



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
ALTERACIONES EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN SOBREVIVIENTES DE
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**ESPECIALISTA EN MEDICINA
(HEMATOLOGÍA)**

PRESENTA:
DR. ALFONSO OROZCO COLLAZO

TUTOR DE TESIS:
DRA. ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. OCTUBRE 2021



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

Marco teórico	3
Objetivos	5
Justificación	5
Hipótesis.....	6
Métodos	6
Diseño del estudio.....	6
Área de estudio y participantes	6
Recolección de datos y participantes.....	7
Definiciones y variables.....	7
Definición operacional de variables.....	7
Análisis estadístico	9
Resultados	9
Tablas:	11
Discusión y conclusiones:	12
Bibliografía	14

Marco teórico

Se estima que dos tercios de los pacientes sobrevivientes de cáncer experimentan un efecto adverso asociado a su tratamiento y hasta en el 40 % dicho efecto llega a ser grave. Son varias las líneas de tratamiento usadas para el manejo de las neoplasias hematológicas, sin embargo, sus efectos y complicaciones a largo plazo han sido poco estudiados sobre todo en la población adulta.

Las complicaciones a largo plazo pueden ser secundarias a la toxicidad directa generada por los agentes terapéuticos o por la propia enfermedad. Respecto a la población sobreviviente de leucemia aguda, en distintas series se ha observado que alrededor del 70 % tienen un padecimiento crónico como complicación la patología y/o su tratamiento.

La frecuencia y tipo de complicaciones varían según el centro, la población estudiada y la edad de los pacientes; las reportadas con mayor frecuencia son el retraso en el crecimiento, alteraciones en el desarrollo sexual, obesidad, complicaciones cardiovasculares, metabólicas y óseas.

De manera general los sobrevivientes de cáncer tienen una densidad ósea reducida lo que incrementa el riesgo de desarrollar alteraciones en la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y finalmente fracturas. La patogenia de estas alteraciones es multifactorial, algunos de los factores de riesgo incluyen la enfermedad de base, la exposición a glucocorticoides y otros agentes quimioterapéuticos como metotrexate y L-asparaginasa, que pueden tener toxicidad directa sobre el osteoblasto; de igual manera las deficiencias hormonales secundarias a disfunción gonadal por quimio y radioterapia.

Es importante considerar como otro factor de riesgo la disminución de la actividad física y desnutrición con alteración del metabolismo del calcio, fosforo y magnesio que sufren los pacientes durante la etapa aguda de la enfermedad.

En algunas cohortes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se ha reportado osteopenia al diagnóstico en el 13 % de los pacientes, atribuyéndose a infiltración leucémica: y durante el tratamiento activo hasta el 76 % de los pacientes puede desarrollarla y en un 64% una reducción del contenido mineral; estos hallazgos se atribuyen a los agentes quimioterapéuticos y a una falla para alcanzar el pico óptimo de masa ósea, particularmente cuando la enfermedad ocurre en las primeras dos décadas de la vida donde ocurre la mayor ganancia de masa ósea, el pico máximo se alcanza alrededor de los 20 a 25 años.

Si bien las alteraciones óseas adquiridas durante la enfermedad activa pueden revertir al lograrse la remisión, algunas pueden persistir hasta por 20 años después de terminar el tratamiento, incluso el efecto de los esteroides hasta 15 años después de la exposición por lo que la identificación temprana y seguimiento de estos pacientes es importante para limitar las complicaciones.

La mayoría de las recomendaciones de seguimiento a largo plazo están enfocadas a la población pediátrica o adolescente y de acuerdo a los agentes utilizadas como parte del tratamiento en el caso de la enfermedad ósea, se recomienda que todos pacientes expuestos a radioterapia o quimioterapéuticos como antimetabolitos , esteroides o trasplante de médula ósea deben contar con una densitometría basal al terminar el tratamiento y durante el seguimiento según sea clínicamente indicado.

En este sentido respecto a las definiciones de osteoporosis y osteopenia en adultos jóvenes la OMS y la Federación Internacional de Osteoporosis recomiendan que a menos que el paciente se encuentre aún durante el crecimiento o antes de los 20 años se utilicen las definiciones establecidas de osteopenia con un T- score entre -1 y -2.5 y osteoporosis con T-score de bajo de -2.5.

