



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

TÍTULO DE LA TESIS:

“ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA, CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”. ENERO DEL 2012 A DICIEMBRE DEL 2014.”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA

PRESENTA DRA. ROXANA MARGARITA HERNÁNDEZ JAMAICA

TUTOR DE TESIS: DR. EDUARDO AUGUSTO ORDOÑEZ GUTIERREZ

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE DEL 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Índice

	Páginas
1. Resumen.....	1
2. Abstract.....	2
3. Introducción.....	3
4. Objetivos.....	6
5. Material y Métodos.....	7
6. Resultados.....	10
7. Discusión.....	14
8. Conclusiones.....	18
9. Bibliografía.....	19

II. Resumen

Durante las últimas cuatro décadas se han alcanzado tasas de supervivencia al cáncer a 5 años de hasta del 80%, e incluso mayores para algunos tipos de cáncer como la leucemia linfoblástica aguda y la enfermedad de Hodgkin.

El uso de la terapia contra el cáncer a una temprana edad puede producir complicaciones que no son aparentes hasta años después. Aproximadamente dos tercios de los pacientes sobrevivientes experimentan un efecto tardío 30 años después del tratamiento y un tercio sufre algún evento tardío que pone en peligro su vida.

Dentro de las complicaciones que presentan los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil a largo plazo se encuentran el retraso en el crecimiento y desarrollo, alteraciones neurocognitivas, compromiso cardiopulmonar, disfunción endocrina (tiroidea, síndrome metabólico, entre otras), disfunción renal, disfunción gastrointestinal, secuelas musculoesqueléticas y segundas neoplasias. Se ha reportado como parte de los efectos secundarios más comunes aquellos en los que se involucra el sistema endócrino, sobre todo a largo plazo como el hipotiroidismo, gonadotoxicidad, alteraciones en la composición corporal (obesidad y síndrome metabólico), así mismo, se han reportado mayor incidencia de estos en los sobrevivientes de patologías oncológicas como el tumor de Wilms y de tumores cerebrales. El presente estudio tiene por objetivo determinar los efectos endocrinológicos posteriores a la aplicación de quimioterapia y radioterapia a corto plazo, así como poder establecer directrices claras en la monitorización de los pacientes a largo plazo.

III. Abstract

Over the past four decades they have been achieved cancer survival rates of up to 5 years in about 80%, and even higher for some cancers such as acute lymphoblastic leukemia and Hodgkin's disease. The use of cancer therapy at an early age can lead to complications that are not apparent until years later. Approximately two thirds of the surviving patients experience a delayed effect 30 years after treatment and one third suffer some late event that endangers his life.

The complications in long term cancer survivors are delayed growth, neurocognitive disorders, cardiopulmonary compromise, endocrine dysfunction (thyroid, metabolic syndrome, etc.), renal dysfunction, gastrointestinal dysfunction, sequelae musculoskeletal and secondary malignancies.

It has been reported as part of the common side effects those in which the endocrine system is involved, specially in the long term survivors as: hypothyroidism, gonadotoxicity, changes in body composition (obesity and metabolic syndrome). In other hand, it has been reported these kind of body changes in cáncer survivors such as Wilms tumor and brain tumors.

The purpose of this study is to define the endocrinologist effects after the chemotherapy and radiotherapy in the short term endocrine effects and to establish guidelines on the monitoring of long-term patientes.

Introducción

Durante las últimas cuatro décadas se han logrado grandes avances en el tratamiento de los niños con cáncer, alcanzando tasas de supervivencia a 5 años hasta del 80%, e incluso mayores de 90% para algunos tipos de cáncer como la leucemia linfoblástica aguda y la enfermedad de Hodgkin. Tan sólo en Estados Unidos se calculó que en 1997 había 270,000 sobrevivientes, de los cuales un tercio tenían menos de 20 años. El número creciente de pacientes sobrevivientes de cáncer infantil obliga a comprender la salud y el bienestar de estos individuos. El uso de la terapia contra el cáncer a una temprana edad puede producir complicaciones que no son aparentes hasta años después. Se ha demostrado que aproximadamente dos tercios de los pacientes sobrevivientes experimentan un efecto tardío 30 años después del tratamiento y un tercio sufre algún evento tardío severo o que pone en peligro su vida. La población creciente de niños sobrevivientes de cáncer trae consigo un importante aumento en la morbilidad de estos pacientes, por lo que se necesita se dé un seguimiento adecuado a los pacientes sobrevivientes de cáncer. Idealmente este seguimiento debería comenzar al inicio del periodo de vigilancia con un resumen estructurado de los fármacos a los que estuvo expuesto el paciente llevando un seguimiento de acuerdo a las directrices que marcan las recomendaciones actuales, con la finalidad de estandarizar la atención a los sobrevivientes de cáncer infantil.

