



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

FUNCIÓN ENDÓCRINA EN SOBREVIVIENTES DE TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TESISTA:

**GISELLE ALCALÁ FERNÁNDEZ
PARA OBTENER EL TÍTULO EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

TUTORA:

DRA ELISA NISHIMURA MEGURO



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.

Dra. Elisa Nishimura Meguro

Presidenta

Dra. Julia Rocío Herrera Márquez

Secretaria

Dra. Eulalia Piedad Garrido Magaña

Vocal

Dra Yadira Betanzos Cabrera

Vocal

INDICE

Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Justificación.....	15
Planteamiento del problema.....	16
Material y métodos.....	19
Variables.....	21
Metodología.....	25
Análisis estadístico.....	28
Resultados.....	30
Discusión.....	35
Bibliografía.....	44
Anexo 1.....	47
Anexo 2.....	49
Anexo 3.....	51
Anexo 4.....	53
Anexo 5.....	55

RESUMEN

Introducción: Los tumores de SNC y/o el tratamiento recibido pueden ser causa de disfunción endócrina. El escrutinio de estas complicaciones así como la búsqueda de alteraciones nutricionales y metabólicas forma parte de un seguimiento integral.

Objetivo: Describir frecuencia de alteraciones endócrinas y metabólicas en pacientes sobrevivientes a tumores de SNC del Hospital de Pediatría del CM SXXI, IMSS de acuerdo a localización del tumor y tratamiento recibido.

Diseño: Retroprolectivo, observacional y analítico

Material y Métodos: Todos los casos con diagnóstico de tumor de SNC con 2 o más años en vigilancia. Se incluyó valoración de crecimiento, desarrollo puberal y exploración tiroidea. Se determinó en todos los casos TSH y T4, IGF-1, cortisol am, prolactina, FSH, LH, estradiol o testosterona en niñas de ≥ 13 años y niños ≥ 14 años. Se determinó peso, talla, presión arterial, IMC, perímetro abdominal, glucosa y perfil de lípidos. Se calculó calorías y distribución de nutrientes a partir del registro de ingesta de alimentos de 24 h y se aplicó cuestionario de hábitos alimenticios

Resultados: Se estudiaron 43 pacientes (17 mujeres, 26 varones), edad promedio 12.3 años, 7.2 años al diagnóstico y 3.2 años de vigilancia. El 48.8% tumores de localización infratentorial (n=21), diencefálicos 37.2%(n=16) y supratentoriales 13.9%(n=6) 100% (n=43) requirió cirugía, 88.3%(n=38) quimioterapia y 86%(n=37) radioterapia con promedio de 52Gy. Alteraciones hormonales en 53.5%(n=23), hipotiroidismo 48.8%(n=21), deficiencia de hormona de crecimiento 34.8%(n=15), diabetes insípida 16.2%(n=7), hipocortisolismo 13.9%(n=6) y alteraciones puberales 11.6%(n=5). La proporción de sobrepeso y obesidad al finalizar tratamiento fue similar al diagnóstico 39.5% (n=17). El zIMC incremento del diagnóstico de remisión de enfermedad al momento del estudio en 67.4%(n=29) de los casos, que situó al 51.1% (n=22) en sobrepeso u obesidad y 31.8% (n=7) con síndrome metabólico. 55.8% (n=24) consume más calorías de las requeridas (10.9% a +152%) y 40%, tiene dieta desproporcionada con mayor ingesta de grasas y carbohidratos.

Conclusiones: La proporción de deficiencias hormonales fue similar a lo reportado, con mayor riesgo en tumores de localización diencefálica y es mayor para obesidad y síndrome metabólico. Se requiere énfasis en la orientación nutricional.

ANTECEDENTES

El cáncer infantil tiene una incidencia mundial del 3 a 5%, que corresponde a aproximadamente 360 000 casos anuales (OMS 2011). En México hay 112, 336,538 millones de habitantes de los cuales 46 millones son menores de 18 años y se espera diagnosticar 122 casos nuevos de cáncer al año por cada millón de habitantes (INEGI 2010).¹ México no cuenta con un programa nacional de registros de cáncer, por lo que se desconoce en muchos aspectos la epidemiología del cáncer en los niños de nuestro país. Un estudio realizado en 2011 registró 3238 casos de cáncer entre 1996 y 2007 correspondiente a 5 estados de la república, identificándose un patrón de neoplasias similar al norteamericano/europeo: leucemias 46.1%, tumores del sistema nervioso central 12%(20.4% EUA) y linfomas 10.8%.²

Los tumores del sistema nervioso central son la neoplasia sólida más frecuente y segunda causa de neoplasia infantil en nuestro país, con predominio de astrocitomas con un 43.4% y sobrevida a 5 años de 50%, en segundo lugar tumores neuroectodermicos primitivos con 32.5% y sobrevida a 5 años de 30-50% y en tercera posición los ependimomas con 13.7% con sobrevida a 5 años de 27% -58%.^{2,3,4}

La localización de los tumores de sistema nervioso central en los primeros años de vida es predominantemente supratentorial, posteriormente infratentorial, para volver a predominar en región supratentorial en la adolescencia. Dentro de los tumores supratentoriales (**30%**) podemos encontrar astrocitomas de

hemisferio cerebral de grado bajo, astrocitomas de grado alto o malignos, gliomas mixtos, oligodendrogliomas, tumores neuroectodérmicos primitivos, tumores teratoideos/rabdoideos atípicos, ependimomas, meningiomas, tumores del plexo coroideo, tumores neuronales y tumores gliales mixtos neuronales y otros gliomas de grado bajo. Los tumores infratentoriales o de fosa posterior (**50%**) incluyen astrocitomas cerebelares, meduloblastomas, ependimomas, gliomas del tronco encefálico, tumores teratoideos/rabdoideos atípicos, tumores del plexo coroideo y tumores glioneuronales del cuarto ventrículo. Los tumores diencefálicos incluyen la región selar y paraselar (**20%**) y sobresalen los craneofaringiomas, astrocitomas diencefálicos de grado bajo y tumores de las células germinales.⁵

Disfunción endócrina y el superviviente de tumores del sistema nervioso central.

Todos los tumores de SNC presentan riesgo para alteraciones endocrinas sin embargo la región hipotálamo-hipofisaria es especialmente sensible ya que en la que reside el control del crecimiento (GH y su mediador IGF 1), el desarrollo puberal y la capacidad de fertilidad (LH y FSH), la función suprarrenal (ACTH) y la tiroidea (TSH). (Deficiencias en un 70 a 100).⁵

La **resección quirúrgica** es el método de elección para reducir el volumen tumoral, el objetivo puede ser la resección completa, disminución de tamaño o descompresión cerebral. La magnitud de la cirugía dependerá del tipo tumoral y de su localización, en tumores con alta posibilidad de secuelas neurológicas severas puede optarse en algunas ocasiones por resección parcial más radioterapia.⁶

La **radioterapia** juega un papel muy importante en el tratamiento de los tumores cerebrales, puede ser utilizada como tratamiento único o como complemento a la cirugía. La radiación es energía que se transmite mediante ondas o mediante una corriente de partículas y que daña al ADN impidiendo la división y crecimiento celular para posteriormente entrar en apoptosis. El ciclo celular tiene cinco fases controladas por quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) la radioterapia primero actúa sobre la fase de división activa y no tiene adecuado efecto en las células que se encuentran en la etapa de reposo o que se dividen con menos frecuencia.⁷

La radioterapia se administra en general en forma fraccionada 1.8 o 2 Gy/día y la dosis máxima de irradiación al tejido cerebral, recomendada para paciente pediátrico es de 60 Gy. Las técnicas de radiación incluyen la convencional y estereotáxica esta última permite la disminución en radiación de tejidos sanos circundantes. En los tumores de alto grado la zona irradiada incluye 3 a 4 cm más de la zona del tumor con una reducción al final del tratamiento a un margen de 1.5-2 cm peritumoral. En los tumores de bajo grado el margen habitual es de 1.5-2 cm durante todo el tratamiento. Con técnicas como la planificación tridimensional, en los tumores con bajo riesgo de recurrencia se recomienda dejar márgenes menores, de 1-1.5 cm, que incluso pueden llegar a márgenes menores de 5 mm. La radiocirugía se caracteriza por la administración de altas dosis de radioterapia (10-15 Gy) en una sesión, sobre volúmenes pequeños. Las indicaciones precisas de dosis y ciclos dependerán del tipo de tumor, localización y tamaño tumoral.⁶

El término radiosensibilidad describe la probabilidad de que la célula sea dañada por radiación, que incluye las células en división de los tejidos normales con efectos secundarios indeseables. La radiación no destruye en forma inmediata las células cancerosas ni las células normales y puede tomar días e incluso semanas de tratamiento para que las células comiencen a morir, proceso que continúa por meses después de completar el tratamiento, por lo que los efectos secundarios sobre tejido no neoplásico, pueden presentarse mucho tiempo después del tratamiento (10 a 20 años) .⁷

En la actualidad se considera que el mecanismo de daño de la radioterapia es directo, a través de daño vascular y desmielinización y por interacciones celulares y moleculares consecuencia de la respuesta indirecta de las células a la radioterapia.⁸ Tanto células endoteliales como oligodendrocito y otros tipos celulares pueden sufrir los efectos tóxicos primarios de la radioterapia. En el endotelio vascular horas después de la radiación se produce un aumento transitorio de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y apoptosis de las células endoteliales mediada por la vía de las esfingomielinasas, este se considera el mecanismo responsable de la toxicidad aguda por la radioterapia, en la que predomina la existencia de edema cerebral. La perpetuación del daño endotelial se da a través de mecanismos de apoptosis diferida mediada por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), estrés oxidativo, moléculas de adhesión y citoquinas inflamatorias que contribuyen a los efectos tóxicos tardíos de la radioterapia. ⁸

