



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Evaluación de la densidad mineral  
ósea en pacientes pediátricos de 5 a  
17 años de edad sobrevivientes de  
LLA del HIMFG

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Silvia Irlanda Quiroz  
González

TUTOR:

Dra. Daniela Castillo García  
Dra. Grecia Molina Castro  
Dra. Gabriela Hernández Pliego



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





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.

Ciudad de México a 02 de junio de 2023

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

Hoja de aprobación

Evaluación de la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos, de 5 a  
17 años de edad, sobrevivientes de LLA del HIMFG

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa  
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico



Dra. Daniela Castillo García  
Asesora metodológica



Dra. Grecia Molina Castro  
Asesora académica



Dra. Gabriela Hernández Pliego  
Asesora académica

A mis padres Silvia y Armando por su constante e incansable apoyo,  
gracias por guiarme y sostenerme en cada paso.  
A mi hermana América por tanto cariño y confianza.  
A Víctor, Jessy y Everardo por ayudarme a cumplir este sueño.  
A Karla, Gaby y Ángel por no soltarme.

## ÍNDICE

Marco teórico . . . . .	5
Antecedentes . . . . .	10
Planteamiento del problema. . . . .	11
Pregunta de investigación. . . . .	12
Justificación . . . . .	13
Hipótesis. . . . .	13
Objetivos . . . . .	14
Metodología . . . . .	14
Plan de análisis estadístico . . . . .	15
Descripción de variables. . . . .	16
Resultados . . . . .	17
Discusión . . . . .	20
Conclusión. . . . .	24
Cronograma de actividades . . . . .	25
Referencias bibliográficas . . . . .	25
Limitación del estudio. . . . .	28

## **Marco teórico**

La leucemia es la neoplasia maligna más común de la infancia y representa el 30% de los casos de cáncer infantil.<sup>1</sup> La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna infantil más frecuente, con un rango de incidencia entre 1 y 4,75 por 100.000 personas en todo el mundo con un pico de aparición entre los 2 y los 6 años de edad. Representa el 80% de todos los casos de leucemia en niños.<sup>2</sup>

Con base en los esquemas actuales para determinación de riesgo, se espera que más del 80% de los diagnosticados entre 1 y 18 años de edad sean sobrevivientes a largo plazo sin eventos como recaídas o toxicidad por las terapias empleadas y que aproximadamente el 90% finalmente se cure de su enfermedad.<sup>3</sup> El estudio de sobrevivientes de cáncer infantil (CCSS Childhood Cancer Survivor Study) de EUA reportó en 2007 que el 62.3% de los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil presentan complicaciones crónicas.<sup>2</sup>

Se ha documentado el diagnóstico de cáncer infantil en edades tempranas de la vida y que la exposición al tratamiento quimioterapéutico tiene efectos en la salud a largo plazo. La mayoría de las cohortes de sobrevivientes de cáncer infantil actualmente incluyen pequeñas proporciones de sobrevivientes mayores de 50 años, lo que ha alimentado la especulación de que las diferencias de morbilidad observadas entre los sobrevivientes de cáncer infantil y la población general seguirán aumentando con la edad.<sup>4</sup>

El período de latencia es variable entre el momento del diagnóstico de cáncer y la aparición de los efectos tardíos por lo que exige evaluaciones repetidas y un seguimiento de por vida en muchos casos.<sup>5</sup>

Las complicaciones endocrinas se observan con frecuencia en los sobrevivientes de cáncer infantil; en muchos casos, estas complicaciones se desarrollan meses o años después de la finalización de la terapia contra el cáncer. La prevalencia estimada de efectos endocrinos tardíos es del 50% entre los sobrevivientes de cáncer infantil; los principales factores de riesgo son la radiación de haz externo que incluye órganos endocrinos clave (hipotálamo/pituitaria, tiroides y gónadas) y/o agentes alquilantes, así mismo, los niños pueden estar expuestos a dosis altas de esteroides sistémicos durante muchos meses con consecuencias potencialmente duraderas en el metabolismo y a nivel óseo.<sup>5</sup> El tratamiento también provoca otras secuelas a largo plazo, como trastornos crónicos de salud y problemas neuroconductuales en los sobrevivientes de cáncer.<sup>6</sup>

Factores genéticos, nutricionales, hormonales y estilos de vida desempeñan un papel determinante de la mineralización del esqueleto. En consecuencia, las patologías crónicas que afecten a estos factores durante la infancia y adolescencia pueden ser condicionantes de una deficiente o insuficiente mineralización ósea en estas edades de la vida y ser responsables de estados de osteopenia que incrementen el riesgo de desarrollar patología osteoporótica en edades tempranas o tardías de la vida.<sup>7</sup>