Dentro de las complicaciones que presentan los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil a largo plazo se encuentran el retraso en el crecimiento y desarrollo, alteraciones neurocognitivas, compromiso cardiopulmonar, disfunción endocrina (tiroidea, síndrome metabólico, entre otras), disfunción renal, disfunción gastrointestinal, secuelas musculoesqueléticas y segundas neoplasias. Estas complicaciones no sólo dependen de la terapéutica utilizada, sino que también son determinadas por las características individuales de cada individuo. El número creciente de pacientes sobrevivientes de cáncer infantil obliga a comprender la salud y el bienestar de estos individuos.

Se ha reportado que los individuos considerados con mayor riesgo de complicaciones secundarias al tratamiento fueron aquellos tratados para enfermedad de Hodgkin y aquellos con tumores cerebrales, así como aquellos que recibieron radiación torácica y tratamiento con antraciclinas. Los

sobrevivientes presentaron un riesgo 8 veces mayor de presentar una enfermedad crónica a comparación de hermanos de edad y género equiparables.

En un estudio realizado por J. W. Hang et Al en el 2009, encontró que los efectos secundarios más comunes que se presentaron a largo plazo fueron aquellos en los que se involucra el sistema endócrino. Estos efectos secundarios tardíos se presentaron en el 95.7% de los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales y en 36% de los sobrevivientes al tumor de Wilms. El uso de quimioterapia, el trasplante de células madre hematopoyéticas y la radioterapia fueron factores que se asociaron de una forma significativa con el número y la severidad de efectos tardíos.

Dentro de las múltiples complicaciones que pueden presentar los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil a largo plazo se encuentran las asociadas a patología endocrina.

En un estudio realizado por Han y col. Sobre las complicaciones encontradas a largo plazo se encontró que las más frecuentes son de tipo endocrinológico, incluyendo tiroideas, de crecimiento, sexuales, metabólicas o algunas otras. Se asoció la quimioterapia con un incremento en obesidad a comparación de grupos control. Wallace et al asociaron el uso de agentes alquilantes como la ciclofosfamida y la procarbazona con gonadotoxicidad, además de que se ha reportado un efecto tóxico acumulativo en la función reproductiva. El daño a los ovarios causa pérdida de folículos lo que podría ocasionar falla ovárica a una edad temprana. Recientemente se ha establecido los niveles de la hormona anti-Mulleriana en suero como un marcador fidedigno de la reserva ovárica. Además, el descenso de los niveles de la hormona anti-Mulleriana parecen preceder a cambios en los niveles hormonales de FSH, Inhibina B y estradiol que suceden en el periodo peri menopáusico.

El uso de radioterapia se ha relacionado con un aumento en la severidad de los efectos sobre crecimiento, función tiroidea y sexual. Los antecedentes quirúrgicos también se relacionaron con incremento en la severidad de la patología tiroidea, de crecimiento y renal a comparación del grupo control.

En un estudio realizado por Lene H.S. Veiga et al en el 2012 en el cual se dio seguimiento a 12,547 pacientes sobrevivientes de cáncer durante 5 años, se observó que en los pacientes que habían recibido quimioterapia con alquilantes y radioterapia el efecto de la quimioterapia se presentaba exclusivamente entre las personas expuestas a menos de 20 Gy de radiación en la glándula tiroidea, probablemente debido a la muerte celular a dosis más altas de radiación. Concluyendo que el tratamiento con agentes alquilantes incrementa el riesgo de cáncer tiroideo, pero únicamente

cuando se administra con una dosis de radiación menor de 20 Gy, en el cual pareciera que recambio celular predomine sobre la muerte celular.

Landier, Bhatia y cols. estudiaron una cohorte de pacientes adultos jóvenes sobrevivientes de cáncer infantil. Se encontró que el 87% de los sobrevivientes tuvieron algún contacto con médicos generales y el 72% reportaron un examen físico en ese periodo, mientras que solo el 42% de los pacientes reportaron una visita médica relacionada a cáncer, y sólo el 19% reportaron haber visitado un centro de cáncer. Además, las visitas relacionadas al cáncer disminuyeron con el paso del tiempo desde el diagnóstico, lo cual evidencia que el cuidado de estos pacientes queda a cargo de los médicos generales en su mayoría. Hay factores que influyen en que los pacientes no reciban atención médica, entre los cuales se incluyen la falta de seguro médico, el sexo masculino, la falta de conocimiento sobre efectos adversos a largo plazo y la falta de preocupación sobre la salud, por lo que es importante estandarizar los el seguimiento y las variables a monitorizar dependiendo del tipo de quimioterapia a la que nuestros pacientes estuvieran expuestos, así como la dosis de radioterapia si es que la tuvieron y el uso de otros fármacos concomitantes para determinar el riesgo y las posibles complicaciones de efectos a mediano y largo plazo.