En el caso de la **quimioterapia**, sus efectos sobre la función endócrina dependen del género, tipo y dosis de medicamentos utilizados. La quimioterapia a base de alquilantes y metales pesados (ciclofosfamida, ifosfamida, procarbazona, busulfan, melfalan, tiotepa, lomustine, carmustine, clorambucil, mecloretamina, temozolomide cisplatino, carboplatino) se relaciona más con disfunción endócrina. Si bien la quimioterapia tiene acceso a todos los tejidos, sobresale el impacto sobre la función del eje hipotálamo-hipófisis ya sea por vía hematológica o meníngea con la administración intratecal. Las gónadas son particularmente sensibles a la quimioterapia, probablemente por la característica de continua actividad propia de las células germinales. En la infancia, el ovario es menos vulnerable al tratamiento quimioterápico que el testículo, pero el riesgo aumenta en la pubertad y en el varón, existe mayor resistencia de las células de Leydig a mayor edad. Los antineoplásicos se relacionan también a alteraciones tiroideas y del cartílago de crecimiento, a menor capacidad de síntesis y función de los péptidos relacionados al crecimiento (principalmente IGF-1 ó péptido similar a insulina tipo I) y a dislipidemias, con daño a largo plazo el daño del tejido endotelial y mayor riesgo cardiovascular^{9,10}

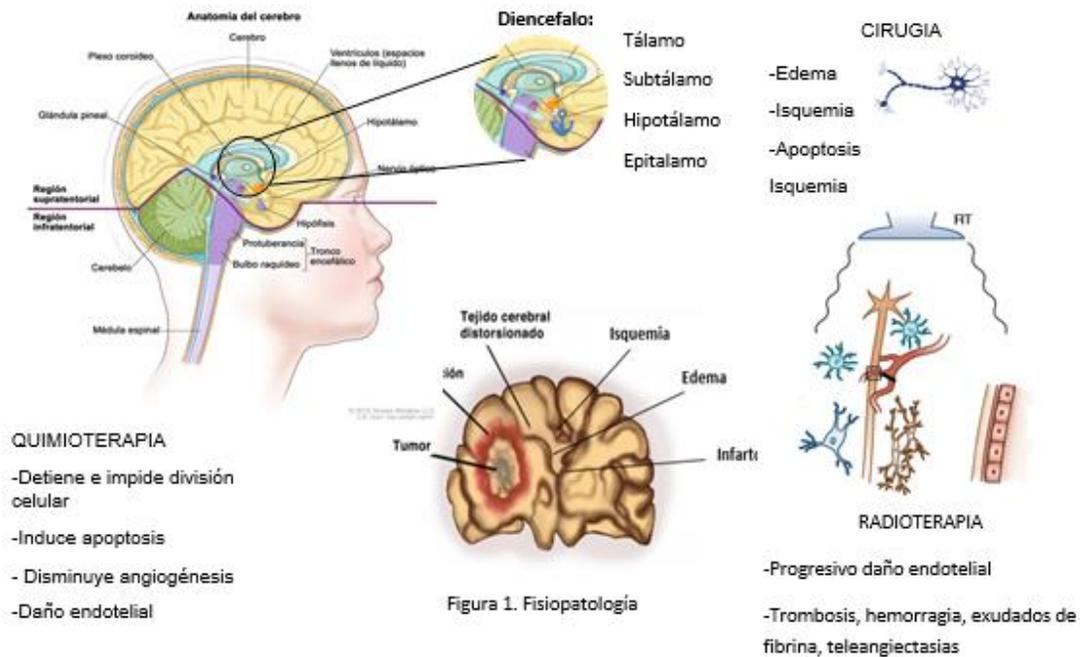


Figura 1. Mecanismos de daño por el tratamiento de tumores de SNC

Las secuelas endocrinas de los tumores de SNC se reportan en un 20 a 50% de acuerdo al seguimiento, localización del tumor y tratamiento recibido^{8,11, 21}. El déficit de hormona de crecimiento (GH) es la endocrinopatía más frecuente ya sea por invasión tumoral, cirugía hipotálamo hipofisaria o radioterapia. Su frecuencia promedio es del 70%, reportándose series que varían del 21% hasta el 97%. Dosis entre 18-24 Gy, puede ocasionar disfunción neurosecretora de hormona de crecimiento, mientras que el déficit total de GH suele aparecer con dosis mayores a 30 Gy.^{11,12}

El déficit de GH es irreversible y puede ocurrir desde 3 meses hasta 6 años después de recibir tratamiento, principalmente cirugía y radioterapia. Incluso se acepta como criterio diagnóstico de deficiencia de crecimiento suficiente el antecedente de tumor, cirugía y/o radiación hipotálamo-hipofisaria + un nivel de

IGF-1 (Factor de Crecimiento Similar a insulina tipo 1) bajo o un incremento insuficiente de GH post prueba farmacológica. Los citotóxicos amplifican el daño hipotálamo-hipofisario causado por la radiación y afectan la producción hepática de IGF-1, hormona efectora de hormona de crecimiento con daño directo sobre la placa de crecimiento.^{11,12}

La alteración al gonadotropo es la segunda endocrinopatía más frecuente, dosis mayores de 30-50 Gy se asocian con hipogonadismo hipogonadotrófico, en un 16 a 40%^{11,15,16} que se manifiesta como retraso en el inicio o progresión puberal. En casos excepcionales, el efecto de la radioterapia sobre el gonadotropo se puede presentar como pubertad precoz relacionado al tumor o como se ha reportado en algunos casos, a dosis de más de 18 Gy, que interrumpen las influencias inhibitorias corticales sobre las neuronas de GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) del hipotálamo. El hipotiroidismo es la tercera disfunción endócrina en frecuencia con un porcentaje de 20% a 60%, relacionado a dosis de 30Gy o más. En el caso de hipotiroidismo primario, la disfunción se encuentra a nivel de tiroides más que de su regulación hipotálamo hipofisaria, por radiación en cuello, cráneo espinal, craneal y efectos de quimioterapia.^{11, 13,14}

La deficiencia de ACTH (hormona liberadora de corticotropina) a nivel hipofisario se reporta en 3 a 38% de los casos por daño directo tumoral o post quirúrgico y con dosis de radioterapia > 30-50 Gy.^{11,17} En caso de la diabetes insípida, la mayoría de las series refieren frecuencia de 10% a 28% sobre todo

en tumores que afectan al infundíbulo (craneofaringioma, germinoma y glioma óptico), posterior a cirugía y con dosis de radioterapia > 50 Gy.^{11,17,18} La hiperprolactinemia leve no relacionada con tumor en la zona hipotálamo hipofisaria, es una condición que se puede presentar en algún momento hasta en el 30% de los casos a 10 años de vigilancia y se relaciona principalmente a dosis mayores de 50Gy.²¹

Sobrepeso y obesidad en el superviviente de cáncer.

En los últimos años se ha puesto especial atención a la presencia de sobrepeso y obesidad en niños sobrevivientes a cáncer, que se ha reportado hasta en el 55% de los casos. Además de los factores implicados en la epidemia de obesidad en infantil en muchos países incluyendo el nuestro, la obesidad se ha atribuido al daño al área ventromedial donde se integra la información y control hormonal del hambre-saciedad-gasto energético, con alteración en los receptores de leptina, incremento de grhulina, disminución de hormona estimulante de melanocitos y el incremento de neuropéptido Y. Las mujeres menores de 4 años parecen tener mayor riesgo aunque otros factores que contribuyen a esta obesidad son el uso de glucocorticoides, déficit de hormona de crecimiento (aumento de masa grasa, disminución de fuerza) y menor actividad física, hiperestimulación vagal del hipotálamo sobre las células beta-pancreáticas conduciendo a hiperinsulinismo y disregulación de GLP-1(péptido similar a glucagón), así como a una alimentación permisiva por la gravedad de su padecimiento de fondo.

El adulto sobreviviente a tumor de SNC tiene 5 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular a edades tempranas, riesgo al que podría contribuir el sobrepeso, el daño endotelial por quimioterapia, las dislipidemia y las deficiencias endocrinas.^{11,19, 20}

Seguimiento endocrinológico del paciente superviviente de cáncer.

El Children's Oncology Group (COG), dedicado a la investigación del cáncer en la infancia publicó en marzo del 2003 la primera guía de seguimiento para niños, adolescentes y adultos sobrevivientes de cáncer que incluye el escrutinio de búsqueda de alteraciones endocrinas a partir de 2 años de vigilancia independientemente de la edad, cuya versión más actualizada es del año 2013. Recomiendan evaluaciones hormonales anuales y evaluación semestral del crecimiento y desarrollo en niños y adolescentes, para la detección oportuna de problemas de crecimiento, obesidad, síndrome metabólico, pubertad, función gonadal, función tiroidea, función adrenal, diabetes insípida y alteraciones en densidad ósea.^{22,23} La guías de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network,²² basada en la evidencia clínica, hace una revisión sistemática de la evidencia disponible en áreas endocrinológicas como son el crecimiento, tiroides, fertilidad. La última versión actualiza los temas anteriores, e incorpora el síndrome metabólico y los problemas óseos. El grupo de estudios de cáncer infantil en el Reino Unido (UKCCSG) cuenta también con recomendaciones de seguimiento endocrinológico desde 1995.²² La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), publicó las Clinical Practice Guidelines y en 2013 la guía de Preservación de la fertilidad.²⁴

**SEGUIMIENTO SUGERIDO POR CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP EN NIÑOS
EN VIGILANCIA DE TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

NIVEL DE RIESGO	RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO
<p>NIVEL 1</p> <p>Cirugía, quimioterapia de bajo riesgo, sin radioterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Una observación semestral del crecimiento y desarrollo puberal, hasta que alcancen su estatura adulta y completen su desarrollo sexual. Se deberá prestar especial atención al inicio precoz de los signos puberales y a la falta de aparición de los mismos dentro del rango de edad esperado • Un control anual de la función tiroidea, que incluya los valores de TSH y hormonas tiroideas, examen clínico con palpación de la glándula y ecografía
<p>NIVEL 2</p> <p>Quimioterapia de riesgo, radioterapia <24 Gy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El nivel de cortisol matinal debe ser determinado anualmente por un período de hasta 15 años luego de la finalización del tratamiento • Determinar anualmente los niveles basales de prolactina • Evaluación anual de estado nutricional, y búsqueda de alteraciones metabólicas en pacientes con sobrepeso y obesidad. Screening de perfil de lípidos cada 2 años en pacientes con obesidad y sobrepeso y cada 5 años en el resto
<p>NIVEL 3</p> <p>>24 Gy, quimioterapia de riesgo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Contenido mineral óseo al inicio del seguimiento, basado en el mismo se adecuarán los controles posteriores.

