



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Osteopenia y Osteoporosis en Niños y

Adolescentes con Cáncer

Frecuencia de Presentación y Factores Relacionados

T E S I S

Que para obtener el título en

PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. FILIBERTO ISAAC GÓMEZ MENDOZA

ASESOR

DR. JOSÉ MARCOS FÉLIX CASTRO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

MÉXICO, D.F.

2011





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



**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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**



---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**



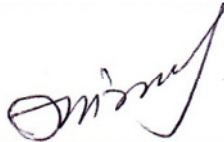
---

**DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS  
PROFESOR TITULAR  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



---

**DR. JOSE MARGOS FELIX CASTRO  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**



---

**DR. FILIBERTO ISAAC GÓMEZ MENDOZA  
ALUMNO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **05/08/2011**

**DR. JOSE MARCOS FELIX CASTRO**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Osteopenia y Osteoporosis en niños y adolescentes con cáncer, frecuencia de presentación y factores relacionados.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

**Núm. de Registro**

**R-2011-3502-52**

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

*A los niños, por ser quienes mantienen viva la  
alegría e inocencia de este mundo.*

*A mi esposa Ana, por el gran amor que me ha  
dado, el apoyo incondicional durante todo este  
tiempo y por compartir todos mis sueños y  
esfuerzos.*

*A mi Padre, por su guía y apoyo desde el Cielo,  
ya que me ha brindado diariamente su ejemplo,  
amor y cariño.*

*A mi Madre, por sus cuidados, amor, entrega y  
fortaleza que me permitieron seguir adelante  
en mis estudios y mi vida.*

*A mis Hermanos: Rubén, Rocío y Karen, por ser  
mi respaldo y apoyo siempre.*

*Al Hospital General Dr. Gaudencio González  
Garza, por darme la oportunidad de culminar  
mi formación como Médico Pediatra*

*Al Dr. José Marcos Félix Castro, por su  
compromiso cotidiano con la salud de los niños  
y con la enseñanza de la Pediatría y la  
Oncología Pediátrica.*

# Índice

Resumen .....	1
Antecedentes .....	3
El cáncer en la infancia.....	3
Epidemiología .....	3
Metabolismo óseo.....	4
Enfermedad ósea metabólica .....	5
Marcadores bioquímicos .....	6
Estudios de imagen en la enfermedad ósea metabólica	6
Alteraciones óseas en los niños con cáncer .....	13
Justificación.....	16
Planteamiento del problema.....	17
Objetivo General.....	18
Objetivos Específicos .....	18
Hipótesis de trabajo.....	19
Material y Métodos .....	20
Descripción General del Estudio.....	25
Principios Éticos .....	27
Recursos, financiamiento y factibilidad .....	27
Bioseguridad .....	27
Resultados.....	28
Discusión .....	40
Conclusiones .....	43
Referencias bibliográficas.....	44
Anexos .....	46

## Resumen

**Introducción:** La infancia y adolescencia son las etapas de mayor acreción ósea en la vida de un individuo lo que le permite alcanzar su pico máximo de masa ósea. A partir de este momento el esqueleto se somete a un proceso gradual de desmineralización que se acentúa con el envejecimiento y la pérdida del estímulo de las hormonas sexuales llevando a Osteoporosis y a un mayor riesgo de fracturas y morbilidad secundaria. Diversas enfermedades crónicas en la infancia conducen a una pérdida del equilibrio entre la resorción y formación de hueso como consecuencia de diversos factores que se proponen son la alteración en el ambiente de citocinas, la inflamación, el uso prolongado de esteroides y fármacos inmunosupresores, la disminución en la actividad física, las alteraciones hormonales y las deficiencias en la dieta y la absorción de calcio o vitamina D. Se considera que el niño y adolescente con cáncer tienen un riesgo mucho mayor de cursar con alteraciones en mineralización ósea, fenómeno que se ha observado a través del estudio y análisis de diversos indicadores del remodelamiento óseo (marcadores bioquímicos), indicadores del crecimiento y la medición de la densidad mineral ósea. Dentro de los factores de riesgo se han asociado el uso de ciertos fármacos en la quimioterapia, el tiempo de hospitalización y la duración del tratamiento. La prevalencia reportada de Osteopenia en estos pacientes varía entre el 11 y el 89%, mientras que la presencia de fracturas por fragilidad se reporta en menos del 10%. Aunque no existen reportes del seguimiento de estas alteraciones hasta la edad adulta, se propone que estos pacientes, al lograr un menor pico máximo de masa ósea, tendrán a futuro un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas que el de la población normal. En nuestro medio, como en otras regiones del mundo, el tratamiento del cáncer en estas etapas de la vida ha logrado un incremento en la curación y la supervivencia, sin embargo, no tenemos información acerca del estado de la salud ósea de estos pacientes.

**Objetivos:** Establecer la frecuencia de osteopenia y osteoporosis en una muestra de niños y adolescentes sobrevivientes al cáncer y determinar su asociación con diversos factores del paciente, el tumor y el tratamiento.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza. Se empleó una muestra de pacientes entre los 6 y los 15 años 11 meses de edad que tras haber concluido el tratamiento oncológico se encontraban en vigilancia y sin datos de actividad tumoral. Se revisó su expediente clínico para obtener los siguientes datos: Edad al diagnóstico, Sexo, Tipo de Tumor, Estadio Inicial, Número de Recaídas, Número de Episodios de Fiebre y Neutropenia, Duración del Tratamiento, Dosis Acumulada de Esteroide, Dosis Acumulada de Metotrexate, Dosis Acumulada de Cisplatino y Uso de Radioterapia. Se efectuó la medición del Índice Cortical Metacarpiano (mm) y la Densidad Mineral Ósea ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) mediante Radiogrametría de la mano no dominante a través de un protocolo semi-automatizado para el proceso de imágenes digitales (DICOM); se estableció la presencia o ausencia de Osteopenia de acuerdo al Score Estándar (z-score) mediante tablas de referencia para sexo y edad. La Osteoporosis se definió como la presencia de Osteopenia y una o más fracturas no relacionadas a actividad tumoral directa o traumatismo franco. Se excluyeron aquellos pacientes en los que la calidad del estudio radiográfico impidió una adecuada medición de los índices radiogramétricos así como aquellos pacientes en que no se contaba con información suficiente en el expediente clínico para la medición de todas las variables.

**Análisis estadístico:** Se realizó estadística descriptiva para conocer la frecuencia y distribución (medidas de tendencia central) de las variables en la muestra. En el Análisis Inferencial se determinó la relación entre variables numéricas mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson, las diferencias entre dos grupos mediante prueba de T de Student y entre más de dos grupos mediante el Análisis de Varianza (ANOVA de un factor) en el caso de variables con distribución normal; en el caso contrario se aplicaron las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. Para establecer la asociación de Factores de Riesgo con la presencia de Osteopenia, las variables se convirtieron a formas dicotómicas, mediante análisis en tablas de 2 x 2 se obtuvo la Razón de Momios y  $X^2$ . En todos los casos se utilizó un valor de  $p < 0.05$  y un Intervalo de Confianza de 95% para determinar la presencia o ausencia de significancia estadística.

**Resultados:** Se registraron los datos de 72 pacientes en vigilancia oncológica que acudieron a consulta durante el periodo de recolección de datos, de los cuales se excluyeron 11. De los 61 pacientes analizados un 54.1% fueron hombres y 45.9% mujeres; el rango de edad fue de 6 a 15 años con una media 10.1 años. La edad al diagnóstico para toda la muestra fue de 0 a 14 años con una media de 7.7 años. El grupo de *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* fue el más numeroso con 21.31% de los pacientes, en segundo lugar los *Tumores del Sistema Nervioso Central* con 16.39% y en tercer lugar los *Tumores de células germinales* con 13.11%, se presentaron casos de *Tumores de tejidos blandos*, *Tumores Hepáticos*, *Tumores del Sistema Nervioso Simpático*, *Tumores Óseos*, *Tumores Renales* y *Retinoblastoma* en menor proporción. La mayoría de los pacientes tuvieron un Estadio Inicial II y III. La duración del tratamiento fue de 90 a 720 días con una media de 269.25 días, resultando mayor en los *Tumores óseos*, los *Tumores de tejidos blandos* y los *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales*. La Dosis Media Acumulada de Esteroides (equivalentes de Prednisona) fue de 2.98 g/m<sup>2</sup>, la de Metotrexate de 2.13 g/m<sup>2</sup> y la de Cisplatino de 0.80 g/m<sup>2</sup>. La Radioterapia se utilizó en el tratamiento de 21.3% de los pacientes. Se observó una media de 3.56 eventos absolutos y una media de 4.74 eventos por año de Fiebre y Neutropenia. Se presentaron recaídas en 34.4% de los pacientes. Respecto a las mediciones Radiogramétricas la media del Índice Cortico-Metacarpiano (ICM) fue de 0.371 mm, la media de la Densidad Mineral Ósea por Radiogrametría (DMO<sub>RDX</sub>) de 0.443 g/cm<sup>2</sup>, la media del z-score del ICM (zICM) fue de -0.011 y la del z-score de la DMO<sub>RDX</sub> (zDMO<sub>RDX</sub>) de -0.052, observándose correlación lineal significativa entre estas variables (Coeficiente de Pearson). Mediante ANOVA de un factor se estableció que las medias de las variables Radiogramétricas entre los diferentes Tipos de Cáncer eran significativamente heterogéneas observándose los valores más bajos en el grupo de *Tumores óseos*, *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* y *Tumores de Tejidos Blandos*. Se observaron correlaciones lineales negativas y estadísticamente significativas entre las mediciones Radiogramétricas y la Duración del Tratamiento, el Número de Recaídas, los episodios de Fiebre y Neutropenia, la Dosis Acumulada de Esteroides y la Dosis Acumulada de Metotrexate.

La frecuencia de presentación de Osteopenia diagnosticada mediante DMO<sub>RDX</sub> fue de 21.31%. Los pacientes pertenecían al grupo de *Linfomas y neoplasias retículo endoteliales*, *Tumores óseos*, *Tumores Germinales* y *Tumores de Tejidos Blandos*. No se observaron fracturas por fragilidad en ninguno de los pacientes. Mediante U de Mann-Whitney se estableció que el grupo de pacientes con Osteopenia fue de mayor edad al diagnóstico, mayor duración del tratamiento, mayor número de episodios de fiebre y neutropenia, mayor número de recaídas y mayor dosis acumulada de Esteroides y Metotrexate respecto al grupo de Pacientes sin Osteopenia.

En el análisis con Tablas de contingencia (Razón de Momios y X<sup>2</sup>) se observó que la presencia de Linfoma y otras neoplasias Reticuloendoteliales, de un Tumor óseo, de una o más Recaídas, de dos o más episodios de Fiebre y Neutropenia, el uso de una Dosis Acumulada de Esteroides mayor a 1.6 g/m<sup>2</sup> y de Metotrexate mayor a 3 g/m<sup>2</sup> son factores de Riesgo para la presencia de Osteopenia.

**Conclusiones:** Este es el primer estudio en México que determina y analiza la presencia de Osteopenia en niños y adolescentes que fueron tratados por cáncer, además de ser el primer estudio en el mundo que utiliza una muestra considerable y heterogénea de pacientes con tumores sólidos. Se determinó que la frecuencia de Osteopenia en nuestra muestra es de 21.31%, hasta el momento sin asociarse a fracturas por fragilidad. Se reiteró la utilidad de la Radiogrametría Digital de Rayos X como un método simple, accesible y rápido para estudiar la densidad mineral ósea en nuestro medio. Las diferencias observadas en las características de los sujetos estudiados, del tratamiento que recibieron y de las complicaciones que presentaron permitieron establecer Factores de Riesgo claros que serán de utilidad en la prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la salud ósea de los niños y adolescentes sobrevivientes al cáncer. Este estudio da pie a la realización de nuevas investigaciones, prospectivas y longitudinales para el análisis más profundo de las alteraciones de la densidad mineral ósea en el cáncer y en otras enfermedades crónicas y debilitantes.



## **Antecedentes**

### **El cáncer en la infancia**

En el siglo XXI un buen número de niños y adolescentes con cáncer pueden curarse, y aunque en general, representa una enfermedad relativamente rara, su impacto es enorme, así, aunque sólo representan entre el 1 y el 5% del total de las neoplasias en la población general, ha llegado a constituir la segunda causa de mortalidad en la población de 1 a 15 años <sup>1</sup>. Se estima que cada año por cada 100,000 personas menores de 21 años, 16 son diagnosticadas con cáncer. Actualmente cerca del 80% de los niños con cáncer lograrán sobrevivir a largo plazo, incluso se estima que en Estados Unidos existe una población constante y creciente de 270,000 sobrevivientes <sup>2</sup>. Aunado a estos logros se encuentran las secuelas y efectos adversos del tratamiento, por lo que gran parte de los sobrevivientes desarrollarán enfermedades serias, verán disminuida su esperanza de vida y experimentarán un estado de salud más deficiente. Se considera que entre los niños tratados por cáncer entre 1970 y 1990, 75% desarrollaron una enfermedad crónica cerca de los 40 años y cerca de 40% desarrollaron una enfermedad grave <sup>3, 4</sup>. El riesgo de muerte prematura por segunda neoplasia, enfermedad cardiovascular o enfermedad pulmonar se mantiene significativamente elevado por más de 30 años después del diagnóstico de cáncer <sup>5</sup>. El incremento en la supervivencia exige vez más un mejor diagnóstico, vigilancia y limitación de los efectos adversos del tratamiento a corto, mediano y largo plazo; de hecho, se considera que los niños tratados en el siglo XXI no experimentarán la frecuencia y severidad de la morbilidad que experimentaron los tratados a fines del siglo XX <sup>6</sup>.

### **Epidemiología**

Algunos autores han señalado que la incidencia de cáncer en los niños difiere en función del país o región que se estudie. En un estudio realizado por Parkin y cols., se encontró que la tasa anual de incidencia general varía de 100 a 150 casos x 10<sup>6</sup> niños. Sin embargo, en países en vías de desarrollo se han notificado tasas de 45 casos x 10<sup>6</sup> niños que hacen sospechar que hay un importante subregistro <sup>7</sup>. En los Estados Unidos la incidencia asciende a 137 x 10<sup>6</sup> en la población de raza blanca y a 121 en la de raza negra; en Inglaterra, a 109; en Francia, a 137; en Italia, a 141; en Dinamarca, a 138; y en países latinoamericanos varía de 91 a 106 <sup>1</sup>.

En México existen pocos datos epidemiológicos sobre las neoplasias en los niños. Durante 10 años (1982–1991) se realizó un estudio multicéntrico de incidencia en la población de niños menores de 15 años residentes del Distrito Federal (D.F.), se revisaron los archivos clínicos de los principales hospitales de que atienden a niños con cáncer. Se encontró una tendencia general al incremento, ya que la tasa para 1982 fue de 24.08 x 10<sup>6</sup> y para 1991, de 71.7; se encontró la misma tendencia en ambos sexos. En 1991, la mayor incidencia fue la del grupo de 1 a 4 años, seguidas de la de los menores de un año, los de 5 a 9 y, por último, los de 10 a 14 años (tasas de 91.7, 81.7, 69.3 y 50.5, respectivamente). Asimismo, se identificó el patrón latinoamericano de neoplasias en niños: ocupan el primer lugar las leucemias, a las que siguen los linfomas y los Tumores del SNC <sup>8</sup>.