Es evidente que los sobrevivientes de cáncer en edad pediátrica comprende una población vulnerable ya que muchos de estos pacientes tienen un riesgo elevado de presentar efectos serios a largo plazo de la terapia anti neoplásica recibida. Algunos de los efectos tardíos pueden no emerger hasta la tercera década de la vida cuando los sobrevivientes por lo general han discontinuado su seguimiento con su centro oncológico y con su pediatra. El presente estudio tiene por objetivo determinar los efectos endocrinológicos posteriores a la aplicación de quimioterapia y radioterapia a corto plazo, así como poder establecer directrices claras en la monitorización de los pacientes a largo plazo.

Objetivos

Objetivo General:

Describir las alteraciones endocrinológicas que presentan los pacientes supervivientes de cáncer atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo comprendido entre enero del 2012 a diciembre 2014.

Objetivos Específicos:

- Conocer el tipo de alteraciones endocrinológicas que se presentan en los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil atendidos en el servicio de endocrinología pediátrica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Identificar probables factores de riesgo que contribuyeron al desarrollo de dichas alteraciones.
- Describir el perfil del paciente afectado
- Comparar los resultados obtenidos con lo mencionado en la literatura.

Material y Métodos

El estudio se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se estudiaron los pacientes del servicio oncología y hematología pediátrica enviados a vigilancia dentro del periodo de enero del 2012 a diciembre del 2014 y que fueron enviados al servicio de Endocrinología Pediátrica. Se encontraron 80 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Expedientes clínicos de pacientes vistos en la consulta externa de endocrinología pediátrica
- Supervivientes de cáncer
- De 0 a 18 años de edad
- Sexo femenino o masculino

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con proceso oncológico activo por recaída
- Pacientes con disfunción endocrinológica identificada previa al tratamiento oncológico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con información insuficiente en el expediente clínico, menos del 80% de la requerida para el estudio.

Variables estudiadas:

- Edad: se clasificó en años cumplidos al momento de su ingreso al servicio de Endocrinología Pediátrica, se dividió en 4 grupos: de 1-5 años, 6-10 años, 11-15 años, 16-18 años.
- Género o sexo: se clasificó de acuerdo al fenotipo del paciente en femenino o masculino.
- Tipo de cáncer: se dividió la población estudiada en dos grandes grupos: tumores sólidos y leucemias y a su vez se identificaron los tipos de tumores sólidos que presentaba nuestra población en estudio.
- Tratamiento utilizado: se identificó a los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia o quimioterapia más radioterapia, o bien aquellos pacientes que únicamente se les realizó tratamiento quirúrgico y que no recibieron quimioterapia más radioterapia.
- Medidas antropométricas: se obtuvieron de peso, talla e IMC de los pacientes antes de recibir tratamiento oncológico y al término de este. En base a los datos obtenidos se clasificó a los pacientes de acuerdo a su estado nutricional en desnutrición, eutróficos, sobrepeso u obesos, de acuerdo a la clasificación establecida por la NOM 174 y por la clasificación del Dr. Federico Gómez. Se definieron a los pacientes eutróficos como aquellos pacientes que presentan IMC dentro de la percentila 10 y la 85 para su edad y género; con sobrepeso aquellos pacientes que presentaban IMC dentro de la percentila 85 a la 95; con obesidad a aquellos pacientes con IMC mayor a la percentila 95 para su edad y género; pacientes con desnutrición a aquellos que presentaban un déficit del 10% del peso para la edad, analizando también el peso para la talla y la talla para la edad para la clasificación de este en leve si presenta déficit del 11 al 24% del peso esperado para la edad, moderada si presentaba déficit del 25 al 39% del peso esperado para la edad y severa si presentaba déficit del 40% o mayor del déficit esperado para la edad.
- Mediciones de laboratorio: se recabaron datos de resultados de laboratorio como perfil de lípidos, perfil tiorideo, perfil hormonal, química sanguínea, niveles séricos de insulina, se calculó el índice de HOMA. Se analizaron las diferentes variables y se clasificó como Dislipidemia en base a la NHS en caso de que el paciente presentara cifra mayor de 200 mg/dl de colesterol total, cifras inferiores de HDL a 40 mg/dl en hombres y de 45 mg/dl en mujeres, niveles superiores a 150 mg/dl de triglicéridos. Resistencia a la insulina si presentaban un índice de HOMA mayor a 2.5 de acuerdo a lo descrito por la Asociación Mexicana de Diabetes. Síndrome Metabólico de acuerdo a la