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico cada vez más oportuno y las opciones terapéuticas disponibles permiten actualmente que los niños con tumores en SNC tengan una mayor supervivencia y mejor calidad de vida. La radioterapia, quimioterapia y cirugía por diferentes mecanismos pueden condicionar comorbilidades a corto, mediano y largo plazo, de las cuales las endocrinológicas son de las más frecuentes y existen recomendaciones específicas de escrutinio de las mismas. No conocíamos la oportunidad del diagnóstico, frecuencia y distribución de las alteraciones endocrinológicas de los sobrevivientes de este tipo de tumores en nuestra población. El disponer de esta información nos permitió evaluar la eficacia de las medidas de seguimiento indicadas por el servicio tratante y detectar áreas de oportunidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la población de sobrevivientes a tumores de SNC de Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI:

1.- ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones endócrinas de acuerdo a la localización y tratamiento recibido?

2.- ¿Cuál es la frecuencia de sobrepeso, obesidad y factores de riesgo cardiovascular?

4.- ¿Cuáles son los hábitos alimenticios y calidad de alimentación en relación al estado nutricional?

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la frecuencia de alteraciones endócrinas, nutricionales y metabólicas en sobrevivientes de tumores en SNC de Hospital de Pediatría del Centro Médico siglo XXI

ESPECÍFICOS

- 1.- Determinar la frecuencia de alteraciones endocrinas de acuerdo a localización y tratamiento recibido
- 2.- Describir la frecuencia de sobrepeso, obesidad y factores de riesgo cardiovascular
- 3 – Describir los hábitos alimenticios y calidad de alimentación

HIPÓTESIS GENERAL

La frecuencia de secuelas endócrinas se espera similar a lo reportado en la literatura y mayor frecuencia de obesidad y síndrome metabólico que en población general

HIPOTESIS ESPECÍFICAS

- 1.- La frecuencia de alteraciones endocrinas en sobrevivientes a tumores de SNC en Hospital de Pediatría de centro médico nacional siglo XXI se espera de un 20 a 50 % con mayor frecuencia en tumores de localización diencefálico y con dosis mayores a 50 Gy

2.- Los pacientes sobrevivientes a tumores de SNC tienen un mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad mayor al 35% y de síndrome metabólico en más del 3.5% de ellos, porcentajes señalados en población mexicana pediátrica general

3.- Los pacientes sobrevivientes de tumores de SNC del Hospital de Pediatría siglo XXI tienen mala calidad de alimentación e inadecuados hábitos alimenticios, relacionados con el estado nutricional

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo: Sobrevivientes a tumores de SNC con ≥ 2 años en vigilancia que acuden regularmente a consulta en Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Lugar donde se llevó a cabo el estudio: Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tipo de Estudio: Retroprolectivo, observacional y analítico

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 17 años de edad superviviente de tumor de sistema nervioso central con ≥ 2 años de vigilancia
- Firma de consentimiento y asentimiento informado
- Pacientes con expediente completo con datos de tratamiento específico utilizado (cirugía, dosis total de Gy, quimioterapia administrada, peso y talla al momento del diagnóstico)

Criterios de exclusión:

- Enfermedades asociadas como: cromosopatías, síndromes genéticos, enfermedades autoinmunes, insuficiencia renal, cardiopatía, desnutrición moderada a severa, hepatopatía, displasias óseas, neumopatía

Criterios de Eliminación:

- Recidiva tumoral durante realización de estudio
- Estudios incompletos

Tamaño de la Muestra: se incluyó a todos los pacientes que se encuentran bajo seguimiento de paciente sobreviviente en vigilancia en consulta externa de Oncología.

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos a conveniencia de pacientes que acuden a consulta de vigilancia en consulta externa de Oncología.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA DE SALIDA CATEGORÍA
EDAD	Tiempo transcurrido desde la edad de nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde nacimiento expresado en años y meses	Años y meses	Cuantitativa Continua
SEXO	Condición biológica al nacimiento del participante del estudio	Condición de masculino o femenino mediante observación de fenotipo	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal
ETAPA DE INICIO DE TRATAMIENTO	Edad pediátrica en la cual se diagnosticó tumor de SNC	1mes -2años 2 - 5 años 6 - 10 años 11 - 17años	Lactante Preescolar Escolar Adolescente	Cualitativa Ordinal
LOCALIZACION DE TUMOR	Expresado por el sitio anatómico de cáncer diagnosticado	Establecido por estudios de imagen y nota postquirúrgica	1.Selar/Paraselar/ Diencefálico 2.-Supratentorial 3.-Infratentorial	Cualitativa Nominal
QUIMIO TERAPIA	Fármacos vía intravenosa o intratecal con el fin de eliminación de cáncer primario o sus metástasis	Administración de quimioterapia (<i>busulfán, carmustine, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, procarbazona, lomustine, mecloretamina, tiotepa, carboplatino, cisplatino, temozolomide</i>)	1.Presente 2. Ausente	Cualitativa Nominal
RADIOTERAPIA	Tratamiento basado en radiaciones ionizantes para la eliminación de neoplasias y sus metástasis	Administración de esquema terapéutico con radioterapia completo según indicación médica	1.No recibió 2. Craneal 3.-Cráneo-espinal	Cualitativa Nominal
DOSIS TOTAL GY	Cantidad de Greys totales recibidos durante tratamiento	Dosis acumulada de Greys referida en expediente clínico	Greys totales	Cuantitativa Continua

CIRUGIA	Extirpación quirúrgica de tumor a través de la apertura del cráneo	Antecedente de procedimiento quirúrgico dirigido a la lesión primaria con fines de terapéuticos y que comprometa región hipotálamo-hipofisiaria	1. No 2. Si 3.- Hipotalamo-hipofisiaria	Cualitativa Nominal
FUNCIÓN TIROIDEA	Alteraciones en cantidad de hormonas tiroideas causadas por alteraciones primarias directas o centrales.	Desviación de las concentraciones séricas de TSH, T4T y T4L según tablas de referencia con o sin datos clínicos y atribuibles a daño a nivel hipotálamo-hipófisis-tiroides.	1. Eutiroideo 2.Hipotiroidismo primario 3. Hipotiroidismo subclínico 4. Hipotiroidismo central	Cualitativa Nominal
DEFICIENCIA HORMONA DE CRECIMIENTO	Niveles de IGF-1 disminuidos por edad más el antecedente de tumor en SNC, cirugía o radioterapia	Definición de talla baja al tener > de 1.5 sz de talla actual alejado de sz de talla diana más concentración de IGF-1 sérica disminuida acorde a valores para la edad	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa Nominal
DIABETES INSÍPIDA	Condición clínica causada por la deficiencia absoluta de hormona antidiurética	Poliuria, hipernatremia >150 mmol/l e hipostenuria	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa Nominal
HIPO CORTISOLISMO	Condición clínica causada por la deficiencia absoluta en la síntesis de cortisol	Medición de cortisol sérico matutino: <5ng/ml	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa Nominal
DESARROLLO PUBERAL	Proceso de desarrollo de caracteres sexuales secundarios y adquisición de capacidad de fertilidad	Clasificación del desarrollo de caracteres sexuales de acuerdo a inicio y progresión puberal y	1.Acorde a edad 2.Retrasada 3. Adelantada	Cualitativa Nominal

		concentraciones de gonadotropinas. Retrasado: retraso en inicio (después de 13ª en mujer y 14 a en varón) o progresión puberal (>12 m entre c/estadio puberal) + gonadotropinas, estradiol o testosterona prepuberales		
HIPER PROLACTINEMIA	Elevación de niveles de prolactina con o sin traducción clínica	Concentración circulante mayor de 25mUI/L, en pacientes con antecedente de cirugía y/o radioterapia craneal no atribuible a otras causas	1.-Presente 2.-Ausente	Cualitativa Nominal
OBESIDAD Y SOBREPESO	El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa.	IMC más de percentil 85% sobrepeso, más de percentil 95% obesidad, >97%obesidad mórbida, desnutrición leve < 15% > 3%	1.Peso normal 2.Sobrepeso 3.Obesidad 4.Obesidad mórbida 5.-Desnutricion leve	Cualitativa Ordinal
FACTORES DE RIESGO METABÓLICO	Característica clínica o bioquímica cuya presencia se acompaña de mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular futura	CRITERIOS ATP III -Perímetro abdominal >P90 -TA> P90 -Triglicéridos>P95 -HDL <P5 -Glucemia basal >100mg/dl -Glucemia pos-carga>140mg/dl	1.- Un criterio 2.-Dos criterios 3.- Tres o más criterios= síndrome metabólico	Cualitativa Ordinal
CANTIDAD DE CALORIAS	Cualidad de los alimentos para satisfacer las necesidades del organismo en términos de energía y	Cantidad de kcal/kg/día calculadas a partir del registro de 24 h y comparada con lo ideal para edad, género y actividad física de acuerdo a lo	1.-Adecuada 2.-No adecuada	Cualitativa Nominal

	nutrientes	recomendado en tablas de la FAO/WHO/UNU human energy requirements. Food and nutrición technical series Rome 2001.		
PROPORCIÓN DE NUTRIENTES	Se evalúa cantidad adecuada de carbohidratos, grasas y proteínas	Proporción de carbohidratos, grasas y proteínas de acuerdo a lo recomendado (50%, 30% y 20% respectivamente)	1.-Adecuada 2.-Exceso 3.- Menor consumo	Cualitativa Nominal
HÁBITOS ALIMENTICIOS	Hábitos influidos por cultura y nivel socioeconómico en la selección, consumo y preparación de alimentos	Hábitos alimenticios y actividad física con cuestionario para hábitos de CONAPEME (Confederación Nacional de Pediatría de México), Anexo 4	1.-Adecuado 2.-No adecuado	Cualitativa Nominal
CALIDAD DE ALIMENTACION	Tipo de alimentación recibida	Adecuada cantidad de calorías y adecuada proporción de nutrientes	1.-Adecuada 2.-Inadecuada	Cualitativa Nominal