En otro estudio realizado por el mismo grupo de investigación, pero ahora exclusivamente en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que residen en el D.F., se reevaluó el diagnóstico histopatológico de las neoplasias sólidas. Se encontró una incidencia de 94.3 x 10<sup>6</sup> para 1992 y 1993, mayor en el sexo masculino (114.6) que en el femenino (68.6) con una razón H : M de 1.6. También se encontró el patrón latinoamericano de neoplasias en niños. La incidencia por grupos de edad fue: en los menores de un año, de 97.6; en el de 1 a 4 años, de 104.8; en el de 5 a 9 años, de 81.8 y en el de 10 a 14 años, de 96.4. Asimismo, en 54% de las neoplasias sólidas los estadios III y IV fueron los más frecuentes. En cuanto a la incidencia por delegación administrativa del IMSS en el D.F., la mayor incidencia ocurrió en las delegaciones que se encuentran al sur de la ciudad <sup>9</sup>.

En un estudio multicéntrico reciente en niños derechohabientes del IMSS, residentes de 11 estados de la República Mexicana durante dos periodos de registro, se analizaron 2,663 casos de cáncer en niños registrados en forma prospectiva en los principales Centros Médicos Nacionales (CMN) de dicha institución en el periodo de 1996 a 2002 de los cuales 1,957 (73.5%) correspondieron al periodo 1996-2002 en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y el Hospital General del CMN La Raza, y 706

(26.5%) para el periodo 1998-2000 en los CMN restantes. Los mayores números de casos nuevos correspondieron al Estado de México y al Distrito Federal, con 838 y 734, respectivamente. En relación con el tipo de neoplasias en general, los tres primeros lugares los ocuparon las leucemias (frecuencia entre 31.6 y 51.4%, Nuevo León y Estado de México), los tumores del sistema nervioso central (frecuencia entre 8.8 y 18.8%, Puebla y Sonora) y los linfomas (frecuencia entre 2 y 16.8%, Yucatán y Guerrero). Sólo en Jalisco y Yucatán, el segundo y tercer lugar lo ocuparon los tumores óseos (10.5%) y los tumores de células germinales (9.8%), respectivamente. En relación con el estadio al diagnóstico, sólo se pudo obtener en 592 casos y en forma general 67.4 % fue diagnosticado en estadios avanzados (III-IV), los cuales fueron encontrados en más de 50% en nueve grupos de tumores, y en forma específica, los retinoblastomas tuvieron la frecuencia más baja de estadios avanzados (43.1%) y los tumores del sistema nervioso simpático la más alta (96.2%)<sup>10</sup>.

## Metabolismo óseo

Uno de los efectos más tardíos del tratamiento del cáncer en la infancia y la adolescencia involucra al sistema musculoesquelético, considerando que gran parte de su desarrollo ocurre en esta etapa de la vida, usualmente, a menor edad se establece un daño tardío mayor<sup>11</sup>.

Hasta mediados del siglo anterior se consideraba que la función del tejido óseo era plenamente estructural y de sostén, inactivo metabólicamente, prácticamente inerte; en la actualidad se sabe que contrariamente, se trata de un tejido muy activo y en constante cambio. El calcio total del esqueleto incrementa de 25 gramos al nacimiento a 1200 g en el hombre y 900 g en la mujer adultos. La *masa ósea pico* (MOP) es la cantidad máxima de contenido mineral óseo que se adquiere en la vida, se considera que al llegar a los 18 años se ha adquirido el 90% y que al menos un 25% se adquiere durante los 2 años que rodean al pico de crecimiento. La MOP está influida por factores genéticos, este potencial genético se logra solo si otros factores son óptimos (nutrición, actividad física, función endócrina, estilo de vida). Los niños con enfermedades crónicas tienen diversas situaciones de riesgo potenciales que pueden condicionar una mineralización ósea deficiente, como son: el retardo en el crecimiento y en la maduración, la inmovilización, la desnutrición, la deficiencia de vitamina D, el incremento de la resorción ósea y el uso de medicamentos como los esteroides<sup>12</sup>.

Bajo este concepto se engloba la *Enfermedad Ósea Metabólica*, la cual se considera una condición en la que se altera el metabolismo óseo, puede ser primaria (como en el caso de la osteogénesis imperfecta, las displasias esqueléticas, etc.) o bien secundaria (como en el caso señalado de las enfermedades crónicas, desnutrición, trastornos neuromusculares, etc.). El término metabolismo óseo se refiere en adultos, básicamente, al remodelamiento óseo, sin embargo, en los niños, el metabolismo óseo es más complejo e incluye tres fenómenos que son: la *osificación endocondral* (crecimiento longitudinal), el *moldeamiento óseo* (cambios en la forma y crecimiento latitudinal) y propiamente, el *remodelamiento óseo* (renovación o fenómeno de resorción/formación)<sup>13</sup>. Algunos autores consideran la *osificación endocondral* como parte del fenómeno de *moldeamiento óseo*<sup>12</sup>. Éste proceso predomina durante el crecimiento y promueve la formación de nuevo hueso en sitios distintos a los de resorción resultando en un incremento de la masa ósea y en la modificación de la forma del hueso, lo cual es observable macroscópicamente<sup>13</sup>.

El *remodelamiento óseo*, por el contrario, se lleva a cabo durante toda la vida y sólo es observable microscópicamente, se trata de un proceso activo y generalizado en el que las células óseas se agrupan en una estructura multicelular llamada *unidad de remodelamiento óseo* (URO) cuya función es acoplar la resorción y la formación óseas. Las URO se encuentran en el hueso esponjoso y el hueso cortical en estadios asincrónicos de actividad, siendo de mayor actividad el primero puesto que el hueso esponjoso, aunque constituye el 20% del tejido óseo, tiene una superficie interna de 7 m<sup>2</sup> con una densidad de 40 URO por mm<sup>3</sup>, mientras que el hueso cortical aunque representa el 80% del tejido óseo tiene una superficie interna menor (3.5 m<sup>2</sup>) y una densidad de 15 URO por mm<sup>3</sup><sup>14</sup>.

Cada URO empieza su ciclo cuando se activan las células precursoras de los osteoblastos o células estromales a través de diversos estímulos sistémicos como la paratohormona (PTH) y locales como la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), estas células producen, a su vez, otros factores como el factor estimulante de macrófagos (MSF), la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 11 (IL-

11), el factor leucémico inhibitorio y el ligando del receptor RANKL, que estimulan la diferenciación y maduración de los osteoclastos, estas células fagocíticas se adhieren al hueso a través de su borde rugoso formando un espacio con un ambiente ácido en donde ATPasas y catepsinas comienzan la solubilización mineral y la resorción ósea logrando erosionar áreas con un espesor de 40 a 60 micras. Al finalizar la resorción ósea aumenta la concentración local de calcio y en la matriz ósea se desencadena la activación de factores de crecimiento como el factor transformante del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y la osteoprotegerina que disminuyen la actividad de los osteoclastos y favorecen su apoptosis. Estos y otros factores estimulan al mismo tiempo a las células estromales para diferenciarse en osteoblastos y migrar hacia la cavidad erosionada desencadenando la síntesis de matriz ósea que posteriormente se mineraliza. Al finalizar el ciclo la cantidad de hueso formado debe ser igual a la existente antes de la resorción para que exista un equilibrio. La duración del ciclo es de 200 días en el hueso esponjoso y de 120 días en el hueso cortical. Las variaciones pueden ser, según la duración del ciclo: normal, de alto remodelamiento (ciclo corto) o de bajo remodelamiento (ciclo prolongado); según el número de URO activas: normal, de alto remodelamiento (aumentadas) o de bajo remodelamiento (disminuidas) y según el acoplamiento: equivalentes (balance en la remodelación) o no equivalentes (desequilibrio en la remodelación), características que pueden valorarse mediante el estudio microscópico denominado Biopsia Ósea Metabólica <sup>9</sup>.

El ciclo es vital para reparar el *microdaño* y mantener la integridad esquelética, además de participar en la compleja homeostasis del calcio y el fósforo. Hasta la etapa del adulto joven, la formación ósea reemplaza al hueso perdido durante la resorción, pero después de esta edad la resorción excede la formación resultando en un balance negativo que continúa durante el envejecimiento <sup>12</sup>.

Se considera que el componente hereditario determina en un 42 a 88% a la densidad mineral ósea. La variabilidad de la mineralización ósea puede atribuirse a factores diversos como la nutrición y los patrones de actividad. Entre los factores nutricionales más importantes se encuentra la ingesta de calcio, ya que en diversos ensayos clínicos controlados aleatorizados que han explorado los efectos de la suplementación de calcio en niños y adolescentes han demostrado una mejoría significativa en la densidad mineral ósea. La vitamina D es esencial para el mantenimiento de niveles adecuados de calcio para la mineralización, las deficiencias de esta vitamina pueden resultar de una ingesta inadecuada, una menor síntesis en la piel por disminución de la exposición a la luz solar, alteraciones en la absorción intestinal o alteraciones en la conversión renal de 25-hidroxivitamina D a la forma activa 1,25-hidroxivitamina D. El buen estado óseo requiere no solo de una ingesta adecuada de calcio o vitamina D, diversos estudios indican que el consumo de calcio facilita la mineralización ósea solo cuando se combina con el estímulo de una actividad física adecuada <sup>12</sup>.

## **Enfermedad ósea metabólica**

La Enfermedad Ósea Metabólica es un término muy amplio que incluye cuatro grupos de enfermedades: las alteraciones de la densidad ósea (osteopenia y osteoporosis), los defectos de la mineralización (osteomalacia y raquitismo), los trastornos esclerosantes óseos (osteopetrosis e hiperostosis) y los trastornos genéticos (hipofosfatasa, displasia fibrosa, displasias esqueléticas, etc.) <sup>13</sup>.

La importancia clínica de las alteraciones de la mineralización ósea en la infancia radica en la presencia de fragilidad ósea y fracturas, deterioro de la microarquitectura del tejido óseo y a largo plazo, en la disminución de la MOP y el incremento en el riesgo de osteoporosis en la edad adulta <sup>13, 15</sup>. Datos epidemiológicos han demostrado que un incremento de 7% en la densidad mineral ósea puede reducir el riesgo de fractura de cadera cerca de 50% <sup>12</sup>. Múltiples estudios basados en la *absorciometría de rayos X de energía dual* (DXA de dual-energy x-ray absorptiometry) han demostrado que el riesgo relativo de fracturas está incrementado 1.5 a 3.0 veces por cada reducción de la densidad mineral ósea en una desviación estándar desde el punto  $z$  <sup>13</sup>.

En los niños, la osteopenia se define como una reducción de la masa ósea esperada para la edad <sup>16</sup>, y la osteoporosis como la presencia de osteopenia asociada a fracturas por fragilidad. La osteoporosis y la osteopenia se desarrollan como resultado de una deposición insuficiente de hueso o un incremento en la resorción ósea, sin embargo, el proceso de mineralización no se afecta (como ocurre en la

osteomalacia y el raquitismo) <sup>17</sup>. Los datos clínicos más importantes son la presencia de fracturas, el dolor óseo, la disminución de la talla o la detención del crecimiento y la deformidad ósea <sup>12</sup>.

Se han propuesto diversos métodos para el diagnóstico de osteoporosis en los niños y adolescentes tales como los marcadores óseos bioquímicos, los rayos x, la densitometría ósea, la histología y la histomorfometría.

### **Marcadores bioquímicos**

Los marcadores bioquímicos traducen el estado del remodelamiento óseo sin informar directamente de la densidad mineral ósea, pueden ser de tipo hormonales o bien tratarse de factores locales sintetizados por las células óseas. Las hormonas calciotrópicas pueden ser estimulantes de la resorción ósea (PTH y calcitriol) o inhibidores (calcitonina). Por otra parte, los marcadores locales que expresan la actividad de las URO pueden ser aquellos que provienen del metabolismo de la colágena (Hidroxiprolina, propéptidos de la procolágena, pindolinas y telopéptidos de los enlaces cruzados), y aquellos no relacionados con la síntesis de la colágena (osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea, fosfatasa ácida), estos marcadores se agrupan de la siguiente forma según traduzcan el proceso de resorción o el de formación óseas <sup>14</sup>:

- 1) Resorción ósea
  - a) Hidroxiprolina
  - b) Fosfatasa ácida
  - c) Enlaces cruzados de la colágena:
    - i) Pindolinas y Telopéptidos
- 2) Formación ósea
  - a) Fosfatasa alcalina total
  - b) Fosfatasa alcalina ósea específica
  - c) Osteocalcina
  - d) Propéptidos de la procolágena

### **Estudios de imagen en la enfermedad ósea metabólica**

El propósito básico de todos los estudios de imagen es establecer el estado óseo, diagnosticar tempranamente la presencia de osteoporosis u osteopenia, determinar el momento de inicio del tratamiento, permitir una vigilancia adecuada y evitar la presencia de fracturas. Hoy en día existen disponibles diversas técnicas para la valoración no invasiva del estado óseo, incluyen a la *radiografía convencional*, la *radiogrametría*, la *absorciometría radiográfica*, la *absorciometría de rayos X de energía simple (SXA) y dual (DXA)*, la *tomografía computada cuantitativa espinal y periférica (QCT/pQCT)*, el *ultrasonido cuantitativo (QUS)* y la *imagen por resonancia magnética*. Estas técnicas difieren en su precisión y capacidad discriminatoria, así como en sus fundamentos metodológicos, su disponibilidad y su utilidad en la práctica clínica y en la investigación <sup>18</sup>.

#### **Radiografía convencional**

La *radiografía convencional* es un método que resulta rápido, útil y accesible para evidenciar cambios óseos valiosos sugestivos de pérdida ósea <sup>19, 20, 21</sup>. Los hallazgos principales que pueden observarse en una radiografía son el incremento de la radiolucidez, el adelgazamiento cortical, la alteración del patrón trabecular y la presencia de fracturas y deformidades <sup>21</sup>.