Federación Internacional de Diabetes: alteración de glucosa en ayuno > 100 mg/dl o DM2, circunferencia abdominal por arriba de la percentila 90 para edad y género, TAS > 130 mmHg y TAD > 85 mmHg, triglicéridos >150 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl.

Se revisó la estadística interna del servicio de Oncología y Hematología Pediátrica para detectar los pacientes enviados a vigilancia dentro del periodo antes descrito; se corroboró con la estadística interna del servicio de Endocrinología Pediátrica para identificar a los sujetos de estudio.

Se obtuvieron datos clínicos y de laboratorio a través del expediente electrónico y físico con un total de 150 pacientes, sin embargo de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación la muestra final fue de 80 pacientes.

Resultados

Del total de 80 pacientes incluidos como sujetos de estudio se encontró lo siguiente: el 50% de ellos pertenecía al género femenino y el 50% al género masculino (gráfico 1).

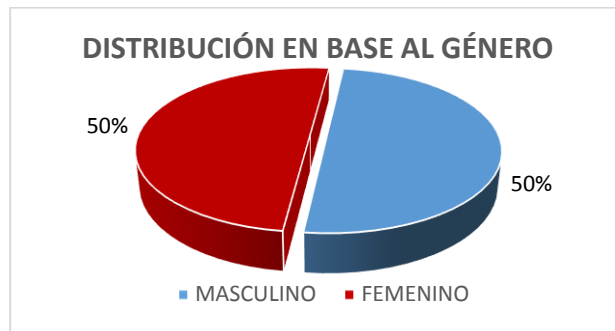


GRÁFICO 1

Las edades comprendidas fueron: 1-5 años: 16 pacientes que representa el 20% total de la muestra, de 6-10 años: 28 pacientes que representa el 35% de la muestra, de 11-15 años: 24 pacientes que representa el 30% de la muestra, de 16-18 años: 12 pacientes que representa el 15% de la muestra (gráfico 2).

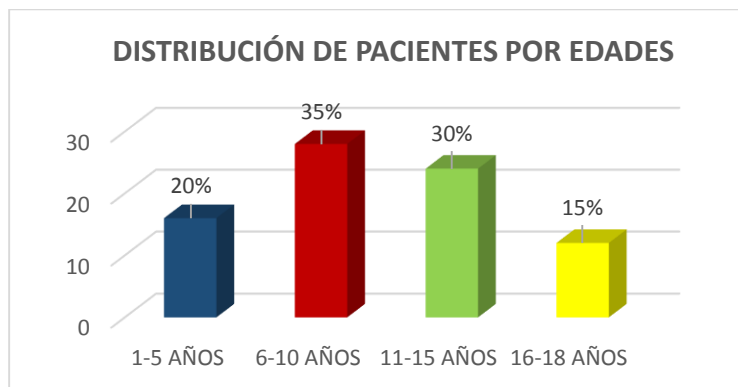


GRÁFICO 2

Del total de nuestra muestra el 46% es sobreviviente de algún tipo de cáncer del tipo de tumores sólidos y el 54% es sobreviviente de Leucemia (Tabla 1); la distribución en relación a la patología oncológica encontrada se resume en el gráfico 3.

	No. De pacientes	%
Tumores sólidos	38	48
Leucemias	43	52

TABLA I

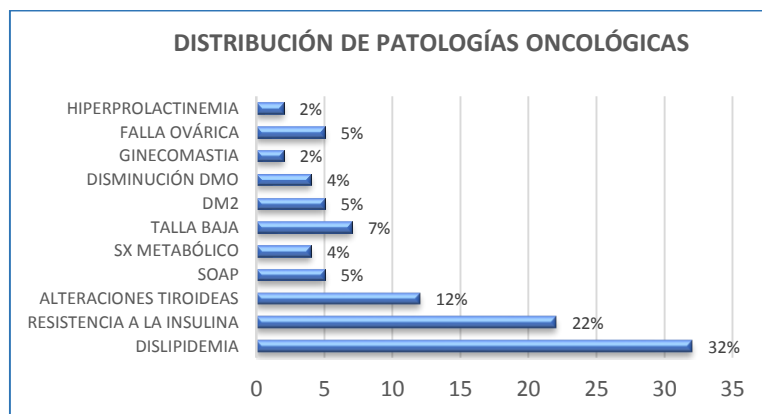


GRÁFICO 3

En relación al tratamiento recibido encontramos que 24 pacientes que representa el 30% de nuestra muestra total había recibido tratamiento a base de quimioterapia y radioterapia; 48 pacientes que representa el 60% de nuestra muestra recibieron únicamente quimioterapia y 8 pacientes que representan el 10% de nuestra muestra total no recibieron ni quimioterapia ni radioterapia, únicamente tratamiento quirúrgico.

