



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL DE LA MUJER**

Límite de viabilidad en el Hospital de la Mujer SSA

**Tesis que para obtener el grado de Médico
Neonatóloga**

Presenta:

Dra. Laura Mercedes Castro Soto Reyes

Asesor de tesis:

Dra. Araceli Catalina Madrigal Paz

Dr. Omar Menchaca Ramírez

México, Distrito Federal, Noviembre 2016.



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. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN "20 de Noviembre"

Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Rentería

Profesor Titular de la Especialidad Pediatría Médica

Dr. Eduardo Augusto Ordoñez Gutiérrez

Asesor de Tesis

Dra. Laura Mercedes Castro Soto Reyes
Médico Residente

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la enseñanza de todos los médicos que han sido mis maestros a lo largo de este camino de aprendizaje que ha sido la residencia médica en pediatría, con especial mención al Dr. Leopoldo Gómez Guillermo Prieto, Dr. Efrén González Arenas, Dr. Miguel López Abreu, Dr. Eduardo Ordoñez Gutiérrez Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Rentería, Dra. Mirna Suárez Cárdenas, Dra. Evangelina Valdés Guerrero, quienes siempre están dispuestos a transmitir su conocimiento y a apoyar académica y emocionalmente. Muchas gracias.

Dedico esta tesis con un agradecimiento especial a la Dra. María Madgalena Ramírez González y a la Dra. Lissette Arguinzoniz Valenzuela, sin cuyo apoyo invaluable este trabajo no hubiese sido posible.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Resumen	5
Abstract.....	6
Introducción.....	7-12
Justificación.....	13
Objetivo General.....	14
Objetivos Específicos.....	14
Material y métodos.....	15-16
Resultados.....	17-23
Discusión.....	24-25
Conclusión.....	26
Bibliografía.....	27-29

RESUMEN

Introducción: Las tasas de supervivencia de cáncer infantil han incrementado en las últimas décadas. Hasta 2/3 de los pacientes que han sido tratados de cáncer infantil presentan efectos tardíos secundarios al tratamiento, incluyendo efectos endocrinológicos.

Objetivo: 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 y diciembre 2012.

Diseño: Estudio retrospectivo, longitudinal.

Lugar: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Participantes: Se estudiaron 75 pacientes quienes fueron referidos del servicio de oncología al servicio de endocrinología. Todos los pacientes habían terminado tratamiento oncológico al momento del estudio.

Resultados; de 75 pacientes, el 41.3% fueron hombres y 58.7% mujeres, con una edad promedio de 11 años 2 meses. Los tumores más frecuentes fueron los de sistema nervioso central, seguidos de linfoma. El 8% de los pacientes presentaban patología endocrinológica previo al tratamiento, el 32% presentó sólo una patología endocrinológica, el 18% presentó más de un efecto endocrinológico y el 40% no presentó ningún efecto.

Conclusiones: Las patologías endocrinológicas encontradas más frecuentemente fueron el síndrome metabólico (24%) y la obesidad (20%), seguidas de alteraciones tiroideas (13%), talla baja (9%) y osteopenia/osteoporosis (8%). Se encontraron con menor frecuencia las siguientes alteraciones: hiperprolactinemia, alteraciones menstruales, falla ovárica, diabetes mellitus tipo I, hiponatremia, síndrome de ovario poliquístico, adenoma paratiroideo.

Palabras clave: Alteraciones endocrinológicas, sobrevivientes, cáncer infantil.

ABSTRACT.

Introduction: Survival rates for childhood cancer have increased in the past decades. Up to 2/3 of patients who have been treated for childhood cancer present late effects due to treatment, including endocrine effects.

Objective: To describe the endocrine outcomes in childhood cancer survivor patients treated in Centro Médico Nacional 20 de Noviembre during the period from January to December 2012.

Design: Retrospective, longitudinal study

Setting: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Participants: We reviewed medical records of 75 patients who were referred from the oncology to the endocrine department. All patients had finished cancer treatment.

Results: Out of 75 patients, 41.3% were men and 58.7% were women, with an average age of 11 years 2 months. The most frequent tumors were of the central nervous system, followed by lymphoma. 8% of patients were found to have previous endocrine effects, 32% presented only one endocrine effect, 18% presented more than one endocrine effect and 40% presented no endocrine effects.

Conclusions: The most common endocrine conditions observed were metabolic syndrome (24%), obesity (20%), thyroid dysfunction (13%), low height (9%) and osteoporosis/osteopenia (8%). Other endocrine conditions found included hyperprolactinemia, menstrual disorders, ovarian failure, diabetes mellitus type I, hiponatremia, ovarian polycystic syndrome and parathyroid adenoma.

Key words: Endocrine pathology, survivors, childhood cancer.

INTRODUCCION.

El cáncer se diagnostica en aproximadamente 12,400 niños y adolescentes menores de 20 años cada año en los Estados Unidos. Antes de 1970, la mayoría de los niños con cáncer fallecían como resultado de su patología de base. (19)

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 1/3 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 2/3 de los pacientes sobrevivientes experimentan un efecto tardío 30 años después del tratamiento y 1/3 sufre algún evento tardío severo o que pone en peligro su vida. La población creciente de niños sobrevivientes de cáncer obliga a considerar la salud y el bienestar de estos individuos. (1)

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. (2)

Durante un estudio, los individuos que se consideraron 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 antraciclina. Los sobrevivientes presentaron un riesgo 8 veces mayor de presentar una enfermedad crónica a comparación de hermanos de edad y género equiparables.

Dentro de las múltiples complicaciones que pueden presentar los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil a largo plazo se encuentran las asociadas a patología endocrina, lo cual es motivo de nuestro estudio por la repercusión que esta tiene en el individuo.

Una cohorte de sobrevivientes de leucemia y tumores sólidos estudiada en el Hospital Infantil de Birmingham, Reino Unido reportó que las complicaciones más

frecuentes que presentaron los pacientes fueron de tipo endocrinológico (41%), seguidas de la toxicidad a órgano blanco (26%).

