



Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN MEDICINA**

EFFECTOS ENDOCRINOS DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y SU  
TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

ENDOCRINE EFFECTS OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND ITS  
TREATMENT IN PEDIATRIC PATIENTS

**AUTORAS:**

**PAULA FERNÁNDEZ MEDINA**

**MARÍA TERESA VEGA DE MERA**

**TUTORA:**

**ISOLINA RIAÑO GALÁN**



## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
ABSTRACT .....	1
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVOS .....	6
MATERIAL Y MÉTODOS .....	7
RESULTADOS .....	9
LIMITACIONES Y FORTALEZAS .....	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES .....	18
ANEXO .....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	27

## **RESUMEN**

Las leucemias suponen el tipo de cáncer más detectado de nuestro país en menores de 15 años, y estos pacientes presentan alta susceptibilidad de padecer complicaciones endocrinológicas. En este estudio retrospectivo de cohorte se revisan 29 pacientes de entre uno y 14 años diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) desde enero de 2015 hasta diciembre de 2020 en un hospital de tercer nivel, todos ellos tratados en base a las recomendaciones del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, para describir la frecuencia y características de estas alteraciones. Atendiendo a los datos mostrados en los resultados y en la discusión de este estudio, se observa que los pacientes sufren más alteraciones en las fases de inducción y consolidación-reinducción de los tratamientos. Llama la atención, sin embargo, la falta de control endocrinológico a los pacientes en tratamiento por LAL, destacando la ausencia de controles seriados de función suprarrenal, tiroidea y de vitamina D. Es significativo que solo en ocho de los 29 pacientes se realizara interconsulta con endocrinología. Teniendo en cuenta que un número relevante de pacientes estudiados han presentado a lo largo del estudio algún problema endocrinológico, resulta necesario protocolizar el control seriado y el seguimiento con endocrinología para mejorar la calidad de vida de los supervivientes.

## **ABSTRACT**

Leukemias represent the most detected type of cancer in our country in children under 15 years of age, and these patients are highly susceptible to endocrinological complications. In this retrospective cohort study, 29 patients aged between one and 14 years diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) from January 2015 to

December 2020 in a tertiary level hospital, all of them treated based on the recommendations of the SEHOP-PETHEMA 2013 protocol, were reviewed to describe the frequency and characteristics of these alterations. Attending to the data shown in the results and discussion of this study, it is observed that patients suffer more alterations in the induction and consolidation-reduction phases of the treatments. It is noteworthy, however, the lack of endocrinological control of patients under treatment for LAL, highlighting the absence of serial controls of adrenal, thyroid and vitamin D function. It is significant that only eight of the 29 patients had an interconsultation with endocrinology. Bearing in mind that a significant number of the patients studied presented some endocrinological problem during the study, it is necessary to protocolize serial control and follow-up with endocrinology to improve the quality of life of the survivors.

## **INTRODUCCIÓN**

Los avances en el manejo de las enfermedades oncológicas en la infancia permiten lograr cada vez mayor supervivencia, al disminuir la mortalidad<sup>1</sup>. Ello conlleva la necesidad de hacer un seguimiento de las morbilidades relativas principalmente a los efectos del tratamiento, para mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>2,3</sup>.

Dentro del cáncer infantil, las leucemias suponen el tipo de cáncer más detectado entre los menores de 15 años<sup>4</sup>. Los pacientes oncológicos diagnosticados de leucemia y tratados con quimioterapia y corticoides tienen alta susceptibilidad a padecer complicaciones endocrinológicas (afectación del crecimiento, alteraciones tiroideas, cambios en la pubertad...) y estas deben ser precozmente diagnosticadas para tratarse adecuadamente y evitar problemas añadidos<sup>5</sup>.

En la tabla 1 se resumen los efectos endocrinos de los fármacos más habituales en el tratamiento de estos pacientes.

**TABLA 1: Efectos endocrinológicos de los fármacos<sup>6</sup>:**

<b>PREDNISONA</b>	Síndrome de Cushing, insuficiencia adrenocortical, alteraciones en la secreción de hormonas sexuales
<b>METOTREXATO</b>	Diabetes
<b>DEXAMETASONA</b>	Hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical, retraso del crecimiento (niños)  *Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal con erupciones acneiformes.
<b>VINCRISTINA</b>	Hiperuricemia, dolor parotídeo, síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)
<b>PEGASP</b>	Disminución síntesis de insulina (hiperglucemia), pancreatitis aguda/crónica
<b>CICLOFOSFAMIDA</b>	SIADH, esterilidad, aspermia o azoospermia, amenorrea
<b>HIDROCORTISONA</b>	Insuficiencia adrenal, síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria

Además, la población pediátrica es especialmente susceptible por encontrarse en su etapa de crecimiento, siendo necesario un seguimiento a largo plazo basado en el riesgo de aparición de alteraciones endocrinológicas.