METODOLOGIA

Se invitó a participar a todos los pacientes que reunieron criterios de inclusión, los cuales se obtuvieron mediante la revisión de base de datos proporcionada por el servicio de Oncología y la revisión de hojas diarias de consulta externa de Oncología durante un periodo de 9 meses. Se programó una consulta de aproximadamente 45 minutos donde previa firma de consentimiento y asentimiento informado, la tesista bajo la supervisión de médico de base realizó un interrogatorio intencionado en la búsqueda de disfunción endócrina. La exploración física incluyó peso, talla, perímetro abdominal, índice de masa corporal y perímetro de cintura, estadio puberal, presión arterial y exploración de área de tiroides. El peso se determinó en báscula calibrada sin zapatos y con ropa ligera. La talla por medio de un estadímetro de Harpenden, con el paciente de pie, en posición anatómica con los talones juntos, glúteos, espalda y región occipital pegados a la barra del estadiómetro, lo anterior después de una inspiración profunda manteniendo la cabeza en el plano de Frankfurt. Para el perímetro de cintura se trazó una línea imaginaria que parta del hueco de la axila hasta la cresta ilíaca, sobre ésta, se identificó el punto medio entre la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca, en donde se colocó la cinta métrica y se procedió a la medición de esta circunferencia, con el paciente de pie y la cinta horizontal, anotándose el valor en centímetros.

La presión arterial se obtuvo por el método auscultatorio con esfigmomanómetro mercurial con un tamaño del brazalete apropiado para la longitud del brazo. Se tomaron dos lecturas en brazo derecho en posición sentada, con 2 minutos de diferencia. El estadio puberal se determinó con valor de 1 a 5 mediante la escala de Tanner y el Índice de masa corporal al dividir el peso en kilogramos entre la estatura en metros elevada al cuadrado. Previo ayuno de 8 horas, se obtuvo una muestra de 5 ml de sangre total para la determinación de TSH (hormona estimulante de tiroides), T3total, T3libre T4total y T4 libre, cortisol, IGF 1 (factor de crecimiento similar a insulina tipo 1), perfil de lípidos y glucemia, así como LH (hormona luteinizante), FSH (hormona foliculoestimulante), estradiol o testosterona según corresponda y prolactina a aquellos pacientes que no habían iniciado pubertad y tenían ≥ 13 años en niñas y ≥ 14 años en niños.

Se registró en base al expediente el diagnóstico oncológico, tipo y dosis del manejo recibido (Greys totales, nombre de agentes antineoplásicos, tipo y localización de tumor, cirugías realizadas, antecedentes de cráneo hipertensivo, años en vigilancia, edad). Se aplicó un cuestionario de hábitos de alimentación y actividad física (anexo 4) conformada por 20 ítems y el registro de alimentos de 24 horas previas. En una segunda cita 15 días después se les entregó a los padres el resultado y en aquellos con alteraciones se planteó el plan de manejo y seguimiento específico. En los casos con evidencia clínica de disfunción endócrina en la primera valoración, se inició tratamiento en espera de resultados.

TECNICAS DE LABORATORIO

Estos estudios se realizaron de manera rutinaria en el laboratorio del Hospital de Pediatría Siglo XXI, el cual garantiza calidad de medición ya que cuentan con certificación de los aparatos automáticos de la medición que se realiza con una periodicidad establecida por el proveedor, además se realiza una calibración diaria de los sistemas de medición enzimática automatizados a través de técnicas conocidas de medición por dos o más puntos de concentraciones estándar garantizadas por los proveedores a través de normas de calidad ISO. Técnica de medición hormonal: Quimioluminiscencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La población de estudio presento una distribución libre, por lo que se expresan los resultados en medianas, mínimos, máximos, frecuencias y porcentajes. Para evaluar la comparación entre grupos por localización se utilizó Chi cuadrada tomando como p significativa la <0.05 , análisis por programa SPSS versión 20.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la Ley General de Salud fracción I del artículo 89 de la constitución política de los Estados Mexicanos y con fundamento en los artículos 1º, 2º, fracción VII, 3º fracción IX , 4º, 7º 13 apartado "A" fracciones I,IX,X apartado "B" FRACCIONES I, VI, 96,97,98, 99, 100,101,102,103 en Materia de Investigación, titulo segundo y capítulo I artículo 39 se clasificó en riesgo bajo ya que no expuso a riesgos ni daños innecesarios a los sujetos en investigación. Todos los pacientes que se encontraron con disfunción endocrina y/o alteración nutricia se les proporcionó el tratamiento y orientación nutricia pertinente por parte del servicio de endocrinología y nutrición de esta unidad.

RECURSOS HUMANOS

La médico residente de Endocrinología pediátrica Giselle Alcalá Fernández se encargó de revisar listado de pacientes que acuden a consulta de Oncología para su captación y agenda de cita, con evaluaciones clínicas, toma de laboratorios, revisión de expediente clínico y aplicación de encuestas. El análisis de la ingesta de alimentos reportada se realizó con el apoyo de la Lic. Nutr. Ma Elena Martínez Salgado

MATERIALES

Guantes de látex, jeringas, agujas, tubos secos, computadora personal, hojas de papel, tinta, reactivos para la determinación de perfiles hormonales.

RESULTADOS

Se incluyeron 43 casos de un total de 50 que cumplían con los criterios de inclusión. Los siete casos que no se incluyeron fueron por su condición de foráneo (3), no localizables (3) o no aceptar participación (1). Las características generales de los pacientes se encuentran descritas en el cuadro 1, de acuerdo a la localización del tumor.

No se encontraron diferencias significativas en la proporción de género, los años en seguimiento y la edad a la cual se recibió el manejo antineoplásico. Si bien todos los casos se sometieron a procedimiento quirúrgico, la cirugía en la zona HH predominó en el grupo diencefálico y la radioterapia craneal o craneoespinal en los grupos diencefálicos e infratentoriales. La dosis promedio de radioterapia fue similar en los tres grupos.

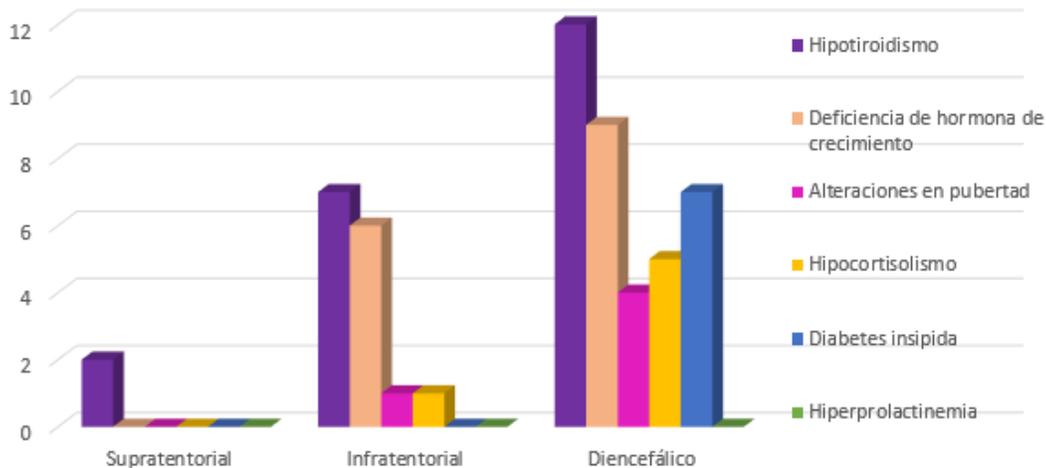
Hubo mayor proporción de casos con alguna deficiencia endócrina en el grupo de tumores de localización infratentorial y diencefálico comparado con los casos de localización supratentorial, aunque el número de deficiencias promedio por caso fue similar (gráfica 1). Del total de pacientes el 53.5% (n=23) presentó alguna deficiencia hormonal. La deficiencia más frecuentemente observada fue hipotiroidismo, cifra en la cual se incluyó la condición subclínica. El segundo y tercer lugar lo ocuparon la deficiencia de hormona de crecimiento y la diabetes insípida. En ningún caso se documentó hiperprolactinemia o hipogonadismo hipergonadotrópico, éste último atribuible a la quimioterapia. De los 23 pacientes que presentaron alguna deficiencia el 30.4%(n=7) se clasificó como hipopituitarismo y el 30.4%(n=7) como panhipopituitarismo.