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. La radioterapia aumentó la severidad de los efectos sobre crecimiento, tiroides y sexuales. Los antecedentes quirúrgicos también se relacionaron con incremento en la severidad de la patología tiroidea, de crecimiento y renal a comparación del grupo control.

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. Cada vez es más aparente el hecho de que los médicos generales desconocen los riesgos y los problemas de salud que presentan los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil. Hay una falta importante de información relacionada a este tema en la literatura de medicina general, lo cual se debe en parte a que los adultos que sobrevivieron a cáncer infantil representan una fracción muy pequeña de la consulta de un médico general. Sin embargo, los centros especializados en cáncer que ofrecen manejo a largo plazo se encuentran disponibles solo para la gente que vive cerca de ellos o que se encuentran en posibilidades económicas de pagarlos y con disponibilidad de tiempo para asistir. Por lo tanto es prioritario encontrar maneras de educar a los sobrevivientes y a los médicos que los atienden para dar un adecuado seguimiento a estos pacientes. (1)

Dentro de los efectos tardíos en el sistema endocrino encontramos efectos a nivel de glándula tiroidea, hipófisis, testículos y ovarios y cambios a nivel del metabolismo y la composición corporal (obesidad y síndrome metabólico).

Disfunción tiroidea:

La disfunción tiroidea se manifiesta por hipotiroidismo primario, hipertiroidismo, bocio o nódulos y la encontramos como consecuencia del tratamiento del linfoma de Hodgkin, tumores cerebrales, sarcomas de cabeza y cuello y leucemia linfoblástica aguda.

Entre los niños tratados con radioterapia que presentan hipotiroidismo la mayoría lo presenta en los primeros 2 a 5 años posteriores al tratamiento, y éste se presenta más comúnmente con elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) o disminución de la tiroxina (T4). En estudios entre 1961 y 1989 se reportó una incidencia de hasta 47% de alteraciones tiroidea y en el Childhood Cancer Survivor Study entre 1970 y 1986 se reportaron el 34% de los pacientes con alguna alteración tiroidea. Sin embargo conforme se van utilizando dosis menores de radioterapia la incidencia de éstas alteraciones irá disminuyendo. (8)

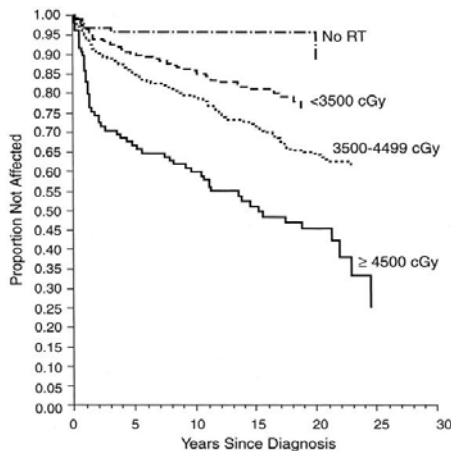


Figura 4. Probabilidad de presentar hipotiroidismo de acuerdo con la dosis de radiación en los sobrevivientes a 5 años de cáncer infantil. Datos del Childhood Cancer Survivor Study

En otro estudio se observó que la incidencia de hipotiroidismo era del 27% con dosis de 15-25Gy y del 51% con dosis de 35-45Gy (3)

Cualquier campo de radiación que incluye la glándula tiroidea, se relaciona con un exceso en el riesgo de neoplasias tiroideas, las cuales pueden ser benignas (por lo general adenomas) o malignas (con mayor frecuencia carcinoma papilar diferenciado). La manifestación clínica de la neoplasia tiroidea entre los niños supervivientes de cáncer oscila entre nódulos solitarios, pequeños, asintomáticos a bocios intratorácicos que oprimen las estructuras adyacentes. El riesgo de presentación de un nódulo tiroideo aumenta conforme aumenta el tiempo de exposición a la radiación. En un estudio sobre los supervivientes de LH los investigadores del CCSS identificaron el tiempo a partir del diagnóstico, sexo femenino, y dosis de radiación de 25Gy o más como factores de riesgo importantes como para la presentación de nódulos tiroideos. Una menor edad durante la radioterapia también se relacionó con un exceso en el riesgo de carcinoma tiroideo. También se observó un aumento en el riesgo de nódulos o cánceres tiroideos relacionados con la quimioterapia, independientemente de la exposición a la radioterapia. (8)

La radiación a cabeza y cuello y mediastino produce un 50% de riesgo de desarrollar hipotiroidismo y un 20% de desarrollar nódulos tiroideos a los 20 años. El riesgo de cáncer tiroideo es 18 veces mayor que el esperado para la población general. (3)

Alteraciones hipofisarias:

Los sobrevivientes de cáncer infantil tienen riesgos de una variedad de anomalías neuroendocrinas, principalmente por el efecto de la radiación en el hipotálamo. Esencialmente, están en riesgo todos los ejes hipotalámico hipofisarios, sin embargo aquí se abordarán las deficiencias hormonales más comunes.

La deficiencia de la hormona de crecimiento (DHC) es el efecto secundario más común de la radiación craneal y el que se presenta primero en sobrevivientes de tumores cerebrales. El riesgo aumenta con la dosis de radiación (se relaciona más con dosis de más de 15Gy) y el tiempo transcurrido después del tratamiento. Se encontró que la prevalencia es de aproximadamente 35,6%. Aproximadamente entre 60 y 80% de los pacientes de tumores cerebrales infantiles que recibieron dosis de más de 30 Gy tendrán un deterioro de la respuesta de la hormona de crecimiento (HC), habitualmente dentro de los cinco años desde el tratamiento. (8)

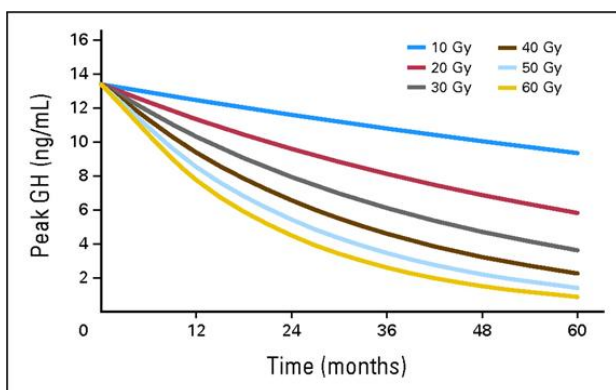


Figura 5. Máximo de hormona de crecimiento (HC) de acuerdo con la dosis hipotalámica media y tiempo posterior al inicio de la irradiación. © (2011) American Society of Clinical Oncology.