En las tablas 2 y 3 recogidas en el anexo, se especifican los criterios de inclusión y exclusión del protocolo Recomendaciones terapéuticas SEHOP-PETHEMA 2013, y el status de afectación del sistema nervioso central, respectivamente. En la tabla 4 del anexo, se especifican los criterios de clasificación del riesgo de LAL, y en las tablas 5, 6, 7 Y 8 también recogidas en el anexo, se detalla el esquema de tratamiento de LAL según el riesgo.

El objetivo principal de este trabajo de investigación es analizar cuáles son las principales consecuencias a nivel endocrino de los tratamientos con corticoides en las leucemias linfoblásticas agudas infantiles y con qué prevalencia aparecen.

El interés clínico radica principalmente en que, gracias a los estudios de este tipo, se podrá llegar a conocer qué tratamientos, en qué fase y en qué tipo de pacientes es más probable que aparezcan los efectos secundarios endocrinológicos, y podremos dar una atención médica y un seguimiento de mayor calidad, e incluso, eventualmente, llegar a prevenirlos.

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación. Se le asignó el siguiente código: **cód CEImPA 2021.633**).



## **OBJETIVOS**

El objetivo principal del estudio es describir la frecuencia y características de las alteraciones endocrinológicas en pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia.

Los objetivos secundarios son, analizar en qué momento se diagnostican las alteraciones endocrinológicas y cuando se inicia su tratamiento, y valorar si algún factor o tipo de tratamiento se asocia más con algún tipo de alteración endocrinológica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio realizado es una revisión retrospectiva de cohortes en pacientes de 1 a 14 años diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (LLA), desde enero de 2015 hasta diciembre de 2020, en un hospital de 3er nivel. En todo el estudio se utilizó el protocolo PETHEMA SEHOP 2013. Para las variables antropométricas evolutivas expresadas como media de la desviación estándar (DE) para la edad y el sexo, se utilizaron los estudios españoles de crecimiento 2010 Carrascosa et al.

Se incluyeron pacientes menores de 14 años diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda tipo B, durante los años 2013 al 2020.

Los datos han sido facilitados por el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RETI), donde los profesionales (hematólogos infantiles) hacen un registro de todos los casos diagnosticados y tratados en el HUCA.

Se analizan las siguientes variables sociodemográficas y clínicas:

- Sexo
- Edad al debut
- Edad gestacional
- Procedencia (área sanitaria)
- Protocolo
- Tipo LLA/Riesgo
- Peso, talla e IMC al inicio del tratamiento (0)
- Peso, talla e IMC al final de la fase de inducción (I)
- Peso, talla e IMC al final de la fase de consolidación-reinducción (C-R)

- Peso, talla e IMC al final de la fase de mantenimiento (M).
- Tensión arterial (TA)
- Glucemias al inicio del tratamiento, al final de la fase de inducción, al final de la fase de consolidación-reinducción, al final de la fase de mantenimiento y a un año del fin del tratamiento
- Diabetes
- Fenotipo Cushing al final de la fase de inducción, al final de la fase de consolidación-reinducción, al final de la fase de mantenimiento y a un año del fin del tratamiento
- Función suprarrenal
- Función tiroidea
- Vitamina D al fin del tratamiento
- Salud mental
- Dosis total de corticoide administrada
- Interconsulta a endocrinología
- Recaída
- Éxito

## RESULTADOS

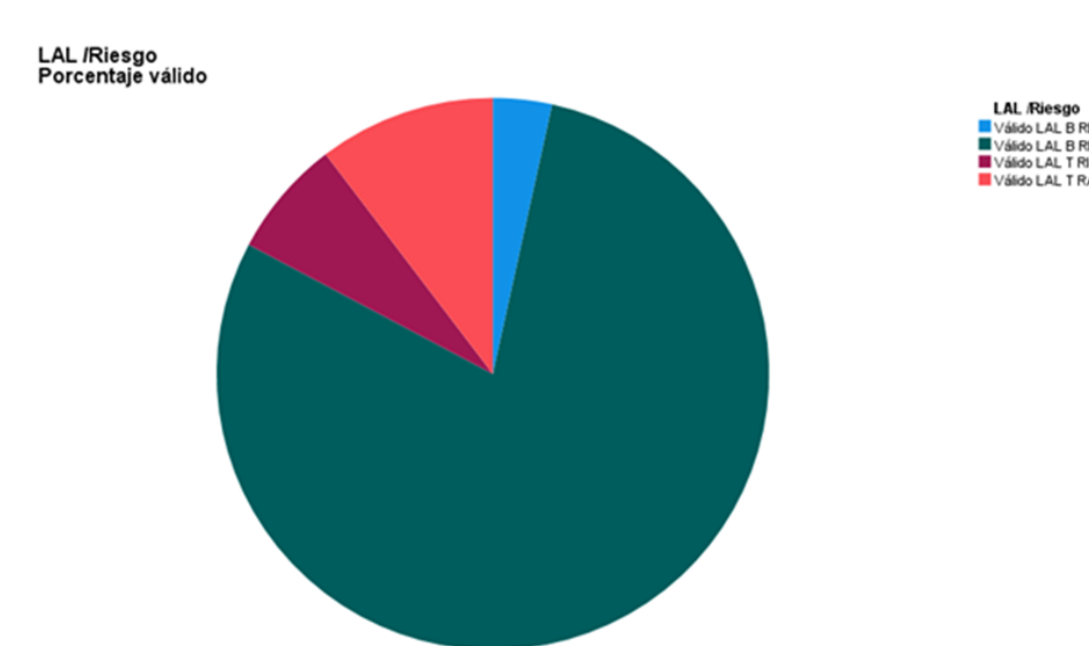
En el estudio se incluyeron 29 pacientes pediátricos diagnosticados de LAL en el periodo analizado. En la tabla 2 se recogen los datos sociodemográficos de estos pacientes, de los cuales, 17 eran niñas (58,6%). La media de edad debut es de cinco años y nueve meses, con un rango que va de un año y nueve meses a 13 años y ocho meses.