Una disminución en el crecimiento estatural es frecuente durante el tratamiento de la LLA (Leucemia Linfoblástica Aguda), especialmente durante el primer año de tratamiento, pero puede afectar a largo plazo comprometiendo la estatura final de los pacientes. Durante el tratamiento, la desaceleración del crecimiento se asocia con un

retraso en la edad ósea. Los factores de riesgo más perjudiciales para el retraso del crecimiento son: edad <4 años en el momento del diagnóstico, la radioterapia craneal (especialmente si la exposición ocurrió antes de los 7 años) y sexo femenino. Además de la radioterapia y la quimioterapia craneales, en el retraso del crecimiento intervienen otros factores como la propia LLA, el estado nutricional y las implicaciones psicosociales.<sup>2</sup>

De acuerdo a la clasificación pediátrica oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) (Lewiecki et al., 2008; Bianchi et al., 2010), la densidad mineral ósea baja o el contenido mineral óseo se definieron como valores de puntuación Z de densidad mineral ósea / contenido mineral óseo iguales o menores de -2 SD ajustado por edad, género y raza según corresponda.<sup>8</sup> Un diagnóstico de osteoporosis en un niño o adolescente requiere la presencia tanto de un historial de fracturas clínicamente significativas (definida como al menos 1 fractura de huesos largos en la extremidad inferior, al menos 2 fracturas de huesos largos en la extremidad superior o una fractura por compresión vertebral) como de una densidad mineral ósea o contenido mineral óseo por área bajo para la edad cronológica.<sup>9</sup>

El uso de múltiples agentes quimioterapéuticos con efectos nocivos a nivel celular es común en el tratamiento de cáncer infantil. Los agentes alquilantes ejercen efectos citotóxicos al alterar la función del ADN, provocando la muerte de las células que se están dividiendo activamente. Los alquilantes afectan el sistema reproductivo y los efectos se hacen evidentes después de la pubertad (11 a 14 años). La disfunción gonadal puede resultar en osteoporosis.<sup>10</sup>

Durante la división celular, los antimetabolitos (que son análogos del sustrato del ADN) se incorporan al ADN y provocan una síntesis incorrecta del ADN y la posterior muerte celular. Los efectos endocrinos tardíos con esta terapia son raros;



sin embargo, la baja estatura puede resultar del tratamiento con antimetabolitos. La DMO puede disminuir aún más después del tratamiento con antimetabolitos para la leucemia, pero vuelve gradualmente a la normalidad después de completar el tratamiento; sin embargo, este proceso puede tardar más de 10 años. Los efectos sobre la DMO son acumulativos y están relacionados con la dosis, lo que lleva a un mayor riesgo de fractura.<sup>10</sup>

En la práctica clínica es difícil aislar el efecto directo de la quimioterapia de otros factores contribuyentes como los glucocorticoides, la radioterapia y el hipogonadismo inducido por quimioterapia. Existe toxicidad ósea directa como resultado de agentes quimioterapéuticos, incluidos doxorubicina, etopósido, vincristina, asparginasa, ciclosporina, tacrolimus, 6-mercaptopurina y ciclofosfamida.<sup>11</sup>

El tratamiento con dosis acumuladas de metotrexato en dosis altas >40 000 mg/m<sup>2</sup> en niños con LLA y osteosarcoma se asocia con osteopatía, dolor óseo y mayor riesgo de fractura, inclusive se reportó una asociación con DMO baja y dosis acumuladas más bajas de metotrexato de 2700 mg/m<sup>2</sup>.<sup>11</sup>

Se observa una reducción de la DMO en todos los sitios, y se afectan tanto el hueso trabecular como el cortical. En la LLA, la osteopenia se observa en todas las etapas de la enfermedad: en el momento del diagnóstico debido a la enfermedad y la infiltración leucémica, durante el tratamiento debido a la terapia y la inmovilización y a lo largo del período posterior al tratamiento, hasta 20 años después debido a la imposibilidad de alcanzar una masa ósea máxima óptima y asociada, al menos en parte, con déficits hormonales continuos y niveles reducidos de actividad física.<sup>12</sup>

El tratamiento con corticosteroides, bisfosfonatos y radioterapia puede afectar la vasculatura del hueso y provocar necrosis avascular u osteonecrosis. Esto

generalmente ocurre de 3 a 5 años después del tratamiento, aunque puede desarrollarse antes. La cadera suele verse afectada, sin embargo, también otras articulaciones y a menudo, el proceso es bilateral. El riesgo aumenta en mujeres y en aquellas que son tratadas con esteroides.<sup>13</sup>

Los estudios de genes específicos han permitido identificar varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociado con una densidad mineral ósea baja en pacientes con LLA, incluido el haplotipo 3 del extremo 5' del receptor de vitamina D. Por lo que es necesario evaluar los factores de riesgo clínicos, farmacocinéticos y genéticos que influyen en la densidad mineral ósea.