Los pacientes que solamente fueron tratados con quimioterapia tienen una incidencia mucho menor de deficiencia de hormona de crecimiento y la prevalencia de talla baja entre estos pacientes es muy baja, aunque algunas bibliografías refieren que la quimioterapia sí impacta sobre la talla final. (3)

El retraso en el crecimiento se ha encontrado en 30-35% de los sobrevivientes de tumores cerebrales y 10-15% de aquellos pacientes tratados por leucemia (2)

Hipotiroidismo

Puede ocurrir hipotiroidismo central en pacientes sobrevivientes de cáncer infantil. Este se asocia con la dosis de radiación dirigida al hipotálamo mayor de 42Gy y ocurre en 65% de los sobrevivientes de tumores cerebrales, 43% de los sobrevivientes de tumores de nasofaringe en la niñez, a 35% de los receptores de trasplante de médula ósea y a 10 a 15% de los sobrevivientes de leucemia. En un estudio de 208 sobrevivientes de cáncer infantil referidos para una evaluación de un posible hipotiroidismo o hipopituitarismo, se encontró hipotiroidismo mixto en 15 pacientes (7%). (8)

Deficiencia de la hormona adrenocorticotrópica

La deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es menos común que otros déficits neuroendocrinos, pero se debe sospechar su presencia en pacientes con antecedentes de un tumor cerebral (independientemente de la modalidad terapéutica), irradiación craneal, deficiencia de la HC o hipotiroidismo central. (8)

Hiperprolactinemia

Se describió la hiperprolactinemia en pacientes que recibieron dosis más altas de 50 Gy de radiación dirigida al hipotálamo o que fueron sometidos a una cirugía que alteró la integridad del tronco hipofisario. La hiperprolactinemia puede resultar en un retraso de la pubertad. (8)

Alteraciones gonadales:

La radiación craneal puede afectar adversamente al desarrollo puberal. Las dosis mayores de 30 a 40 Gy pueden dar como resultado una deficiencia de gonadotropina, mientras que las dosis mayores de 18 Gy pueden resultar en pubertad precoz. Se pueden ver deficiencias de gonadotropinas con dosis altas de irradiación craneal (35 Gy), con una incidencia acumulada de 10 a 20% a los 5 y 10 años del tratamiento. (8)

Los agentes alquilantes son altamente gonadotóxicos. La exposición a ciclofosfamida, especialmente en los varones puede reducir la fertilidad y en las mujeres además puede ocasionar menopausia prematura (42% la presentan a los 31 años a comparación de % en el grupo control). Se ha descrito falla gonadal primaria en sobrevivientes de linfoma de Hodgkin. La radioterapia a ganglios paraaórticos, nódulos linfáticos y pelvis puede afectar la función gonadal en hombres y mujeres, ya que es extremadamente tóxica para células germinales en testículos y ovarios, incluso desde dosis bajas (4-6Gy), lo cual disminuye la fertilidad o produce esterilidad. (3)

Síndrome metabólico:

El síndrome metabólico está altamente relacionado con los episodios cardiovasculares y la mortalidad. Definimos síndrome metabólico como la obesidad central (abdominal) más dos de los siguientes problemas:

- Hipertensión.
- Dislipidemia aterógena (triglicéridos elevados, reducción del colesterol lipoproteína de densidad alta [LDA]).
- Metabolismo anómalo de la glucosa (hiperglucemia en ayunas, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2).

Se observó un aumento del riesgo del síndrome metabólico o sus componentes entre los sobrevivientes de cáncer, principalmente en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda y tumores del sistema nervioso central tratados con radioterapia craneal, al igual que en los pacientes sobrevivientes de

craneofaringioma. Se realizó un estudio entre sobrevivientes de cáncer y sus hermanos (grupo control) en el cual no se observó diferencia en el peso ni el índice de masa corporal, aunque los sobrevivientes contaron con mayor adiposidad, porcentaje de grasa y una menor masa corporal magra que los hermanos. Los sobrevivientes de cáncer infantil también presentaron una totalidad mayor de lipoproteína de densidad baja (LDL), colesterol y triglicéridos y una sensibilidad a la insulina menor en comparación con los hermanos. Se encontró una relación entre aquellos tratados con radioterapia dirigida al cráneo con anomalías de la HC y fue más probable que tuvieran dos o más componentes del síndrome metabólico en comparación con sobrevivientes que no fueron tratados con radioterapia dirigida al cráneo. (8)

La radiación craneal se ha relacionado a una prevalencia incrementada de sobrepeso y obesidad en adultos sobrevivientes de cáncer infantil, especialmente en mujeres. Además del género, se ha correlacionado el riesgo de obesidad y sobrepeso a la dosis de radiación (mayor de 20Gy), con un riesgo hasta 4 veces mayor que los hermanos sanos de los pacientes. (3)

Los investigadores del CCSS notificaron los siguientes factores de riesgo para obesidad en los sobrevivientes de cáncer infantil: cáncer diagnosticado entre los 5 y 9 años, funcionamiento físico anormal, dosis de radiación hipotalámica o hipofisiaria de 20 a 30 Gy, uso de antidepresivos específicos (paroxetina). Los sobrevivientes que se adhirieron a las recomendaciones de los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades de los Estados Unidos en relación con la actividad física vigorosa y que tenían un grado medio de ansiedad tuvieron un riesgo más bajo de obesidad. (8)