**TABLA 2: Datos sociodemográficos de los pacientes estudiados.**

PACIENTES	SEXO	EDAD DEBUT	EDAD GESTACIONAL	PROCEDENCIA
1	M	3a2m	NC	Gijón
2	M	5a6m	NC	Cabueñes
3	M	5a9m	39+0	Gijón
4	H	6a7m	NC	Oviedo
5	H	4a7m	NC	Cabueñes
6	H	3a 7m	37+0	Cabueñes
7	H	7a 3m	38+0	Oviedo
8	M	13a 8m	NC	San Agustín
9	H	1a 9m	38+3	Oviedo
10	H	4 a 5m	NC	Gijón
11	H	4a 2 m	39+0	San Agustín
12	H	3a 6m	NC	Oviedo
13	M	3 a 5m	39+0	San Agustín
14	M	1 a 9m	37+4	Oviedo
15	M	9 a 7 m	39+0	Oviedo
16	M	2 a 11m	39+5	Oviedo
17	M	5 a 10 m	NC	Oviedo
18	M	12a 5 m	41+0	Valle Nalón
19	M	2a 4m	42+0	Jarrio
20	H	13a 6 m	NC	San Agustín
21	M	8a 4m	36+0	Oviedo
22	H	12a	NC	Cabueñes
23	M	4a	36+0	Oviedo
24	H	4a 2m	NC	Gijón
25	H	4a4m	NC	Gijón
26	M	5a1m	40	Pola de Siero
27	M	4a1m	NC	Cuba
28	M	7a3m	NC	Oviedo
29	M	6a y 8m	NC	Ribadesella

**Tipo de LAL:** En la figura 1 aparecen los porcentajes de pacientes según el tipo de LAL/riesgo diagnosticado en los pacientes incluidos en el estudio. Un 79% presentaron una LAL B de riesgo intermedio. Un 6,9% presentaron una LAL T de riesgo intermedio. Un 10,3% presentaron una LAL T de riesgo alto.

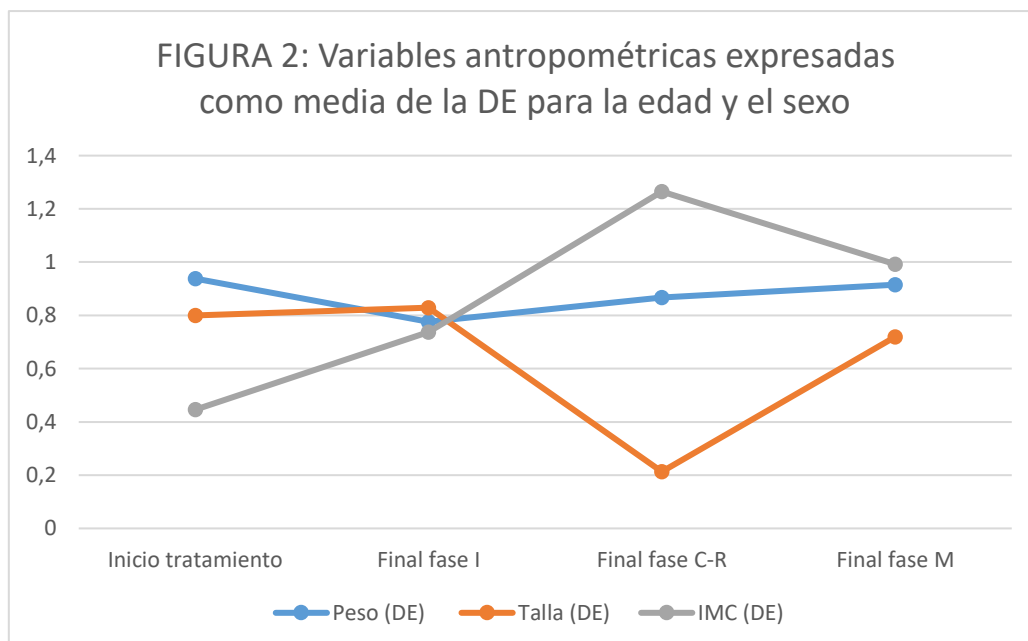
**FIGURA 1: Porcentajes de pacientes según el tipo de LAL/riesgo**