Inaba et al (2018) demostraron que la densidad mineral ósea en pacientes con LLA tratados sin irradiación craneal disminuyó significativamente en la semana 120 de continuación de la terapia y se recuperó parcialmente a los 2 años sin terapia. La densidad mineral ósea en la mayoría de los pacientes con una puntuación Z de densidad mineral ósea baja ( $<-1,5$ ) en el momento del diagnóstico se mantuvo baja en la semana 120 y 2 años después de la terapia. Los puntajes Z de densidad mineral ósea disminuyeron significativamente desde el diagnóstico hasta la semana 120 en pacientes mayores y en aquellos con puntajes Z de densidad mineral ósea más altos en el momento del diagnóstico, mayor exposición a dexametasona y/o polimorfismos de un solo nucleótido identificados por un estudio de asociación de todo el genoma.<sup>14</sup>

## **Antecedentes**

Van der Sluis, et al (2000) estudió los efectos a largo plazo sobre la densidad mineral ósea, la composición corporal y el crecimiento en sobrevivientes de LLA sin alto riesgo. Veintitrés sujetos participaron en este estudio transversal, el seguimiento medio fue de 9.6 años, la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el cuerpo total y la composición corporal se midieron mediante absorciometría de rayos X de energía dual. En los resultados no se encontraron efectos secundarios a largo plazo sobre la altura, la densidad mineral ósea o la composición corporal en este pequeño grupo de pacientes, a pesar de las altas dosis de dexametasona y metotrexato que recibieron, sugiriendo que el tratamiento de la LLA sin irradiación craneal podría no estar asociado con efectos secundarios a largo plazo sobre el crecimiento y la densidad mineral ósea.<sup>15</sup>

Van der Sluis, et al (2000). Realizaron un estudio en pacientes tratados con quimioterapia sistémica, incluyendo dexametasona, MTX, mercaptopurina, asparginasa y vincristina. Ninguno de ellos recibió irradiación craneal. Después de 10 años de terminar tratamiento con altas dosis de dexametasona y MTX, no se observaron efectos secundarios a largo plazo en la densidad mineral ósea, talla o composición corporal.<sup>16</sup>

Van Beek et al (2006), realizaron estudio transversal en una cohorte de un centro de sobrevivientes a largo plazo de LLA infantil, comparando los efectos a largo plazo de la dexametasona y la prednisolona sobre la densidad mineral ósea (DMO), la composición corporal y el crecimiento en supervivientes a largo plazo de LLA en la primera remisión completa, la densidad mineral ósea de la columna lumbar y el cuerpo total, y la composición corporal se expresaron como puntajes de desviación estándar utilizando absorciometría de rayos X de energía dual, encontrando que no hubo

diferencias en la altura, la altura corregida para la altura objetivo y la DMO o la masa corporal magra entre los pacientes tratados con prednisona y dexametasona.<sup>17</sup>

Marinovic D, et al (2005) evaluaron los cambios longitudinales de 1 año en la densidad mineral ósea, la composición corporal y el metabolismo óseo en niños con LLA durante los primeros 3 años después de completar la terapia sin irradiación craneal. Se midió la densidad mineral ósea del cuerpo total, la columna lumbar volumétrica, la masa corporal magra y el porcentaje de grasa corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual en 37 niños que fueron tratados por LLA a una edad media de 3.3 años, después de una mediana de tiempo de 2.2 años después de la finalización del tratamiento, y después de un período de seguimiento de 1 año. Dentro de los resultados se encontró un aumento significativo en la densidad mineral ósea corporal total y una tendencia a un menor aumento en el porcentaje de masa grasa corporal durante el período de estudio en pacientes con LLA en comparación con sujetos de control de la misma edad cronológica, género y etapa puberal. Estos hallazgos sugieren un efecto positivo de la terapia de finalización a largo plazo y el aumento de la actividad física sobre la DMO, la composición corporal y el metabolismo óseo en pacientes que han sido tratados por LLA.<sup>18</sup>

## **Planteamiento del problema**

La alteración de la mineralización ósea en los sobrevivientes de LLA es un efecto secundario al tratamiento empleado para este cáncer infantil, que puede condicionar un aumento de la fragilidad ósea a edades relativamente tempranas y disminución en

la calidad de vida, por lo que es necesario determinar si existe una alteración de la densidad mineral ósea en estos pacientes.

Teniendo en cuenta que los estudios realizados en distintos países reportan resultados distintos como en Canadá (Mandel, 2004) en donde los supervivientes a la LLA presentaron una recuperación total de la DMO<sup>19</sup>, o bien en los países bajos (Van der Sluis, 2000) después de 10 años de remisión de LLA no se encontraron efectos secundarios en la estatura, DMO y en la composición corporal<sup>16</sup> y en Estados Unidos (Kaste, 2001) se encontró que 21% de los pacientes supervivientes de LLA estudiados tenían disminución en su DMO significativa<sup>20</sup>, sin embargo, en México no se cuentan con reportes previos y el Hospital Infantil de México al ser un centro con alto número de referencia y tratamiento de pacientes con LLA, La detección temprana de la disminución mineral ósea debe ser implementada en el seguimiento clínico de los sobrevivientes de cáncer ya que un tratamiento temprano permite superar la adquisición de densidad ósea máxima subóptima y prevenir fracturas, siendo la técnica estándar de oro para esta medición la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA).

### **Pregunta de investigación**

¿Los pacientes pediátricos de edades entre 5 y 17 años sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda que fueron tratados con metrotexato tendrán una disminución de la densidad mineral ósea a corto plazo?