El *incremento de la radiolucidez* del hueso es un reflejo directo de la pérdida mineral considerando que la absorción de los rayos X es una función directa de la cantidad de calcio del hueso. Se dice que debe haber al menos una pérdida ósea del 30 a 50% antes de que se observe esta alteración por lo que es un signo que se presenta en estados avanzados de la enfermedad. La resorción del hueso cortical puede ocurrir en 3 sitios principales: endostial, periostial e intracortical. Cualquier sitio es susceptible de remodelamiento óseo, sin embargo se ha demostrado que la mayor actividad ocurre en las superficies interna y externa de la corteza (endostial y periostial) por su mayor vascularidad, el aspecto radiográfico es el de un ensanchamiento gradual del espacio medular con *adelgazamiento cortical*. La respuesta de los procesos de resorción endostial, periostial e intracortical difieren de acuerdo al estímulo metabólico

que la origina. La resorción intracortical se observa como estrías longitudinales o trabeculaciones sobre todo en la mitad interna de la corteza. La pérdida ósea puede ser tan severa que puede observarse hiperlucidez subperióstica o incluso la formación de túneles en la cortical. El hueso esponjoso ofrece una mayor superficie que responde rápidamente al estímulo metabólico por lo que se considera que refleja los cambios osteoporóticos antes que el hueso cortical. La arquitectura de este hueso puede observarse en sitios donde las sombras de otros tejidos interfieren poco tales como en el hueso calcáneo, la región distal del radio y la cadera. El patrón normal de este hueso está formado por trabéculas que se disponen en arcos que se intersectan entre si y cuyo grosor varía de 50 a 200  $\mu$ m. La *alteración del patrón trabecular* ocurre de manera inicial con pérdida de las trabéculas secundarias y que no participan en el soporte del peso corporal conservándose las primarias e incluso engrosándose de manera compensatoria o debido a la formación de callus por microfracturas; en forma tardía desaparecen ambas condicionado un aspecto de “lavado”. Como se ha comentado previamente, la disminución de la densidad mineral ósea incrementa el riesgo de fracturas, aun así, la mayoría de las *fracturas por fragilidad* ocurren en pacientes con densidades óseas que no se encuentran en el rango osteoporótico. Los sitios más comunes son la columna vertebral, la cadera y la articulación de la muñeca, en los casos más severos ocurren en el húmero proximal, la pelvis, clavículas, escápulas y costillas. Las *deformidades* pueden incluir el aspecto cuneiforme de las vértebras, la asociación con escoliosis, el aumento de la lordosis lumbar o cervical, el aumento de las cifosis torácica, el acortamiento de los miembros pélvicos, las desviaciones en valgo o en varo de los mismos, y otros menos relevantes <sup>14, 21</sup>.

#### **Absorciometría de rayos X de energía dual (DXA)**

A partir de 1980 aparecieron diversos métodos para la evaluación del estado óseo como la *absorciometría de fotón simple* (SPA simple photon absorptiometry), la *absorciometría de rayos X de energía dual* (DXA dual-energy x-ray absorptiometry) que actualmente se conoce como *densitometría*, la *tomografía computada cuantitativa periférica* (p-QCT peripheral quantitative CT) y la *ultrasonografía cuantitativa* (QUS quantitative ultrasonography), estos dos últimos son los más recientes, los de menor accesibilidad y los de mayor costo, siendo un hecho relevante a nuestro interés el que no existan aún datos de referencia pediátricos publicados <sup>12, 14</sup>. La DXA en niños evalúa preferentemente el esqueleto total y la región de la columna vertebral <sup>15</sup>. El uso de T-scores, como se utiliza en adultos, no es adecuado en pacientes que no han logrado el pico de masa ósea, por lo que en niños y adolescentes se utilizan los Z-scores (desviación estándar relacionada al sexo, raza y densidad mineral ósea pareada por edad a partir del punto Z, en una curva de distribución normal). Los valores menores a  $\leq -2$  desviaciones estándar (s) indican la presencia de osteopenia. En niños aún no se ha establecido con claridad el riesgo de fracturas en relación con la densidad mineral ósea como se ha hecho en adultos, es por ello que el diagnóstico de osteoporosis en esta edad se reserva a aquellos niños con osteopenia y presencia de fracturas <sup>17, 20</sup>. Los cambios en el tamaño y forma de los huesos debidos al crecimiento pueden afectar los resultados, ya que la DXA es un estudio bidimensional de una estructura tridimensional que puede subestimar o sobrestimar la densidad mineral ósea en aquellos pacientes que presentan retraso en el crecimiento o aumento o pérdida de peso (la cantidad de tejido graso altera la medición) <sup>18</sup>, por esta razón la medición de la densidad mineral ósea por DXA se ha ajustado por talla, peso o ambos parámetros. Existen otras desventajas como la imposibilidad de discriminar entre el hueso esponjoso y el cortical lo que impide proporcionar información estructural importante relacionada con el metabolismo óseo; así mismo, la densitometría impide la diferenciación entre las alteraciones de la densidad ósea (osteoporosis y osteopenia) y las alteraciones de la mineralización ósea (osteomalacia principalmente). Los efectos del desarrollo puberal en la formación ósea han permitido correlacionar los estadios de Tanner II a IV como los de mayor incremento en la densidad mineral ósea. De este modo, para clasificar correctamente los resultados de la DXA, deben considerarse como parámetros importantes la edad cronológica, el sexo, el peso, la talla y el estado de desarrollo puberal. Aun así, la DXA es considerada el estándar de oro en el diagnóstico de Osteoporosis y Osteopenia en adultos y en niños debido a la rapidez con que se realiza, a su precisión, su reproducibilidad y a la existencia de datos pediátricos normados <sup>15, 20, 21</sup>. De hecho, un estudio analizó la relación entre la medición de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna vertebral por DXA y qCT en niños sanos y enfermos, considerándose que la qCT, al analizar al hueso en forma volumétrica muestra resultados en los que no

influyen el tamaño corporal, el óseo ni el estado de desarrollo. La correlación observada fue lineal ( $r^2 = 0.39$ ;  $p < 0.0001$ ), mejorando con la integración de las mediciones antropométricas y la edad ( $r^2 = 0.55$ ) tanto en niños sanos y enfermos, sin embargo, en promedio, la DXA determinó un número 3 veces mayor de pacientes con una Z-score  $< -2.0$ , considerando los autores la existencia de una sobreestimación, debido a esto, en la actualidad se debate la verdadera utilidad de la DXA en pacientes pediátricos <sup>23</sup>.

Por otra parte, el alto costo de los escáneres de DXA ha limitado la accesibilidad al método y su aplicación clínica y en investigación, sobre todo en países en vías de desarrollo como el nuestro; en un estudio realizado en Tailandia, se determinó que la razón costo-efectividad fue de EU\$88.42 por fractura prevenida, en otro estudio realizado en Estados Unidos se demostró que la mediana del costo por estudio fue de EU\$134.13 en el año 2007, y un análisis de costo efectividad realizado en ese mismo país determinó una razón de EU\$703,000 por cada 1,000 mujeres para prevenir 7.8 fracturas de cadera <sup>24</sup>. Por lo que para fines de investigación epidemiológica y clínica se han propuesto métodos más accesibles y baratos que rescatan el abordaje cuantitativo de la radiografía simple que se utilizó durante décadas, y se abandonó hacia 1980 tras la aparición de los nuevos métodos, y que se conoció ampliamente con el nombre de *radiogrametría* <sup>18,25</sup>.

### Radiogrametría

La *radiogrametría* se introdujo en 1960 como un método cuantitativo para determinar la geometría ósea cortical en huesos tubulares. Consiste en la realización de mediciones de diversas dimensiones óseas de uno o varios huesos en radiografías simples, y que se obtenían con una regla simple o bien mediante calibradores de Vernier. La radiogrametría ha sido aplicada a varios huesos del esqueleto humano incluyendo el radio, el húmero, la clavícula, la tibia y el fémur. El sitio que más frecuentemente se utiliza es el segundo hueso metacarpiano de la mano no dominante en una radiografía posteroanterior <sup>25</sup>.

La *radiogrametría* resulta ser un método ampliamente disponible, barato y que expone al individuo a una dosis muy baja de radiación ionizante (0.05 a 0.17  $\mu\text{Sv}^*$ ) por lo que involucra un riesgo mínimo a la salud (ver Tabla 1) <sup>25</sup>.

**Tabla 1. Dosis de radiación en micro Sieverts en los diversos estudios radiográficos.**

Estudio	Dosis efectiva equivalente ( SV)
RDX	0.05 - 0.17
DXA	<10
QCT	70-400
p-QCT	<2
QUS	0
Radiación natural por año	2400
RX AP de tórax	50
Vuelo redondo transatlántico	80

El procedimiento más básico consiste en medir el grosor de la cortical  $T$  del segundo hueso metacarpiano en la porción media de su diáfisis, para ello se mide el ancho total  $W$  desde cada superficie perióstica y la cavidad medular  $M$ , posteriormente se restan <sup>25</sup>:

$$T = W - M$$

\* Sieverts.- Unidad derivada del SI que mide la dosis de radiación absorbida por la materia viva, corregida por los posibles efectos biológicos producidos. El Gray mide la radiación absorbida en la materia, el Sievert se calcula a partir de la dosis absorbida (expresada en Gy) por los distintos tejidos y órganos expuestos, aplicando factores de ponderación que tienen en cuenta el tipo de radiación (alfa, beta, gamma, X, neutrones), de modalidades de exposición (externo o interno) y la sensibilidad específica de los órganos o tejidos.

Simultáneamente en la década de los 60, Barnett y Nordin en Gran Bretaña y Virtama y Mähönen en Finlandia describieron el *índice cortical metacarpiano (ICM)*, que se calcula al dividir el espesor cortical  $T$  entre el ancho del hueso  $W$ , mediciones que se toman, por convención, en la porción media diafisiaria del segundo hueso metacarpiano <sup>25, 26</sup>:

$$ICM = \frac{W - M}{W} = \frac{T}{W} = 1 - \frac{M}{W}$$

Este *índice cortical metacarpiano* debe diferenciarse del *índice metacarpiano*, dado que su abreviatura en la literatura anglosajona es similar (*MCI - Metacarpal Index* y *MCI Metacarpal Cortical Index*), el *índice metacarpiano* fue descrito por Sinclair y cols. y resulta de medir la longitud y el ancho de los 5 metacarpianos de la mano no dominante, promediarlos y posteriormente dividirlos entre sí, su aplicación clínica es diversa y se describe principalmente en el diagnóstico de la aracnodactilia del síndrome de Marfan <sup>27</sup>.

Al multiplicar el *índice cortical metacarpiano* por 100 se obtiene una medida que representa el porcentaje de grosor cortical en relación a la anchura del hueso, se atribuye también a Barnett y Nordin. Algunos se refieren a esta medida como *score manual (hand score, HS)* para otros sigue siendo el *índice cortical metacarpiano* <sup>25, 26</sup>:

$$HS \text{ ó } ICM\% = \left| \frac{W - M}{W} \right| \times 100$$

Estas mediciones iniciales eran unidimensionales por lo que gradualmente aparecieron otros índices considerando que un hueso largo en su porción diafisiaria es geoméricamente un cilindro, al medir el ancho de dicha porción ( $W$ ) estamos midiendo el diámetro de un círculo perfecto y al medir el ancho de la porción medular ( $M$ ) también medimos el diámetro de un círculo perfecto, recordando que mediante el diámetro de un círculo podemos calcular su área:

$$A = r^2$$

$$r = \frac{d}{2}$$

$$r^2 = \frac{d^2}{4}$$

$$A = \left| \frac{d^2}{4} \right| = \frac{d^2}{4}$$

El área transversal del hueso se basa en el diámetro  $W$ :

$$AW = \frac{W^2}{4}$$

El área transversal del hueso trabecular se basa en el diámetro  $M$ :

$$AM = \frac{M^2}{4}$$

Recordando que el ancho o grosor cortical es la diferencia del ancho total y el ancho medular:

$$T = W - M$$

Se asume que el *área cortical (AC)* es la diferencia entre el área total y el área medular:

$$AC = AW - AM$$

$$AC = \frac{\pi W^2}{4} - \frac{\pi M^2}{4}$$

$$AC = \frac{\pi}{4} [W^2 - M^2]$$

Dado que:

$$\frac{\pi}{4} = 0.7854 = 0.8$$

En su momento se eliminó esta expresión considerando que era una constante y sólo disminuía el valor numérico del resultado, así, se aceptó que el *área cortical* se obtiene al restar la diferencia de los cuadrados del ancho total del hueso y del ancho cortical:

$$AC = [W^2 - M^2]$$

El *índice de Garn (IG)* resulta de dividir el área cortical entre el área total, es similar al *índice cortical metacarpiano* sólo que en lugar de ser unidimensional, es bidimensional. En este índice también se eliminó la expresión  $(\pi/4)$  <sup>25, 26, 28</sup>.

$$IG = \frac{W^2 - M^2}{W^2}$$

Posteriormente nuevos índices fueron propuestos agregando una dimensión más, la longitud del hueso (L) para considerar las diferencias existentes entre sexos y edades. Así, el área de superficie es igual a multiplicar el largo del hueso por el ancho total <sup>25</sup>:

$$AS = WL$$

El área cortical considerando  $\pi/4$  es:

$$AC = \frac{\pi}{4} [W^2 - M^2]$$

Así la relación AC/AS es:

$$\frac{AC}{AS} = \frac{\frac{\pi}{4} [W^2 - M^2]}{WL} = \frac{[W^2 - M^2]}{4WL}$$

Una variación muy reconocida de esta relación entre el área cortical y el área de superficie ósea es el *índice de Exton-Smith (IES)* que eliminó también la expresión  $\pi/4$  <sup>25, 29</sup>:

$$IES = \frac{W^2 - M^2}{WL}$$

Esta diversidad de índices y mediciones complicaron la uniformidad y reproducibilidad de los estudios clínicos y epidemiológicos realizados en la época. Al calcularlos todos los índices mostraban un incremento progresivo hasta la edad de 30 a 40 años seguidos por una disminución que era más pronunciada en las mujeres, de hecho, gracias a estas técnicas se realizaron las primeras descripciones de los cambios óseos normales en el ser humano y de sus modificaciones en los estados patológicos, por ejemplo, se demostró que en los adultos el ancho medular se incrementaba con la edad debido a un incremento de la resorción endóstica, también se demostró que la reducción del hueso cortical era mayor en mujeres durante los primeros años después de la menopausia, y entre otras cosas, se confirmó la diferencia existente en la acreción ósea entre hombres y mujeres durante el crecimiento. Estudios de la época determinaron que el *índice cortical metacarpiano*, el *área cortical* y el *índice de Exton-Smith* tenían la mejor correlación con el contenido mineral óseo determinado en análisis químicos post-mortem directamente en los huesos <sup>26, 30</sup>.

Hacia finales de los 80, con la introducción de la *absorciometría de rayos X de energía dual (DXA)*, el método de la *radiogrametría* fue superado al considerarse las limitaciones en su precisión, que se debían, sobre todo, a situaciones técnicas como la resolución de las películas radiográficas y la medición por parte del observador con instrumentos manuales que condicionó una baja consistencia intra e inter observador para precisar los bordes óseos, principalmente los endósticos. En un estudio se demostró un coeficiente de variación (CV) de 8 al 11% tras una serie de mediciones repetitivas <sup>31</sup>; en otro estudio, con un mayor número de pacientes, las diferencias intra-observador fueron de 1.5% para el ancho total (bordes periósticos) y de 6.4% para el ancho medular (bordes endósticos) <sup>26</sup>. Se propusieron



otros abordajes con buenos resultados ya que mejoraron la precisión, y que consistían sobre todo en el análisis del 2º, 3º y 4º metacarpiano en una sola mano, e incluso en las dos manos (6 mediciones en total) <sup>25</sup>, así, se reportó, en un estudio longitudinal la posibilidad de detectar un cambio de 1.5% en el ancho cortical con un 95% de confianza, por lo que se consideró que podía establecerse una disminución significativa para su uso clínico en la mayor parte de la población en un periodo menor a 2 años <sup>32</sup>.