Se analizó el estado nutricional de nuestros pacientes, clasificándolos en 3 grupos: eutróficos, sobrepeso, obesidad y desnutrición.

Se encontró que del total de nuestra muestra 51 pacientes se encontraron eutróficos, lo que representa el 64% de nuestra muestra total, 14 pacientes se encontraron con sobrepeso, que representan el 17% de nuestra muestra total y 15 pacientes se encontraron obesos, que representa el 19% de nuestra muestra total; no se encontraron pacientes con desnutrición (gráfico 4). Es importante hacer notar que del total de nuestra población clasificada como obesos, 5 de esos pacientes ya presentaban obesidad al diagnóstico de la patología de base.

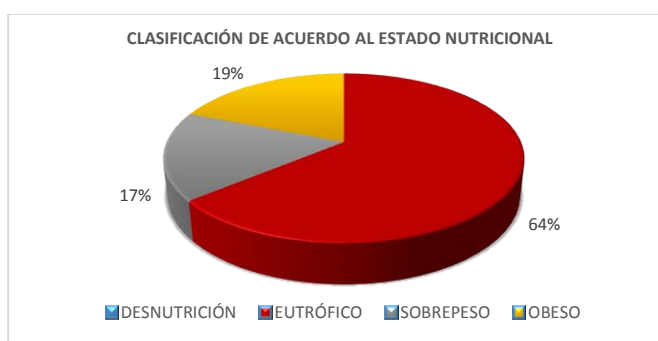


GRÁFICO 4

Del total de la muestra analizada se encontró que 56 pacientes (66% del total de la muestra) presentaron alguna patología endocrinológica asociada al término de su tratamiento oncológico; el resto de los pacientes (24 pacientes) que representa el 34% del total de la muestra no presentaron patología endocrinológica asociada al término del tratamiento oncológico (gráfico 5). De los 56 pacientes que se encontraron con alteraciones endocrinológicas, se encontró que el 80% presentó una alteración endocrinológica y el 20% restante presentó 2 o más alteraciones endocrinológicas asociadas.

Las alteraciones endocrinológicas encontradas fueron: Dislipidemia en 18 pacientes, que representa el 32% del total de los pacientes afectados, Resistencia a la Insulina en 12 pacientes, que representa el 22% del total de los pacientes afectados, Alteraciones tiroideas en 7 pacientes, que representa el 12% del total de los pacientes afectados, Síndrome de Ovario Poliquístico en 3 pacientes, que representa el 5% del total de los pacientes afectados, Síndrome Metabólico en 2 pacientes, que representa el 4% del total de los pacientes afectados, Talla baja en 4 pacientes, que representa el

7% del total de los pacientes afectados, Diabetes Mellitus tipo 2 en 3 pacientes, que representa el 5% del total de los pacientes afectados, Disminución de la Densidad Mineral Ósea en 2 pacientes, que representa el 4% del total de los pacientes afectados, Ginecomastia en 1 paciente, que representa el 2% del total de los pacientes afectados, Falla ovárica en 3 pacientes, que representa el 5% del total de los pacientes afectados, Hiperprolactinemia en un paciente, que representa el 2% del total de los pacientes afectados (gráfico 5).