## **Justificación**

Debido a que un alto porcentaje de los pacientes sobrevivientes de LLA presentan complicaciones a corto y largo plazo asociadas con el tratamiento, entre ellas una alteración de la salud ósea, se recomienda que a todos los pacientes que fueron tratados con dosis de metrotexate y esteroide se les realice una evaluación de la densidad mineral ósea para una identificación temprana de alteraciones como osteopenia u osteoporosis y por ende proporcionar un tratamiento adecuado para mejorar su calidad de vida. El presente estudio pretende realizar una revisión de los pacientes pediátricos sobrevivientes de LLA de una institución con alta prevalencia de cáncer infantil para determinar el número de pacientes a quienes se les realiza una evaluación diagnóstica temprana de el estado mineral óseo, así como, determinar factores que puedan influir en que exista una alteración en la densidad mineral ósea, ya que, el no realizar esta evaluación pudiera condicionar a un aumento de la incidencia de enfermedad ósea en estos sobrevivientes de cáncer infantil.

## **Hipótesis**

Los pacientes pediátricos de 5 a 17 años sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda que fueron tratados con metrotexato tendrán una densidad mineral ósea menor de -2SD.

## **Objetivos**

**Objetivo general:** Describir la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos de 5 a 17 años sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda.

### **Objetivo específico:**

Clasificar a los pacientes de acuerdo al grado de disminución de DMO que presentan.  
Determinar si existe una relación entre el sexo de los pacientes y su diagnóstico densitométrico.

Identificar si existe una relación entre las dosis de MTX y esteroide empleadas en el tratamiento de los pacientes y su diagnóstico densitométrico.

Determinar el estado nutricional de los pacientes al momento de realización del DEXA.

## **Metodología**

Se realiza un estudio de investigación transversal, observacional y ambispectivo en pacientes pediátricos de 5 a 17 años sobrevivientes de LLA que fueron tratados en el HIMFG, en los que se evalúa mediante absorciometría de rayos X de energía dual la densitometría ósea clasificando a los pacientes en tres grupos de acuerdo a los resultados:

**Grupo 1.** Pacientes sin disminución de la densidad mineral ósea: aquellos con densidad mineral ósea / contenido mineral óseo mayor de -2 SD ajustado por edad, género y raza según corresponda.

**Grupo 2.** Pacientes con osteopenia: aquellos con densidad mineral ósea / contenido mineral óseo iguales o menos de -2 SD ajustado por edad, género y raza según corresponda.

**Grupo 3.** Pacientes con osteoporosis: aquellos con historial de fracturas clínicamente significativo como de una densidad mineral ósea o contenido mineral óseo por área baja

### **Plan de análisis estadístico**

Se realizará un análisis estadístico descriptivo con parámetros de tendencia para determinar si los pacientes pediátricos de edades entre 5 y 17 años sobrevivientes de Leucemia Linfoblástica Aguda que fueron tratados con MTX tienen un contenido mineral óseo adecuado, osteopenia u osteoporosis en base a los resultados observados en su densitometría ósea por absorciometría de rayos X de energía dual.

Se realizará el test exacto de Fisher para analizar la relación existente entre las variables independientes y la variable dependiente, ya que al ser una muestra de pacientes pequeña no se cumplen las condiciones necesarias para la aplicación de chi cuadrada.



## Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Pacientes pediátricos de 5 a 18 años en remisión de LLA	Pacientes con una enfermedad mínima residual de 0.01%	Enfermedad mínima residual de 0.01% por PCR o citometría de flujo	Independiente	Cualitativa nominal
Edad al diagnóstico de LLA	Tiempo de vida del paciente al diagnóstico de LLA	Número de meses del paciente al diagnóstico de LLA	Independiente	Cuantitativa discreta
Edad a la realización de DEXA	Tiempo de vida del paciente al momento de realización del DEXA	Número de meses del paciente al momento de realizar el DEXA	Independiente	Cuantitativa discreta
Dosis acumulada de MTX	Cantidad total de MTX administrado durante el tratamiento de LLA del paciente hasta la remisión de la enfermedad	Miligramos por metro cuadrado administrados del MTX durante el tratamiento de LLA del paciente hasta la remisión de la enfermedad	Independiente	Cuantitativa continua
Dosis acumulada de esteroide	Cantidad total de esteroide administrado durante el tratamiento de LLA del paciente hasta la remisión de la enfermedad	Miligramos por metro cuadrado administrados del esteroide durante el tratamiento de LLA del paciente hasta la remisión de la enfermedad	Independiente	Cuantitativa continua
Radioterapia a cráneo	Aplicación de radiación ionizante como tratamiento del cáncer a la cabeza.	Grays (Gy) absorbidos por el tejido de cabeza	Independiente	Cuantitativa continua
Radioterapia a neuroeje	Aplicación de radiación ionizante como tratamiento del cáncer en neuroeje	Grays (Gy) absorbidos por el tejido del neuroeje	Independiente	Cuantitativa continua
Talla al momento de realización del DEXA	Suma de la longitud de los segmentos y subsegmentos corporales al momento de la realización del DEXA	Centímetros de la longitud de los segmentos y subsegmentos corporales al momento de la realización del DEXA	Modificadoras	Cuantitativa discreta
IMC al momento de realización del DEXA	Masa en función de la estatura al momento de	Relación entre peso en kilogramos y talla en metros al cuadrado al	Modificadoras	Cuantitativa discreta