La prevalencia exacta en nuestro país de osteoporosis y osteopenia es desconocida particularmente en la población de adultos jóvenes que sobrevive a diferentes neoplasias como la leucemia linfoblástica, esto cobra relevancia ya que con el envejecimiento hay una pérdida progresiva de la masa ósea y los resultados a largo plazo respecto al desarrollo de fracturas por fragilidad en la población mayor de 50 años depende de la masa ósea del paciente previo al inicio de la pérdida.

Respecto al desarrollo de fracturas, en los pacientes con leucemia linfoblástica la incidencia es variable en las distintas series, se ha descrito que ocurren hasta en el 39 % de los niños durante el tratamiento y aproximadamente el 50 % de estas son patológicas. Algunas otras reportan una incidencia menor al 20 %. No hay datos sobre fracturas en la población adulta. Otras manifestaciones incluyen el dolor músculo esquelético que puede presentarse hasta en el 50 % de los pacientes, alteraciones en la marcha y en el crecimiento lineal.

Respecto al tratamiento, se debe favorecer en esta población un estilo de vida saludable que incluya actividad física, evitar el desarrollo de sobrepeso u obesidad, tamizar la presencia de alteraciones endocrinas con adecuada reposición hormonal en caso necesario, evitar el consumo de alcohol y tabaco.

Objetivos

1. Conocer la prevalencia de las alteraciones en la densidad mineral ósea (osteoporosis, osteopenia y densidad mineral ósea baja para la edad) y la incidencia de fracturas patológicas en pacientes sobrevivientes de LLA que se encuentran en vigilancia en la clínica de leucemias del INCMNSZ.
2. Caracterizar los hallazgos por densitometría en adultos sobreviviente de LLA.
3. Identificar si existen factores de riesgo relacionados al desarrollo de alteraciones en la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes.
4. Con los resultados poder establecer un plan de manejo y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de dichas complicaciones y de prevención temprana para los que no las han desarrollado.

Justificación

Las leucemias agudas representan un grupo importante de las neoplasias hematológicas en nuestra población, debido a los esquemas actuales de tratamiento y las mejoras en el soporte clínico hay un incremento en las tasas de supervivencia mayor al 80% a 5 años y con ello un aumento en las complicaciones a largo plazo.

Se estima que dos tercios de los pacientes sobrevivientes de cáncer experimentan un efecto adverso relacionado al tratamiento, mismos que han sido poco estudiados en la población adulta y dado que el INCMNSZ es un hospital de referencia para la vigilancia y seguimiento de pacientes sobrevivientes de leucemia tratados en la edad pediátrica en los distintos hospitales de la Secretaria de Salud y que ofrece diagnóstico, tratamiento y seguimiento a largo plazo a pacientes adultos con enfermedades hematológicas es importante identificar y caracterizar los efectos tardíos del tratamiento de dichas neoplasia, particularmente a nivel óseo pues a largo plazo los pacientes pueden cursar con densidad mineral ósea baja y el desarrollo de osteopenia u osteoporosis que condicionen el desarrollo de fracturas , dolor crónico, pérdida temprana de funcionalidad y detrimento en la calidad de vida. Sumado a esto no existen recomendaciones formales sobre el seguimiento y tratamiento de dichas alteraciones en la población adulta.

Hipótesis

Los adultos sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda tienen una prevalencia alta de alteraciones en la densidad mineral ósea. Hay factores de riesgo relacionados al tratamiento y la enfermedad de base que pueden contribuir al desarrollo de dichas alteraciones.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de casos y controles anidados en una sola cohorte realizado en la clínica de leucemias agudas del INCMNSZ, incluirá a los pacientes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda con más de un año de cese electivo del tratamiento y que cuenten con densitometría mineral ósea como parte de los tamizajes solicitados al paciente sobreviviente de cáncer.

Área de estudio y participantes

Pacientes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda (LAL B, LAL T) que se encuentran en vigilancia en la clínica de leucemias agudas del INCMNSZ. No se incluyeron pacientes con expediente clínico incompleto, sin densitometría ósea o con tratamiento activo.

Recolección de datos y participantes

Se revisó el expediente físico y electrónico (SOTECI, Labsis, y Carestream) de todos los pacientes que se encuentran en vigilancia en la clínica de Leucemias agudas del INCMNSZ. La identificación de alteraciones en la densidad mineral ósea y complicaciones asociadas se realizó mediante la revisión del expediente clínico y los valores de T y Z-score de las densitometrías óseas, además de la revisión de otros estudios de gabinete y laboratorio clínico.