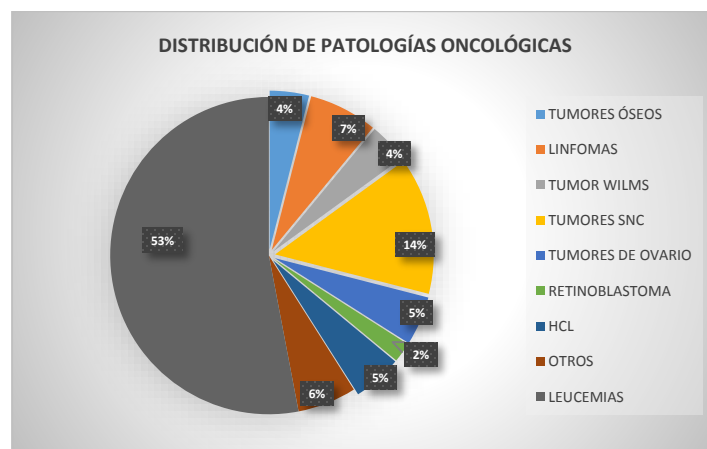


GRÁFICO 5

Se calculó la cantidad de dosis de esteroide utilizada en nuestra población, encontrándose que en los pacientes con tumores sólidos se utilizó en promedio 1 gramo de prednisona por metro cuadrado de superficie corporal como dosis total; en los pacientes con leucemias se encontró que la cantidad promedio de esteroide utilizado fue 5.3 gramos por metro cuadrado de superficie corporal en base a la prednisona.

La cantidad promedio de Grays administrada fue de 41.5 como dosis total; es importante recalcar que este dato puede estar subevaluado ya que en la mayoría de los expedientes de los pacientes que recibieron radioterapia no se especifica la cantidad exacta de Gy administrados, refiriendo únicamente el número de ciclos o si recibieron o no radioterapia.

Discusión

La tasa de supervivencia en niños tratados por cáncer aumenta progresivamente; dentro de las complicaciones encontradas en los supervivientes de cáncer se encuentran las alteraciones endocrinológicas, ya sea por afecciones producidas por la enfermedad de base, el tratamiento o intercorrientes. Muchas de estas anomalías pueden sobrevenir años o décadas luego del tratamiento.

En el presente estudio se vio que no había predominio de género en el porcentaje de los pacientes supervivientes, ya que se reportaron la mitad de casos correspondientes al género femenino y la otra mitad de casos correspondientes al género masculino. Pudimos observar que la edad promedio con mayor frecuencia encontrada fueron escolares de 6 a 10 años de edad, lo que incrementa el riesgo de alteraciones endocrinológicas posteriores ya que recibieron tratamiento oncológico a edades muy tempranas.

En relación al estado nutricional de nuestros pacientes, evidenciamos que la mayor parte de nuestra población se mantuvo eutrófica, es decir, no presentaron variaciones importantes en el IMC al final del tratamiento, en comparación con el IMC registrado previo al tratamiento oncológico. El 17% de nuestros pacientes se clasificaron con sobrepeso y el 15% de nuestros pacientes se encontraron obesos; es importante comentar en este punto que el 25% de estos pacientes (5 pacientes) ya estaban clasificados como obesos previos al tratamiento oncológico, sin embargo tenemos que 10 de nuestros pacientes tuvieron un importante incremento del IMC que los hizo pasar de estar eutróficos o con sobrepeso a estar obesos.

La obesidad es una secuela frecuente de los tumores de la región hipotalámica y del tratamiento con cirugía y/o RT a dicho nivel. Los factores que se han asociado con una mayor ganancia de peso son edad temprana al momento del diagnóstico, dosis de Radioterapia superior a 50 Gy, presencia de endocrinopatía asociada, localización tumoral en el área hipotalámica, histología tumoral (craneofaringioma, astrocitoma pilocítico, meduloblastoma) y el grado de extensión de la cirugía.

Se piensa que el daño del núcleo ventromedial hipotalámico conlleva la aparición de hiperfagia, disminución del metabolismo basal y desbalance autonómico y todo ello conduce a la obesidad. El tratamiento con corticoides (dexametasona) perioperatorio y posterior a este periodo influye de manera determinante en la ganancia de peso a corto plazo aunque no tanto a largo plazo.

Es importante destacar que la dosis promedio de esteroides utilizados en nuestros pacientes fue de 3.5 gmsc como dosis total en base a prednisona, con un rango de 1 gmsc utilizado en pacientes con tumores sólidos a 5.9 gmsc dosis total que es la dosis promedio que se encontró en pacientes con Leucemia.

Evaluando los efectos de la *radiación craneal* (RC) sobre la composición corporal se encuentran resultados dispares, si bien las cohortes estudiadas en los diferentes estudios son pequeñas. La dosis de Grays promedio encontrada fue de 41.5 Gy como dosis total; sin embargo, cabe mencionar que en el 60% de los casos de nuestra población estudiada no se reportaron los Grays totales utilizados, por lo que la cantidad reportada puede estar subevaluada.