	realización del DEXA	momento de realización del DEXA		
Densidad mineral ósea	Medida de la cantidad de minerales (por lo general, calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de hueso.	-Densidad mineral ósea / contenido mineral óseo adecuado: mayor de -2 SD ajustado por edad, género y raza según corresponda. -Densidad mineral ósea / contenido mineral óseo bajo u osteopenia: iguales o menos de -2 SD ajustado por edad, género y raza según corresponda. -Osteoporosis: Historial de fracturas clínicamente significativo como de una densidad mineral ósea o contenido mineral óseo por área baja	Dependiente	Cualitativa nominal

## Resultados

Se revisaron 106 expedientes de pacientes supervivientes de LLA de edades entre 5 y 18 años, de los cuales solo el 25.4% (27 pacientes) contaban con densitometría ósea en su seguimiento post vigilancia, de los cuales un 44.4% (12 pacientes) fueron pacientes femeninos y 55.5% (15 pacientes) masculinos. La edad promedio al diagnóstico de LLA fue de 50.6 meses ( $\pm 30.1$ ), el tiempo promedio de tratamiento de la enfermedad fue de 37.7 meses ( $\pm 4.7$ ), el tiempo promedio entre la fecha de vigilancia de la enfermedad y la realización del DEXA fue de 53.8 ( $\pm 39.4$ ), meses con un mínimo de 5.3 meses y un máximo de 147.6 meses y la edad promedio a la realización del DEXA fue de 136 meses ( $\pm 41.8$ ).

Utilizando la herramienta Peditools se determinó el z-score del IMC de los pacientes para evaluar su estado nutricional al momento de realización del DEXA encontrando a 55.5% Eutróficos (15 pacientes), 40.7% con Sobrepeso (11 pacientes) y 3.7% con Desnutrición (1 paciente). Así mismo se encontró que un 18.5% (5 pacientes) tuvieron un z-score indicativo de talla baja al momento de realización del DEXA.

La DMO se evaluó con la realización de DEXA analizando z-core de cuerpo total menos cabeza y z-score de columna lumbar encontrando un 25.93% con alteración de la mineralización ósea, de los cuales un 18.5% (5 pacientes) tuvieron Osteopenia y un 7.41% (2 pacientes) tuvieron Osteoporosis, el resto 74% (20 pacientes) no tuvieron disminución de su DMO.

Se encontró que un 70.3% (19 pacientes) tuvieron LLA de alto riesgo, los cuales tuvieron una una dosis acumulada alta de MTX de 38 100mgm<sup>2</sup> y de 1470mgm<sup>2</sup> de esteroide, en cambio un 29.6% (8 pacientes) tuvieron LLA de bajo riesgo y tuvieron una dosis acumulada baja de MTX de 25 900mgm<sup>2</sup> y de 1092mgm<sup>2</sup> de esteroide. A un 11.11% (3 pacientes) se les administró radioterapia a cráneo y neuroeje con un promedio de 24.6 Gy y 14.4 Gy respectivamente.

Se encontró que no existe una relación significativa entre la alteración de DMO y el sexo ( $p=0.662$ ); no existe una relación significativa entre el uso de esteroide ( $p=0.280$ ) y MTX ( $p=0.280$ ) con la alteración de la talla; existe una asociación entre el estado nutricional y la alteración de la DMO ( $p=0.007$ ); no existe una relación entre la dosis acumulada de MTX ( $p=0.633$ ) o esteroide ( $p=0.633$ ) con la alteración de la DMO.

**Tabla 1. Características de pacientes (N=27)**

	<b>N (%)</b>
<b>Género</b>	
Masculino	15 (55.6)
Femenino	12 (44.4)
<b>Tipo de leucemia</b>	
Alto riesgo	19 (70.3)
Bajo riesgo	8 (29.6)
<b>Edad evaluada (meses)</b>	
Edad al diagnóstico (media $\pm$ SD)	50.6 $\pm$ 30.1
Edad promedio al momento de DXA	136 $\pm$ 41.8
<b>Intervalos de tiempo (meses)</b>	
Intervalo de diagnóstico a vigilancia	30.7 $\pm$ 4.7
Intervalo entre vigilancia a realización de DXA (media $\pm$ SD)	53.8 $\pm$ 39.4
<b>Dosis acumulada de metrotexate</b>	
Dosis baja (25,900mg/m <sup>2</sup> )	8 (29.6)
Dosis alta (38,100 mg/m <sup>2</sup> )	19 (70.3)
<b>Dosis acumulada de esteroide</b>	
Dosis baja (1,092 mg/m <sup>2</sup> )	8 (29.6)
Dosis alta (1,470 mg/m <sup>2</sup> )	19 (70.3)
<b>Radioterapia</b>	
Cráneo y neuroeje	3 (11.11)
<b>Estado nutricional al momento de DXA</b>	
Eutrófico	15 (55.5)
Desnutrido	1 (3.7)
Sobrepeso	11 (40.7)
<b>Talla al momento de DXA</b>	
Normal	22 (81.4)
Baja	5 (18.5)
<b>Resultado DXA</b>	
DXA cuerpo total	-0.78 $\pm$ 1.1
DXA columna lumbar	-0.6 $\pm$ 1.1
DMO normal	20 (74)
DMO baja	7 (25.93)