Definiciones y variables

Osteoporosis: alteración en la arquitectura ósea caracterizada por una baja masa ósea y deterioro en la microarquitectura del tejido que origina fragilidad aumentada, con el consecuente incremento en el riesgo de fractura. La Organización mundial de la Salud ha establecido los criterios para establecer el diagnóstico en base a las mediciones de densidad mineral ósea en comparación con una población de referencia de adultos jóvenes (T-score); siendo diagnóstico de osteoporosis un T-score de bajo de -2.5 en columna lumbar, cuello femoral, cadera o en un 33% del radio. Esta definición aplica para hombres y mujeres de 50 años. La Federación Internacional de Osteoporosis sugiere que se utilicen dichos valores para establecer el diagnóstico de igual manera para pacientes mayores de 20 años y el uso de Z-score solo de bajo de dicha edad o el paciente se encuentre en etapa de desarrollo

Osteopenia: Densidad ósea anormal que no llega a ser tan baja como la osteoporosis, los criterios diagnósticos son T-score entre -1.5 a -2.5 (15 y 17)

Utilizaremos el termino de densidad mineral ósea baja para la edad para todos aquellos pacientes mayores de 20 años y menores de 50 que por T-score cumplan con la definición de osteoporosis y osteopenia.

Definición operacional de variables

Las variables fueron divididas en tres grupos: relacionadas al paciente, propias de la enfermedad y su tratamiento de laboratorio y gabinete.

VARIABLES

Variables asociadas al paciente

Variable	Unidades de medida	Tipo de variable
Genero	Masculino/ femenino	Cualitativa nominal
Edad diagnostico	años	Cuantitativa continua
Edad actual	años	Cualitativa continua
Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo • Retraso en la pubertad • Obesidad o sobrepeso • Fracturas patológicas • Alteraciones tiroideas 	Cualitativa nominal
Variables relacionadas a la enfermedad y su tratamiento		
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • LAL-B • LAL-T 	Cualitativa nominal
Esteroides	SI/NO	Cualitativa
	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona • Prednisona • Ambos 	Cualitativa
L-Asparginasa	SI/NO	Cualitativa
Vincristina	SI/NO	Cualitativa
Etopósido	SI/NO	Cualitativa
Radioterapia	SI/NO	Cualitativa
	<ul style="list-style-type: none"> • Cráneo • Neuroeje • Testiculo • Cráneo y neuroeje 	Cualitativa
Trasplante	SI/NO	Cualitativa
Recaída	Si/NO	Cualitativa
Variables presentes al momento del diagnóstico		
Densitometría	SI/NO	Cualitativa
	T-score (DE) Z-score (DE)	Cuantitativa continua
Osteopenia u osteoporosis	SI/NO	Cualitativa
Densidad mineral ósea baja para la edad	SI/NO	Cualitativa
Alteraciones en el metabolismo del calcio y fosforo	SI/NO	Cualitativa
Deficiencia de vitamina D	SI/NO	Cualitativa
Alteraciones en la función hepática	SI/NO	Cualitativa
Alteraciones en la función renal	SI/NO	Cualitativa

Análisis estadístico

Se obtuvieron las características sociodemográficas, de tratamiento, de laboratorio y gabinete y construimos una cohorte de comparación y controles históricos.

Las variables se describirán utilizando frecuencias y proporciones, así como medias y desviaciones estándar según corresponda el caso. Se analizarán medidas de tendencia central para las variables paramétricas y pruebas no paramétricas para las variables con distribución no conocida. Se utilizarán pruebas de Fisher's o U de Mann-Whitney para el análisis de las variables según su naturaleza. Se calcularon razones de momios para el análisis de factores de riesgo

Resultados

Se identificaron 61 pacientes sobrevivientes de LLA en seguimiento en la clínica de leucemias agudas que cumplieron los criterios de inclusión. El 86.9% padeció LLA B y el 13.1% LLA T. El 55.7 % son mujeres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 12 años (rango 1-55 años) y al momento del estudio de 27 años (rango de 20-69 años).

El 78.8% tenían menos de 18 años al diagnóstico y el 11.5 % era mayor de 50 años. La mediana de seguimiento desde el cese de tratamiento a la densitometría fue de 142 meses (10-499 meses).

El 63.9 % (39) de los pacientes tuvieron alguna alteración en la densitometría ósea; de estos el 84.6 % (33) presentó densidad mineral ósea baja para la edad (DMOBE) y osteopenia u osteoporosis en 6 pacientes. El sitio más afectado para DMOBE fue la columna (40%) seguido de la afección de ambas regiones: cadera y columna (32.5 %) y en tercer lugar la cadera (25%). Las medianas de T-score y Z-score por área pueden verse en la tabla 1.

