de estrés o diabetes de estrés) es una consecuencia de muchos factores, incluyendo aumento de cortisol, catecolaminas, glucoagon y glucogenolisis.<sup>9</sup>

Los factores que contribuyen a la hiperglucemia en la enfermedad crítica incluyen la liberación de las hormonas del estrés (por ejemplo, epinefrina y cortisol), el uso de medicamentos como glucocorticoides y catecolaminas exógenas, y la liberación de mediadores inflamatorios en los casos de sepsis o trauma quirúrgico, todos los cuales inhiben la liberación de insulina, mejorando de este modo la gluconeogénesis, la inhibición de la síntesis de glucógeno, y deteriorando la captación de glucosa mediada por la insulina por los tejidos. Tradicionalmente, la hiperglucemia aguda se define como una concentración de glucosa al azar de más de 200 mg por decilitro, pero en el año 2010, la ADA propuso un límite de 140 mg por decilitro; varios estudios han demostrado la eficacia de un control estricto e intensivo para el manejo de hiperglicemia en paciente crítico y no crítico, estas intervenciones disminuyen su mortalidad.<sup>10, 11</sup>

Otro grupo que merece especial atención son los pacientes diabéticos; los criterios actuales de diagnóstico de la DM resaltan que la glucosa plasmática en ayuno es el método más fiable y cómodo de diagnóstico de DM en sujetos asintomáticos. Una concentración de glucosa plasmática >200 mg/100 li tomada al azar y acompañada de los síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta para el diagnóstico de DM. La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de DM, no se recomienda como parte de la atención sistemática. Otro criterio diagnóstico es una hemoglobina glicosilada mayor de 6.5 %.

El diagnóstico de DM tiene implicaciones profundas para el individuo desde los puntos de vista médico y financiero. Por lo anterior, deben satisfacerse estos criterios diagnósticos antes de confirmar que el individuo experimenta DM. Deben persistir las anomalías indicadoras de diabetes en estudios repetidos antes de establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, a menos que se encuentren trastornos metabólicos agudos o concentración plasmática de glucosa notablemente elevada.<sup>12,13</sup>

Es bien conocido que el paciente diabético es más susceptible de padecer infecciones que el resto de la población general y que en ellos, el número de infecciones no sólo es mayor, sino también más graves, principalmente por alteraciones en la homeostasis del sistema.<sup>14</sup>

Además, la frecuencia y severidad de la infección en ellos se relaciona directamente con el control metabólico, en aquellos que lo alcanzan y lo mantienen, la incidencia de infecciones es similar a la de los no diabéticos. Aparte del grado de control metabólico, existen otros factores que favorecen el desarrollo de infecciones en los pacientes diabéticos, representados por las complicaciones crónicas propias de la enfermedad, tales como:

La polineuropatía diabética que condiciona una menor sensibilidad a pequeños traumatismos y quemaduras en los miembros inferiores facilitando la apertura de puertas de entrada a los microorganismos.

El vaciado más lento de la vejiga urinaria por neuropatía autonómica favorece las infecciones urinarias.

La arteriopatía diabética condiciona la isquemia de los tejidos periféricos por la ausencia, en algunas oportunidades, de flujo sanguíneo, entre otras.

A continuación se mencionan algunas de las infecciones más frecuentes en los pacientes diabéticos, gérmenes causales y su ubicación.

Erisipela y celulitis. Ubicación: extremidades inferiores, más frecuentemente. Etiología: *Streptococcus sp.* (Grupo A, B, C y G), *Staphylococcus aureus*, Enterobacterias y *Clostridios* menos frecuentemente.

Fascitis necrosante. Ubicación: Extremidades inferiores, más frecuentemente. Etiología: Polimicrobiana, participan tanto cocos Gram positivos como bacilos Gram negativos y anaerobios.

Gangrena de Fournier es una variante de la fascitis necrosante ya mencionada. Afecta la región anal y perianal, de evolución rápida y con una mortalidad, aproximada, del 15% especialmente si se extiende hasta el recto. La etiología y el tratamiento empírico se orientan de igual manera.

Otitis externa maligna. Ubicación: Conducto auditivo externo. Etiología: *Pseudomonas aeruginosa* en más del 90% de los casos con una mortalidad aproximada del 20%.