JUSTIFICACION:

Los sobrevivientes de los cánceres infantiles constituyen una población de alto riesgo y es necesario que reciban atención de diversos profesionales de la salud, incluyendo oncólogos, pediatras, cirujanos, médicos de primer contacto, ginecólogos, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales. Uno de los grandes retos a los que se enfrenta la medicina hoy en día es proporcionar cuidados adecuados para la salud de los pacientes sobrevivientes de cáncer. Existe poca información en nuestro medio acerca de las patologías asociadas en los pacientes con cáncer infantil, lo que conlleva a que su riesgo de morbimortalidad se vea incrementado. Por lo tanto se deberán analizar los factores endocrinológicos asociados que pueden presentar los pacientes sobrevivientes de neoplasias.

Es prioritario conocer el tipo de patología endocrinológica presentada por estos pacientes para así poder diagnosticarla y tratarla. Es importante que tanto el especialista como el médico general tengan en cuenta las complicaciones que pueden presentar estos pacientes para que las busquen de forma intencionada y así puedan dar un adecuado seguimiento a estos pacientes.

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 y diciembre 2012.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. 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.
2. Identificar probables factores de riesgo que contribuyeron al desarrollo de dichas alteraciones.
3. Describir el perfil del paciente afectado
4. Comparar los resultados obtenidos con lo mencionado en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Por conveniencia se estudiaron todos los pacientes que fueron tratados por algún tipo de cáncer en el servicio de oncología pediátrica y que fueron enviados al servicio de endocrinología pediátrica para su valoración desde enero 2012 hasta diciembre 2012. Se encontraron 75 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.
- Pacientes con información insuficiente en el expediente clínico, menos del 80% de la requerida para el estudio.

VARIABLES ESTUDIADAS:

Variable	Categoría	Escala	Unidad de medición	Definición operacional
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos	Edad al momento de su ingreso al servicio de Endocrinología
Sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Femenino/Masculino	Fenotipo
Tipo de cáncer	Cualitativa	Nominal	Linfoma Tumores SNC Tumor germinal Tumores de tejidos blandos Tumor de Wilms Neuroblastoma Otros tumores	Tipo de tumor y sitio afectado por la patología oncológica.
Tratamiento utilizado	Cualitativa	Nominal	Radioterapia Quimioterapia Otros	Modalidad de tratamiento utilizada y sus especificaciones

Mediciones de laboratorio	Cuantitativa	Continua	Perfil de lípidos, perfil tiroideo, perfil hormonal, química sanguínea.	Parámetros de laboratorio medidos para determinar alteración endocrinológica.
Medidas antropométricas	Cuantitativa	Continua	Peso, talla	Parámetros utilizados para medir las dimensiones del cuerpo humano.

Se revisó 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.

Se utilizó una sábana para recolección de datos obtenidos del expediente clínico.

Se realizaron gráficas para la presentación de los datos.

Se analizaron las gráficas para obtener las conclusiones del estudio.

Se compararon las conclusiones del estudio con lo reportado en la literatura.

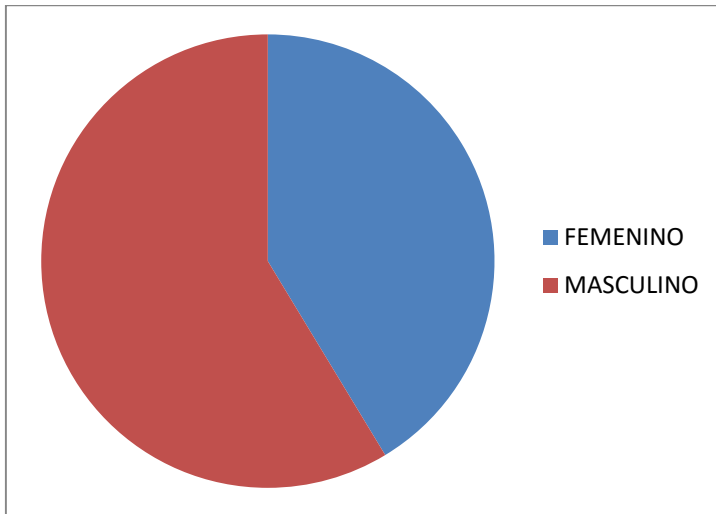
RESULTADOS.

RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, captándose pacientes supervivientes de patología oncológica en la edad pediátrica. Posteriormente se realizaron estudios de laboratorio para determinar si los pacientes presentaban alteraciones endocrinológicas.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos mediante el uso medidas de tendencia central y proporciones y se utilizaron gráficas de barra y tablas para la presentación de los datos.

Del total de 75 pacientes, 31 (41.3%) son del sexo masculino y 44 del sexo femenino (58.7%). La media de edad de los pacientes al momento del estudio es de 11 años 2 meses, con un peso promedio al diagnóstico oncológico de 31.2Kg (rango de 6.5 a 78.5Kg), con un peso promedio al momento de la consulta endocrinológica de 43.7Kg (rango de 8.9 a 91.9Kg).