### Radiogrametría digital de rayos X (RDX)

Durante los últimos años la *radiogrametría* ha resurgido gracias a la digitalización de imágenes radiográficas, a la mayor resolución de las películas, a la aplicación de procesos de cómputo en el análisis, e incluso a la automatización de la medición y el cálculo, de tal modo que se considera una nueva modalidad de análisis a la que se denomina *radiogrametría digital de rayos X (RDX)* <sup>18, 25</sup>.

Desde que comenzó a utilizarse la RDX se han reportado diversos abordajes, algunos se han basado en el *índice cortical metacarpiano (ICM)*, otros en el *grosor cortical combinado (GCC)*, otros en el *diámetro interno (DI)* o ancho medular; algunos han empleado mediciones digitales, otros semiautomatizadas y otros automatizadas con diversos resultados, siendo el común denominador, una disminución en el coeficiente de variación (CV) intra e interobservador (ver tabla 2) <sup>33</sup>.

**Tabla 2. Coeficientes de variación de las mediciones por radiogrametría reportadas en la literatura.**

Año	Autor	Medida	Método	CV(intra)	CV(inter)
1960	Barnnet y Nordin	ICM	Manual	-	7.25%
1960	Virtama y Mähönen	GCC	Manual	1.6%	-
1983	Bloom	GCC	Manual	8.4%	-
1989	Kalla et al.	GCC	Digital	5.0%	-
1994	Matsumoto et al.	ICM	Semiautomatizado	?	1.5%
1994	Derisquebourg et al.	GCC	Semiautomatizado	0.9%	-
1996	Adami et al.	ICM	Semiautomatizado	1.5%	5.0%
1997	Aguado et al.	DI	Semiautomatizado	1.9%	?
1999	Jorgensen et al.	DMO <sub>RDX</sub>	Semiautomatizado	-	0.65%
2000	Johnell et al.	DMO <sub>RDX</sub>	Semiautomatizado	-	0.66%
2000	Rosholm A et al.	DMO <sub>RDX</sub>	Automatizado	0.22%	0.60%

ICM: Índice cortical metacarpiano, GCC: Grosor cortical combinado (2 x Grosor cortical), DI: Diámetro interno o ancho medular, DMO<sub>RDX</sub>: Densidad mineral ósea por radiogrametría digital, CV: Coeficiente de variación.

En esta nueva modalidad surgió un índice denominado *Volumen óseo por área proyectada (VPA)* que representa volumen de hueso cortical que existe por área proyectada en la radiografía, asumiendo la forma cilíndrica del hueso, su ecuación es la siguiente <sup>25, 33</sup>:

$$VPA = \frac{T(W - T)\pi}{W}$$

$$VPA = [T] \left[ 1 - \frac{T}{W} \right]$$

Ya que se considera que el volumen óseo por área proyectada se relaciona directamente con la densidad mineral, puede hacerse una estimación muy precisa al ajustar el VPA a la porosidad del hueso ( $\rho$ ) y al multiplicarse por una constante (c) que iguala los resultados obtenidos por DXA mediante el escáner Hologic QDR-2000, este valor se expresa en g/cm<sup>2</sup> y se denomina *densidad mineral ósea por radiogrametría digital de rayos X (DMO<sub>RDX</sub>)* <sup>33</sup>:

$$BMD_{DXR} = (VPA)(c)(1 - \rho)$$

En 1999, la US Food and Drug Administration aprobó a la *radiogrametría digital de rayos X* como un método clínico para la estimación de la densidad mineral ósea (DMO) sustancialmente equivalente a la determinada por DXA. El proceso consiste en lo siguiente: se toma una radiografía anteroposterior de la mano no dominante y se digitaliza, se identifican los límites anatómicos del 2° hueso metacarpianos y tras definir en la diáfisis una zona de interés se llevan a cabo las mediciones que posteriormente se combinan mediante la ecuación antes mostrada y se obtiene el resultado que se despliega como número absoluto ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), de manera gráfica, como T-score y como Z-score<sup>18, 33</sup>. La precisión de esta técnica se ha reportado entre 0.60% y 1%. La correlación con la DMO por DXA de la región distal del antebrazo es muy estrecha ( $r^2 = 0.86$ ,  $p < 0.0001$ ), así mismo se han reportado correlaciones similares con la DXA lumbar, de cadera y del cuello femoral ( $r^2 = 0.62$ ,  $0.69$  y  $0.93$  respectivamente; con  $p < 0.0001$ ). Más aún, la reproducibilidad del método es estable a los cambios en los métodos y protocolos de captura de la imagen<sup>25</sup>.

Este método, aunque inicialmente diseñado para la medición en adultos, ha sido utilizado para muchos estudios de investigación en niños, sin embargo se ha reportado una falla del 4% para reconocer las estructuras óseas en las radiografías sobre todo en niños menores de 6 años. Existen datos de referencia disponibles en diversas poblaciones. En un estudio realizado en Holanda ( $n = 535$ ), van Rijn y colaboradores reportaron una precisión de 0.59%, además de observar diferencias significativas entre niños y niñas, sobre todo en los 11, 12, 16, 17 y 18 años. En un pequeño subgrupo ( $n = 20$ ) de niños con enfermedad (artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, historia de fracturas) mostraron una densidad  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  significativamente menor al compararse con controles sanos. En el reporte incluyen la  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  promedio y su desviación estándar para la edad, así como el promedio y la desviación estándar de tres índices (BW – Bone Width, Ct – Cortical Thickness y MCI – Metacarpal Index). Todos los índices mostraron una correlación significativa entre sí y con la  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  ( $p < 0.01$ )<sup>34</sup>.

En otro estudio realizado en Alemania ( $n = 200$  niños sanos, 120 niños, 80 niñas, de 4 a 18 años) la  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  se incrementó con la edad de  $0.40 \text{ g}/\text{cm}^2$  a  $0.62 \text{ g}/\text{cm}^2$  en niños y de  $0.39 \text{ g}/\text{cm}^2$  a  $0.54 \text{ g}/\text{cm}^2$  en niñas. Los investigadores reportaron también el Índice Metacarpiano el cual se correlacionó directamente con la  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  y se incrementó de 0.36 a 0.47 en los niños y de 0.34 a 0.49 en niñas<sup>35</sup>.

Otro estudio realizado en ese mismo país analizó una población de 23 niños y adolescentes post-trasplantados renales, 9 niñas y 14 niños, con edades de 6.5 a 20 años, con un intervalo promedio de 2 años entre el trasplante y la medición por DXR. La  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  fue de 0.36 a  $0.61 \text{ g}/\text{cm}^2$  con un promedio de  $0.48 \text{ g}/\text{cm}^2$  lo que fue significativamente menor con los valores normales, el Z-score promedio fue de -1.7 con un rango de -0.16 a -4.2, y entre las variables analizadas se encontró que el número de rechazos de trasplante era el mejor predictor de una  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  baja. En este estudio los autores también reportaron el Índice Metacarpiano, el cual resultó de 0.27 a 0.55 (promedio 0.39), mostrando una correlación significativa con la  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  ( $r = 0.821$ ,  $p < 0.01$ ), así, los autores demostraron que la RDX es útil en la valoración del estado óseo de pacientes pediátricos con enfermedades crónicas<sup>36</sup>.

Un estudio más, también Alemán, realizado en una población de 26 niños y adolescentes, 10 niñas y 16 niños, con un rango de edad de 10 a 18 años, y un promedio de 14.3 años y con diagnóstico de Enfermedad de Crohn ( $n = 11$ ) o Colitis Ulcerativa ( $n = 15$ ) según criterios actuales, reportó mediante el método de  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  un rango de  $0.357$  a  $0.559 \text{ g}/\text{cm}^2$  (mediana  $0.457 \text{ g}/\text{cm}^2$ ) en pacientes con Crohn y de  $0.319$  a  $0.634 \text{ g}/\text{cm}^2$  (mediana de  $0.47 \text{ g}/\text{cm}^2$ ) en pacientes con Colitis Ulcerativa, el Z-score promedio fue de -1.53 (-2.9 a -0.33) en el primer grupo y de -0.64 (-2.42 a +2.30) en el segundo grupo, la mediana del Índice Metacarpiano fue de 0.378 (0.287 a 0.486) en el primer grupo y de 0.394 (0.257 a 0.535) en el segundo grupo. Se encontró un Z-score de -1 en 15 de los 26 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (57.7%), los valores normales se encontraron en 11 pacientes (42.4%). En este estudio también se midió la densidad mineral por el método de la DXA mediante un scanner Hologic en la región lumbar y en la región del cuello y cabeza femorales el mismo día en que se adquirieron las radiografías para el proceso de radiogrametría. Se reportó una correlación significativa ( $p < 0.01$ ) entre la  $\text{DMO}_{\text{RDX}}$  y la  $\text{DMO}_{\text{DXA}}$  en la espina lumbar ( $r^2 = 0.78$ ) y la  $\text{DMO}_{\text{DXA}}$  de la región femoral ( $r^2 = 0.61$ ). Los autores demostraron que la RDX es útil en el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis en niños con enfermedad inflamatoria intestinal y comparable con la DXA<sup>37</sup>.

## Alteraciones óseas en los niños con cáncer

Como se ha mencionado anteriormente, las enfermedades crónicas pueden alterar el proceso de mineralización ósea durante el crecimiento y el desarrollo a través de diversos mecanismos, incluyendo el retraso en el crecimiento y maduración, las alteraciones en la composición corporal, la actividad física limitada, la ingesta alimentaria pobre, la malabsorción, la inflamación y los medicamentos <sup>12</sup>. Considerando al cáncer como una enfermedad crónica, se ha demostrado que los niños con este padecimiento están en riesgo de desarrollar osteopenia. La razón de la reducción en la densidad mineral ósea puede ser multifactorial. Se ha sugerido que tanto la enfermedad por sí misma o los componentes del tratamiento antineoplásico pueden alterar la acreción de masa ósea y la densidad mineral ósea. Los esteroides, la radioterapia (que afecta directamente al hueso), la radioterapia gonadal (que altera la producción de hormonas sexuales), la radioterapia a cráneo (que conduce a deficiencia de hormona del crecimiento), la desnutrición, la inactividad física, la inmovilización, la hospitalización prolongada, el uso de fármacos antineoplásicos y antibióticos que afectan el metabolismo del calcio y fósforo induciendo pérdidas, la inflamación, la inmunosupresión, las alteraciones en el ambiente de citocinas, son sólo algunos de los diversos mecanismos de insulto óseo que se han propuesto en los pacientes pediátricos con cáncer <sup>11, 13</sup>. También se describe en la literatura una forma de *osteomalacia inducida por tumor* como un síndrome hipofosfatémico adquirido y que se desarrolla en pacientes con tumores de origen mesenquimatoso y que se debe a una producción excesiva de FGF-23 <sup>13</sup>.

Se han reportado los resultados de diversos estudios, Atkinson y cols. realizaron una investigación prospectiva longitudinal con 56 niños y niñas con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y que se sometieron al protocolo Dana Farber 87-001 (n = 40) y DFC 91-001 (n = 16), se sometieron a determinación de 1,25-OH Vitamina D, osteocalcina, calciuria, paratohormona (PTH), densidad mineral ósea por DXA, presencia de osteopenia y fracturas en rayos X al diagnóstico, durante la inducción a la remisión y a los 24 meses (considerando que la mayoría de los pacientes concluían su tratamiento tras este lapso de tiempo). Los autores encontraron al diagnóstico niveles séricos bajos de 1,25-OH Vitamina D en 70% de los pacientes, niveles bajos de osteocalcina en 64% y un incremento de la calciuria en 64%. Durante la inducción a la remisión lograron observar una mayor reducción en la osteocalcina e incremento de la PTH. A los 24 meses del diagnóstico se demostró una reducción de la DMO en 64% de los pacientes con una mayor afección en aquellos mayores de 11 años, diagnosticándose 83% con osteopenia, y habiendo presentado 39% fracturas, se determinó un valor predictivo positivo de 64% en el riesgo de fractura <sup>38</sup>.

En EUA Kadan y cols. realizaron un estudio retrospectivo transversal realizado de 1991 a 1997 en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA, de 229, 118 cumplieron los criterios y se incluyeron en la población de estudio, 75 (60%) fueron reclutados en la fase de mantenimiento sin recibir en ese momento ningún medicamento. Se determinó el peso, estadio de Tanner, presencia de fracturas, necrosis avascular, se midieron las dosis acumulada de metotrexate acumulado como la sumatoria de las dosis oral, intravenosa y la mitad de la intratecal, la dosis acumulada de esteroide como equivalentes de prednisona, la intensidad de las dosis se determinó al dividir la dosis acumulada del fármaco en cuestión, entre el número de años en que se recibió. Los pacientes se sometieron a medición de la DMO por DXA, de la ingesta de calcio mediante un cuestionario validado, de la actividad física, además de determinaciones séricas de los niveles de magnesio, fósforo, calcio, 1,25-OH vitamina D, 25-OH vitamina D, osteocalcina y PTH. Del total, un 28% de los pacientes presentaron 1 fractura y 6% dos fracturas, el promedio de hospitalización fue de  $7.9 \pm 3.4$  días al diagnóstico y en total de  $22 \pm 23$  días, 69% habían completado tratamiento y 31% se encontraban en mantenimiento. La DMO promedio fue de  $0.93 \pm 0.14$  g/cm<sup>2</sup> (0.74 a 1.3), un score Z promedio de  $+0.22 \pm 0.96$ , encontrándose que 11% de los pacientes tenían un score Z < -1. En el análisis de regresión lineal los autores encontraron que la DMO se encontraba asociada con los años de inicio de la quimioterapia de mantenimiento, estableciéndose que por cada año se incrementaba en un 20% el score Z de la DMO, por el contrario no observaron asociación entre la DMO del paciente y la dosis de esteroide, metotrexate, intensidad de la actividad física e ingesta de calcio, así mismo, no encontraron modificaciones en los marcadores bioquímicos medidos <sup>39</sup>.