En la tabla 9 y en la figura 2 se recogen las variables antropométricas expresadas como media de la desviación estándar (DE) para la edad y el sexo, según los estudios españoles de crecimiento 2010 Carrascosa et al. Se observa que la media del peso (DE) de los pacientes disminuyó durante la fase de inducción y volvió a estabilizarse al final de la fase de consolidación-reinducción. La media de la talla (DE) sufrió una bajada notable al final de la fase de consolidación-reinducción, y volvió a subir durante la fase de mantenimiento. La media del IMC (DE) subió hasta alcanzar su pico máximo al final de la fase de consolidación-reinducción, para luego descender de nuevo durante la fase de mantenimiento.

**TABLA 9: Variables antropométricas evolutivas expresadas como media de la desviación estándar (DE) para la edad y el sexo, según los estudios españoles de crecimiento 2010 Carrascosa et al.**

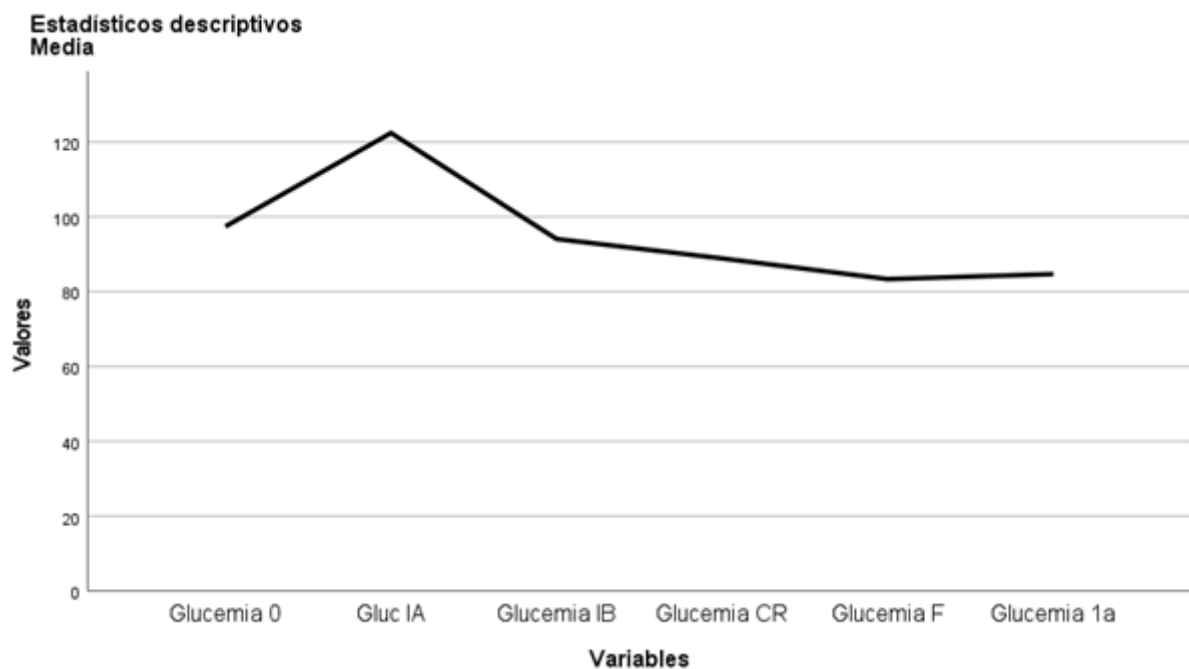
	0	Final fase de I	Final fase de C-R	Final fase de M
Peso (DE)	0,938	0,776	0,867	0,915
Talla (DE)	0,8	0,829	0,213	0,719
IMC (DE)	0,446	0,737	1,265	0,992



**Tensión arterial (TA):** se ha estudiado la TA en 16 pacientes. En cuatro de ellos se encontró HTA, entendiendo por HTA la TA que se encuentra en el percentil 95 o por encima.

**Glucemias:** Como refleja la figura 3, la media de las glucemias de los pacientes subió notablemente durante la fase de inducción A y se mantuvo elevada hasta estabilizarse de nuevo al final de la fase de inducción B. Durante las fases de consolidación-reinducción, la media de las glucemias descendió ligeramente hasta el final de la fase de mantenimiento, volviendo a ascender discretamente al cabo de un año.

**FIGURA 3: Evolución de las glucemias expresadas como media**



**Diabetes:** dos pacientes presentaron diabetes esteroidea.

**Fenotipo Cushingoide:** en fase de inducción, presentan datos de fenotipo cushingoide seis de los pacientes, y tres de ellos miopatía esteroidea. En fase de consolidación-

reinducción, uno de los pacientes mantiene el fenotipo. En fase de mantenimiento, no hay ninguna referencia respecto al aspecto cushingoide de la muestra.