Los resultados del CCSS (*Childhood Cancer Survivor Study*) que es un estudio multiinstitucional que engloba pacientes supervivientes tras más de 5 años después del tratamiento de un cáncer diagnosticado durante la infancia o la adolescencia, muestran que la prevalencia de obesidad tanto en varones como en mujeres que habían recibido CRT se ve incrementada (*odds ratios*, respectivamente, 1,3 ($p=0,02$) y 1,9 ($p<0,001$)). Estudios que evalúan la composición corporal muestran una mayor concentración de masa grasa en pacientes supervivientes que habían recibido Radiación Craneal.

En nuestra población, del total de pacientes clasificados con obesidad, el 54% recibió tratamiento con radioterapia, pudiendo observar un ligero predominio de obesidad en los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia en comparación con el 46% que no lo recibió y presentó obesidad. Sin embargo se destaca el hecho de que se utilizó tratamiento con Radioterapia en un total de 24 pacientes que representan el 30% del total de nuestra población en estudio, y se presentaron incrementos importantes en el IMC en 19 de ellos, y el resto se mantuvo sin cambios aún con la misma dosis de radioterapia recibida.

Se encontraron *síndrome metabólico* asociado a la obesidad y los factores de riesgos cardiovasculares (elevación de la tensión arterial, incremento del cociente cintura/cadera, dislipidemia) está presente con frecuencia en los pacientes con antecedentes de tumor cerebral como consecuencia de la RT craneal y del hipopituitarismo asociado. La quimioterapia con carboplatino y cisplatino pueden producir dislipidemia, especialmente en aquellos sujetos con antecedentes familiares positivos y obesidad concomitante.

La frecuencia de insulinoresistencia aumenta a medida que pasan los años desde el trasplante, así a mayor edad mayor probabilidad.

La alteración del crecimiento, que es muy frecuente en los pacientes sobrevivientes de cáncer durante la niñez, tiene un origen multifactorial. La deficiente producción de hormona de crecimiento, el hipotiroidismo y la deficiencia de esteroides sexuales son factores de importancia. La existencia de enfermedades intercurrentes, la inactividad y el mal estado general, con desnutrición secundaria también pueden influir. También las alteraciones en el *timing* puberal, pubertad precoz, temprana o retardo puberal por hipogonadismo, son causas posibles de baja talla adulta. La radioterapia, la quimioterapia y el tratamiento con glucocorticoides tienen efectos deletéreos sobre el crecimiento y la masa ósea

Tras la radioterapia craneoespinal (RCE) es frecuente y común observar un crecimiento desproporcionado que conduce a una talla adulta baja. La posibilidad de adquirir una talla adulta inferior al percentil 3 aumenta 6 veces si se recibe radioterapia craneoespinal y la talla sentada se sitúa entre -3.0 y -3.4 SDS. La irradiación espinal causa daño de los cartílagos de crecimiento con mayor intensidad que la radioterapia craneal. La radioterapia sobre SNC, órbitas y nasofaringe puede afectar al eje hipotálamo hipofisario. El daño se relaciona con la dosis recibida, con 27-30 Gy se puede lesionar. Con más de 30 cGy, el porcentaje de niños con talla baja es alto. En nuestra población estudiada 4 de nuestros pacientes presentaron talla baja.

Del total de pacientes clasificados con alguna alteración tiroidea, únicamente el 35% había tenido exposición con radioterapia, el otro 65% que no se administró radioterapia no presentó alteraciones a nivel tiroideo; por lo que pudimos concluir que no tiene una relación constante la aplicación de radioterapia con la presentación de las alteraciones tiroideas.

La alteración endocrinológica reportada con mayor frecuencia fue la dislipidemia, seguido de resistencia a la insulina y alteraciones endocrinológicas.

En comparación con la literatura universal tenemos que en el estudio Childhood Cancer Survivor se encontró que el 62.7% de los pacientes sobrevivientes de cáncer presentaban una patología al término de su tratamiento, en nuestro estudio encontramos que 45 de los pacientes afectados presentan una patología asociada al término de su tratamiento oncológico, el resto de los pacientes afectados presentaron 2 o más alteraciones al término de su tratamiento. Un estudio llevado a cabo por Patterson se encontró que el 58% de los pacientes sobrevivientes presentaban una patología asociada al término del tratamiento, de los cuales 35 % de los casos presentaban una patología asociada y el 22.7% presentaban más de 1 patología asociada.

En un estudio llevado a cabo por Lagos-Valladeres en el cual se estudiaron 1062 pacientes sobrevivientes de cáncer infantil, encontraron que las alteraciones endocrinológicas más frecuentemente observadas fueron obesidad, alteraciones tiroideas y talla baja, en comparación con nuestro estudio en el que encontramos dislipidemia, resistencia a la insulina, alteraciones tiroideas, talla baja, SOAP principalmente.