Infecciones urinarias/pielonefritis. Ubicación: Tracto urinario. Etiología: Enterobacterias, la más frecuente: *E. coli*; en segundo lugar *Enterococcus*, *P. aeruginosa* en aquellos procesos infecciosos urinarios intrahospitalarios, cuando hay presencia de complicaciones anatómicas, catéteres vesicales crónicos, intervenciones quirúrgicas, entre otras y por último *Candida sp.* (albicans o no albicans)

Infecciones respiratorias bajas. Ubicación: Alvéolos pulmonares. Etiología: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y Enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*, estas menos frecuentes.<sup>15,16</sup>

La diabetes mellitus en cualquiera de sus presentaciones contribuye a alteraciones en la respuesta de la inmunidad celular y humoral, lo que condiciona aumento en la mortalidad independientemente de otras patologías.<sup>17</sup>

## OBJETIVOS

El objetivo primario fue conocer y comparar la SLE (sin falla, recaída o defunción) y SLL (sin falla o recaída), entre paciente con y sin hiperglucemia en la inducción. Como objetivos

secundarios se busco la incidencia de diabetes mellitus y de hiperglucemia, en el curso del tratamiento post inducción, y comparar el comportamiento de ambos grupos (con y sin hiperglucemia) en cuanto a la frecuencia de neutropenia febril su mortalidad y registrar el tratamiento hipoglucemiante recibido.

**PACIENTES Y METODOS:** Estudio de casos y controles, unicéntrico y longitudinal. Fueron incluidos pacientes de 15 a 65 años atendidos en el Servicio de Hematología del CMN “20 de Noviembre” durante el periodo del 2000 al 2014 con diagnóstico de LAL *de novo* establecido de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud,<sup>1</sup> en tratamiento con los protocolos de quimioterapia (QT) LAL-6 o LAL-10 (Cuadros 1 y 2). Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de síndrome mielodisplásico, programas de quimioterapia y/o radioterapia previos, VIH positivo, o cualquier condición que imposibilitara su inclusión a los protocolos de QT. Se eliminaron pacientes que abandonaron el tratamiento, aquellos que violentaron el protocolo de quimioterapia, y quienes pasaron a TMO por alto riesgo de la enfermedad.

Se obtuvieron las siguientes variables: Edad, sexo, hemoglobina inicial, leucocitos iniciales, plaquetas iniciales, deshidrogenasa láctica, infección inicial, blastos en sangre periférica y medula ósea, presencia de diabetes, glucemia inicial, glucemia al final de la inducción, hipoglucemiantes utilizados y programa de quimioterapia. Se registró la puntualidad con la que se cumplió el programa de quimioterapia. Fueron registrados: remisiones, fallas, recaídas, defunciones (con causa de muerte) y enfermos eliminados. Se calculó la supervivencia libre de leucemia (SLL) y la supervivencia libre de evento (SLE).

A todos los pacientes se les cuantificó la glucemia antes del inicio del programa de QT (dexametasona), al final de la misma y durante la quimioterapia restante. Luego fueron separados en grupos con/sin hiperglucemia.

El objetivo primario fue conocer y comparar la SLE (sin falla, recaída o defunción) y SLL (sin falla o recaída), entre paciente con y sin hiperglucemia en la inducción. Como objetivos secundarios se busco la incidencia de diabetes mellitus y de hiperglucemia, en el curso del tratamiento post inducción, y comparar el comportamiento de ambos grupos (con y sin hiperglucemia) en cuanto a la frecuencia de neutropenia febril su mortalidad y registrar el tratamiento hipoglucemiante recibido.

La información fue obtenida de los expedientes clínicos, electrónicos y de las hojas de seguimiento. Este estudio fue avalado por el Comité de Investigación del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” mismo que está sujeto a los lineamientos de la declaración de Helsinki y guía en la investigación sobre seres humanos, que garantizan el respeto a los siguientes principios: beneficencia, autonomía, no maleficencia y justicia. También de acuerdo la Ley General de Salud, artículo 100, capítulo V.

En esta investigación no existieron otros intereses por parte de los investigadores ni de la Institución.

**Análisis Estadístico.** Las variables nominales fueron expresadas en porcentaje; las variables numéricas en media y mediana, con mínimos, máximos y desviación estándar según conviniera para el manejo de la variable descrita. Para la comparación de variables numéricas se utilizó t de student o Anova. Para comparar variables nominales se aplicó  $\chi^2$ . En el análisis multivariado se utilizaron pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis o Mann-Whitney). El análisis de supervivencia se efectuó con Kaplan-Meier y las comparaciones con logrank. Se consideró significancia estadística a un valor de  $p < 0.05$ . Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS 23.