**Función suprarrenal:** no se realizaron estudios suficientes para determinar casos de insuficiencia suprarrenal. Solo hay una determinación de cortisol plasmático en uno de los pacientes, que posteriormente requirió interconsulta a endocrinología para descartar insuficiencia suprarrenal.

**Función tiroidea:** a 10 pacientes no se les realizó ninguna determinación de hormonas tiroideas, en cinco pacientes se realizó una determinación aislada, y de los 14 pacientes con determinaciones seriadas cinco presentaron hipertiroidismo y seis mostraron hipotiroidismo.

**Vitamina D:** se ha estudiado la 25-hidroxivitamina D en cuatro de los 29 pacientes, presentando déficit tres de ellos.

**Salud mental:** dos pacientes presentaron cuadros de ansiedad/depresión y un paciente presentaba autismo previo a la enfermedad

**Dosis total de corticoide administrada:** en todos los pacientes se usaron las mismas dosis de corticoide de acuerdo al protocolo Recomendaciones terapéuticas SEHOP-PETHEMA 2013. La tabla 10, que se recoge en el anexo, detalla la dosis de corticoide administrada vía oral e intratecal según riesgo.

**Interconsulta a endocrinología:** se realizaron interconsultas a endocrinología en ocho pacientes. Los motivos de la consulta fueron por telarquia prematura (1), elevación de TSH (2), hiperglucemia (1), pubertad fisiológica (1), hipotiroidismo adquirido (1) y obesidad (2).



**Recaídas:** se han documentado recaídas en cinco pacientes.

**Éxitus:** cuatro pacientes fallecieron durante el tratamiento.

## **LIMITACIONES Y FORTALEZAS**

Este estudio presenta una serie de limitaciones que dificultan el análisis de los resultados obtenidos. Al ser un estudio de tipo retrospectivo, no constan en la historia clínica algunos datos clave sobre las variables a estudiar.

En cuanto a los principales obstáculos en la recogida de los datos, algunos de los pacientes aún se encontraban en tratamiento, y, debido a la gravedad de la enfermedad, algunos fallecieron. También dificultó la obtención de valores la digitalización que tuvo lugar en el periodo de tiempo en el que se trató a los pacientes de la muestra.

Se trata de un estudio realizado en un único centro, el hospital de referencia del Principado de Asturias, por tanto, los datos obtenidos podrían no tener aplicación a nivel nacional.

Una fortaleza del estudio es que todos los pacientes sin excepción fueron tratados de acuerdo a las recomendaciones terapéuticas del protocolo SEHOP-PETHEMA 2013, lo que ha permitido disminuir la variabilidad.

## **DISCUSIÓN**

Los avances en el tratamiento del cáncer infantil han mejorado considerablemente la supervivencia, aunque persisten secuelas vinculadas tanto a los tratamientos como a otros factores que incluyen la susceptibilidad individual<sup>7</sup>. Algunas de estas secuelas están reflejadas en los resultados de esta investigación. Por ello parece obligado poner en marcha un protocolo de seguimiento que permita un mejor manejo y comprensión de las complicaciones endocrinológicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes a corto y largo plazo<sup>8</sup>.

Las alteraciones encontradas en relación al crecimiento, ponen de manifiesto la necesidad de un control y seguimiento de la velocidad de crecimiento cada seis meses, de acuerdo con las propuestas descritas en la literatura<sup>9</sup>.

En este estudio, los datos son insuficientes para establecer una relación de causalidad entre el uso de glucocorticoides y la afectación suprarrenal. Sin embargo, está demostrado en otros estudios<sup>5</sup>, por lo que se precisa un control seriado durante el tratamiento, así como a largo plazo<sup>10,11</sup>. Esta situación de escasez de datos es también notable en la determinación de la Vitamina-D, siendo deficitaria en 3 de cada 4 pacientes en los que se analizó. Asimismo otras investigaciones ponen en manifiesto los posibles beneficios de suplementos de calciferol<sup>12</sup> en estos pacientes.

Diversas publicaciones<sup>13,14</sup> señalan la repercusión de otros tratamientos como la radioterapia en la función tiroidea, que hacen necesaria una vigilancia. Los resultados de este trabajo constatan que la afectación generada durante el tratamiento con glucocorticoides debería ser objeto de control por parte de un equipo de Endocrinología.

Se ha publicado que entre el 10% y el 50% de los pacientes pediátricos que padecen LLA desarrollan cierto grado de hiperglucemia, siendo este mayor durante la fase de inducción de la terapia.<sup>15,16,17</sup> Estos datos se corresponden con nuestros hallazgos (Figura 3) y justifican <sup>16</sup> la necesidad de estudios prospectivos para analizar el cribado formal, las medidas preventivas y las prácticas óptimas de gestión de la hiperglucemia durante la fase de inducción de la LLA.