Cuadro 1. Deficiencias endocrinas en supervivientes de tumores del SNC de acuerdo a la localización del tumor

	<i>SUPRA TENTORIALES</i>	<i>DIENCEFALICOS</i>	<i>INFRA TENTORIALES</i>	<i>Total 100% (n=43)</i>
	<i>13.9% (n=6)</i>	<i>37.2%(n=16)</i>	<i>48.9%(n=21)</i>	
<i>Sexo Hombre: Mujer</i>	4:2	12:4	10:11	26:17
<i>Edad años Mdn (min-mx)</i>	9.7 (6.5-12.8)	13.3 (7.6-16.8)	12.4 (5.8-16.8)	12.3(5.8-16.8)
<i>Años vigilancia Mdn (min-mx)</i>	3.5 (2-5)	3.5(2-10)	3.8(2-7)	3.6(2-10)
<i>Edad al tx Mdn (min-mx)</i>	4.4 (0.3-8.3)	8.1(3-11.8)	7.2(2.16-12.6)	7.2(0-12)
<i>Casos c/defic. Hormonal *</i>	8.6%(n=2)	56.5%(13)	34.7%(8)	100%(n=23)
<i>N deficiencias promedio</i>	0(0-1)	2(0-5)	1(0-4)	1(0-5)
<i>Hipotiroidismo*</i>	9.5%(n=2)	57.2%(12)	33.3%(7)	100%(n=21)
<i>Deficiencia GH*</i>	0	60%(9)	40%(6)	100%(n=15)
<i>Diabetes insípida*</i>	0	100% (7)	0	100%(n=7)
<i>Hipocortisolismo*</i>	0	83.3%(5)	16.6%(1)	100%(n=6)
<i>Hipogonadismo*</i>	0	80%(4)	20%(1)	100%(n=5)
<i>Quimioterapia*</i>	21.7%(n=6)	34.2%(13)	44.1%(19)	100%(n=38)
<i>Cirugía HH</i>	0	100%(7)	0	100%(n=7)
<i>RTx craneal: cráneo-espinal</i>	5:0	14:0	13:5	100%(n=32)
<i>Dosis Gy Mdn (min-mx)</i>	57(50-66)	48.7(35-55)	53.3(50-55)	52(35-66)

* diferencias significativas, p < 0.05.

GRÁFICA 1. PORCENTAJE DE DEFICIENCIAS HORMONALES CLASIFICADAS POR LOCALIZACIÓN DE TUMOR

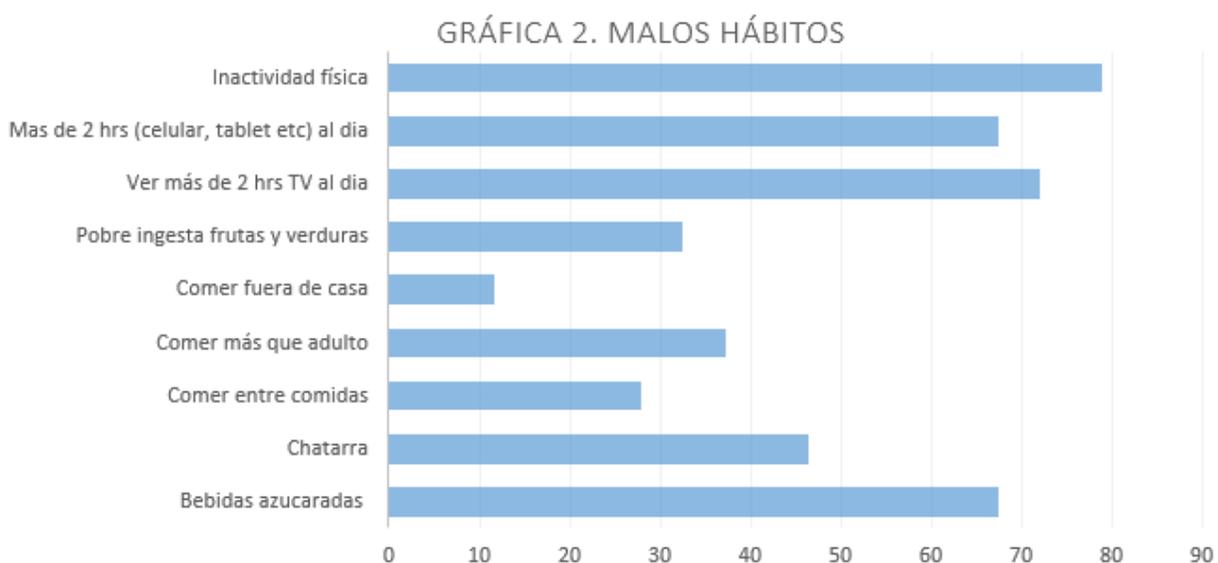


No se encontró relación entre el número de casos con disfunción endócrina y la edad a la cual recibieron tratamiento, los Greys recibidos y los años de vigilancia. A pregunta específica, el 69.9%(n=30) de los casos refirió que no había sido valorado previamente para el seguimiento de posibles endocrinopatías, de ellos, el 21.8%(n=7) tuvo alguna disfunción endócrina.

Al analizar el estado nutricional actual se encontró que el 39.5% (n=17) de los casos presentaron sobrepeso u obesidad al inicio del tratamiento, cifra que se mantuvo al inicio del periodo de supervivencia e incrementó a 51.1% (n=22) al momento del estudio. Es importante señalar que el estado nutricional de un mismo sujeto fue variable, de manera que el zIMC al inicio del periodo de supervivencia tuvo una relación baja con el zIMC actual.

De acuerdo a los criterios clínicos y bioquímicos (ATPIII), el 44.1 % de los casos presentaba 1 ó 2 factores de riesgo cardiometabólico y 8 pacientes reunieron criterios de síndrome metabólico, la mayoría de ellos (7 de 8) en el grupo con sobrepeso u obesidad, lo cual significa que el 31.8% de los casos con sobrepeso u obesidad presentó síndrome metabólico.

La encuesta de hábitos alimenticios y de actividad física del paciente, evidenció que el 79% no realiza actividad física, el 72% pasa más de 2 horas al día frente a un televisor y el 67.4%(n=29) frente al celular o tableta electrónica, con un promedio frente a pantallas de 14 horas por semana considerado poco adecuado y 67.4% con ingesta elevada de bebidas azucaradas(Grafica 2). Solo 3 pacientes se encontraron con secuelas físicas y limitación para la actividad, con un grado IV y V de acuerdo a la clasificación de Gross Motor Function Classification System (GMFCS) GMFCS (Anexo 5).



Se investigó sobre las recomendaciones acerca de la alimentación que recibieron los padres y el paciente durante el tratamiento y en los últimos 6 meses. Como era de esperarse, durante el tratamiento antineoplásico, el 72% de los casos tuvo una alimentación sin restricción alguna. En el periodo de vigilancia, a pesar del problema de sobrepeso y obesidad, el 65 % no recibió ninguna orientación nutricional e incluso en el 5% se le indicó que podía comer lo que quisiera.

El análisis del registro de alimentos de 24 horas evidenció que 55.8% (n=24) de los pacientes consumen más calorías de las necesarias, principalmente en el grupo de tumores diencefálicos e infratentoriales ($p < 0.05$), con un superávit de ingesta entre 10.9% y 152%. La proporción de nutrientes fue inadecuada en 40% de los casos, sobre todo a expensas de sobreingesta de carbohidratos y lípidos. De los 22 pacientes con obesidad y sobrepeso solo el 50%(n=11) reconoce comer mayor calorías de las necesarias e incluso más del 40% refiere comer menos calorías de las requeridas.

DISCUSION

El nuevo paradigma para la definición de tratamiento de cáncer exitoso incluye el equilibrio entre la eficacia del fármaco, la toxicidad y efectos tardíos. Con los protocolos terapéuticos actuales, la supervivencia de los tumores de sistema nervioso central es cada vez mayor y con ello las secuelas endocrinas asociadas a largo plazo debido al efecto directo del tumor por compresión y/o invasión de estructuras vecinas y de los tratamientos recibidos. Existen protocolos de escrutinio de estas complicaciones que pueden ser responsabilidad directa del oncólogo o del miembro del equipo de salud asignado para tal. Ya que las neoplasias en población pediátrica, específicamente las de sistema nervioso central, son una causa frecuente de atención médica en los hospitales del tercer nivel de atención, se consideró importante conocer el impacto del tumor y/o las medidas terapéuticas sobre la función endócrina, en pacientes considerados supervivientes del tumor.

Se incluyeron prácticamente todos los casos actualmente en seguimiento por el servicio de oncología, incluso aquellos en los cuales el seguimiento de problemas no oncológicos se había asignado a otra unidad médica. La frecuencia de las diferentes alteraciones endócrinas puede verse afectada por el número de casos estudiados, la edad de los mismos al recibir el tratamiento, el tipo de tratamiento recibido, el tiempo transcurrido al momento de la evaluación y la susceptibilidad individual al mismo. El número de casos estudiado fue similar al promedio de varias series reportadas en diferentes poblaciones (Cuadro 1^{11, 19,31, 32, 33,34})

Encontramos que la proporción de casos con alguna deficiencia hormonal fue similar a lo reportado en otras series^{8, 11,21}, aunque a diferencia de éstos, reportamos la condición de hipotiroidismo subclínico, lo cual coloca al hipotiroidismo como disfunción endócrina más frecuente.