## RESULTADOS.

Se incluyeron 159 pacientes, 77 mujeres y 82 hombres. De ellos cursaron con hiperglucemia, durante la inducción, 77 enfermos.

Los datos iniciales, con y sin hiperglucemia, se encuentran en el Cuadro 3. Se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), entre ambos grupos, a favor de quienes tuvieron hiperglucemia, en la edad (43 años y 31), sexo femenino (54% y 42%), antecedente de diabetes (12 y 0), cantidad de leucocitos iniciales ( $62 \times 10^9/L$  y  $29 \times 10^9/L$ ) y la cifra de glucosa, antes del inicio de la QT (136 mg/dl y 105 mg/dl). La frecuencia de esplenomegalia, la cantidad de Hb, y la prevalencia de L1 fueron mayores en los pacientes que no tuvieron hiperglucemia.

No se encontró diferencia ( $p > 0.05$ ) en la frecuencia de adenopatías, hepatomegalia y otras infiltraciones iniciales (SNC y retina); tampoco en la frecuencia de infecciones, antes de iniciar QT. Fueron estadísticamente semejantes los resultados de plaquetas, blastos periféricos hallazgos citogenéticos ( $Ph^{neg}$ , 19 y 6). También fueron similares la creatinina, ácido úrico y depuración de creatinina. El inmunofenotipo B se encontró en 107 casos, el T en 5 y en 48 no fue determinado por razones logísticas; no hubo diferencia entre ambos grupos ( $p = 0.54$ ).

La QT, en la fase de Inducción, es semejante en ambos protocolos, incluyendo 4 días con dexametasona, como pre-inducción. El protocolo LAL-6 fue recibido por 56 enfermos (53% del grupo sin hiperglucemia y 17% en el otro). El LAL-10 se usó 102 pacientes (47% y 83%). En el Cuadro 4 se anotan los cambios en las cifras de glucosa, en el grupo con hiperglucemia, después de la preinducción y hasta la fase de Mantenimiento. Las mayores elevaciones suceden inmediatamente después de concluir el uso de la dexametasona y se mantienen hasta el final de la Inducción para disminuir en las fases siguientes ( $p = 0.0001$ ). El manejo de la hiperglucemia, durante la Inducción, se realizó con insulina intermedia en 14% de los casos e insulina rápida en 83%; dos enfermos (2.6%), no recibieron hipoglucemiante. Después de la Inducción y hasta el Mantenimiento, 44% no requirió ningún tratamiento, 14% recibió metformina, 36% insulina rápida y 5% insulina intermedia.

Los resultados generales se encuentran en el Cuadro 5. Las recaídas y defunciones semejantes en ambos grupos ( $p > 0.05$ ). Durante la Inducción, en el grupo sin hiperglucemia, se encontraron 49 pacientes con uno o más episodios de neutropenia febril; en el grupo con hiperglucemia fueron 70 casos ( $p = 0.0001$ ).

La SLL (Figura 1) y SLE (Figura 2) son mayores en el grupo sin hiperglucemia ( $p = 0.0001$ ). En ambas mediciones la mediana aún no se alcanza, para este grupo. En la cohorte con

hiperglucemia la mediana es de 9 y 7 meses respectivamente con intervalo de confianza (IC) de 4.7 a 13.2 y 4.1 a 9.8 para cada una.

Se encontraron diversas variables con implicación pronóstica para la SLL. En el análisis univariado tuvieron valor pronóstico negativo ( $p < 0.05$ ): edad ( $> 39$  años), existencia de diabetes, existencia de esplenomegalia, blastos  $> 5\%$  (día 14 de inducción), Hb inicial ( $< 8.5$  g/dl), leucocitos iniciales ( $> 40 \times 10^9/L$ ) y retraso ( $> 22\%$ ) en el cumplimiento puntual del programa de QT.

En el análisis multivariado conservaron su influencia pronóstica negativa ( $p < 0.05$ ): edad, Hb, existencia de esplenomegalia, leucocitos iniciales, blastos  $> 5\%$  (día 14 de inducción) y retraso ( $> 22\%$ ).

Algunas condiciones tuvieron influencia en la aparición de hiperglucemia durante la inducción ( $p < 0.05$ ). En el análisis multivariado se encontraron: sexo femenino, edad ( $> 40$  años), existencia de diabetes y glucosa inicial ( $> 135$  mg/dl).