Tal y como recogen C. Andrés, M. Chueca, S. Berrade<sup>9</sup> sería de gran utilidad un *“Pasaporte de supervivencia de un cáncer infantil o de la adolescencia”*, que, relleno por el propio paciente, el oncólogo y el endocrinólogo desde el comienzo del tratamiento permitiría un mejor control, estratificación de riesgo y manejo de las complicaciones por parte de los especialistas, junto con una mejor comprensión de la enfermedad y los posibles efectos adversos por parte del paciente. Los resultados de este trabajo suman a esta propuesta una protocolización de las consultas endocrinas en este grupo de pacientes al comienzo, durante y al finalizar el tratamiento, evitando así pasar por alto las alteraciones derivadas de este.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio se describe la frecuencia y características de las alteraciones endocrinológicas de la leucemia linfoblástica aguda y su tratamiento en pacientes pediátricos en un hospital de tercer nivel. Podemos concluir que estas alteraciones aparecen sobre todo a consecuencia de los tratamientos pautados, y que han visto incrementada su frecuencia debido al aumento de la supervivencia de la enfermedad. Por tanto, es necesario un mayor seguimiento que permita protocolizar el abordaje de estas patologías durante las distintas fases del tratamiento y una vez finalizado este, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos pacientes durante y después del proceso.

## ANEXO

**TABLA 2: Criterios de inclusión y exclusión del protocolo Recomendaciones terapéuticas SEHOP-PETHEMA 2013.**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Todo paciente, no tratado previamente, con edades entre 1 y 19 años, diagnosticados de Leucemia Aguda Linfoblástica y tratados en los distintos centros pertenecientes a la SEHOP o a PETHEMA.	Pacientes menores de 1 año, ya que dispondrán de un tratamiento individualizado.
Es necesario el consentimiento informado para recibir tratamiento quimioterápico.	Pacientes afectos de LAL-B (Burkitt), que recibirán tratamiento con un protocolo específico.
Los pacientes afectos de LAL y síndrome de Down dispondrán de una adaptación del tratamiento incluida en el protocolo.	
Los pacientes con citogenética no valorable serán incluidos si disponen de estudios complementarios	
Los pacientes con LAL Philadelphia positiva seguirán este tratamiento, con adición de imatinib, hasta disponer de un tratamiento internacional que está en desarrollo.	

**TABLA 3: Status de afectación del sistema nervioso central**

<b>SNC 1</b>	Ausencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo (LCR)		
<b>SNC 2</b>	Blastos en el LCR con menos de 5 leucocitos/ $\mu$ l	Punción lumbar traumática (>10 eritrocitos/ $\mu$ l) o hemorrágica con blastos	
<b>SNC 3</b>	Blastos en el LCR con más de 5 leucocitos/ $\mu$ l	Afectación de pares craneales	Masa tumoral en cerebro o meninges detectada por imagen

**TABLA 4: Criterios de clasificación del riesgo de las leucemias linfoblásticas agudas**

<b>Riesgo Estándar: El paciente debe reunir todos los siguientes criterios:</b>
Edad >1 y <10 años
Leucocitos <20 x10 <sup>9</sup> /l al diagnóstico
Inmunofenotipo no T
Ausencia de infiltración del SNC y/o testes
Alta hiperdiploidía, índice de DNA 1,10-1,44 o translocación cromosómica (12;21) positiva
Ausencia de translocación cromosómica (1;19)
No reordenamiento del gen MLL
Presencia de <1.000 blastos/mm <sup>3</sup> en sangre periférica en día +8 de la Inducción
Presencia de < 5% de blastos y < 0,1% de enfermedad mínima residual (ERM) en médula ósea (MO) en día +15 de la Inducción y al final de la inducción I'A.
<b>Alto Riesgo: Paciente con cualquiera de los siguientes criterios:</b>
Presencia de translocación cromosómica (4;11)
Hipodiploidía o índice de DNA <0,81
≥1.000 blastos/mm <sup>3</sup> en sangre periférica en día +8 de la Inducción
> 25% de blastos y >10% de ERM en médula ósea en el día +15 de la Inducción.
ERM ≥ 1% en médula ósea en el día +33 de la Inducción
≥ 0,1% en médula ósea antes de la Consolidación
Cromosoma Philadelphia + hasta disponer del protocolo COG/EsPhALL Ph+ ALL.
<b>Riesgo Intermedio: Aquellos pacientes que no reúnan los criterios de Riesgo Estándar ni de Alto Riesgo.</b>