CUADRO 2.- COMPARACION ENTRE ESTUDIOS SIMILARES REALIZADOS EN PACIENTES SOBREVIVIENTES A TUMORES DE SNC EN LA EDAD PEDIATRICA

<i>Estudio</i>	<i>No Pacientes</i>	<i>Edad</i>	<i>Tipo de Cáncer</i>	<i>Años vigilancia</i>	<i>Porcentaje de deficiencias</i>
<i>Miyoshi et. Al. Japón 2008</i>	28 de SNC	4-36 a Al Dx: 6.4 a	Varios	2 a 3 a	Total: 96% GnRH: 20% GH : 17% TSH: 16% DI: 10% ACTH: 9% Obesidad: 6%
<i>YB Sohn, et al. Corea del Sur 2011</i>	33 de SNC	11.2±4.9 Dx 5.9 ±4.9	Varios	3.9 ±2.6	Síndrome metabólico: 19.4% Sobrepeso y obesidad: 17.3%
<i>Brignardello et al. Italia 2013</i>	310 pacientes 49 de SNC	>18 a Dx 9.9 a	Varios	>5 a	41%:GnRH,TSH,GH
<i>Ramanauskienė et al. Lituania 2014</i>	51 pacientes	3 m-17 a Dx 7.9a	SNC	0.25-10.6a	GH: 58.3% TSH: 40.7% ACTH: 4.2% Sobrepeso: 30%
<i>Warner et al. USA 2014</i>	67 SNC	18 a 40ª Dx <20a	Varios	5 a 38 a	Sobrepeso: 17% Obesidad 10%
<i>Guemes et al. España 2013</i>	38 pacientes	< 18 a Dx:5,34 ± 3,07 a	SNC	>5 a	Total: 78.3% GH: 73.7% TSH:68.4% ACTH: 31.6% DI:28.9% GnRH: 21.1% Obesidad: 28.9%
<i>Alcala y cols.</i>	43	5-16 a Dx 0-12a	SNC	2-10 a	Total: 53.5% GH:34.8% TSH:46.5% ACTH: 13.9% DI: 16.2% GnRH:13.9% Obesidad y sobrepeso:31.8%

Activar
Ir a Config

El hipotiroidismo subclínico de origen tiroideo correspondió a la tercera parte de los casos y no fue exclusivo de los pacientes que recibieron radioterapia craneoespinal, lo que apoya el alcance de la radioterapia craneal incluso a cuello. La dosis absorbida por glándula tiroidea durante la administración de radioterapia craneal debido a la irradiación dispersada de los campos craneales a la glándula tiroidea se ha reportado de 0.7 a 7,3% (0,13 a 1,32 Greys) según Schmiegelow *et al* y 1–5% (0.20–0.40 Gy) por Stevens *et al*.²⁷ Schmiegelow *et al* encontró hipotiroidismo primario en el 24% del total de 71 pacientes de los cuales el 71% había sido tratado con radioterapia cráneo espinal y 29% había sido tratado con sólo radioterapia craneal (dosis promedio 51 Gy). De los pacientes con hipotiroidismo primario, el 73% tenían hipotiroidismo subclínico y el 27% tenían hipotiroidismo primario manifiesto.²⁷ En este estudio, no contamos con la determinación de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa que podrían ayudar a descartar la causa más frecuente de hipotiroidismo subclínico adquirido que es la tiroiditis autoinmune, pero incluso si se considera que <2 %³⁵ de los niños y adolescentes de la población general pueden tener este problema, ya que el 28% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico se encontraban en obesidad no se descarta que la pudiera hipertirotrópinemia leve sea en parte al estado nutricional, la frecuencia de hipotiroidismo probablemente por radioterapia parece ser más alta de lo esperado.

Por otro lado, en los pacientes con antecedente de radioterapia, principalmente craneoespinal, hasta el 27% de los pacientes pueden desarrollar nódulos tiroideos en un seguimiento a 20 años y de estos, hasta el 38% pueden ser malignos⁸; por lo que la exploración de tiroides es parte imprescindible de la

valoración periódica. Como era de esperarse dado el promedio de seguimiento, nosotros no encontramos ninguna alteración a la palpación de la glándula tiroides, que según las últimas recomendaciones (ATA 2015), la exploración de cuello y vigilancia es el procedimiento inicial de elección para escrutinio de alteraciones tiroideas en pacientes con antecedente de radioterapia. El número de deficiencias endócrinas se asoció con la localización de tumor, ya que la región diencefálica incluye la zona hipotálamo hipofisaria y ya sea el tumor, la cirugía o la radioterapia, tiene más probabilidad de acompañarse de disfunción endócrina a este nivel.

El 69.9% de los casos nunca habían sido valorados por otro servicio a pesar del envío específico a pediatría médica. De ellos, el 21.8% (n=7) tenían una deficiencia endócrina (30% de todos los casos con deficiencia fueron diagnosticados durante este estudio). Las principales deficiencias no diagnosticadas previamente fueron hipotiroidismo e hipogonadismo. El resto ya estaba captado, principalmente por diabetes insípida y antecedente de tumor hipotálamo hipofisario.

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético. Se trata de un problema multifactorial en el que participan factores genéticos, conductuales, ambientales y culturales. Se ha demostrado que la obesidad en la vida adulta se relaciona con factores presentes en todas las etapas pediátricas (origen étnico, antecedente familiar, peso al nacer, rebote de adiposidad, género, nivel socioeconómico, etc.). En los últimos años, se ha reconocido a **la obesidad** como una condición clínica frecuente y tardía en la

población sobreviviente de cáncer y existe considerable preocupación por sus efectos metabólicos (obesidad visceral, resistencia a la insulina, intolerancia a carbohidratos, dislipidemia, hipertensión arterial y disfunción endotelial), con mayor riesgo cardiovascular, repercusión social, psicológica y económica.²⁸

La investigación sobre el **sobrepeso y obesidad** en los sobrevivientes de cáncer, específicamente tumores en SNC, ha mejorado el entendimiento de las alteraciones metabólicas y los mecanismos de aumento de peso. La propia enfermedad neoplásica, su tratamiento (glucocorticoides, alquilantes, radioterapia) o las consecuencias del mismo (hipotiroidismo, secuelas físicas...) puede provocar, principalmente en tumores de localización hipotálamo-hipofisaria, cambios en los mediadores inflamatorios, receptores de leptina, desregulación de célula beta, metabolismo de los lípidos, daño al centro de la saciedad, deficiencia de hormona del crecimiento, y disminución de actividad física, todos éstos mecanismos implicados en la patogénesis de la obesidad¹². Muchos de estos mecanismos persisten, a pesar de que el paciente se encuentre en periodo de vigilancia. Por otro lado, el diagnóstico previo de tumor del sistema nervioso central generalmente se acompaña de una conducta relacionada con la ingesta de alimentos inicialmente promotora y posteriormente permisiva, que persiste durante muchos años.

Si bien al inicio de la vigilancia el IMC aún puede reflejar efectos del tratamiento recibido, llama la atención que el incremento del zIMC fue mayor en la etapa de vigilancia más que durante el tratamiento, de manera que en este momento de su seguimiento, el 51.1 % de los casos presentaron sobrepeso u

obesidad, con una distribución casi 1:1, lo cual es mayor a los reportado en la última encuesta de salud (ENSANUT 2012) que reporta para población general una frecuencia de sobrepeso y obesidad de 34 % para la etapa escolar y 35% para la etapa del adolescente. En este estudio la mayor frecuencia de obesidad y sobrepeso se encontró en los sobrevivientes a tumores diencefálicos e infratentoriales, lo que sugiere implicación directa o indirecta del centro de saciedad, ya que el hipotálamo contiene múltiples sistemas neuronales que contribuyen en la regulación de la homeostasis del balance energético: núcleos arcuato, ventromedial, paraventricular, dorsomedial, supraóptico, supraquiasmático y el área hipotalámica lateral. El núcleo ventromedial es el "centro de saciedad" y el área hipotalámica lateral el "centro del apetito"²⁹

La obesidad y la resistencia a la insulina que generalmente acompaña a la obesidad, se asocia con la presencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, hipertensión arterial y dislipidemias, factores que por sí solos o en conjunto, favorecen la enfermedad cardiovascular que es uno de las principales causas de morbimortalidad en la población adulta de nuestro país. Se ha reportado que aproximadamente el 12.5% de los adolescentes con obesidad presentan 3 o más factores de riesgo cardiovascular, conocido como síndrome metabólico.¹⁹

En este estudio se encontró que el grupo con sobrepeso u obesidad presentó una frecuencia de **síndrome metabólico** más elevada que en población general con la misma condición nutricional, de 31.8% comparado con el 5-7% reportado en ENSANUT 2012, por lo que el grupo estudiado de pacientes supervivientes de

tumores del SNC parece tener un riesgo adicional al atribuible a la presencia de sobrepeso u obesidad. Esto podría explicarse por el origen étnico del grupo estudiado, que se sabe se acompaña de mayor resistencia a la insulina para un mismo grado de obesidad y a los efectos de la radioterapia sobre tejidos como el endotelio vascular, que participa en el proceso inflamatorio, la presión arterial, lipotoxicidad y metabolismo de carbohidratos. La radiación induce cambios anatomopatológicos en las coronarias, similares a aquellos observados en la aterosclerosis espontánea.²⁰ Posiblemente, este fenómeno se deba a la lesión endotelial secundaria a la generación de especies reactivas de oxígeno por la radiación ionizante y a la inflamación en respuesta a ella. Se ha encontrado enfermedad arterial coronaria sintomática en el 10% de los pacientes 9 años después de la radiación mediastinal y se ha descrito un riesgo de aterosclerosis prematura y de eventos vasculares cerebrales 10 veces mayor en pacientes sobrevivientes de leucemia y tumores intracraneales que recibieron radioterapia en cráneo y cuello comparado con la población general, particularmente con dosis mayores de 20 Gy. Por otro lado, se ha reportado que los adultos con antecedente de quimioterapia, por el efecto de ésta sobre el endotelio y el perfil de lípidos, sobretodo con el uso de carboplatino y cisplatino, se acompañan de mayor riesgo cardiovascular.^{19,20}