En Holanda, van der Sluis y cols., realizaron un estudio prospectivo longitudinal donde participaron 61 niños diagnosticados con LLA tratados con el protocolo DCL SG ALL9 en el que se consideran dos grupos, uno de alto riesgo y uno de riesgo estándar y que difieren sobre todo en las dosis de esteroide y metotrexate recibidos. Se realizaron mediciones al diagnóstico, a las 32 semanas, al año, a los 2 años y a los 3 años. Se midieron la talla, el peso, el IMC, el estadio Tanner, la edad ósea mediante la valoración de Greulich y Pyle, la DMO de espina lumbar, la DMO total, la actividad física, la presencia de fracturas, la ingesta de calcio en la dieta y los niveles de calcio, fósforo, vitamina D, PTH, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), fosfatasa alcalina y propéptido terminal de la procolágena tipo I (PICP) como marcadores de formación ósea y del telopéptido de la colágena tipo I (ICTP) como marcador de resorción ósea. La dosis acumulada de esteroide fue de 1.2 g/m<sup>2</sup> en el grupo de riesgo estándar y de 1.4 g/m<sup>2</sup> en el grupo de alto riesgo, la dosis acumulada de metotrexate fue de 8.1 g/m<sup>2</sup> en el grupo de riesgo estándar y de 13.7 g/m<sup>2</sup> en el grupo de alto riesgo. Los autores reportaron una talla -0.19 DS por debajo del punto Z para la edad al diagnóstico con disminución en las primeras 32 semanas y finalmente recuperación e incremento después del primer año. La DMO lumbosacra se encontró con un score Z -0.6 y permaneció <0 durante el primer año. Al diagnóstico 21% de los niños presentaron un score Z ≤-2 en la DMO lumbosacra y total. Posteriormente 84% de los niños disminuyeron su DMO total entre el diagnóstico y las primeras 32 semanas, lo mismo ocurrió en 50% de los niños en su DMO lumbosacra. Al final del tratamiento se observó un incremento leve que no logró significancia estadística. El calcio al diagnóstico fue normal y se incrementó durante el tratamiento, el fósforo por el contrario, disminuyó en las primeras 32 semanas. En relación a los marcadores de formación ósea se encontraron disminuidos al diagnóstico, mientras que el marcador de resorción ósea se incrementó. La PTH se mantuvo normal. La IGF-1 se encontró disminuida al diagnóstico y permaneció así con el tratamiento. La Vitamina D fue normal al diagnóstico y se incrementó en el tratamiento. Se registraron 11 fracturas en 9 pacientes en las extremidades con una incidencia de 12% y un riesgo de 0.02 por persona por año <sup>40</sup>.

Crofton y cols., efectuaron un estudio prospectivo longitudinal en Gran Bretaña, con una muestra de 18 niños con diagnóstico de LLA y que se encontraban en remisión hematológica tras recibir la quimioterapia de inducción a la remisión seguido de dos periodos de quimioterapia de intensificación, según el protocolo UKALL XI-92 en el Royal Hospital for Sick Children de 1993 a 1994, se estudiaron durante las semanas 35 a 51. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos, el grupo 1 con 9 pacientes (edad promedio 3.8 años, 2.0 - 9.1 años) continuaron con la quimioterapia de mantenimiento y el grupo 2 con 9 pacientes (edad promedio 5.1 años, 2.8 a 14.3 años) recibieron durante las 8 semanas un tercer periodo de intensificación, continuando en las semanas restantes con la quimioterapia de mantenimiento. Se midieron el propéptido C-terminal de la procolágena tipo I (PICP), el telopéptido de la colágena tipo I (ICTP), el propéptido N-terminal de la procolágena tipo III (P3NP), la fosfatasa alcalina ósea, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), la proteína de unión 2 y 3 al IGF-1 (IGFBP-2, IGFBP-3) y la longitud de las extremidades inferiores; las mediciones se hicieron en forma periódica durante las semanas de tratamiento. En el grupo 1 no hubo cambios significativos en los marcadores durante el seguimiento, sin embargo un paciente mostró una disminución marcada de la fosfatasa alcalina ósea, el PICP, el ICTP y el P3NP en la semana 39 coincidiendo con un episodio de fiebre y neutropenia. En el grupo 2 se encontró una disminución estadísticamente significativa en los niveles de PICP, ICTP, IGFBP-2 y la longitud de las extremidades inferiores (p<0.05), sin embargo los cambios en la fosfatasa alcalina y la P3NP aunque disminuyeron no lograron significancia estadística. En los niveles de IGF-1 y el IGFBP-3 no se observaron cambios. Los marcadores de la colágena regresaron a sus niveles previos hacia la semana 39 a pesar de que la fosfatasa alcalina ósea se recuperó más lentamente (p<0.05), aun así, permanecieron bajos. En este estudio los autores demostraron una disminución considerable en los marcadores óseos y una detención en el crecimiento de las extremidades inferiores durante un tercer bloque de intensificación, con nula supresión del IGF-1 y el IGFBP-3 por lo que consideraron que las alteraciones se debían a un efecto directo de las altas dosis de esteroide en el tejido óseo sin intervenir un componente endócrino, estos efectos no se observaron en el grupo que no recibió la intensificación <sup>41</sup>.

Mandel y cols., realizaron un estudio transversal en el *Hospital for Sick Children* en Toronto, Canadá; de 1985 a 1993, en pacientes con diagnóstico de LLA sometidos a los protocolos de bajo, intermedio y alto riesgo (A, B, C). Participaron 106 niños de 361 sobrevivientes registrados. Se realizó medición de talla,

peso, estadio de Tanner, presencia de deformidades, y se sometieron a determinación de la DMO por DXA en la columna lumbar y del cuello femoral. Se analizaron 62 niñas y 44 niños con edades entre 7.8 y 30.6 años (promedio 15.9 años) al momento del estudio, con un tiempo promedio del diagnóstico al momento del estudio de 10.1 años (5.5 a 15.4 años) y un promedio de edad al diagnóstico de 5.8 años (1.0 a 17.1 años). La duración promedio del tratamiento fue de 3 años. De los pacientes, 18 fueron tratados con el protocolo A, 15 con el protocolo B, 10 con el protocolo AB y 63 con el protocolo C. Se agruparon según la dosis de metotrexate recibida en dosis estándar 500 a 8000 mg/m<sup>2</sup> (n = 86), dosis alta 25,000 a 32,000 mg/m<sup>2</sup> (n = 7) y dosis muy alta >50,000 mg/m<sup>2</sup> (n = 13). El score Z de la DMO de la espina lumbar resultó ser de 0.019 promedio (-2.9 a 5.2) sin diferencia estadísticamente significativa al compararse con los controles. La DMO del fémur varió entre 68 a 138% de los valores normales con un promedio de 100.43%. Se encontraron 23 pacientes con un score Z de la DMO de la espina lumbar menor de -1, 15 fueron niñas y 8 niños; 22 pacientes tuvieron una DMO femoral ≤ 89% del valor normal; 12 pacientes tuvieron una DMO de la espina lumbar y femoral bajas. No hubo correlación significativa entre la medición de la DMO de la espina lumbar y femoral. No se observaron relaciones entre la disminución de la DMO de espina lumbar o femoral y la dosis de metotrexate recibida <sup>42</sup>.

En Alemania, van Rijn y cols. realizaron un estudio prospectivo longitudinal basados en dos grupos de pacientes, uno de niños tratados por leucemia linfoblástica aguda de acuerdo al protocolo ALL-9 del Dutch Childhood Oncology Study Group (DCOG) y otro de niños con deficiencia de hormona del crecimiento (DHC) y que fueron tratados con terapia recombinante. Se determinó la DMO por el método de la radiogrametría de los huesos del carpo (DMO<sub>RDX</sub>) y mediante el método de la DXA (DMO<sub>DXA</sub>) tanto corporal total como lumbosacra. En total se incluyeron 41 niños con LLA y 26 con DHC, las mediciones de la DMO se realizaron al diagnóstico, a los 6, a los 12, a los 24 y a los 36 meses de iniciado el tratamiento. Los autores observaron una relación fuerte y significativa entre las mediciones por RDX y DXA en ambos grupos de pacientes. También observaron que en el grupo de LLA ocurría una disminución significativa de la DMO a los 12 y 24 meses en comparación con la medición inicial, sin embargo al analizar el grupo de hombre y mujeres por separado esta disminución no fue significativa. La correlación entre DMO<sub>RDX</sub> y DMO<sub>DXA</sub> corporal total fue mayor en hombres mientras que en mujeres fue mayor con la DMO<sub>DXA</sub> lumbosacra. En el grupo de pacientes con DHC se observó que la DMO estimada por ambos métodos era menor respecto al Z-score al diagnóstico y que se incrementaba significativamente durante el tratamiento <sup>43</sup>.

## **Justificación**

En la actualidad existe a nivel mundial una mayor sobrevivencia de los niños y adolescentes con cáncer, observándose este fenómeno de la misma forma en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social; considerando que los efectos secundarios del tratamiento de estos pacientes son diversos, resultaba importante conocer la prevalencia de osteopenia y osteoporosis mediante la evaluación cuantitativa de la densidad mineral ósea por el método de la radiogrametría digital del 2º metacarpiano de la mano no dominante; además de establecer si existe relación o no con diversos factores como son el tipo de cáncer, la duración e intensidad del tratamiento y el uso de radioterapia, entre otros; con el propósito de proponer lineamientos útiles para la valoración, seguimiento y tratamiento de las alteraciones óseas de estos pacientes.

## **Planteamiento del problema**

En pacientes de 6 a 15 años 11 meses de edad y que fueron tratados por cáncer en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social:

¿Cuál es la frecuencia con que se presenta osteopenia y osteoporosis evaluados mediante radiogrametría?

¿Existe relación entre las características del paciente, su enfermedad y el tratamiento con la presencia de osteopenia u osteoporosis detectadas por radiogrametría?

## **Objetivo General**

Determinar con qué frecuencia se presenta osteopenia u osteoporosis mediante radiogrametría del 2º hueso metacarpiano en pacientes de 6 a 15 años 11 meses de edad y que fueron tratados por cáncer en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **Objetivos Específicos**

1. Determinar la frecuencia en que se presentan fracturas en esta población.
2. Analizar si la presencia de osteopenia y osteoporosis en la población descrita tiene relación con:
  - a. Edad al diagnóstico,
  - b. Sexo,
  - c. Tipo de Tumor,
  - d. Estadio Inicial,
  - e. Tiempo de tratamiento,
  - f. Uso de radioterapia,
  - g. Dosis acumulada de metotrexate, cisplatino y esteroide,
  - h. Número de Recaídas,
  - i. Número de episodios de Fiebre y Neutropenia.



### **Hipótesis de trabajo**

Se consideró que los factores que más se relacionaban a la presencia de osteopenia y osteoporosis en niños con cáncer tras la conclusión del tratamiento eran una menor edad al diagnóstico, los linfomas, un mayor estadio del tumor al diagnóstico, un tratamiento más prolongado, una mayor dosis acumulada de metotrexate, esteroide y de cisplatino, el uso de radioterapia asociada a quimioterapia, la presencia de recaídas de la enfermedad y la presencia de un mayor número de episodios de fiebre y neutropenia.

## Material y Métodos

### Diseño

Se efectuó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo, en el área del conocimiento clínico.

### Universo de trabajo

Pacientes de 6 a 15 años 11 meses de edad y que fueron tratados por cáncer en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social y que han concluido el tratamiento y se encuentran sin presencia de recaídas o una segunda neoplasia.

### Tamaño de la muestra

De acuerdo a la fórmula:

$$n = \frac{Nz^2pq}{d^2(N - 1) + z^2pq}$$

Dónde:

N = 101 (ya que se han diagnosticado y tratado a 1,419 pacientes pediátricos con cáncer en el servicio durante un periodo de 14 años, el promedio anual es de  $1419 / 14 = 101.35$  nuevos casos por año),

z = 1.96, valor estadístico para el nivel de confianza de 95%,

p = 0.11 (prevalencia esperada o proporción, en este caso la prevalencia mínima de osteopenia reportada en la literatura: 11%),

d = 0.05 (precisión de 5%),

q = 1 - d = 0.89,

el tamaño de la muestra es:

**n = 60.6, por lo que es necesaria una muestra de 61 pacientes.**

### Forma de selección de los sujetos de estudio

Secuencial Simple de los pacientes que acuden a seguimiento y vigilancia en la Consulta Externa de Oncología Pediátrica.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

1. Pacientes de 6 a 15 años 11 meses cumplidos.
2. Que hayan recibido quimioterapia, radioterapia o ambos como parte de su tratamiento.
3. Con expediente disponible o carnet de quimioterapia que cuenten con la siguiente información:
  - a. Diagnóstico histopatológico del tumor
  - b. Protocolo de quimioterapia utilizado
  - c. Fármacos empleados en la quimioterapia
  - d. Duración de la quimioterapia
  - e. Uso de Radioterapia:
  - f. Presencia de recaídas

### Criterios de exclusión

1. Pacientes que al momento del diagnóstico y/o durante su tratamiento presentaron:
  - a. Evidencia de actividad metastásica en ósea en el 2º metacarpiano de la mano no dominante y detectada clínicamente o mediante los estudios de gabinete adecuados.
  - b. Tumor con afección directa al hueso en el 2º metacarpiano de la mano no dominante.

- c. Segunda neoplasia que afecta al hueso en el 2° metacarpiano de la mano no dominante.
- d. Amputación u otro tipo de cirugía radical del 2° metacarpiano de la mano no dominante.
- e. Displasia Ósea diagnosticada u otras Enfermedades Oseas Metabólicas Primarias.
- f. Hipopituitarismo o Panhipopituitarismo aún se encuentre bajo tratamiento sustitutivo.
- g. Hipogonadismo hiper o hipogonadotrópico.
- h. Deficiencia de Hormona del Crecimiento o de IGF-1.

### **Criterios de exclusión**

- 1. Pacientes en quienes no se concretaron:
  - a. La toma de una Radiografía AP adecuada de la mano no dominante.
  - b. La recolección de todos los datos.