DXA: Absorciometría de rayos X de energía dual;  
DMO: Densidad mineral ósea

**Tabla 2. FACTORES RELACIONADOS CON LA ALTERACION DE DMO**

	DMO Sin alteración	DMO con alteración	P <sup>a</sup>
Genero			
Masculino	12	3	
Femenino	8	4	0.662
Estado nutricional			
Eutrófico	9	6	
Sobrepeso	11	0	
Desnutrición grave	0	1	0.007
Dosis acumulada de esteroide			
Dosis alta	5	3	
Dosis baja	15	4	0.633
Dosis acumulada de MTX			
Dosis alta	5	3	
Dosis baja	15	4	0.633
Radioterapia a neuroeje			
No	18	6	
Si	2	1	1.000

*a=prueba exacta de Fisher*

## Discusión

De un total de pacientes en remisión de LLA encontramos que a menos de un tercio de los pacientes se les realizó DEXA para evaluar su DMO, cifra alarmante ya que de acuerdo a las recomendaciones Europeas de seguimiento de pacientes sobrevivientes de cáncer se les debe realizar una evaluación densitométrica a todos

aquellos que fueron tratados con una terapia esteroidea de al menos 4 semanas y con MTX<sup>22</sup>, características que cumple el total de nuestra población estudiada.

El grupo de oncología pediátrica (COG Children's Oncology Group) recomienda una evaluación inicial de la DMO por DEXA al inicio del seguimiento a largo plazo y dos años después de haber completado el tratamiento de cáncer infantil que incluya agentes que predisponen a una disminución de la DMO<sup>23</sup>, sin embargo, en nuestra población el DEXA se realizó en un periodo de tiempo prolongado posterior al inicio de vigilancia e incluyó solo una evaluación densitométrica.

La mayoría de la masa ósea de un individuo es acumulada durante la niñez y la adolescencia, así que enfermedades como la LLA que ocurren durante este periodo de tiempo predisponen a una disminución de la DMO debido a varios factores como desnutrición, disminución de la actividad física y efectos secundarios negativos de la misma enfermedad o del tratamiento.<sup>24</sup> Diferentes resultados se han encontrado en los estudios de evaluación de la DMO en pacientes sobrevivientes de LLA. Jain, et al (2016) no encontraron diferencia entre los z-score de la DMO de los supervivientes de LLA y controles, concluyendo que no hay un impacto deletéreo de la enfermedad o su tratamiento en la DMO.<sup>24</sup> Kaste, et al (2001) encontró que 21% de los pacientes supervivientes de LLA estudiados tenían disminución significativa de su DMO.<sup>20</sup> Mandel, et al (2004) refirió que los supervivientes a la LLA presentaron una recuperación total de la DMO<sup>19</sup>, Van der Sluis, et al (2000) después de 10 años de remisión de LLA no se encontraron efectos secundarios en la estatura, DMO y en la composición corporal<sup>16</sup>. En nuestra evaluación encontramos un porcentaje mayor de pacientes con alteración de la DMO en comparación a los resultados de otros países previamente mencionados, sin embargo, se requiere una muestra de pacientes más

grande para determinar si hay una mayor prevalencia de esta disminución de DMO entre nuestros pacientes.

Se tomaron en cuenta factores de riesgo como el uso de MTX como parte del tratamiento, ya que el MTX tiene un efecto citotóxico en los osteoblastos que resulta en la disminución de volumen óseo y formación de nuevo tejido óseo, factor asociado ya reportado en estudios previos, factor presente en el total de nuestra población, Jain et al (2016) demostraron que aquellos pacientes que recibieron quimioterapia con 6-mercaptopurina y MTX tuvieron menores z-score en su DMO que los controles<sup>24</sup>, se desconoce si existe un efecto sinérgico entre el uso de esteroides y el MTX como terapia conjunta de la LLA.<sup>26</sup> Se midió la dosis acumulada de MTX en nuestros pacientes, cifra distinta de acuerdo al tipo de riesgo de la enfermedad. En un estudio una dosis total mayor de 40 000mg/m<sup>2</sup> fue asociada con el riesgo más alto de osteopenia y falla en la recuperación de la DMO después de finalizado tratamiento.<sup>26</sup> Mandel, et al (2004) encontraron que algunos subgrupos de pacientes, específicamente aquellos que recibieron dosis muy altas de MTX 50 000 mg/m<sup>2</sup> y aquellos que recibieron corticosteroides en dosis más altas, tenían una DMO femoral más baja en comparación con el resto del grupo y los controles.<sup>27</sup> En nuestra población la dosis acumulada de MTX fue menor que la descrita en estudios previos para considerarse un factor de riesgo de alteración de la DMO.