Se revisaron las dosis promedio de esteroide administradas, encontrándose que el promedio de esteroide del tipo prednisona, con intervalos de 1 gramo para los pacientes en tumores sólidos y 5.9 gramos msdía para los pacientes supervivientes de Leucemia; sin embargo no se consideró una causa efecto constante en cuestión de las complicaciones observadas tomando en cuenta la dosis de esteroides y la aplicación de quimioterapia, ya que el resto de los pacientes aún con factores de riesgo similares (incluyendo dosis de fármacos) no presentaron incrementos importantes en el IMC ni disminución en la función tiroidea; sin embargo se necesita continuar realizando estudios con dosis de esteroides y demás fármacos unificadas, ya que en la mayoría de los pacientes no se registra la dosis acumulada de esteroides y/o radiación.

Conclusiones

A medida en que ha aumentado la supervivencia, se observa la aparición de nuevas neoplasias relacionadas con los procedimientos terapéuticos y la zona sobre la que se administran. Se calcula que el riesgo de segundos tumores, veinte años después del diagnóstico, es de 2-10%, lo que supone entre 10 a 20 veces mayor frecuencia que la población normal.

Por lo anterior podemos concluir que los pacientes oncológicos requieren un seguimiento endocrino a corto y largo plazo que incluya la evaluación del crecimiento y pubertad, eje hipofisario completo, función tiroidea, función gonadal, obesidad, metabolismo lipídico, riesgo cardiovascular y densidad mineral ósea, así como búsqueda intencionada para detección de segundas neoplasias.

Es necesario tener protocolos sistematizados de seguimiento en nuestro país que establezcan de acuerdo a la quimioterapia los riesgos de presentar ciertas alteraciones endocrinológicas y el tiempo aproximado, así mismo se establezca en la línea del tiempo los diferentes estudios que habrá que realizar para la detección oportuna de posibles complicaciones o efectos secundarios del tratamiento oncológico como lo son las segundas neoplasias y las alteraciones endocrinológicas.

Así mismo, la importancia de llevar a cabo un adecuado seguimiento en nuestros pacientes supervivientes de cáncer ya que las alteraciones endocrinológicas pueden presentarse a corto, mediano o largo plazo; por lo que aún durante su vida adulta deberán continuar con la vigilancia.

Bibliografía

1. Blijdorp K, Van Waas M, Van der Lely A, Pieters R, Van den Heuvel-Eibrink M, Neggers S. Endocrine sequelae and metabolic syndrome in adult long-term survivors of childhood acute myeloid leukemia; *Leukemia Research* 37 (2013) 367– 371.
2. Lahteenmaki et al. Male reproductive health after childhood cancer; *Acta Paediatrica* 2008; 97: 935-942.
3. Meacham L, et al. Primary care providers as partners in long-term follow-up of pediatric cancer survivors; *J Cancer Surviv* 2012; 6: 270–277.
4. Labartha J et al. Secuelas Endocrinológicas del tratamiento del cáncer en la infancia; *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011; 2 (Suppl).
5. Del Moral R. Seguimiento en atención primaria del niño oncológico. Secuelas tardías; *Pediatr Integral* 2004;VIII(6):513-523.
6. Bassal M, Mertens A, Taylor L, Neglia J, Greffe B, Hammond S et al. Risk of selected subsequent carcinomas en survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study; *J Clin Oncol* 24:476-483.
7. MacDonald L et al. The need for long-term follow-up of childhood cancer survivors in British Columbia; *BC Medical Journal* 2010; Vol. 52 No. 10: 504-509.
8. Bhatia S. Cancer Survivorship: Pediatric Issues; *Hematology ASH Education Program Book* 2005, Vol. 1: 507-515
9. Constone L, Hudson M, Seibel N. National Cancer Institute: PDQ® Efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Última actualización: 06/06/13. Disponible en:<http://cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/efectostardios/HealthProfessional> Fecha de acceso: <20/10/13>.
10. Condren M, et al. Long-term follow-up of survivors of childhood cancer; *Indian Journal of Pediatrics* 2005; Vol. 72: 39-43.

11. Han J, Kwon S, Won S, Shin Y, Ko J, Lyu C. Comprehensive clinical follow-up of late effects in childhood cancer survivors shows the need for early and well-timed intervention; *Annals of Oncology* 2009; 20: 1170-1177.
12. Landier W, Bhatia S. Cancer Survivorship: A Pediatric Perspective; *The Oncologist* 2008; 13: 1181-1192.