### **Definición de variables**

#### **Variables Independientes**

- 1) Edad de diagnóstico:
  - a) Definición conceptual: del latín *aetas*, es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser animado.
  - b) Definición operacional: Es la edad del paciente al establecerse el diagnóstico de la neoplasia.
  - c) Tipo: Cuantitativa.
  - d) Escala: Numérica.
  - e) Unidades: (#) Años cumplidos.
- 2) Género:
  - a) Definición conceptual: es la propiedad o cualidad por la cual los organismos son clasificados como mujer u hombre, macho o hembra, en base a sus órganos reproductivos y funciones.
  - b) Definición operacional: es el género del paciente.
  - c) Tipo: Cualitativa.
  - d) Escala: Dicotómica.
  - e) Unidades: Femenino, Masculino.
- 1) Tipo de Cáncer:
  - a) Definición conceptual: En 1987 se estableció una clasificación para las diferentes neoplasias en los niños. Esta clasificación se basa en el aspecto histológico y no en la región topográfica donde se desarrolla la neoplasia, que es el criterio utilizado para clasificar las neoplasias de los adultos.
  - f) Definición operacional: Es la neoplasia diagnosticada según las categorías de la clasificación de Birch y Marsden de 1987, excluyendo a las Leucemias ya que no se tratan en el servicio <sup>44</sup>.
  - g) Tipo: Cualitativa.
  - h) Escala: Nominal.
  - i) Unidades:
    - i) LINFOMAS Y OTRAS NEOPLASIAS RETICULOENDOTELIALES
    - ii) TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
    - iii) TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO
    - iv) RETINOBLASTOMA
    - v) TUMORES RENALES
    - vi) TUMORES HEPATICOS
    - vii) TUMORES ÓSEOS
    - viii) TUMORES DE LOS TEJIDOS BLANDOS
    - ix) TUMORES DE CELULAS GERMINALES, TROFOBLASTICAS Y OTRAS CELULAS GONADALES
    - x) CARCINOMAS Y OTRAS NEOPLASIAS EPITELIALES MALIGNAS
    - xi) OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS INESPECIFICAS

- 3) Estadio inicial:
  - a) Definición conceptual: El estadio o etapa de una neoplasia es una descripción del grado de su diseminación o extensión, usualmente utiliza los números del I al IV, siendo el IV el indicador de la mayor progresión. Toma en cuenta el tamaño del tumor, la profundidad del mismo, y si ha invadido órganos adyacentes, ganglios linfáticos o si ha hecho metástasis a órganos distantes; aunque los diversos sistemas de estadificación son variables de una enfermedad a otra (por ejemplo entre el Hepatoblastoma y el Linfoma), los grados son finalmente equivalentes.
  - b) Definición operacional: Es el estadio de la neoplasia que se establece al diagnóstico.
  - c) Tipo: Cualitativa.
  - d) Escala: Ordinal.
  - e) Unidades: Estadio I, Estadio II, Estadio III, Estadio IV.
- 4) Duración del tratamiento:
  - a) Definición conceptual: Es el tiempo que transcurre entre el comienzo y el fin de un proceso.
  - b) Definición operacional: Es el tiempo durante el cual se administró el tratamiento hasta el término del mismo (última quimioterapia o radioterapia recibidas).
  - c) Tipo: Cuantitativa.
  - d) Escala: Numérica.
  - e) Unidades de medición: (#) Meses.
- 5) Dosis acumulada de Metotrexate:
  - a) Definición conceptual: el metotrexate es un antagonista del ácido fólico que pertenece a la clase de fármacos citotóxicos conocida como antimetabolitos. Actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, inhibiendo así la síntesis de ADN.
  - b) Definición operacional: Es la dosis total de metotrexate expresada en  $\text{g}/\text{m}^2$  que recibió el paciente durante su tratamiento, en caso de no haberlo recibido, se expresa con 0.
  - c) Tipo: Cuantitativa.
  - d) Escala: Numérica.
  - e) Unidades de medición: (#)  $\text{g}/\text{m}^2$
- 6) Dosis acumulada de Esteroide:
  - a) Definición conceptual: Los esteroides o corticoides o corticoesteroides, como también se les conoce, son un grupo de fármacos derivados de la cortisona y que tienen un efecto similar a esta hormona.
  - b) Definición operacional: Es la dosis total de esteroide que recibió el paciente y se calcula sumando la dosis VO y la dosis IV expresando la equivalencia en  $\text{g}/\text{m}^2$  de Prednisona considerando las relaciones de potencia entre los diversos fármacos de este grupo.
  - c) Tipo: Cuantitativa.
  - d) Escala: Numérica.
  - e) Unidades de medición: (#)  $\text{g}/\text{m}^2$
- 7) Dosis acumulada de Cisplatino:
  - a) Definición conceptual: Es un derivado del platino que tiene como mecanismo de acción esencial la unión covalente del radical diaminoplatino con el DNA con la modificación de la estructura del DNA inducida por estas uniones y finalmente la inviabilidad celular.
  - b) Definición operacional: Es la dosis total de cisplatino fármacos que recibió el paciente durante su quimioterapia expresados en  $\text{g}/\text{m}^2$ .
  - c) Tipo: Cuantitativa.
  - d) Escala: Numérica.
  - e) Unidades de medición: (#)  $\text{g}/\text{m}^2$
- 8) Radioterapia:
  - a) Definición conceptual: La radioterapia es una forma de tratamiento basado en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa).
  - b) Definición operacional: Es la historia de uso o no de radioterapia durante el tratamiento del paciente.
  - c) Tipo: Cualitativa.
  - d) Escala: Dicotómica.

- e) Unidades: Sí/No.
- 9) Número de recaídas:
  - a) Definición conceptual: Es la presencia del tumor primario e inicial después de haberse corroborado mediante estudios clínicos, de gabinete y exploración física que la enfermedad había remitido completamente.
  - b) Definición operacional: Diagnóstico de recaída después de una remisión completa.
  - c) Tipo: Cuantitativa.
  - d) Escala: Numérica discreta.
  - e) Unidades: (#) recaídas.
- 10) Número de episodios de fiebre y neutropenia:
  - a) Definición conceptual: Es la presencia de fiebre mayor de 38°C por más de 1 hora y neutropenia menor de 500 NA totales después de haber recibido terapia citotóxica.
  - b) Definición operacional: El número de veces en que se estableció el diagnóstico de fiebre y neutropenia.
  - c) Tipo: Cuantitativa.
  - d) Escala: Numérica discreta.
  - e) Unidades: (#) episodios F y N.

### **Variables Dependientes**

1. Densidad Mineral Ósea por Radiogrametría Digital (DMO<sub>RDX</sub>):
  - a. Definición conceptual: Es la cantidad en gramos de minerales (principalmente calcio y fósforo) en un centímetro cuadrado de área ósea, como se explicó anteriormente, se obtiene mediante una fórmula que ajusta las relaciones entre las dimensiones del hueso cortical y del espacio medular en una radiografía digital.
  - b. Definición operacional: Es la densidad ósea reportada del paciente tras la medición por radiogrametría digital del segundo metacarpiano de la mano no dominante.
  - c. Tipo: Cuantitativa.
  - d. Escala: Numérica.
  - e. Unidades: (#) g/cm<sup>2</sup>
2. Score Estándar (z-score) de la DMO-RDX (sDMO<sub>RDX</sub>):
  - a. Definición conceptual: La desviación estándar ( $\sigma$ -poblacional ó s-muestral), también llamada desviación típica, es una medida de dispersión usada en estadística que nos dice cuánto tienden a alejarse los valores concretos de la media en una distribución. Alrededor del 68% de los valores de una distribución normal están a una distancia  $\sigma > 1$  (desviación típica) de la media; alrededor del 95% de los valores están a dos desviaciones típicas de la media y alrededor del 99.7% están a tres desviaciones típicas de la media. En medicina la desviación estándar permite definir los límites de la normalidad generalmente considerando a +2 y -2 DS a partir del punto Z.
  - b. Definición operacional: Es el número de desviaciones estándar en que se ubica la DMO-RDX en relación a la media para su edad y sexo (punto Z)
  - c. Tipo: Cuantitativa.
  - d. Escala: Numérica continua.
  - e. Unidades de medición: (#) z score
3. Índice cortical metacarpiano (ICM):
  - a. Definición conceptual: Barnett y Nordin en Gran Bretaña y Virtama y Mähönen en Finlandia, describieron este índice que se calcula al dividir el espesor del hueso cortical  $T$  entre el ancho total del hueso  $W$ , mediciones que se toman, por convención, mediante radiogrametría de la porción media diafisaria del segundo hueso metacarpiano en una radiografía AP de la mano no dominante.
  - b. Definición operacional: Es el resultado de aplicar la fórmula  $ICM = T/W$  mediante radiogrametría digital.
  - c. Tipo: Cuantitativa.
  - d. Escala: Numérica continua.
  - e. Unidades de medición: (#) mm

4. Score Estándar (z-score) del ICM (sICM):
  - a. Definición conceptual: Se ha definido previamente el significado de desviación estándar.
  - b. Definición operacional: Es el número de desviaciones estándar en que se ubica el valor del ICM del paciente en relación al promedio para su edad y sexo (punto Z).
  - c. Tipo: Cuantitativa.
  - d. Escala: Numérica continua.
  - e. Unidades de medición: (#) z score
5. Número de fracturas:
  - a. Definición conceptual: Una fractura es la pérdida de continuidad normal de la sustancia ósea. La fractura es una discontinuidad en los huesos, a consecuencia de golpes, fuerzas o tracciones cuyas intensidades superen la elasticidad del hueso.
  - b. Definición operacional: Es el número de fracturas que presenta el paciente al momento del estudio y que ocurrieron después de haberse establecido el diagnóstico de cáncer e iniciarse el tratamiento.
  - c. Tipo: Cuantitativa.
  - d. Escala: Numérica.
  - e. Unidades de medición: (#) fracturas.
6. Osteopenia:
  - a. Definición conceptual: Es la disminución de la densidad mineral ósea.
  - b. Definición operacional: Es la presencia de un z-score de la  $DMO_{RDX}$  menor a -2.0 para la edad y género del paciente.
  - c. Tipo: Cualitativa.
  - d. Escala: Dicotómica.
  - e. Unidades de medición: Sí/No
7. Osteoporosis:
  - a. Definición conceptual: Es la disminución de la densidad mineral ósea que cursa con un incremento en el riesgo de fracturas y microdaño por fragilidad.
  - b. Definición operacional: Es la presencia de un z-score de la  $DMO_{RDX}$  menor a -2.0 para la edad y género del paciente y que se asocia a una o más fracturas por fragilidad.
  - c. Tipo: Cualitativa.
  - d. Escala: Dicotómica.
  - e. Unidades de medición: Sí/No

## Descripción General del Estudio

Se realizó muestreo secuencial simple en el Área de Consulta Externa de Oncología Pediátrica en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” registrándose, una vez aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, los datos generales de los pacientes en vigilancia en la hoja de recolección correspondiente, al mismo tiempo se realizó una búsqueda en el programa de visualización Synapse® de los estudios radiográficos efectuados dentro de un periodo no mayor a un año desde el inicio de la vigilancia. En caso de no contar con una proyección anteroposterior útil de la mano no dominante se solicitó el estudio al Servicio de Radiología e Imagen. Se registró la fecha de realización de las Radiografías para establecer la edad correspondiente y evitar incurrir en sesgos en la interpretación de las mediciones Radiogramétricas.

Se interrogó directamente al paciente o sus familiares sobre la presencia de fracturas cuya clínica fuera sugestiva de fragilidad ósea y que hubieran ocurrido a partir del inicio de la vigilancia. Se revisaron los expedientes correspondientes para determinar la duración del tratamiento, la presencia de recaídas, los esquemas de quimioterapia recibidos, el uso de esteroides y el número de eventos de Fiebre y Neutropenia. Se eliminaron de la muestra aquellos sujetos en los que no fue posible obtener la totalidad de los datos requeridos para la medición de las variables. Para determinar la dosis acumulada de esteroide se registraron las dosis de cada uno de los fármacos del grupo y posteriormente se convirtieron a dosis de Prednisona mediante las Equivalencias de Potencia establecidas. Para establecer la duración del tratamiento se registraron la Fecha de Inicio de Tratamiento y la Fecha de Inicio de la Vigilancia incluyendo en el periodo todos los eventos de Recaída. Se construyó una Hoja de Cálculo para almacenar todos los datos.

En un segundo tiempo se realizó la medición por Radiogrametría del 2° metacarpiano en la proyección correspondiente, para ello se ingresó al Programa Synapse® , se ajustó el nivel de contraste de la imagen al límite máximo que permitiera la discriminación del hueso cortical y medular. Se realizó la medición de la longitud total de hueso (L) con las herramientas del programa y se determinó la ubicación de los puntos en 3/8, 1/2 y 5/8 de la porción diafisiaria, posteriormente se midió el ancho total del hueso (W) y el ancho medular (M) en los puntos comentados (Figura 1) y se promediaron las mediciones, el resultado se registró en la hoja de recolección y finalmente en la Hoja de Cálculo donde mediante las fórmulas correspondientes se obtuvieron los valores del ICM,  $DMO_{RDX}$  y sus desviaciones estándar del punto Z con las tablas de valores según Género y Edad (Score estándar o z-score). Se determinó la presencia de Osteopenia en aquellos casos donde el z-score de la  $DMO_{RDX}$  ( $zDMO_{RDX}$ ) fuera menor a -2.0.

Se exportó la base de datos al programa PASW Statistics 18 (SPSS)® para proceder con el análisis correspondiente. Se obtuvieron las frecuencias de las distintas variables cualitativas. Las variables cuantitativas se describieron a través de las medidas de tendencia central. Se emplearon los valores de curtosis, asimetría, igualdad de media y mediana, además de la prueba de Anderson-Darling para determinar la presencia o ausencia de normalidad en la distribución de las variables.

El análisis inferencial se realizó mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson entre variables cuantitativas, prueba t de Student de muestras independientes para establecer diferencia de medias entre dos grupos, análisis de varianza (ANOVA de un factor o unidireccional) para establecer heterogeneidad de medias entre más de dos grupos; en el caso de variables sin distribución normal se emplearon la prueba U de Mann-Whitney para la diferencia de medianas entre dos grupos y Kruskal-Wallis para el análisis de varianza por rangos entre más de dos grupos. Se construyeron las gráficas correspondientes y se analizaron las más significativas.

Para establecer la asociación con factores de riesgo se emplearon las variables cualitativas dicotómicas como tal (Sexo), las variables cualitativas nominales traducidas a dicotómicas (por ejemplo Linfoma Sí, Linfoma No) así como las variables cuantitativas (por ejemplo Duración del Tratamiento  $\leq$  180 días, Duración del Tratamiento  $>$  180 días). Se contrastaron con la variable dicotómica Osteopenia en tablas de 2 x 2 y se determinó el valor de la Razón de Momios,  $X^2$  y/o Probabilidad Exacta de Fisher.

Se construyeron las hipótesis e hipótesis nulas para cada etapa del análisis inferencial observándose un nivel de significancia  $\alpha$  de 0.05 y esperando valores de  $p$  inferiores para el rechazo de la hipótesis nula. En todos los casos se estableció un Intervalo de Confianza de 95%.