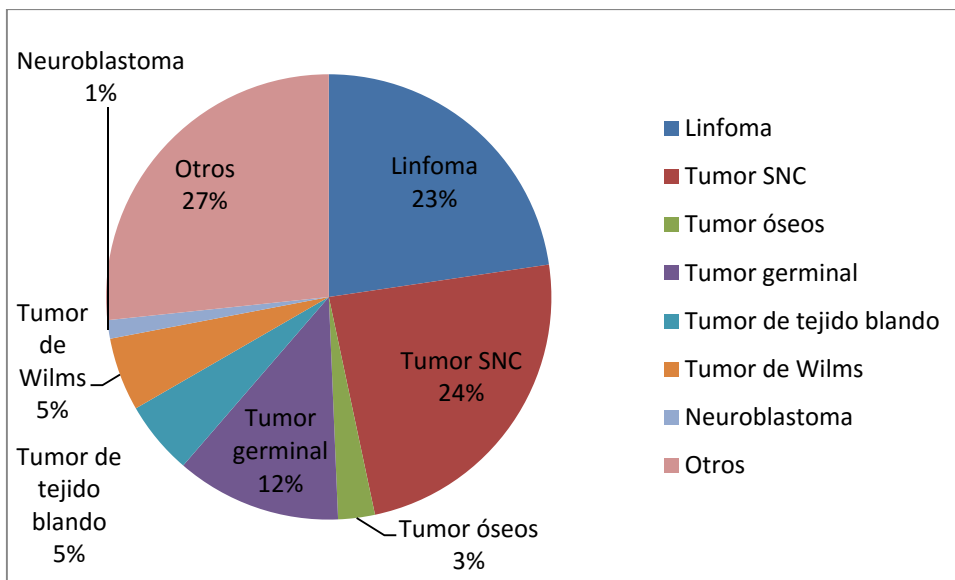


Del total de la muestra el diagnóstico oncológico más frecuente es el de Tumor de Sistema Nervioso Central con 18 (24%) casos, seguido del linfoma con 17 (22.7%) casos, no obstante el grupo de otros (histiocitosis de células de Langerhans, retinoblastoma, tumor neuroectodérmico, etc) es el que presenta mayor frecuencia con 20 (26.7%) casos.

DIAGNOSTICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	17	22.7	22.7	22.7
2	18	24.0	24.0	46.7
3	2	2.7	2.7	49.3
4	9	12.0	12.0	61.3
Válidos 5	4	5.3	5.3	66.7
6	4	5.3	5.3	72.0
7	1	1.3	1.3	73.3
8	20	26.7	26.7	100.0
Total	75	100.0	100.0	

1= Linfoma, 2= Tumores SNC, 3= Tumores óseos, 4= Tumor Germinal, 5=, Tumores de tejidos blandos, 6= Tumor de Wilms, 7= Neuroblastoma, 8= Otros



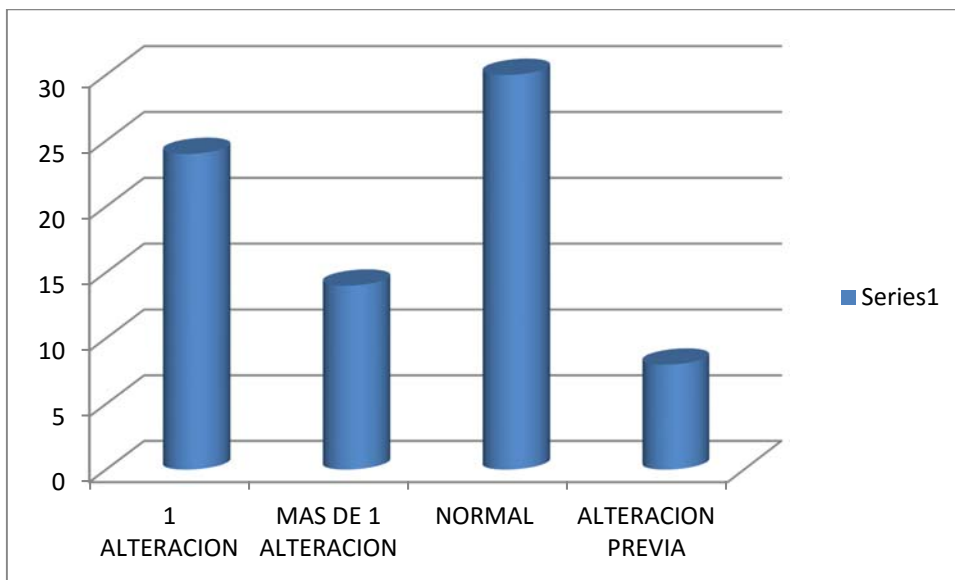
En cuanto a la terapéutica recibida fueron tratados con radioterapia 39 (52%), 56 (74.7%) con quimioterapia y en forma mixta 31 (41%).

Las demás variable sociodemográficas evaluadas se enlistan en la tabla 1.

TABLA 1. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS Y CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO DE LOS SOBREVIVIENTES DE PADECIMIENTOS ONCOLOGICOS.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GENERO		
MASCULINO	31	41.3 %
FEMENINO	44	58.7%
EDAD	Promedio 11 años 2 meses	-----
TIEMPO DE VIGILANCIA	Promedio 25 meses	-----
PESO		
AL DX ONCOLOGICO	Promedio 31.2 Kg	Rango
A LA CONSULTA ENDOCRINOLOGICA	Promedio	
ESTADO NUTRICIONAL		
EUTROFICO	47	63%
OBESIDAD	15	20%
DESNUTRICION	3	4%
SOBREPESO	3	4%
DIAGNOSTICOS ONCOLOGICOS		
1. LINFOMA	17	22.7%
2. TUMORES DEL SNC	18	24.0%
3. TUMORES OSEOS	2	2.70%
4. TUMOR GERMINAL	9	12.0%
5. TUMOR DE TEJIDOS BLANDOS	4	5.30%
6. TUMOR DE WILMS	4	5.30%
7. NEUROBLASTOMA	1	1.30%
8. OTROS	8	26.70%
TIPO DE TRATAMIENTO		
- RADIOTERAPIA	39	52.0%
- QUIMIOTERAPIA	56	74.7%
- TX MIXTO	31	41.0%

De la población estudiada 7 (9.3%) previo a recibir tratamiento ya presentaban alguna patología endocrinológica, posterior al tratamiento 24 (32%) desarrollaron solo una patología endocrinológica, 14 (18.6%) mostraron más de una enfermedad y 30 (40%) no exhibieron ninguna alteración. En la tabla 2 se enlistan las patologías endocrinológicas encontradas según su frecuencia.