El 100 % de los pacientes recibió esteroides durante la inducción, el más frecuente fue dexametasona, su uso no se asocio al desarrollo de alteraciones en la densidad mineral ósea. Más de la mitad de los pacientes recibieron como parte del tratamiento L-asparaginasa

y radioterapia a distintas regiones. El resto agentes utilizados en el tratamiento puede verse en la tabla 2.

El sexo, la edad al diagnóstico, otros agentes quimioterapéuticos, la deficiencia de vitamina D, presente en el 72% de los pacientes con densidad mineral alterada y el hipogonadismo no se asociaron a un mayor riesgo de alteraciones en la densidad mineral ósea.

Encontramos una tendencia no significativa como factor de riesgo la radioterapia a cráneo y el trasplante de medula ósea (OR 1.083, IC 95% 0.98-1.1186). El 21% de los sobrevivientes padece hipotiroidismo y el 13% hepatopatía; ninguna de estas comorbilidades tuvo una asociación estadística con el desarrollo de alteraciones en la densidad mineral ósea.

El haber recibido quimioterapia de inducción entre los 8 y 18 años de edad, uno de los periodos del desarrollo donde hay mayor ganancia de masa ósea, no impactó en la densidad mineral ósea al seguimiento (Tabla 3).

Tres pacientes tuvieron alguna fractura en la etapa de vigilancia, una patológica y 2 asociadas a trauma. El paciente con fractura patológica es un hombre que tuvo LLA diagnosticada a los 8 años de edad y tuvo una fractura de tobillo a los 12 años asociada a osteoporosis. Respecto al manejo de estos pacientes, es bastante heterogeneo dada la mediana de edad no son pacientes candidatos de inicio a bifosfonatos, la gran mayoría se encuentra con suplementación de vitamina D, calcio y la promoción de un estilo de vida saludable.

Tablas:

Tabla 1. Resultados de la densitometría mineral ósea		
Alteración DMO: 39	Área afectada	N (%)
	Columna	16 (40 %)
	Ambas	13 (32.5%)
	Cadera	10 (25%)
T-SCORE	Área	Mediana y rango
	Columna	-1.1 (-3.4 - 1.1)
	Cuello	-1 (-2.5 - 4)
	Trocánter	-0.7 (-2.3 - 1.3)
	Total	-0.6 (-2.1 - 1.7)
Z-SCORE	Columna	-0.9 (-3.4 - 1.2)
	Cuello	-0.7 (-2.4 - 2.9)
	Trocánter	-0.5 (-2.1 - 1.5)
	Total	-0.4 (-2.1 - 2.8)

Tabla 2. Agentes quimioterapéuticos y otros tratamientos utilizados				
	N = 61	Densidad mineral ósea normal 22 (31.6 %)	Densidad mineral ósea alterada N=39 (63.9 %)	P
Metotrexate	52	34.6%	65.4%	0.841
Dexametasona inducción	15	37.5%	62.1%	0.560
Etopósido	8	50%	50%	0.516
L´asparaginasa	27	33.3%	66.7%	0.791
Vincristina	55	41.8 %	58.2 %	0.392
Antraciclono	52	40.4 %	59.6%	0.167
Radioterapia	34	32.4%	67.6%	0.595
Recaída	14	21.4%	78.6%	0.225
TCPH (%)	3	0 %	100 %	0.547

Tabla 3. Resultados de densitometría por grupo de edad

		Edad 8-18 años	<8 o >18 años	P
	Área	Mediana (rango)	Mediana (rango)	
T-SCORE	Columna	-1 (-3-1.1)	-1.5 (-3.4 a 1)	0.604
	Cuello	-0.95 (-2 a 4)	-1.3 (-2.5 a 1.8)	0.653
	Trocánter	-0.7 (-2.1 a 1.3)	-0.8 (-2.3 a 1.3)	0.870
	Total	-0.6 (-1.8 a 1.5)	-0.7 (-2.1 a 1.7)	0.940
Z-SCORE	Columna	-0.9 (-3.2 a 1.2)	-1.1 (-3.4 a 0.9)	0.855
	Cuello	-0.65 (-2 a 1)	-0.75 (-2.4 a 2.9)	0.789
	Trocánter	-0.5 (-1.9 a 1.3)	-0.4 (-2.3 a 1.5)	0.985
	Total	-0.5 (-1-7 a 1-5)	-0.25 (-2.1 a 2.8)	0.528