El tipo de insulina empleada como hipoglucemiante tuvo influencia en la frecuencia de fallas y recaídas. Los enfermos que recibieron insulina rápida, comparados con quienes fueron tratados con insulina intermedia, tuvieron más fallas y recaídas (Cuadro 6), 62% y 100% ( $p < 0.008$ ), respectivamente. Todas las recaídas, en el grupo con hiperglucemia, se asociaron con el uso de insulina rápida.

### **Discusión:**

En este estudio de cohorte retrospectiva se analizaron 2 grupos, aquellos con recién diagnóstico de LAL que presentaron hiperglucemia con los esquemas de quimioterapia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y los que tuvieron cifras normales de glucosa. Nuestros datos basales fueron homogéneos en nuestros 2 grupos, las variables que resaltaron con significancia estadística fueron; la hiperglucemia antes del inicio de la quimioterapia, edad, antecedentes de diabetes mellitus y leucocitosis.

Se observó que en las primeras fases de pre-inducción e inducción, un número mayor de pacientes con hiperglucemia (91 pacientes). La media de glucosa antes del inicio de la dexametasona fue de 136mg/dl, y al finalizar de 248 mg/dl. Conforme fueron avanzando de fases de quimioterapia, la hiperglucemia no fue tan notoria; probablemente a las dosis más bajas de corticoide. No hubo un estándar de tratamiento, el principal tratamiento para el control de glucosa fue con insulina de acción rápida en un 88%. El tipo de insulina empleada se asoció a un aumento de las fallas y recaídas, teniendo resultados negativos el empleo de IAR. El número de infecciones se observó más en los pacientes con hiperglucemia.

Después de iniciar el esquema de tratamiento quimioterapéutico el número de fallas fue más frecuente en los pacientes con hiperglucemia. Las defunciones aún que no fueron de significancia estadística, se observó más en el grupo de hiperglucemia.

Al analizar la SLL y SLE es notorio que el grupo con hiperglucemia alcanza una mediana de 9 y 7 meses respectivamente, lo que traduce un peor pronóstico.

### **Conclusiones .**

Es importante conocer el impacto de la hiperglucemia en la sobrevida libre de leucemia y libre de evento en los pacientes con LAL, como pudimos observar los pacientes con hiperglucemia presenta una SLL y SLE aportada con respecto al grupo sin hiperglucemia.

Los factores como la Edad , diabetes mellitus , una glucosa inicial por arriba de 135mg/dl impactan en el pronóstico de los pacientes con LAL, por lo que con este estudio tenemos las bases para modificar los esquemas iniciales con corticoide en este grupo de pacientes con alto riesgo de presentar hiperglucemias y a los pacientes con diabetes mellitus , quedan descartados para dicho manejo inicial. El control adecuado de la hiperglucemia mejora los resultados finales y disminuye el número de fallas y recaídas . Se necesita estudios prospectivos para comparar el uso de esquemas de insulina más estrictos en pacientes con hiperglucemia y valorar su impacto en los resultados finales .

**Bibliografía:**

1. Borowitz M.J, Chan J.K.C. B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities, En: WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Steven H, Elias C, Nancy L.H, Elaine S.J, Stefano A. P, Harald S. World Health Organization Classification of Tumours 4th Edición , Lyon Francia , 2008 pp : 167 - 170
2. Ortega-Sanchez A, Osnaya-Ortega ML, Rosas-Barrientos JV. Leucemia Linfoblastica aguda . Medicina Interna de México, 2007; 23 (1): 26-33