Se evaluó el estado nutricional de los pacientes, encontrando que el 63% (47 pacientes) se encontraba eutrófico, el 20% (15 pacientes) presentó obesidad, el 4% (3 pacientes) presentó desnutrición y el 4% (3 pacientes) presentó sobrepeso. Se consideró sobrepeso por arriba de la percentil 90 para la edad, obesidad por arriba del percentil 95 para la edad y desnutrición por debajo de la percentil 3 de peso para la edad, de acuerdo con gráficas del Center for Disease Control.

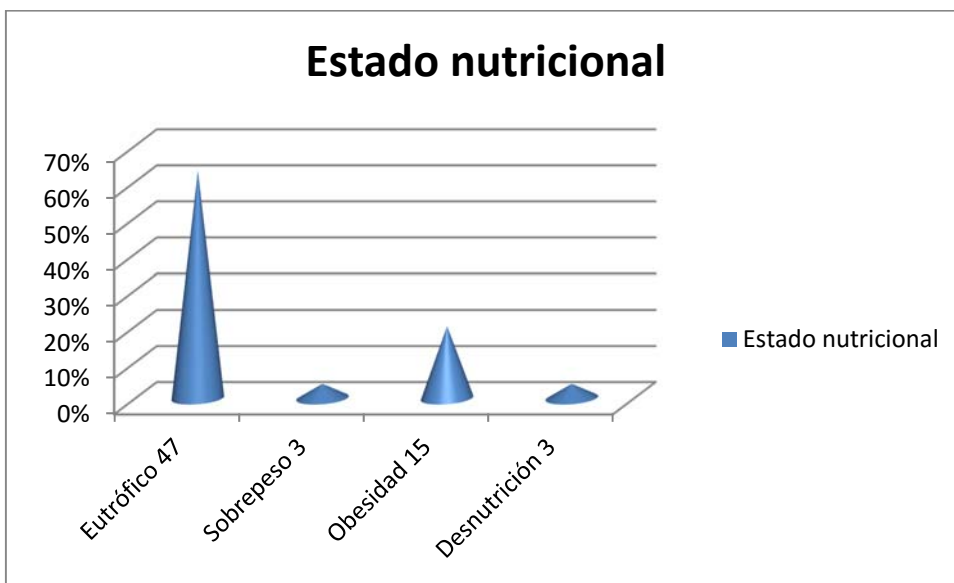
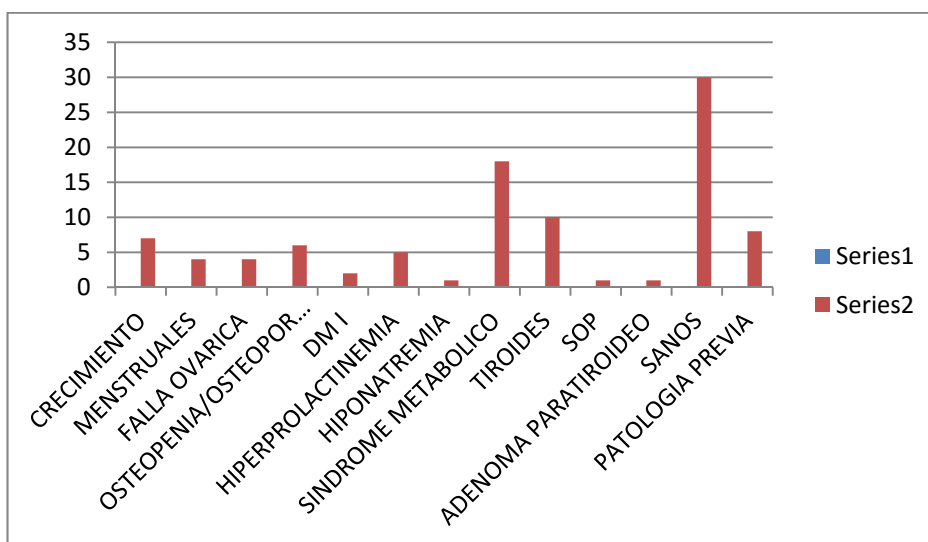


TABLA 2. TIPO DE ENFERMEDADES ENDOCRINOLOGICAS DESARROLLADAS POR LOS NIÑOS SOBREVIVIENTES A LA TERAPEUTICA ONCOLOGICA

ENFERMEDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TALLA BAJA	7	9%
OBESIDAD	15	20%
MENSTRUALES	4	5%
FALLA OVARICA	4	5%
OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS	6	8%
DM I	2	2%
HIPERPROLACTINEMIA	5	6%
HIPONATREMIA	1	1%
SINDROME METABOLICO	18	24%
TIROIDES	10	13%
SOP	1	1%
ADENOMA PARATIROIDEO	1	1%
SANOS	30	40%
PATOLOGIA PREVIA	8	11%



Las patologías endocrinológicas encontradas más frecuentemente fueron el síndrome metabólico (24%) y la obesidad (20%), seguidas de alteraciones tiroideas (13%), talla baja (9%) y osteopenia/osteoporosis (8%). Se encontraron con menor frecuencia las siguientes alteraciones: hiperprolactinemia (6%), alteraciones menstruales (5%), falla ovárica (5%), diabetes mellitus tipo I (2%), hiponatremia (1%), síndrome de ovario poliquístico (1%), adenoma paratiroideo (1%). El 40% de los pacientes no presentaron ninguna alteración y el 11% ya presentaba alteración previa al tratamiento para la patología oncológica de base.

DISCUSION.