Discusión y conclusiones:

Con la mejoría en la supervivencia de las leucemias agudas hay un incremento en el número de complicaciones a largo plazo. Nuestra población comparte algunas de las características generales vistas en otras series de pacientes sobrevivientes, con una media de edad de los entre la segunda y tercera recadada la vida y de seguimiento cercana a las dos décadas¹⁸

Las alteraciones en la densidad mineral ósea en nuestra población son muy prevalentes, 63.9 %, a pesar de ser una población muy joven en la que más del 90 % son pacientes son menores de 50 años. Nuestra prevalencia es incluso más alta comparada con otras cohortes de pacientes, MAH den Hoed en una cohorte de 375 pacientes que habían padecido algún tipo de cáncer en la infancia (el 50 % LLA) con una mediana de edad de 24.5 años al momento del estudio, reportó una prevalencia del 45 % de osteopenia, encontrando como factor de riesgo la edad temprana al diagnóstico (menores de 12 años), el uso de radioterapia y el sexo masculino. No se reportaron fracturas asociadas a dichas alteraciones óseas.

Respecto al tratamiento como factor de riesgo, son diversos mecanismos fisiopatológicos implicados, como la exposición directa del osteoblasto a los distintos agentes quimioterapéuticos, existen estudios in vitro que demuestran como los antraciclenos, y L-asparaginasa inhiben de manera directa la expresión de factores de crecimiento y la actividad osteoblástica.

Si bien no pudimos replicar los factores de riesgo descritos en otras series como el uso de esteroides, metotrexate ,el sexo masculino, la edad al diagnóstico ni los factores de riesgo clásicos de la población descritos para el desarrollo de osteopenia y osteoporosis, en gran parte por el tamaño de nuestra muestra , encontramos una tendencia como factor de riesgo el uso de radioterapia a cráneo y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, lo que coincide con lo reportado en otras series, esto debido a los deficiencias hormonales que puede generar la radioterapia a nivel hipofisario y la toxicidad gonadal secundaria a la quimioterapia.

Las limitaciones de nuestro estudio son el tamaño de la muestra, análisis retrospectivo, el tiempo entre el cese del tratamiento y la densitometría es heterogéneo y una gran cantidad de pacientes proviene de hospitales pediátricos y no contamos con las dosis acumuladas de los fármacos.

En conclusión, la prevalencia de alteraciones en la densidad mineral ósea en los sobrevivientes de leucemia linfoblástica es alta, en pacientes muy jóvenes, sin embargo, la incidencia de fracturas es muy baja. Se necesita un seguimiento a largo plazo para una mejor comprensión de dichas alteraciones y sus desenlaces. El tratamiento en esta población debe fundamentarse en un estilo de vida saludable y favorecer una adecuada suplementación de calcio y vitamina y un seguimiento estrecho y manejo multidisciplinario.

Bibliografía

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al.(2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract.* 2016;22(Supplement 4):1-42.
2. Chemaitilly W and CAS.(2010).Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* (17):141-159.
3. Cuns DI L. Toxicidad a largo plazo del tratamiento de LLA pediátrica.(2013) *Hematología.*17(3):223-230.
4. Den Hoed MA, B.C.Klap.(2015).Bone mineral density after childhood cancer in 346 long-term adult survivors of childhood cancer. *Osteoporos Int.*26:521–529
5. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al.(2012) Osteoporosis in young adults: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int.*23(12):2735-2748.
6. Haddy TB, Revonda, Mosher.(2009).Late Effects in Long-Term Survivors After Treatment for Childhood Acute Leukemia. *Clin Pediatr (Phila).*48(6):601-608.
7. Haddy TB. (2001). Osteoporosis in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Oncologist.* 6(3):278-285.
8. Long-term Follow-Up Guidelines for Survivors of childhood, Adolescent, and Young, Version 5.0. October 2018
9. Pascualini T y col. (2009). Secuelas Endocrinológicas del Tratamiento de las Enfermedades Oncológicas en la Infancia y Adolescencia. *Rev Argent Endocrinol Metab.*46(1):24-38.
10. Teixeira JFC, dos Santos Maia-Lemos P, Cypriano M dos S, Pisani LP. (2016). The influence of antineoplastic treatment on the weight of survivors of childhood cancer. *J Pediatr.*92(6):559-566.