3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol*, 2016; Apr 7. pii: mdw025. [Epub ahead of print]
4. Ching H.P, Leslie L.R, Thomas L. Acute lymphoblastic leukaemia . *Lancet* 2008; 371: 1030–43
5. Simren K.G, Kailyn H. Farne H. James P.G. Deborah L.B. Luke S.P.M. Increased airway glucose increases airway bacterial load in hyperglycemia . *Nature , scientific Reports* 2016 junio 8;6:27636
6. Rona Y.S, Siripoom V.M, Fatih M.O, Jinrong Y, Morey W.H, Judith F.M. Hyperglycemia during Induction Therapy is Associated with Poorer Survival in Children with Acute Lymphocytic Leukemia . *Journal pediatrics* 2009;155:73-8
7. Meng-Che T. , Hsin-Hui H , Yen-Yin C ,Chao-Neng C , Jiann-Shiuh C , Shio-Jean L. Risk Factors for Hyperglycemia During Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia Among Taiwanese Children. *Pediatrics and Neonatology* 2015;56: 339 – 345
8. Mary Ann Weiser, Maria E. Cabanillas, Marina Konopleva, “Relation between the Duration of Remission and Hyperglycemia during Induction Chemotherapy for Acute Lymphocytic Leukemia with a Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone/Methotrexate–Cytarabine Regimen”. *American Cancer Society* March 15, 2004 / Volume 100 / Number 6.
9. McCowen KC, Malhotra A, Bistrrian BR. “hiperglucemia Inducida por estrés. *Crit Care Clin* 2001;17:107.
10. Guillermo E. Umpierrez, Richard Hellman, Mary T. Korytkowski,” Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline”. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 16 –38, 2012.
11. Kavanagh B.P, McCowen K.C. Glycemic Control in the ICU. *N Engl J Med* 2010;363:2540-6.
12. Alvin C. Powers. Diabetes Mellitus, En:Harrison Principios de Medicina Interna. Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo Longo . Mc Graw Hill , 18 Edicion New York, EUA, 2014 pp:2275 – 2304.
13. American Diabetes Association . classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care* 2016;39(suppl.1):s13 – s22
14. Laura L.B, Christopher H.C. A role of adaptive immune system in glucose homeostasis. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2016;4:e000136.
15. Valenzuela P . Infecciones y diabetes . *Revista venezolana de Edocrinología y metabolismo* 2012 ; volumen 10: suplemento 1
16. Jesper S , Sogaard M, Carl H, Nielsen H, Froslev T, Wernich R, Diabetes and risk of community-acquired staphylococcus aureus bacteremia: a population-based case-control study. *European journal of endocrinology*. 2016; 174:5/ 631-639
17. Gaede P, Lund-Andersen L, Hans-Henrik P, Oluf P. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.

## **ANEXOS**

### **Definición de términos y abreviaturas :**

Falla: Más de 5% de blastos en la médula ósea, al concluir la Inducción.



Recaída: Mas de 5% de blastos en la médula ósea con alteraciones en la proporción de las células normales, o presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo despues de alcanzada la remisión completa.

Hiperglucemia: Glucosa capilar o sérica por arriba de 140 mg/dl.

CMN : Centro Médico Nacional

ISSSTE : Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

NK : Natural Killer

DM : Diabetes Mellitus

EMR : Enfermedad mínima residual

ADA : Asociación Americana de Diabetes

OMS : Organización Mundial de la Salud

LAL : Leucemia aguda linfoblástica

MO : Médula ósea

SP : Sangre periférica

Hb : Hemoglobina

[Hb] : Concentración de hemoglobina

Hto : Hematócrito

RC : Remisión completa

RP : Remisión parcial

SG : Sobrevida global

SLE : Sobrevida libre de evento

SLR : Sobrevida libre de recaída

IC : Intervalo de confianza

HR : Hazard Ratio

n : Número

IMC : Indice de Masa corporal

Sc : Superficie corporal

Cuadro 1. Protocolo LAL-6.

FASE	DROGA	Mg/m <sup>2</sup> /día	VIA	DIA	
Inducción	Dexametasona	10 mg	IV	-4 a 0	
	Metotrexate	12.5 mg	IT	1,15,22	
	Dexametasona	5 mg	IT	1,15,22	
	Vincristina	2 mg	IV	1,8,15,22	
	Daunorubicina	60 mg	IV	0 y 1	
	Ciclofosfamida	750 mg	IV	2	
	Prednisona	100 mg	PO	1-7, 15-22	
	Asparaginasa	4'000'000 U	IM	3/semana	
Intensificación	Citarabina	3'000 mg	IV	1 a 4	
	Asparaginasa	4'000'000 U	IM	3/semana	
Consolidación	Metotrexate	1'000	IV	1	
	Vincristina	1.5 mg	IV	1,8	
	Prednisona	180 mg	PO	8 a 15	
Mantenimiento Temprano	Metrotexato	12.5mg	IT	1,8,15,22	
	Citarabina	100 mg	IT		
	Dexametasona IT	5.0 mg	IT	1,8,15,22	
	Mercaptopurina	300 mg	VO	1 a 3	
	Ciclofosfamida	600 mg	IV	5	
	L-Asparaginasa	4,000,000U	IM	1/Semana. 9 dosis	
	Vincristina	1.5 mg	IV	12,19,26	
	Prednisona	180 mg	VO	19 (una semana )	
	Metrotexate	650 mg	IV	26	
	Daunorubicina	40 mg	IV	40	
	Citarabina	200 mg	IV	41,42,43	
	Mercaptopurina	100 mg	VOS	41,42,43	
	Mantenimiento Subsecuente	Metrotexato IT	12.5 mg	IT	0
		Citarabina	100 mg	IT	
Dexametasona IT		5 mg	IT	0	
Mercaptopurina		300 mg	VO	0 a 3	
Ciclofosfamida		600 mg	IV	4	
Vincristina		1.5 mg	IV	11,18,25	
Prednisona		180 mg		18 (una semana)	
Metrotexato		650 mg	IV	25	
Daunorubicina		40 mg	IV	40	
Citarabina		200 mg	IV	41	
Mercaptopruina		100 mg	VO	41,42,43	