Es importante tomar en cuenta que los efectos tardíos que se estudian hoy en día son consecuencia de los tratamientos empleados hace 20 o hasta 30 años. Conforme se van conociendo los efectos adversos de los distintos tratamientos se van diseñando nuevas estrategias de manejo para evitarlos, lo cual mantiene la sobrevida pero disminuye los efectos adversos que se presentan. Un ejemplo de esto se encuentra en el grupo de Toronto de la enfermedad de Hodgkin, en el cual se disminuyó la dosis de radioterapia y quimioterapia empleada, lo cual no tuvo ningún impacto negativo sobre la sobrevida; sin embargo, tuvo un impacto positivo sobre el desarrollo de segundas neoplasias ya que estas disminuyeron. (3)

En otros casos los efectos secundarios a los tratamientos no se han modificado a lo largo del tiempo. Un ejemplo de esto es el riesgo de padecer hipotiroidismo después de recibir tratamiento para enfermedad de Hodgkin. En el *Childhood Cancer Survivor Study* realizado entre 1970 y 1986 se encontró que el riesgo de padecer hipotiroidismo para pacientes sobrevivientes de Hodgkin tratados con radioterapia 45Gy era del 50% (9), al igual que en un estudio realizado por Von der Weid (publicación 2007), en el cual se reporta una prevalencia de hipotiroidismo en estos pacientes de 43%, con una relación dosis-dependiente observándose una prevalencia de 51% en pacientes tratados con radioterapia 35-45Gy y 27% en aquellos tratados con dosis menores de radioterapia. (3)

Existen dos retos principales que surgen al estudiar las complicaciones tardías del cáncer infantil. El primero es el hecho de que los tratamientos se modifican constantemente y el segundo es que algunas complicaciones ocurren muy tardíamente, hasta tres décadas después de los tratamientos. Conforme se identifican los pacientes en riesgo de presentar complicaciones tardías en base al tratamiento utilizado y a las características propias del paciente, se debe dar un adecuado seguimiento del paciente e implementar medidas preventivas (1)

En el estudio realizado por Lagos-Valladares se estudiaron 1062 pacientes con promedio de edad de de 8 a 10 años. Se encontró que la mayor parte de sobrevivientes de cáncer infantil eran de leucemias y linfomas, seguidos de tumor de Wilms. El 76% de los pacientes se encontraron eutróficos y el 8.8% presentó obesidad. Las patologías endocrinológicas más frecuentes que se encontraron fueron la obesidad, anemia, alteraciones tiroideas y talla baja. (16)

En un estudio realizado por Patterson de 2001 a 2005 se encontraron 480 patologías en 299 sobrevivientes (57.6% de sobrevivientes) de las siguientes patologías oncológicas: leucemia linfoblástica aguda (41.4%), tumor de Wilms (11.9%), sarcomas (11.6%). Los pacientes tenían un promedio de 7.2 años de

sobrevivida al momento del estudio. Las patologías endocrinológicas más comunes fueron problemas de peso (31%) y talla (19.4%) y función gonadal (25.2%), seguidos de patología tiroidea (11.7%). Entre los factores de riesgo encontrados para patología endocrinológica se encuentran el trasplante de células madre, la radiación y mayor edad al diagnóstico. En este estudio se encontraron 34.9% de los pacientes con una patología endocrinológica y 22.7% con más de una patología endocrinológica. (17)

Una cohorte de sobrevivientes de leucemia y tumores sólidos estudiada en el Hospital Infantil de Birmingham, Reino Unido reportó que el 58% de pacientes sobrevivientes de cáncer presentó por lo menos una patología crónica y el 32% presentaron por lo menos dos patologías crónicas que requirieron atención médica continua y que ocasionaron disfunción o discapacidad. En esta cohorte el 85% de los pacientes recibió quimioterapia, el 81% radioterapia y el 48% fue sometido a cirugía. (20)

El *Childhood Cancer Survivor Study* realizado entre 1970 y 1986 reportó que la incidencia de complicaciones crónicas en pacientes sobrevivientes de cáncer infantil era de 62.7% y que el 27.5% de los pacientes presentó una condición severa o que ponía en peligro la vida. La incidencia de complicaciones se incrementó hasta 73.4% a 30 años del diagnóstico. Se encontró que las mujeres tenían mayor riesgo de presentar complicaciones y al mismo tiempo mayor riesgo de que éstas fueran severas. Una mayor edad al diagnóstico también se asoció con complicaciones tardías. (21)

Un estudio realizado en el *Texas Tech University* en pacientes que tenían por lo menos 5 años de sobrevivida de cáncer infantil se encontró que el 74% de los pacientes presentaba por lo menos alguna complicación y que las complicaciones más frecuentes eran de tipo endocrinológicas o del desarrollo neuropsicológico, con una prevalencia de 37 y 42%, respectivamente. (22)

Dentro de las desventajas de este estudio encontramos que no se tomaron en cuenta pacientes con leucemia, siendo este el cáncer más común, sino únicamente los tumores sólidos, lo cual nos produce resultados incompletos y explica cierta discrepancia que existe entre los resultados encontrados y lo referido en la literatura. Sin embargo, a pesar de esto la prevalencia de patología endocrinológica en pacientes sobrevivientes de cáncer que se refiere en la literatura no se modifica significativamente entre pacientes con tumores sólidos y aquellos con tumores líquidos. Otra desventaja es que no a todos los pacientes se les realizaron todas las pruebas, lo cual puede considerarse como tamizaje insuficiente y pasar por alto algunas de las complicaciones.

CONCLUSIONES:

La patología endocrinológica se encuentra entre las complicaciones tardías más frecuentes que presentan los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil. Los resultados encontrados en este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre concuerdan con lo referido en la literatura.