El estudio incluyó **el análisis de la calidad y cantidad de la dieta ingerida**. Si bien existen muchos factores que pueden contribuir a este resultado y por las características del diseño no pudimos analizar, la evidencia sugiere que la

ausencia de recomendaciones nutricionales específicas más la permisividad en la alimentación por el antecedente de una enfermedad de tal magnitud, puede participar en la dieta hipercalórica y desproporcionado en nutrientes. Más del 70% por ciento del grupo estudiado refirió no haber recibido orientación nutricional específica o incluso haber recibido instrucción sobre conductas permisiva en la alimentación. El sobrepeso y la obesidad se relacionaron con la dieta hipercalórica, presente principalmente en el grupo de tumores diencefálicos e infratentoriales por los mecanismos ya referidos. Incluso la desproporción de nutrientes se encontró en el 40% de los casos, principalmente a expensas de carbohidratos y hasta el 50% del aporte calórico a base de lípidos, con desconocimiento de raciones o alimentos saludables y escaso consumo de verduras. Aunque no documentamos la **actividad física** realizada por los pacientes, el cuestionario aplicado reveló que una proporción mayor que lo reportado en población general con sobrepeso u obesidad pasa más de 2 horas diarias en actividades de pantalla¹² sin limitaciones físicas que lo justifique.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de deficiencias hormonales fue similar a lo reportado en otras series, relacionado en forma directa con la localización de tumor.
2. El hipotiroidismo, incluyendo la condición subclínico fue la disfunción endocrina más frecuente
- 3.-El sobrepeso y la obesidad son más frecuentes que lo reportado en el mismo grupo de edad, con predominio en tumores relacionados con los centros de sociedad.
- 4.- El grupo superviviente de tumores del SNC con sobrepeso y obesidad tuvo mayor frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico.
5. Se requieren mejores estrategias para el seguimiento multidisciplinario de estos pacientes. Es necesario reforzar el escrutinio de disfunción endócrina en el superviviente de cáncer, sobre todo en los casos con tumores de la región diencefálica.
- 7.- Los pacientes sobrevivientes a tumores de sistema nervioso central parecen tener los mismos hábitos de riesgo para obesidad que otros niños de su misma edad y sexo como son sedentarismo, más de 2 horas de pantallas y consumo elevado de bebidas azucaradas
- 8.- La orientación y evaluación nutricional, así como el escrutinio de factores de riesgo cardiometabólico debe ser parte integral del seguimiento del superviviente de cáncer.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía 2010
- 2.-Arturo Fajardo Gutierrez, Mario Enrique Rendón-Macías, Juan Manuel Mejía-Aranguré. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados globales. Revista Medica Instituto Mexicano del Seguro Social, suplemento 1, número 49, México 2011, p43-70
- 3.- Luis Sierra Sesumaga. Tumores sólidos más frecuentes en la infancia. Anales de Pediatría Continua, volumen 2, número 3, España 2004, p153-162
4. – Enrique López Aguilar, Ana Carolina Sepúlveda Vildósola, Yadira Betanzos Cabrera, Graciela Gascón Lastiri, Liliana Ortiz Suárez, y Cols. Sobrevida en pacientes con ependimomas. Gaceta Médica Mexicana, volumen 145, número 1, México 2009, p7-13
- 5.- María de Jesús Martínez González, Ainhoa García Ribes, Carmen Garaizar Axpe. Tumores cerebrales infantiles: diagnóstico y semiología neurológica. Protocolos de neurología de la Asociación Española de Pediatría. España 2008, p201-209
- 6.-Bernardino Clavo Varas, Francisco Robaina Padrón, David Macías Verdes, Gustavo González Machín, M.A. Hernández Martín y Cols. Tumores de Sistema Nervioso central. Revista Biocancer, volumen 1, España 2004, p4.
7. - Edward C. Halperin. Particle therapy and treatment of cancer. The Lancet Oncology. Volume 7, Number 8, USA 2006, p676–686.
8. - Gregory T. Armstrong, Marilyn Stovall, Leslie L. Robison. Long-Term Effects of Radiation Exposure among Adult Survivors of Childhood Cancer: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of Radiation Research. Volume 6, USA 2010, p840-850.
9. - Radha Nandagopal, Caroline Laverdière, Daniel Mulrooney, Melissa M. Hudson, Lillian Meacham. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. Hormone Research, USA 2008, p65–74.
- 10.- Alicia Martínez, Martha Suárez, Héctor Jasper, Titania Pasqualini, Rodolfo Rey. Secuelas endocrinológicas del tratamiento de las enfermedades oncológicas en la infancia y adolescencia. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo, volumen 46, número 1, Argentina 2009, p24-38.
- 11.-M. Güemes Hidalgo, Muñoz Calvo, L.Fuente Blanco, C. Villalba Castaño, G.A. Martos Moreno y cols. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del sistema nervioso central tras 5 años de seguimiento. Anales de Pediatría, volumen 80, número 6 España 2013, p1-8
12. - JG Gurney, Nina S. Kadan-Lottick, Roger J. Packer, Joseph P. Neglia, Charles A. Skla et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survey Study. Cancer, volumen 97, número 3, USA 2003; 97:663-73

13. - HK Gleeson, and S M Shalet. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumors. *Journal Endocrinology*, volumen 11, número11, Great Britain 2004, p589-602.
- 14.- Gregory T. Armstrong. Long-term Survivors of Childhood Central Nervous System Malignancies: The Experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *European Journal Neurology Pediatrics*, volumen 14, número 4, USA 2010, p98–303.
- 15.-Sogol Mostoufi Moab, Adda Grimberg. Pediatric Brain Tumor Treatment: Growth Consequences and their Management. *Pediatric Endocrinology Review*, volumen 8, número 1. USA 2010, p6–17.
- 16.- Rose, Susan R. MD. Endocrinopathies in childhood cancer survivors. *The Endocrinologist*, volumen 13, número 6, USA 2003, p88-95.
- 17.- Shalitin S, Gal M. Goshen Y, Cohen I. Yaniv I., Phillip M. Endocrine outcome in long-term survivors of childhood brain tumors. *Hormone Research Paediatrics*, volumen 13, número 6, USA 2011, p113-22.
- 18.- Wassim Chemaitilly and Charles A Sklar. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine Related Cancer*, volumen 17 número 1, USA 2010, p52-59.
- 19.- Young Bae Sohn, Su Jin Kim, Sung Won Park, Se-Hwa Kim, Sung-Yoon Cho et al. The metabolic syndrome in childhood cancer survivors. *Korean Journal Pediatrics*, volumen 54, número 6 South Korea 2011, p253-259.
- 20.- Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, et al. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, volumen 88, número 2, USA 2003, p8-11.
- 21.- Wassim Chemaitilly, Charles A Sklar. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine Related Cancer*, volumen 17, número 1, USA 2010, p141–p159.
- 22 M. Chueca, S. Berrade, M. Oyarzabal. Secuelas endocrinológicas del niño con cáncer: seguimiento *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, volumen 5, número 1 España 2014, p2-5.
23. Melissa M. Hudson, Wendy Landler, Louis S. Constine, Smitha Bathia, Saro Armenian et al. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, *Children’s Oncology Group*, USA 2013
- 24.- W. Landier, Saro H. Armenian, Jin Lee, Ola Thomas, F. Lennie Wong et al. Screening for Long-Term Complications Using the Children’s Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines. *Journal Clinical of Oncology*, volumen 10, número 35, USA 2012, p4401-4408.
- 25.- Juan Pablo Gutiérrez, Juan Rivera, Teresa Shamah, Carlos Oropeza, Mauricio Hernández Ávila y cols. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), MEXICO 2012

- 26.- Ediberto Ruiz Martínez, Irma Álvarez-Martínez, María de la Cruz Ruiz-Jaramillo. Hábitos de alimentación en niños con sobrepeso y obesidad. *Pediatría de México*, volumen 14, número 3, México 2012, p124-132
- 27.- M. Schmiegelow, U. Feldt-Rasmussen, A. K. Rasmussen, H. S. Poulsen, J. Muller, A Population-Based Study of Thyroid Function after Radiotherapy and Chemotherapy for a Childhood Brain Tumor, *Journal, Clinical Endocrinology and Metabolic*, January 2003, volumen 1, número 88, p136–140
- 28.- Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolic*, volumen 11, número 1, USA 2006, p1-7.
- 29.- Adriana Aparecida Siviero Miachoni, Angela Maria Spinola Castrol, Gil Guerra Junior. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arquivos Brasileiros de Endocrinología*. Volumen 52, Numero 3 Brasil 2009 p190-200
- 30.- María Fernanda Castilla Peón. Secuelas endocrinológicas de sobrevivientes de cáncer en la edad pediátrica, *Boletín Medico Hospital Infantil de México*, volumen 71, número 3 México 2014, p180-187
- 31.-Yoko Miyoshi, Hideaki, Ohta, Yoshiko Hashii, Sadao Tokimasa, Noriyuki Namba et al. Endocrinological Analysis of 122 Japanese, Childhood Cancer in a Single Hospital. *Endocrine Journal*, volumen 55, numero 6 Japan 2008, p1055, 1063
- 32.- E Brignardello, F Felicetti, A Castiglione, P Chiabotto, A Corrias et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *European Journal of Endocrinology*, volumen 16, número 1, Italy 2013 p 465–472
- 33.- Eglė Ramanauskienė, Liutauras Labanauskas, Rasa Verkauskienė, Rima Šileikienė. Early development of endocrine and metabolic consequences after treatment of central nervous system tumors in children. *Medicina*, volumen 50, número 1, Lithuania 20 14, p 275-280
- 34.- Echo L. Warner, Mark Fluchel, Jennifer Wright, Carol Sweeney, Kenneth M. Boucher et al. A Population-Based Study of Childhood Cancer Survivors' Body Mass Index. *Journal of Cancer Epidemiology*, volumen 1, número 1, USA 2014, p1-10
- 35.- María Chueca Guindulain, Sara Berrade Zubiri, Teodoro Dura Travé, Miren Oyarzábal Irigoyen. Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica* 2013; Volumen 5. Suplemento 2, España 2013 p 49-57

ANEXO 1
FUNCIÓN ENDÓCRINA EN SOBREVIVIENTES DE TUMORES CEREBRALES
DE SISTEMA

HOJA DE REGISTRO

Fecha: _____
Nombre: _____ NSS _____
Edad: _____ Talla padre: _____ Talla madre _____ Talla
diana _____
Peso: _____ Percentil: _____ SZ: _____ Talla: _____ Percentil _____ SZ:
IMC: _____ percentil: _____ SZ: _____ PA: _____
Tanner púbico: _____ Tanner mamario: _____ Tanner genital: _____
Volumen testicular: _____