Se aplica ácido fólnico, 24 Hs después de la última aplicación de metotrexate, a 75mg /m<sup>2</sup>. El mantenimiento subsecuente se administra hasta completar dos años en remisión completa continua.

Cuadro 2. Protocolo LAL-10

FASE	MEDICAMENTO	mg/m2/día	VIA	DÍA
Inducción	Dexametasona	15	IV	-4 a 0
	Metrotexate	12.5	IT	0
	Citarabina	100	IT	0
	Dexametasona	5	IT	0
	Vincristina	2	IV	2, 9, 16, 23
	Daunorubicina	60	IV	0 y 1
	Ciclofosfamida	750	IV	2
	Prednisona	100	VO	Semanas 1 y 3
	Asparaginasa	6,000,000U	IM	4,8, 15, 21, 28
Intensificación	Citarabina	3000	IV	1 a 4
Consolidación 1	Metrotexate	1000	IV	1
	Vincristina	2	IV	1
Consolidación 2	Ciclofosfamida	750	IV	2
	Daunrubicina	60	IV	2
	Vincristina	2	IV	1
	Prednisona	100	VO	1 a 5
	L-asparaginasa	6,000,000U	IM	5
Consolidación 3	Etoposido	150	IV	1 a 3
	Citarabina	300	IM	1 a 3
	L-asparaginasa	6,000,000U	IM	4
Profilaxis SNC	Metrotexato	12.5	IT	2/semana, 5 dosis
	Citarabina	100	IT	
	Dexametasona	5.0	IT	
	Vincristina	2	IV	1 Y 8
	Prednisona	60	Vo	1 a 14
Mantenimiento y Reinducción	Mercaptopurina	100	IV	1 a 28
	Metrotexate	12.5	it	1
	Dexametasona	5	it	1
	Citarabina	100	it	1
	Ciclofosfamida	600	lv	1
	Citarabina	200	lv	1 a 4

Las consolidaciones 1, 2 y 3 se repiten en 3 ocasiones antes de pasar a profilaxis de SNC. A partir de la reinducción los ciclos son rotativos : 3.1, 3.2, 3.3, 5.0, 6.0, etc., hasta completar tres años en remisión completa continua. Entre cada ciclo hay 14 días de descanso.

Cuadro 3. Datos basales, antes de iniciar el tratamiento antineoplásico.

DATO	SIN	CON	TOTAL	P=
Edad (media, limites)	31, 15-56	43, 15-68	37, 15-68	0.0001
Femenino/Masculino	32/49	45/33	77/82	0.02
Esplenomegalia (n=)	33	12	45	0.0001
Hepatomegalia (n=)	33	22	52	0.25
Adenopatías (n=)	31	21	52	0.14
Con Infección	30	25	55	0.54
Con Diabetes	0	12	12	0.0001
Hb g/dl (media, limites)	9, 4.5-15	8, 3-14)	9, 3-15	0.01
Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /L	29, 1-206	61, 1-550	45, 1-550	0.004
Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /L	107, 1-1000	84, 0-1200	45, 0-1200	0.34
Blastos % (media, limites)	51, 0-100	48, 0-100	50, 0-100	0.55
DHL U/L (media, límites)	578, 54-3801	653, 112-10000	615, 54-10000	0.61
Glucosa mg/dl (media, limites)	105, 69-163	136, 75-202	120, 69-202	0.0001
Creatinina mg/L (media, limites)	1.0, 0.2-17.0	1.1, 0.3-10.0	1.0, 0.2-17	0.58

SIN: Sin hiperglucemia. CON: con hiperglucemia. Hb: hemoglobina

Cuadro 4. Comportamiento de la glucemia (mg/dl) después de la administración de dexametasona, en pacientes con hiperglucemia.