**TABLA 5: Esquema del tratamiento de LAL riesgo estándar**

<b>Inducción I'A</b>	2 dosis de Daunorrubicina + Prednisona 60mg/m <sup>2</sup> / día 28 días + 4 dosis Vincristina + 8 dosis Asparraginasa
<b>Inducción IB</b>	2 dosis Ciclofosfamida + 6- Mercaptopurina 60mg/m <sup>2</sup> / día 28 días + 16 dosis Citarabina
<b>Consolidación</b>	6- Mercaptopurina 25mg/m <sup>2</sup> / día 56 días + Metrotexato a dosis altas+ rescates con Leucovorin
<b>Reinducción fase 1</b>	Dexametasona 10 mg/m <sup>2</sup> / día 21 días + 4 dosis Vincristina + 4 dosis Doxorrubicina + 4 dosis Asparraginasa
<b>Reinducción fase 2</b>	6- Tioguanina 60mg/m <sup>2</sup> /día 14 días + 1 dosis Ciclofosfamida + 8 dosis Citarabina)
<b>Mantenimiento</b>	Hasta completar 2 años: 6-Mercaptopurina 50 mg/m <sup>2</sup> /día + Metrotexato 20 mg/m <sup>2</sup> /semana
<b>Tratamiento SNC</b>	15 dosis triple intratecal (IT) (+4 si al diagnóstico SNC-2)

**TABLA 6: Esquema del tratamiento de LAL riesgo intermedio**

<b>Inducción IA</b>	Prednisona 60mg/m <sup>2</sup> / día 28 días + 4 dosis de Daunorrubicina + 4 dosis de Vincristina + 8 dosis Asparraginasa
<b>Inducción IB</b>	6-Mercaptopurina 60 mg/m <sup>2</sup> /día 28 días + 2 dosis de Ciclofosfamida + 16 dosis Citarabina
<b>Consolidación</b>	6- Mercaptopurina 25 mg/m <sup>2</sup> /día 56 días + Metrotexato a dosis altas + 3 dosis de Leucovorin
<b>Reinducción de RI en la fase 1</b>	Dexametasona 10mg/m <sup>2</sup> /día 21 días + 4 dosis de Vincristina + 4 dosis de Doxorrubicina + 4 dosis de Asparraginasa
<b>Reinducción de RI en la fase 2</b>	6-Tioguanina 60mg/m <sup>2</sup> / día 14 días + 1 dosis de Ciclofosfamida + 8 dosis de Citarabina)
<b>Mantenimiento</b>	Hasta completar 2 años: 6-Mercaptopurina 50 mg/m <sup>2</sup> /día + Metrotexato 20 mg/m <sup>2</sup> /semana
<b>Tratamiento SNC</b>	Tratamiento SNC: 17 dosis triple intratecal (+4 si al diagnóstico SNC-2 o si LAL T + leucocitos >100.000/mm <sup>3</sup> ). Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico, recibirá además durante la inducción 5 dosis de TIT semanal.

**TABLA 7: Esquema del tratamiento de LAL alto riesgo**

<b>Inducción IA</b>	Prednisona 60mg/m <sup>2</sup> / día 28 días, después disminuir la dosis a la mitad cada 3 días hasta retirar en 9 días + 4 dosis de Daunorrubicina + 4 dosis de Vincristina + 8 dosis Asparraginasa +/- Ciclofosfamida en pacientes con LAL T con mala respuesta a Prednisona
<b>Inducción IB</b>	6-Mercaptopurina 60mg/m <sup>2</sup> / día 28 días + 2 dosis ciclofosfamida + 16 dosis Citarabina
<b>Intensificación en 3 bloques</b>	AR-1 (Metotrexato, Leucovorin, Ciclofosfamida, Citarabina, Asparraginasa), AR-2 (Metotrexato, Leucovorin, Vindesina, Dexametasona, Ifosfamida, Daunorrubicina, Asparraginasa) y AR-3 (Dexametasona, Citarabina, Etopósido, Asparraginasa)
<b>Reinducción en 3 bloques</b>	R-1 (Dexametasona, Vincristina, Doxorrubicina, Asparraginasa, Tioguanina, Ciclofosfamida, Citarabina), mantenimiento de 6-Mercaptopurina y Metotrexato, bloque R-2 (Dexametasona, Vincristina, Doxorrubicina, Asparraginasa, Tioguanina, Ciclofosfamida, Citarabina), mantenimiento de 6-Mercaptopurina y Metotrexato y R-3 (idéntica a R-1)
<b>Mantenimiento</b>	Hasta completar 2 años 6-Mercaptopurina 50mg/m <sup>2</sup> /día y Metotrexato 20 mg/m <sup>2</sup> /semana
<b>Tratamiento SNC</b>	26 dosis triple IT (21 dosis si AR por mala respuesta a prednisona)

**TABLA 8: Esquema del tratamiento de LAL alto riesgo en pacientes que van a trasplante de progenitores hematopoyéticos**

<p><b>Bloque Reinducción R-1</b></p>	<p>Si la ERM es <math>\geq 0,1\%</math> recibirán un rescate pre-TPH con Clofarabina 40 mg/m<sup>2</sup> /día x 5 días + Etopósito 100 mg/m<sup>2</sup> /día x 5 días + Ciclofosfamida 440 mg/m<sup>2</sup> /día x 5 días</p>
<p><b>Tratamiento SNC</b></p>	<p>Recibirán un total de 11 a 14 dosis de TIT, según se realice antes o después de la fase de Reinducción-1. Si el paciente presenta SNC-3 al diagnóstico, recibirá durante la inducción 5 dosis de TIT semanal</p>