El *Children's Oncology Group* ha creado guías para el seguimiento de los niños sobrevivientes de cáncer y para la detección de complicaciones tardías de acuerdo a los factores de riesgo que presenten y el manejo de las mismas. Estas guías están diseñadas para el seguimiento de rutina en niños que tienen por lo menos 2 años de haber completado el tratamiento oncológico e incorporan los riesgos en base al cáncer previo, la terapéutica utilizada, predisposición genética, estilo de vida y comportamiento y las comorbilidades que presentan. Sugieren realizar una historia clínica completa que incluya el diagnóstico oncológico, la histología del cáncer, los órganos afectados por el cáncer y las modalidades específicas de tratamiento incluyendo procedimientos quirúrgicos, agentes quimioterapéuticos y tratamiento con radiación incluyendo las dosis, antecedentes de trasplante de médula ósea células madre y transfusiones sanguíneas (19).

Las guías se encuentran disponibles en la siguiente dirección y se actualizan frecuentemente: www.survivorshipguidelines.org

Existen también las guías escocesas intercolegiadas (SIGN) para el seguimiento a largo plazo de pacientes sobrevivientes de cáncer infantil, las cuales incluyen 5 aspectos que deben evaluarse en estos pacientes (crecimiento, pubertad, fertilidad, function tiroidea y desarrollo neurológico y psicosocial).

Conociendo las complicaciones tardías más frecuentes que presentan los pacientes sobrevivientes de cáncer en nuestro medio debemos centrar nuestra atención a aplicar las guías establecidas e implementar estrategias para la detección temprana de las mismas. Es importante mencionar que a pesar de que las guías están creadas para la detección de patologías basada en factores de riesgo o exposición, siempre se debe individualizar el manejo y seguimiento de cada paciente y realizar una buena historia clínica y exploración física, ya que cada paciente cuenta con factores de riesgo propios (genéticos, comorbilidades, entre otros). Es importante considerar el riesgo-beneficio de el sobretamizaje (riesgo asociado a radiación o pruebas invasivas, desperdicio de recursos, costos elevados, etc.) y el tamizaje insuficiente que puede pasar por alto alguna patología grave que presente el paciente. Además hay que recordar que el manejo de los pacientes sobrevivientes de cancer infantil debe ser siempre multidisciplinario y debe llevarse a cabo por personal capacitado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Landier W, Bhatia S. Cancer Survivorship: A Pediatric Perspective; The Oncologist 2008; 13: 1181-1192.
2. Von der Weid N. Adult life after surviving lymphoma in childhood; Support Care Cancer 2008; 16: 339-245
3. Bhatia S. Cancer Survivorship: Pediatric Issues; Hematology ASH Education Program Book 2005, Vol. 1: 507-515
4. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson M, Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy: A report from the children's oncology group; Horm Res 2008;69:65–74.
5. 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.
6. Fong S, Laven J.S.E., Hakvoort-Cammel F.G.A.J., Schipper I, Visser J.A., Themmen A.P.N., et al. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Mullerian hormone; Human Reproduction 2009; 24: 982-990.
7. Veiga L, Bhatti P, Ronckers C, et al. Chemotherapy and Thyroid Cancer Risk: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21: 92-101.
8. Constine 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>.
9. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the Thyroid in Survivors of Hodgking's Disease: Data from the Childhood Cancer Survivor Study; JCE &M 2000; 85: 3227-3232.
10. Acharya S, et al. Thyroid Neoplasmos aftera Therapeuti Radiation for Malignancies during Childhood or Adolescence; Cancer 2003; 97: 2397-2403.
11. Bhatti P, Veiga L, Ronckers M, Sigurdson A, Stovall M, Smith S, et al. Risk of Second Primary Thyroid Cancer after Radiotherapy for a Childhood Cancer in a

Large Cohort Study: An Update from the Childhood Cancer Survivor Study; *Radiat Res* 2010; 174 (6): 741-752.

12. Shafford EA, Kingston JE, Healy JC, Webb JAW, Plowman PN, Reznick. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease; *British Journal of Cancer* 1999; 80: 808-814.

13. Ridola V, Fawaz O, Aubier F, Bergeron C, de Vathaire F, Pichon F, et al. Testicular function of survivors of childhood cancer: A comparative study between ifosfamide- and cyclophosphamide-based regimens; *European Journal of Cancer* 2009; 45: 814-818.

14. Lutchman K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing; *Human Reproduction Update* 2005; 11: 69-89.

15. Lähteenmäki PM, Arola M, Suominen J, Salmi TT, Andersson AM, Toppari J. Male reproductive health after childhood cancer; *Acta Paediatrica* 2008; 97: 935-942.

16. Lagos-Valladares K, Peña-Hernández A. Efectos tardíos de terapia anticancerosa en niños; *Rev Med Post UNAH*; Vol. 7 No. 2 2002: 178-184.

17. Patterson B, Wasilewski-Masker K, Ryerson B, Mertens A, Meacham L. Endocrine Health Problems Detected in 519 Patients Evaluated in a Pediatric Cancer Survivor Program; *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (3): 810-818.

18. Miyoshi Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Namba N, Mushiake S, et al. Endocrinological analysis of 122 Japanese Childhood cancer survivors in a single hospital; *Endocrine Journal* 2008; 55 (6): 1055-1063.

19. American Academy of Pediatrics: Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. American Academy of Pediatrics section on hematology/oncology children's oncology group; *Pediatrics* 2009; 123; 906.

20. Skinner R, Wallace H, Levitt G. Long-term follow-up of people who have suffered cancer during childhood; UK Children's Cancer Study Group Late Effects Group; *The Lancet* 2006; 7: 489-498. Disponible en: <http://oncology.thelancet.com>. Fecha de acceso: 13/09/13.

21. Oeffinger K, Mertens A, Sklar C, Kawashima T, Hudson M, Meadows A, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer; *N Eng J Med* 2006; 355: 1572-82.

22. Condren M, et al. Long-term follow-up of survivors of childhood cancer; Indian Journal of Pediatrics 2005; Vol. 72: 39-43.

23. Martínez A, Suárez M, Jasper H et al. Secuelas endocrinológicas del tratamiento de las enfermedades oncológicas en la infancia y adolescencia; Revista argentina de endocrinología y metabolismo 2009; Vol. 46 No. 1: 24-38.