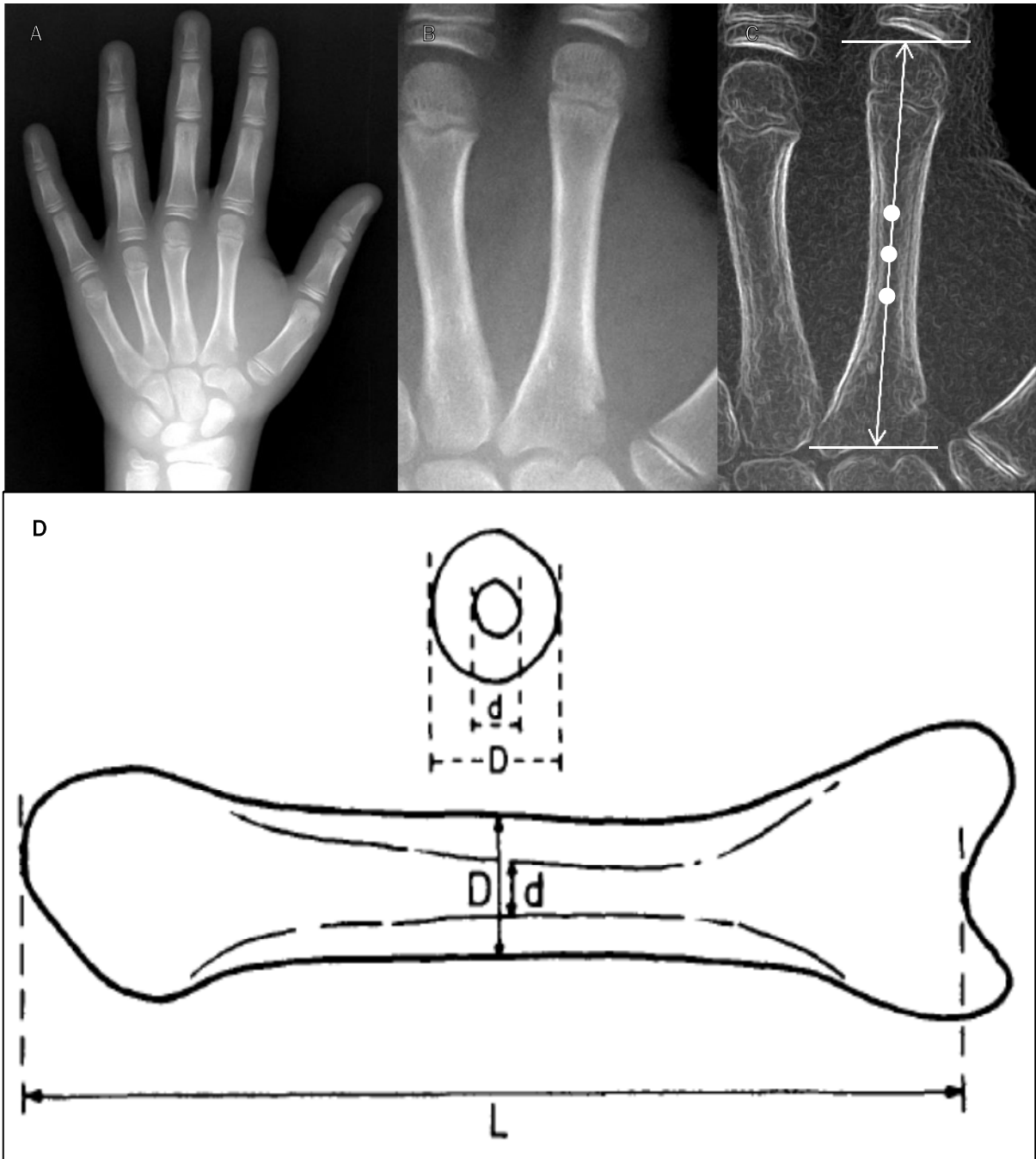


Figura 1. Procesamiento de las imágenes radiográficas para la Radiogrametría. A. Se observa una proyección AP de la mano no dominante. B. Se observa a detalle el 2º hueso metacarpiano. C. Se ha procesado la imagen para discriminar con precisión los bordes del hueso medular y cortical, se ha medido la longitud diafisiaria y se han anidado los puntos donde se efectuarán las mediciones. D. Esquema de la medición de W (D) y M (d).



## **Principios Éticos**

Considerando que "Todos los procedimientos" estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

De acuerdo al Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, Investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Con apego a los lineamientos según el Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

Se presentó al Comité Local de Investigación en Salud del Hospital resultando Autorizado con el Número de Registro **R-2011-3502-52**.

## **Recursos, financiamiento y factibilidad**

Se necesitaron de los siguientes recursos:

1. Un Médico Especialista en Oncología Pediátrica.
2. Un Médico Residente de Pediatría.
3. Registros diversos del servicio y expedientes clínicos del Archivo Clínico.
4. Una Computadora Personal con Windows, Plataforma Office y SPSS 18.0 además de conexión a Internet.
5. Calculadora de bolsillo.
6. Hojas para registro de datos.
7. Papelería para la solicitud de estudios radiográficos formato IMSS MF-4-30-2/2000.
8. Equipo de Radiodiagnóstico para la toma de Radiografía AP de mano no dominante de los pacientes, con sistema Synapse Fujifilm® para el procesamiento de imágenes en protocolo DICOM.
9. Red Intranet para la visualización de imágenes DICOM en sistema Synapse®.
10. Procesamiento de Imágenes DICOM en sistema Synapse®.

El estudio fue factible de realizar ya que se contó con todas las herramientas y recursos necesarios, financiados por el Instituto Mexicano del Seguro Social en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes, en este caso en particular, en el seguimiento de los pacientes con cáncer y que recibieron tratamiento en alguna de sus modalidades, sin necesidad de solicitar recursos fuera de los considerados en este rubro.

## **Bioseguridad**

Dentro de los procedimientos a realizar, el único que representa un riesgo a la salud es la toma de Radiografía Simple AP de la mano no dominante, sin embargo, considerando la dosis de radiación ionizante recibida, es mayor el beneficio de establecer el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis.

Con fines de comparación se presenta en la Tabla 1 un resumen de la dosis de radiación ionizante corregida por los posibles efectos biológicos producidos (Sieverts) y que se recibe durante diversos procedimientos de radiodiagnóstico y algunas situaciones cotidianas.

## Resultados

### Características de la población

De un total de 72 pacientes en vigilancia que acudieron a consulta durante el periodo de recolección de datos, se incluyeron en el estudio 61 pacientes, de los cuales 33 fueron hombres (54.1%) y 28 mujeres (45.9%) con un rango de edad de 6 a 15 años y una media 10.1 años ( $\bar{x}$  10.1, Me 9.4, DE 3.25 años). La edad al diagnóstico para toda la muestra fue de 0 a 14 años con una media de 7.7 años ( $\bar{x}$  7.7, Me 7.0, DE 3.68 años), mientras que en las mujeres el promedio fue de 8.2 años y en los hombres de 7.3 años (ver Figuras 2 y 3).

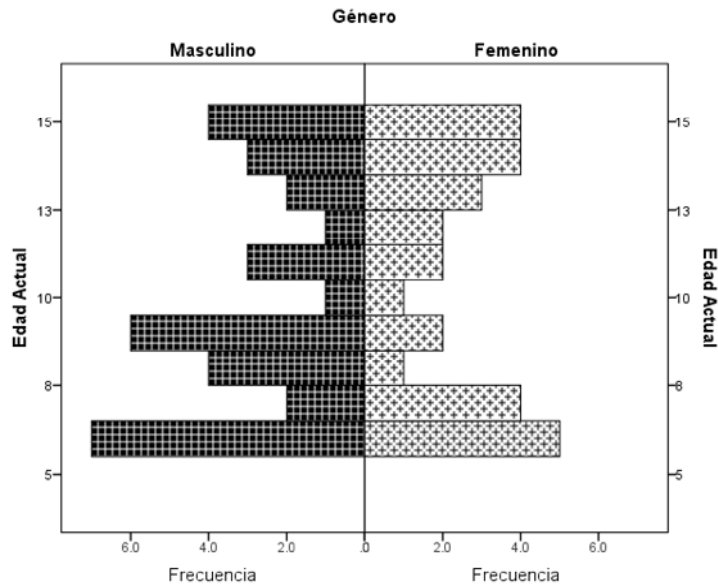


Figura 2. Histograma de Edad Actual y Sexo.

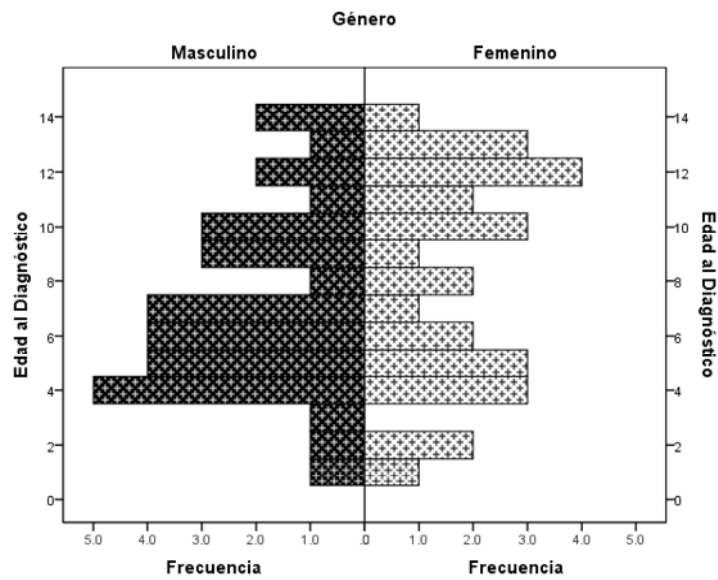


Figura 3. Histograma de Edad al Diagnóstico y Sexo.

### Características de los tumores

En relación al diagnóstico, el grupo de *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* fue el más numeroso con 10 pacientes (21.31%), en segundo lugar los *Tumores del Sistema Nervioso Central* con 10 pacientes (16.39%), en tercer lugar los *Tumores de células germinales* con ocho pacientes (13.11%), en cuarto lugar los *Tumores de tejidos blandos* y los *Tumores hepáticos* cada uno con seis pacientes, 9.84%), en quinto lugar los *Tumores del Sistema Nervioso Simpático*, *Tumores Óseos* y *Tumores Renales*, cada uno con cinco pacientes (8.20%), finalmente el *Retinoblastoma* con tres pacientes (4.91%). No se presentaron pacientes cuyo diagnóstico se catalogara en el grupo de *Carcinomas y otras neoplasias malignas* ni el grupo de *Otras neoplasias malignas inespecíficas*.

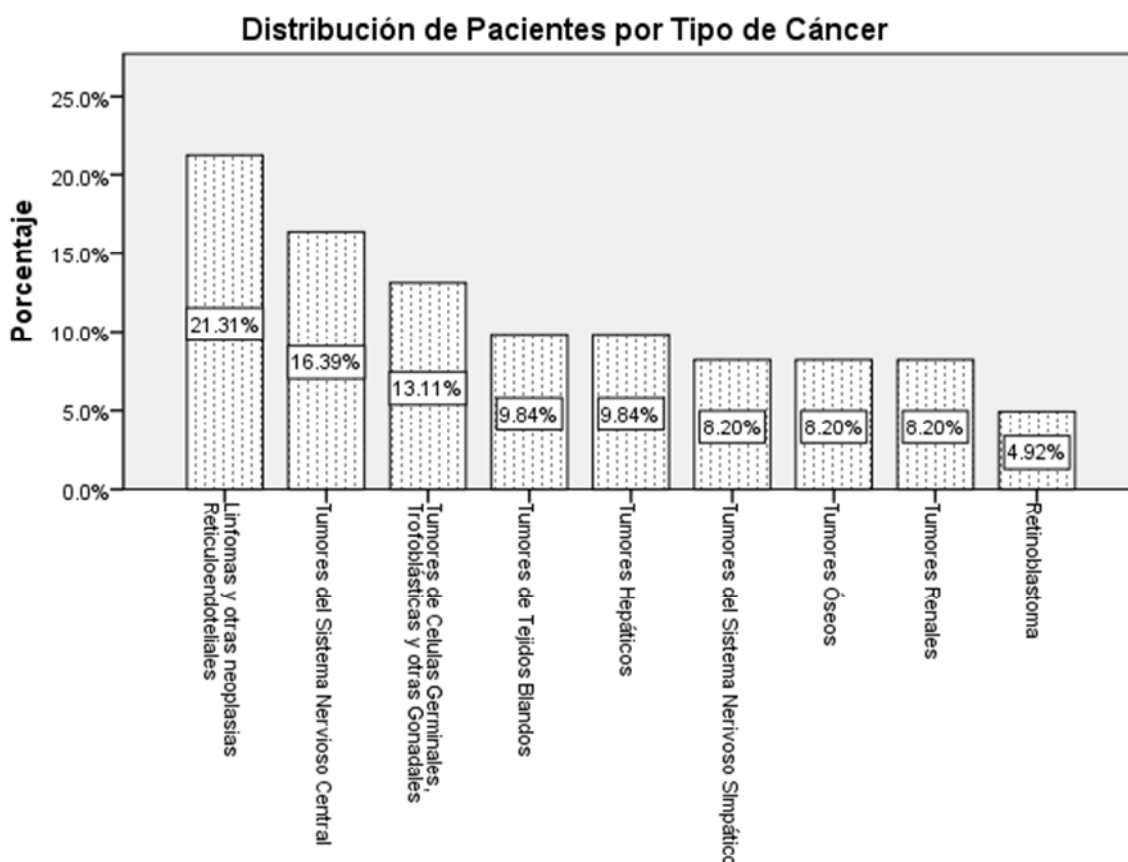


Figura 4. Tipos de Cáncer.

En la tabla 1 podemos observar la distribución de los tumores según el género del paciente, en el caso de las mujeres el primer lugar lo ocuparon los *Linfomas y Otras neoplasias Reticuloendoteliales* junto con los *Tumores de Células Germinales*, el segundo lugar los *Tumores del SNC* además de los *Tumores Óseos*, y en tercer lugar el resto de los tumores sin diferencia en el número de casos. En los hombres el primer lugar lo ocuparon los *Linfomas y Otras neoplasias Reticuloendoteliales*, el segundo lugar los *Tumores del SNC*, el tercer lugar los *Tumores de Tejidos Blandos* y los *Tumores Hepáticos*, el cuarto lugar los *Tumores de Células Germinales*, los *Tumores del Sistema Nervioso Simpático* y los *Tumores Renales*, los *Retinoblastomas* ocuparon el quinto lugar.

	Femenino		Masculino	
	Casos	% (lugar)	Casos	% (lugar)
<b>Linfomas y Otras neoplasias Retículoendoteliales</b>	5	17.86% (1°)	8	24.24% (1°)
<b>Tumores del SNC</b>	4	14.29% (2°)	6	18.18% (2°)
<b>Tumores de Células Germinales, Trofoblásticas y otras Gonadales</b>	5	17.86% (1°)	3	9.09% (4°)
<b>Tumores de Tejidos Blandos</b>	2	7.14% (3°)	4	12.12% (3°)
<b>Tumores Hepáticos</b>	2	7.14% (3°)	4	12.12% (3°)
<b>Tumores del Sistema Nervioso Simpático</b>	2	7.14% (3°)	3	9.09% (4°)
<b>Tumores Óseos</b>	4	14.29% (2°)	1	3.03% (5°)
<b>Tumores Renales</b>	2	7.14% (3°)	3	9.09% (4°)
<b>Retinoblastoma</b>	2	7.14% (3°)	1	3.03% (5°)
<b>TOTAL</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>	<b>33</b>	<b>100%</b>

Tabla 3. Distribución de pacientes según Género y Tipo de Cáncer.

Respecto a la edad, los pacientes con mayor edad al diagnóstico fueron los que presentaron *Tumores óseos* ( $\bar{x}$  11.2 años), *Tumores de Células Germinales* ( $\bar{x}$  11.1 años) y *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* ( $\bar{x}$  8.4 años), mientras que los más jóvenes presentaron *Retinoblastoma* ( $\bar{x}$  2.3 años), *Tumores Hepáticos* ( $\bar{x}$  4.2 años) y *Tumores Renales* ( $\bar{x}$  5.8 años) (Ver tabla 4).

Según la edad al momento del estudio, los pacientes con mayor edad fueron los que tenían *Tumores de Células Germinales* ( $\bar{x}$  13.2 años), *Tumores óseos* ( $\bar{x}$  12.6 años), y *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* ( $\bar{x}$  11.1 años) mientras que los pacientes de menor edad fueron los que presentaron *Tumores Hepáticos* ( $\bar{x}$  7.0 años), *Retinoblastoma* ( $\bar{x}$  7.1 años) y *Tumores de tejidos blandos* ( $\bar{x}$  8.1 años) (Ver Tabla 4).

Respecto al Estadio Inicial, el más frecuente fue el estadio III con 27 casos (44.26%), seguido del estadio II con 19 casos (31.15%), posteriormente el estadio I con nueve casos (14.75%) y finalmente el estadio IV con nueve casos (14.75%) (Ver Figura 5).