**TABLA 10: Dosis de corticoide administrada en vía oral e intratecal según riesgo**

	RIESGO ESTANDAR	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
VÍA ORAL	Fase inducción: 1680 mg Fase reinducción: 210 mg	Fase inducción: 1680 mg Fase reinducción: 210 mg	Fase inducción: 1680 mg Fase intensificación 200 mg Fase reinducción: 450 mg
VÍA INTRATECAL	<b>SNC-1:</b> 15 dosis (225 mg en pacientes de 2 a 3 años y 300 mg en pacientes mayores de 3 años)  <b>SNC-2:</b> 19 dosis (285 mg en pacientes de 2 a 3 años y 380 mg en pacientes mayores de 3 años)	<b>SNC-1:</b> 17 dosis (255 mg en pacientes de 2 a 3 años y 340 mg en pacientes mayores de 3 años)  <b>SNC-2 y SNC-3:</b> 21 dosis (315 mg en pacientes de 2 a 3 años y 420 mg en pacientes mayores de 3 años)	<b>Con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) antes de reinducción:</b> 11 dosis (165 mg en pacientes de 2 a 3 años y 220 mg en mayores de 3 años)  <b>Con TPH después de reinducción:</b> 14 dosis (220 mg en pacientes de 2 a 3 años y 285 mg en mayores de 3 años)  <b>Sin TPH:</b> 26 dosis (390 mg en pacientes de 2 a 3 años y 520 mg en mayores de 3 años)  <b>Si LAL-B de alto riesgo por mala respuesta a prednisona:</b> 21 dosis (315 mg en pacientes de 2 a 3 años y 420 mg en mayores de 3 años)

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>1</sup> Campos S M, Rodríguez P C, Castro-Feijóo L, Regueiro A, García C V P, Conde J B. Hipogonadismo hiper-hipogonadotropo y otras complicaciones endocrinológicas en superviviente de cáncer infantil. Premios de la Fundación Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (FSEEP). Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2021;12 Suppl(1):35-41.
- <sup>2</sup> Itza Martín N, Mora Palma C, González Casado I. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2020;11 Suppl(1):63-70
- <sup>3</sup> Casano Sancho P. Endocrine sequelae in childhood cancer survivors. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64: 498-505.
- <sup>4</sup> Seth R, Singh A. Leukemias in Children. Indian J Pediatr. 2015;82: 817-24.
- <sup>5</sup> Mora Palma C, Itza Martín N, González Casado I. Secuelas endocrinológicas del cáncer. Pediatría Integral 2020; 24: 276-83
- <sup>6</sup> Rose S, Horne V, Howell J, Lawson S, Rutter M, Trotman G et al. Late endocrine effects of childhood cancer. Nat Rev Endocrinol.2016; 319-36.
- <sup>7</sup> Moreno Macián F. Trastornos endocrinológicos en pacientes oncológicos tras radioterapia. XXVI Curso de Postgrado SEEP. Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica. 2020; 47-77.
- <sup>8</sup> Pålsson A, Malmström M, Follin C. Childhood leukaemia survivors' experiences of long-term follow-ups in an endocrine clinic - A focus-group study. Eur J Oncol Nurs. 2017;26:19-26
- <sup>9</sup> C. Andrés, M. Chueca, S. Berrade. Seguimiento clínico y autocuidados en niños y adolescentes con posibles secuelas endocrinológicas tras el cáncer: pasaporte de salud para superviviente. Bol Pediatr 2022 (en prensa)
- <sup>10</sup> de Fine Licht S, Winther J F, Gudmundsdottir T, Holmqvist A S, Bonnesen T G, Asdahl P H et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. Lancet. 2014;383: 1981-9
- <sup>11</sup> Brabant G, Toogood A A, Shalet S M, Frobisher C, Lancashire E R, Reulen R C et al. Hypothyroidism following childhood cancer therapy-an under diagnosed complication. Int J Cancer. 2012; 130: 1145-50.
- <sup>12</sup> Bhattacharya S, Verma N, Kumar A. Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment. Nutr Cancer. 2020;72: 1321-5

---

<sup>13</sup> Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C and Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocrine Reviews*. 2019, 40:711-67.

<sup>14</sup>Brabant G, Toogood AA, Shalet SM, Frobisher C, Lancashire ER, Reulen RC et al. Hypothyroidism following childhood cancer therapy-an under diagnosed complication. *Int J Cancer*. 2012;130: 1145-50

<sup>15</sup>Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyper-glycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr*.1981;99: 46-50

<sup>16</sup> McCormick M C, Sharp E, Kalpatthi R, Zullo J, Gurtunca N, Zhang J et al. Hyperglycemia requiring insulin during acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy is associated with increased adverse outcomes and healthcare costs. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28475

<sup>17</sup> Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*.2002;16:225-43