DATO	MEDIA	D STANDARD	MAXIMA
Antes Dexametasona	136	36	202
Fin Dexametasona	248	68	430
Fin Inducción	218	62	400
Intensificación	143	33	250
Consolidación	133	37	290
Mantenimiento	133	30	260

Cuadro 5. Resultados generales después del inicio del tratamiento antineoplásico

RESULTADO	SIN	CON	TOTAL	P=
Sin Evento (Num, %)	46, 57	15, 25	61, 39	0.0001
Falla (Num, %)	2, 2.5	21, 27	23, 15	0.0001
Recaída (Num, %)	28, 35	30, 39	58, 37	0.62
Defunción (Num, %)	4, 5	11, 14	15, 10	0.06

SIN: sin hiperglucemia. CON: con hiperglucemia

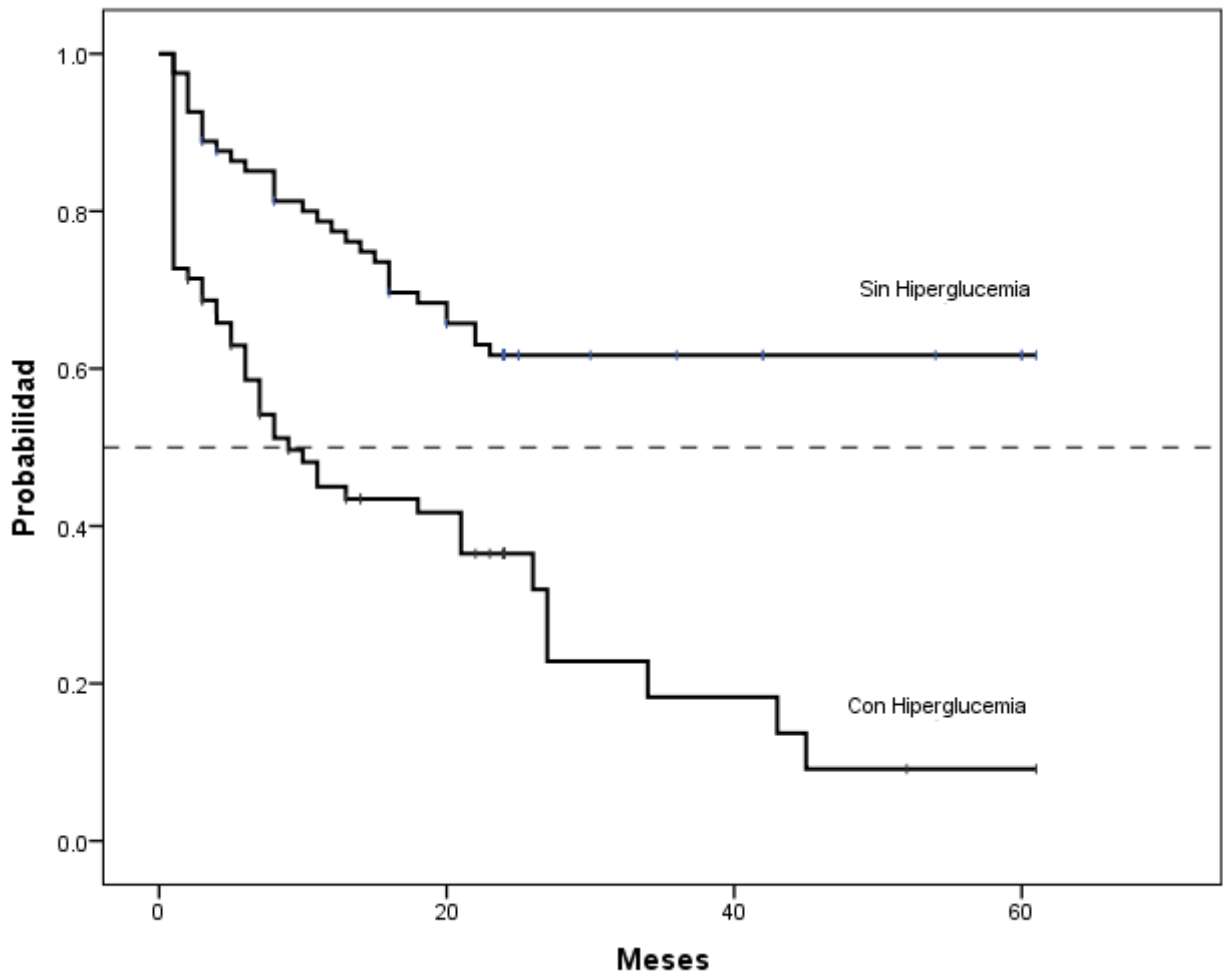


Figura 1. Supervivencia Libre de Leucemia (SLL). Mediana 9, IC 4.7 a 13.2.  $p= 0.0001$