Otro factor de riesgo evaluado fue la administración de esteroides, presente en todos nuestros pacientes, los cuales como parte de los regímenes quimioterapéuticos en LLA se ha asociado con déficits de DMO, así como con una mayor tasa de fracturas.<sup>21</sup> La administración de esteroides resulta en niveles plasmáticos suprafisiológicos y efectos adversos directos en el tejido óseo.<sup>28</sup> Efectos

debidos a disminución en la actividad de los osteoblastos, aumento de la resorción ósea, interferencia con el eje hormona del crecimiento y factor parecido a la insulina, disminución en la fuerza muscular y alteración del metabolismo del calcio a nivel intestinal y renal.<sup>26</sup> No se han descrito dosis acumuladas de esteroides las cuales se puedan considerar como un factor predisponente para una alteración de la DMO. En nuestro estudio no se encontró relación entre la dosis de esteroide acumulado y la disminución de la DMO.

Así mismo, se evaluó el antecedente de administración de radioterapia corporal o del neuroeje como parte del tratamiento de la LLA, debido a que los pacientes pediátricos que reciben radioterapia de cuerpo total pueden tener deficiencia secundaria de hormonas sexuales. La radiación craneal puede suprimir el eje Hipotálamo-Hipófisis y disminuir los niveles de hormonas sexuales y hormona del crecimiento lo que puede resultar en la disminución de la DMO.<sup>25</sup> En nuestra población estudiada se documentó este tratamiento en un grupo pequeño de pacientes sin encontrarse una relación con la disminución de la DMO, a pesar de haberse superado una dosis predisponente como reporta Jain et al (2016) quienes encontraron que la radiación tiene un efecto significativo en la disminución de la DMO solo en aquellos que recibieron más de 2400 cGy<sup>24</sup>, sin embargo, se requiere una muestra mayor de pacientes para demostrar la relación existente entre estas dos variables.

Los sobrevivientes pediátricos de LLA tienen un riesgo aumentado de desarrollar obesidad, por factores de riesgo como el uso de ciclos de esteroides durante largo tiempo<sup>29</sup>, cerca del 46% de los sobrevivientes de LLA se han diagnosticado con obesidad a los 10 años de seguimiento<sup>30</sup>, la obesidad en los niños y adolescentes parece estar asociada con un aumento del riesgo de fracturas<sup>31</sup>. En



nuestro estudio no se encontró ningún paciente con z-score de IMC indicativo de obesidad, además, aquellos con sobrepeso, desnutrición y estado nutricional eutrófico tuvieron una relación estadísticamente significativa con el diagnóstico densitométrico, resultado sujeto a controversia ya que la mayoría de nuestros pacientes estudiados se reportó sin alteración del estado nutricional y solo se tuvo un paciente con desnutrición grave, por lo que se requiere una muestra más grande de pacientes para realizar una mejor evaluación.

## **Conclusión**

En conclusión, este estudio reveló la presencia de osteopenia y osteoporosis en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda, a pesar de haber recibido dosis de quimioterapia y radioterapia inferiores a las consideradas como factores de riesgo en la literatura. Además, se encontró que la evaluación de la densidad mineral ósea no se realiza de manera rutinaria en estos pacientes, lo que impide un diagnóstico temprano de la disminución mineral ósea y tiene un impacto negativo en la salud ósea y calidad de vida. En base a estos hallazgos, se recomienda llevar a cabo una evaluación inicial y periódica del estado mineral óseo de los sobrevivientes de cáncer infantil mediante la técnica de absorciometría de rayos X de energía dual, con el objetivo de prevenir, identificar y tratar de forma temprana cualquier alteración. Se requiere estandarizar el momento de realización de la DEXA ya que actualmente no existen estudios en población mexicana que marquen el momento ideal para la realización de la misma, como lo marcan las pautas establecidas en la literatura internacional, al inicio de la vigilancia y dos años después de esta, con el fin de tener un control adecuado del estado de salud ósea de los sobrevivientes de cáncer infantil.

La implementación de esta estrategia de evaluación regular del estado mineral óseo contribuirá a mejorar la atención y seguimiento de estos pacientes, permitiendo detectar a tiempo cualquier alteración y brindar un tratamiento adecuado. Asimismo, se abrirá la puerta a futuras investigaciones en población mexicana, lo que ayudará a generar evidencia local sobre esta problemática y adaptar las estrategias de manejo según las necesidades específicas de los sobrevivientes de cáncer infantil en nuestro país.

### Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	Julio 2021	Agosto-Diciembre 2021	Enero-Marzo 2022	Abril-Junio 2022	Julio-Diciembre 2022	Enero-Marzo 2023
Selección de tema	X					
Revisión de literatura		X				
Recopilación de información		X	X			
Redacción del protocolo			X	X		
Elaboración de base de datos					X	
Análisis de la base de datos						X

### Referencias

1. Kaplan JA. Leuemia in Children. Pediatrics in Review. 2019; 40(7).
2. Bruzzi P, Bigi E, Predieri B, Bonvicini F, Cenciarelli V, et al. Long-term effects on growth, development, and metabolism of ALL treatment in childhood. Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2018.
3. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. Curr Hematol Malig Rep. 2016; 11: 385-394.
4. Measuring childhood cancer late effects: evidence of a healthy survivor effect. Haubjerg P, Priyadarshi R, Falck J, Sällfors A, de Fine S, et al. European Journal of Epidemiology. 2017; 32: 1089-1096.

5. Chemaitilly W, Sklar CA. Childhood Cancer Treatments and Associated Endocrine Late Effects: A Concise Guide for the Pediatric Endocrinologist. *Horm Res Pediatr*. 2018.
6. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International*. 2018; 60: 4-12.
7. Chemaitilly W, Sklar CA. Childhood Cancer Treatments and Associated Endocrine Late Effects: A Concise Guide for the Pediatric Endocrinologist. *Horm Res Pediatr*. 2018.
8. Rohani F, Arjmandi K, Bahoush G, Sabzehparvar M, Ahmadi M. Bone Mineral Density in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *APJCP*. 2017; 18(2): 535.
9. Laine CM, Laine T. Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *European Endocrinology*. 2013; 9(2): 141-4.
10. Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Endocrinology*. 2016.
11. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocrine Reviews*. 2019; 40: 711-767.
12. Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 16(2): 335-348.
13. Miller KD, Triano LR. Medical Issues in Cancer Survivors-A Review. *The Cancer Journal*. 2008; 14(6).
14. Inaba H, Cao X, Han A, Panetta J, Ness K, et al. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2018; 124(5): 1025-1035.
15. Van der Sluis IM, Van den Heuvel MM Hählen , Krenning E, Muinck S. Bone Mineral Density, Body Composition, and Height in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *Med. Pediatr. Oncol*. 2000; 35: 415-420.
16. Van der Sluis, van den Heuvel-Eibrink, Hählen, Krenning Keizer-Chrama. Bone Mineral Density, Body Composition, and Height in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *Medical and Pediatric Oncology*. 2000; 35: 415-420.
17. Van Beek R, Keizer-Schrama SM, Hakvoort-Cammel F, van der Sluis I, Krenning EP, et al. Treatment in Bone Mineral Density and Growth in Long Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 88-93.
18. Marinovi D, Dorgeret S, Lescoueur B, Alberti C, Noel M, et al. Improvement in Bone Mineral Density and Body Composition in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 1-Year Prospective Study. *PEDIATRICS*. 2005; 116(1).
19. Mandel K, Atkison S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal Morbidity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1215-1221.

20. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, Boyett JM, Lusting RH, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia*. 2001; 15: 728-734.
21. Valentza L, Zaman F, Sävendahl L. Bone health in glucocorticoid-treated childhood acute lymphoblastic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021;168.
22. Van Kalsbeek RJ, van del Pal HJH, Kremer LCM, Bardi E, Brown MC, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *European Journal of Cancer*. 2021; 1254: 316-328.
23. Marcucci G, Beltrami G, Tamburinin A, Body JJ, Confavreux CB, et al. Bone health in childhood cancer: review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors. *Annals of Oncology*. 2019; 30(6): 908-920.
24. Jain S, Jain S, Kappor G, Virmani A, Bajpai R. No impact of disease and its treatment on bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 0: 1-8.
25. Pagano-Therrien J, Judge Santacroce S. Bone Mineral Density Decrements and Children Diagnosed With Cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2005; 22(6).
26. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, et al. Bone Mineral Density Deficits in Survivors of Childhood Cancer: Long-term Follow-up Guidelines and Review of the Literature. *Pediatrics*. 2008; 121: 705.
27. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal Morbidity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1215-1221.
28. Davies JH, Evans BAJ, Jenney MEM, Gregory JW. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clinical Endocrinology*. 2005; 63: 1-9.
29. Skoczen S, Surmiak M, Stronjny W. Survivors of acute lymphoblastic leukemia and body mass changes. *Expert Opin. Drug Saf*. 2010; 9(1).
30. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, Patterson BC, Simmons JH, et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2153-2159.
31. Sánchez Ferrer F, Castel EC, Carratalá Marco F, Juste Ruiz M, Quesada Rico JA, et al. Influence of weight status on bone content measured by DXA in children. *BMC Pediatrics*. 2021; 21: 185.

## **Limitación del estudio**

Al ser un estudio transversal no se puede determinar la causalidad de la disminución de la densidad mineral ósea en los pacientes sobrevivientes de LLA. No se tienen estudios previos al diagnóstico de LLA de cada paciente. No se realizan mediciones secuenciales de la densidad mineral ósea en los pacientes.

No hay un seguimiento a largo plazo de los pacientes por lo que no podemos determinar si hay variabilidad en su densidad mineral ósea. El tiempo entre el diagnóstico de remisión de la enfermedad y el estudio no se toma en cuenta por lo que no es posible determinar si existe variabilidad. No se realiza ningún tipo de intervención en los pacientes.