Eta de inicio de tratamiento:

1.-Lactante 2.- Preescolar 2.-Escolar 3.-Adolescente

Peso al momento del diagnóstico _____ IMC _____ Percentil _____ SZ _____

Talla _____

Diagnóstico _____

Endocrinopatías previas: SI NO CUAL _____

El paciente presenta:

Densidad urinaria _____ Sodio _____

Diabetes insípida: SI NO

Radioterapia total:

1.-No recibió _____

2.-Radioterapia craneal _____ Gy

3.-Radioterapia cráneo-espinal _____ Gy

Quimioterapia:

1.-No recibió _____

2.-Grupo I quimioterapia asociada a endocrinopatías (busulfán, carmustine, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, procarbazona, lomustine, mecloretamina, tiotepa, carboplatino, cisplatino, temozolomide)

3. Otros: _____

Cirugía

1.-Si

2.-No

3.-Region hipotálamo-hipofisiaria

Función tiroidea:

1. Eutiroideo

2. Hipotiroidismo primario

3. Hipotiroidismo subclínico

4. Hipotiroidismo central

T4libre_____T4total_____T3libre_____T3 total_____TSH

Deficiencia de hormona de crecimiento

1.- Presente

2.- Ausente

IGF-1_____

Pubertad:

1. Adecuada

2.-Adelantada

3.-Retrasada

FSH_____LH_____Testosterona_____Estrógenos_____

Hipocortisolismo:

1.-Presente

2.-Ausente

Cortisol_____

Hiperprolactinemia:

1.-Presente

2.-Ausente

Prolactina_____

Estado nutricional:

1.- Peso normal

2.-Sobrepeso

3.-Obesidad

4.-Obesidad mórbida

5.-Desnutrición leve

Factores de riesgo metabólico:

1.- Un criterio Glucosa: _____ HDL: _____

2.- Dos criterios Triglicéridos: _____ Colesterol: _____ TA: _____

3.-Tres criterios

Cantidad de calorías ingeridas

1.- Adecuada

2.- No adecuada

Adecuada proporción de alimentos

1.-Adecuados

2.-No adecuados

Calorías totales: _____

Carbohidratos: _____ **Lípidos:** _____ **Proteínas:** _____



ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

FUNCION ENDÓCRINA EN SOBREVIVIENTES DE TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Lugar y fecha: _____

Por medio de la presente autorizo que mi hijo:

_____ participe en el protocolo de investigación titulado:

FUNCION ENDÓCRINA EN SOBREVIVIENTES DE TUMORES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Objetivo del estudio:

Saber si el tumor que tenía mi hijo causo problemas con la función de las hormonas que se encuentran en el cerebro y de encontrarse alteradas puede afectar su crecimiento y desarrollo.

Se me ha explicado que la participación de mi hijo(a) consistirá en:

- Acudir a revisión clínica completa que incluye: peso, talla, y perímetro de cintura exploración del pecho en las niñas y genitales en los varones.
- Toma de muestra de sangre de aproximadamente 5ml
- Contestar dos encuestas de alimentación

Los riesgos incluyen algunas molestias por la toma de muestra sanguínea, estos pueden ser dolor en el sitio de la toma de muestra y aparición de moretón en zona de punción. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre el procedimiento a realizar durante la participación de mi hijo(a) y que la revisión clínica y toma de muestras forma parte del seguimiento de los pacientes que tuvieron tumores cerebrales en vigilancia. El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo. Entiendo que de negarme o no aceptar participar en este

estudio no alterará mi relación ni la de mi hijo con los médicos tratantes y servicios proporcionados en el hospital, además de que de requerirlo recibirá el tratamiento y seguimiento oportuno y todos los datos serán manejados de forma confidencial

Nombre y firma del padre o tutor

Nombre, firma y matrícula de los Investigadores Responsables:

Dra. Elisa Nishimura Meguro, Teléfono: 56276900-22292

Firma

Dra. Giselle Alcala Fernández, Teléfono:8711226168

Firma

Testigos

Nombre/Firma/Relación con el participante

Nombre/Firma/Relación con el participante



ANEXO 3

ASENTIMIENTO INFORMADO

FUNCION ENDÓCRINA EN SOBREVIVIENTES DE TUMORES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Lugar y fecha: _____

Por medio de este documento, yo:

_____ acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

FUNCION ENDÓCRINA EN SOBREVIVIENTES DE TUMORES EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Saber si el tumor que tuvo mi hijo causó problemas con la función de las hormonas que se encuentran en el cerebro y de encontrarse alteradas puede afectar mi crecimiento y desarrollo.

Se me explicó que mi participación consistirá en:

- Acudir a revisión clínica completa que incluye: peso, talla, y perímetro de cintura exploración del pecho en las niñas y genitales en los varones.
- Toma de muestra de sangre de aproximadamente 5ml
- Contestar encuestas de alimentación

Los riesgos incluyen algunas molestias por la toma de muestra sanguínea, estos pueden ser dolor en el sitio de la toma de muestra y aparición de moretón en zona de punción. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre el procedimiento a realizar durante mi participación y que la revisión clínica y toma de muestras forma parte del seguimiento de los pacientes que tuvieron tumores cerebrales y están en vigilancia. El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo. Entiendo que de negarme o no aceptar participar en este estudio no se alterará mi relación con los médicos tratantes y servicios proporcionados en el

hospital, además de que de requerirlo recibiré el tratamiento y seguimiento oportuno y todos los datos serán manejados de forma confidencial

PACIENTE

Nombre y firma

Nombre, firma y matrícula de los Investigadores Responsables:

Dra. Elisa Nishimura Meguro Teléfono: 56276900-22292

Firma

Dra. Giselle Alcala Fernández Teléfono: 8711226168

Firma

Testigos

Firma/ Relación con el paciente

Firma/ Relación con el paciente

ANEXO 4

CUESTIONARIO DE EVALUACION DE HÁBITOS ALIMENTICIOS

Nombre: _____

Parentesco: _____

Favor de marcar con una cruz la frecuencia a la cual hace lo siguiente:

	Nunca	1 a 2 veces por semana	3 a 4 veces por semana	5- 6 veces por semana	Toda la semana
Toma jugo, leche, refresco, jugos, bebidas azucaradas entre comidas					
Consume alimentos chatarra (papas, chocolates, dulces, galletas, etc)					
Come entre comidas más de dos veces al día					
Come más o igual que un adulto					
Come en restaurantes de comida rápida, puestos de tacos etc					
Come en el coche, o durante traslados en camión, metro etc.					
Come alimentos en la escuela extras a desayuno					
Otras personas diferentes a los padres alimentan al niño					
Consume alimentos con la gente que está a su cuidado fuera de horarios establecidos					
Exige ciertas golosinas o alimentos					
Come frutas					
Come verduras					
Come productos lácteos(leche, queso, yogurth)					
Los padres o los abuelos están en desacuerdo sobre lo que debe comer el niño					
Come algo cuanto ve televisión					
Omite horarios de comidas					
Come solo					
Ve más de dos hora al día la televisión					
Ve más de dos horas al día alguna pantalla como : tablet, celular, videojuegos etc.					
Realiza alguna actividad física fuera de actividades habituales y juego habitual escolar					

Favor de circular respuesta:

1.- Durante el tratamiento de su hijo (a), recibió alguna indicación acerca de la alimentación de su hijo(a)?

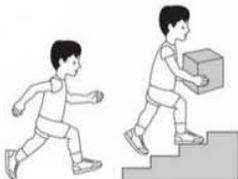
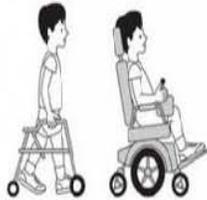
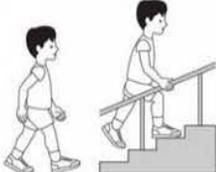
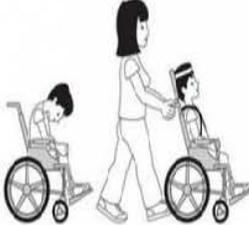
a) Que coma lo que quiera b) Que cuide su alimentación c) Ninguna

2.- En los últimos 6 meses, ha recibido alguna indicación o asesoría acerca de la alimentación de su hijo(a)?

a) Que coma lo que quiera b) Que cuide su alimentación c) Ninguna

ANEXO 5

Gross Motor Function Classification System (GMFCS)

	<p>GMFCS Level I</p> <p>Children walk indoors and outdoors and climb stairs without limitation. Children perform gross motor skills including running and jumping, but speed, balance and co-ordination are impaired.</p>		<p>GMFCS Level IV</p> <p>Children may continue to walk for short distances on a walker or rely more on wheeled mobility at home and school and in the community.</p>
	<p>GMFCS Level II</p> <p>Children walk indoors and outdoors and climb stairs holding onto a railing but experience limitations walking on uneven surfaces and inclines and walking in crowds or confined spaces.</p>		<p>GMFCS Level V</p> <p>Physical impairment restricts voluntary control of movement and the ability to maintain antigravity head and trunk postures. All areas of motor function are limited. Children have no means of independent mobility and are transported.</p>
	<p>GMFCS Level III</p> <p>Children walk indoors or outdoors on a level surface with an assistive mobility device. Children may climb stairs holding onto a railing. Children may propel a wheelchair manually or are transported when traveling for long distances or outdoors on uneven terrain.</p>		

Nivel I	Camina sin limitaciones en casa y en la comunidad.
Nivel II	Camina con limitaciones. Puede hacerlo en casa y en la comunidad pero con dificultad en terrenos irregulares o en largas distancias
Nivel III	Camina utilizando un dispositivo manual auxiliar de la marcha
Nivel IV	Automovilidad limitada, es posible que utilice movilidad motorizada
Nivel V	Dependencia completa de otra persona para moverse dentro y fuera de casa. Escaso control de tronco y cefálico. Transportado en silla de ruedas