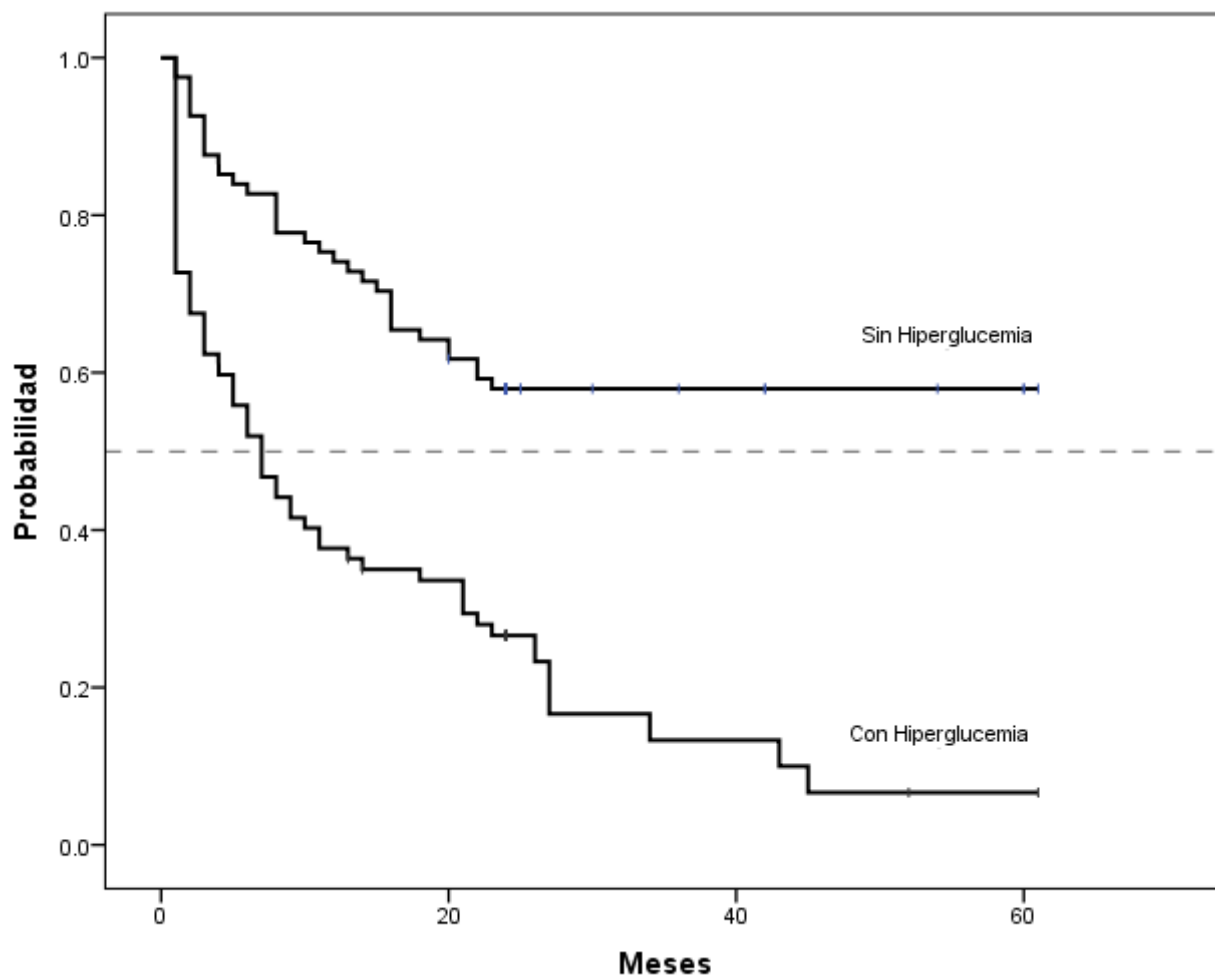


Figura 2. Supervivencia Libre de Evento (SLE). Mediana 7. IC 4.1 a 9.8.  $P= 0.0001$



Cuadro 6. Asociación del tipo de insulina empleado y la frecuencia de fallas y recaídas, en pacientes con hiperglucemia.

INSULINA	FALLA N,%	RECAIDA N,%
Ninguna	2, 10	0
Insulina Intermedia	6, 29	0
Insulina Rápida	13, 62	30, 100
p=	0.004	0.007