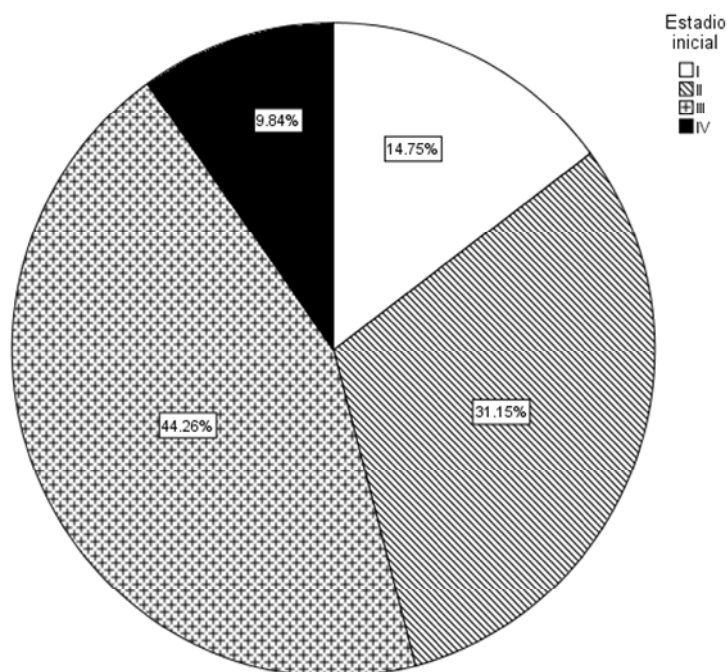


Figura 5. Estadio Inicial.

En los *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* los estadios se presentaron en el siguiente orden: estadio II (seis casos, 46.15%), estadio III (cuatro casos, 30.77%) y estadio I (tres casos, 23.08%), sin presentarse el estadio IV. El Estadio más frecuente en los *Tumores de SNC* fue el III con ocho casos (80%) y posteriormente el II y IV con un caso cada uno (10%), sin presentarse el estadio I. Los *Tumores de células germinales* fueron estadios I y III con tres casos cada uno (37.5%) y el estadio II con dos casos (25%) sin presentarse el estadios IV. El estadio más frecuente en los *Tumores de tejidos blandos* fue el III (3 casos, 50%), seguido del IV (2 casos, 33.33%) y el II (1 caso, 16.67%), sin presentarse el estadio I. Los *Tumores Hepáticos* fueron por igual estadios I, II y III con 2 casos y 33.33% cada uno. Los *Tumores del Sistema Nervioso Simpático* fueron estadio III en su mayoría (4 casos, 80%) seguidos del estadio IV (1 caso, 20%). Los *Tumores Óseos* fueron estadio III y IV con la misma frecuencia (2 casos y 40% cada uno) y estadio II en 1 caso (20%), sin presentarse el estadio I. Los *Tumores Renales* se presentaron más frecuentemente en el estadio II (3 casos, 60%), seguido del estadio I y III (1 caso y 20% cada uno), sin presentarse el estadio IV. Todos los casos de *Retinoblastoma* fueron estadio II.

	Edad al Diagnóstico				Edad Actual			
	$\bar{x}$	Mín.	Máx.	D.E.	$\bar{x}$	Mín	Max	D.E.
<b>Tumores Óseos</b>	11.2	8	14	2.6	12.6	10	15	2.3
<b>Tumores de Células Germinales...</b>	11.1	4	14	3.2	13.2	6	15	3.0
<b>Linfomas y otras neoplasias RE</b>	8.4	3	13	3.2	11.1	7	15	3.1
<b>Tumores del Sistema Nervioso Central</b>	8.3	2	13	3.5	10.8	6	15	3.3
<b>Tumores del Sistema Nervioso Simpático</b>	6.6	4	12	3.2	8.6	7	12	2.1
<b>Tumores de Tejidos Blandos</b>	6.1	4	10	2.2	8.1	6	12	2.5
<b>Tumores Renales</b>	5.8	4	8	1.6	8.5	6	11	1.9
<b>Tumores Hepáticos</b>	4.2	1	8	2.5	7.0	6	9	1.3
<b>Retinoblastoma</b>	2.3	1	4	1.5	7.1	6	9	1.9

Tabla 4. Edad al Diagnóstico y Edad Actual según Tipo de Cáncer.

#### Características del tratamiento

En cuanto al tratamiento se encontró una duración de 90 a 720 días con una media de 269.25 días ( $\bar{x}$  269.25, Me 190, DE 140.85). Según el diagnóstico, la duración promedio del tratamiento fue en los *Tumores óseos* de 365.8 días, en los *Tumores de tejidos blandos* de 350 días, en los *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* de 335 días, en los *Tumores del SNC* de 273 días, en los *Tumores de células germinales* de 243 días, en los *Tumores Hepáticos* de 220 días, en el *Retinoblastoma* de 186 días, en los *Tumores Renales* de 165 días y en los *Tumores del Sistema Nervioso Simpático* de 152 días.

La dosis media acumulada de esteroide (equivalentes de Prednisona) fue de 2.98 g/m<sup>2</sup>, con un rango de 0.80 a 13.42 g/m<sup>2</sup> ( $\bar{x}$  2.98, Me 1.91, DE 2.57 g/m<sup>2</sup>). Su uso se generalizó a todos los tipos de tumor, la dosis promedio más alta se presentó en los *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* ( $\bar{x}$  6.22, 2.14 a 13.42 g/m<sup>2</sup>), en los *Tumores óseos* ( $\bar{x}$  3.25, 0.96 a 4.82 g/m<sup>2</sup>) y en los *Tumores de Tejidos Blandos* ( $\bar{x}$  3.03, 1.34 a 6.12 g/m<sup>2</sup>) (Ver Tabla 5).

	Dosis acumulada de Esteroide g/m <sup>2</sup>			
	Media	Mínimo	Máximo	D.E.
<b>Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales</b>	6.22	2.14	13.42	3.73
<b>Tumores Óseos</b>	3.25	0.96	4.82	1.42
<b>Tumores de Tejidos Blandos</b>	3.03	1.34	6.12	1.90
<b>Tumores de Células Germinales, Trofoblásticas ...</b>	2.08	1.07	3.75	0.97
<b>Tumores del Sistema Nervioso Central</b>	2.00	1.61	3.22	0.56
<b>Tumores Hepáticos</b>	1.94	1.60	3.22	0.64
<b>Retinoblastoma</b>	1.67	1.60	1.80	0.11
<b>Tumores Renales</b>	1.51	0.80	1.91	0.42
<b>Tumores del Sistema Nervioso Simpático</b>	1.17	0.80	1.60	0.30

Tabla 5. Dosis Acumulada de Esteroide según Tipo de Cáncer.

La dosis acumulada de Cisplatino fue de 0.80 g/m<sup>2</sup> promedio con un rango de 0 a 9.8 g/m<sup>2</sup> ( $\bar{x}$  0.80, Me 0.72, DE 1.32 g/m<sup>2</sup>). Este fármaco fue utilizado prácticamente en todos los tipos de cáncer excepto en los *Tumores Renales*, en la tabla se observa con detalle la dosis acumulada según el tipo de tumor destacando que el tumor con dosis más alta fueron los *Tumores Óseos* (Me 1.56 g/m<sup>2</sup>), los *Tumores de Células Germinales* (0.90 g/m<sup>2</sup>) y los *Tumores de Tejidos Blandos* (0.84 g/m<sup>2</sup>), aunque en los *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* el límite máximo del rango de dosis fue el más alto (9.8 g/m<sup>2</sup>) (Ver Tabla 6).

	Dosis acumulada de Cisplatino g/m <sup>2</sup>			
	Mediana	Mínimo	Máximo	D.E.
<b>Tumores Óseos</b>	1.56	0.36	2.16	0.66
<b>Tumores de Celulas Germinales, Trofoblásticas y...</b>	0.90	0.48	1.68	0.42
<b>Tumores de Tejidos Blandos</b>	0.84	0.00	1.44	0.58
<b>Tumores del Sistema Nervioso Central</b>	0.78	0.72	1.44	0.25
<b>Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales</b>	0.75	0.00	9.80	2.72
<b>Retinoblastoma</b>	0.72	0.00	2.70	1.40
<b>Tumores Hepáticos</b>	0.72	0.48	1.44	0.33
<b>Tumores del Sistema Nervioso Simpático</b>	0.48	0.48	0.72	0.13

Tabla 6. Dosis Acumulada de Cisplatino según Tipo de Cáncer.

Respecto al Metotrexate, la dosis media acumulada fue de 2.13 g/m<sup>2</sup> promedio, con un rango de 0 hasta 48.0 g/m<sup>2</sup> ( $\bar{x}$  2.13, Me 0.0, DE 8.3 g/m<sup>2</sup>). Este fármaco se utilizó únicamente en los *Tumores óseos* con una media de 28.8 g/m<sup>2</sup> (0 a 48, DE 17.53 g/m<sup>2</sup>) y en los *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* con una media de 1.38 g/m<sup>2</sup> (0 a 3, DE 1.56 g/m<sup>2</sup>).

Los pacientes con Estadio I tuvieron una dosis media acumulada de Esteroide de 3.58 g/m<sup>2</sup>, de Cisplatino de 0.59 g/m<sup>2</sup> y de Metotrexate de 0 g/m<sup>2</sup>. Los pacientes con Estadio II tuvieron una dosis media acumulada de Esteroide de 3.42 g/m<sup>2</sup>, de Cisplatino de 0.45 g/m<sup>2</sup> y de Metotrexate de 2.32 g/m<sup>2</sup>. Los pacientes con Estadio III tuvieron una dosis media acumulada de Esteroide de 2.61 g/m<sup>2</sup>, de Cisplatino de 1.08 g/m<sup>2</sup> y de Metotrexate de 1.41 g/m<sup>2</sup>. Finalmente, en los pacientes con Estadio IV la dosis media acumulada de Esteroide fue de 2.367 g/m<sup>2</sup>, de Cisplatino de 0.96 g/m<sup>2</sup> y de Metotrexate de 8.0 g/m<sup>2</sup>.

La Radioterapia se utilizó en el tratamiento de 13 pacientes (21.3%). De estos pacientes cinco presentaban *Tumores del SNC* (38.4%), tres *Tumores de Tejidos Blandos* (23.1%), tres *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* (23.1%) y dos *Tumores de Células Germinales* (15.4%). En su mayoría eran pacientes con un tumor Estadio III (11 casos, 84.6%), el restante 15.4% (2 casos) correspondió a pacientes con un tumor Estadio II. Así mismo, la mayoría fueron hombres (8 casos, 61.5%).

**Características de las complicaciones**

Respecto al número de episodios de Fiebre y Neutropenia, se observó una media de 3.56 eventos durante el curso del tratamiento de todos los pacientes ( $\bar{x}$  3.56, Me 3.0, Rango 0 a 8); la media anualizada (Episodios de Fiebre y Neutropenia en 365 días) fue de 4.74 eventos/año ( $\bar{x}$  4.74, Me 4.1, Rango 0 a 12) (Ver Tabla 7).

Del total de pacientes 21 (34.4%) presentaron recaídas durante su tratamiento, el número total de eventos fue de 31 y se distribuyeron de la siguiente forma: 40 pacientes (65.57%) sin recaídas, 14 pacientes (22.95%) con una recaída, cuatro pacientes (6.56%) con dos recaídas y tres pacientes (4.92%) con tres recaídas (Ver Figura 6). Según el diagnóstico los *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* tuvieron siete pacientes (53.85%) sin recaídas, cuatro pacientes (30.77%) con una recaída y dos pacientes (15.38%) con dos recaídas. Del grupo de pacientes con *Tumores de células germinales*, se presentaron seis pacientes (75%) sin recaídas y dos pacientes (25%) con una recaída. En los *Tumores del SNC* se presentaron cuatro pacientes (40%) sin recaídas, cinco pacientes (50%) con una recaída y un paciente (10%) con dos recaídas. Los *Tumores de tejidos blandos* tuvieron cuatro pacientes (66.67%) sin recaída, un paciente (16.67%) con una recaída y otro (16.67%) con tres recaídas. Los *Tumores hepáticos* presentaron cuatro pacientes sin recaída (66.67%) y dos pacientes (33.33%) con una recaída. De los pacientes con *Tumores óseos* dos (40%) no tuvieron recaída, uno (20%) presentó dos recaídas y dos (40%) presentaron tres recaídas. Respecto a los pacientes con *Tumores Renales, Tumores del Sistema Nervioso Simpático y Retinoblastoma* ninguno presentó recaídas.

En los pacientes con Estadio inicial I tres presentaron recaídas, uno (11.11%) con una recaída y dos (22.22%) con dos recaídas. En el Estadio II hubieron cuatro pacientes (21.05%) con una recaída. En el Estadio III once pacientes con recaída, ocho (29.63%) con una, dos (7.41%) con dos y uno (3.7%) con tres recaídas. De los pacientes con Estadio IV, uno (16.67%) presentó una recaída y dos (33.33%) tres recaídas.

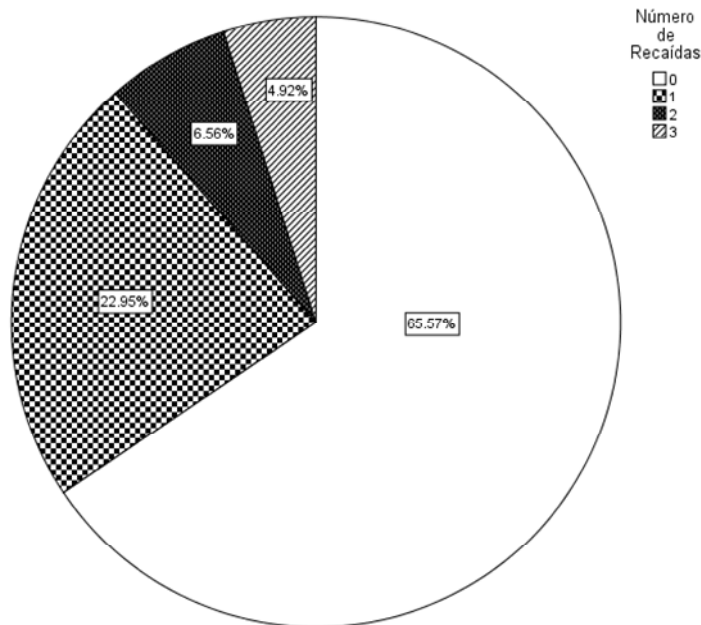


Figura 6. Frecuencia del Número de Recaídas.

	Episodios Absolutos			Episodios / Año		
	$\bar{x}$	Mín.	Máx.	$\bar{x}$	Mín.	Máx.
<b>Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales</b>	5.7	3	8	6.8	4.0	10
<b>Tumores Óseos</b>	5.2	3	8	5.0	1.8	8.0
<b>Tumores de Tejidos Blandos</b>	4.5	2	8	5.1	4.0	8.0
<b>Tumores de Células Germinales, Trofoblásticas y...</b>	3.4	3	8	4.3	0	7.4
<b>Retinoblastoma</b>	3.0	1	6	5.9	1.8	12
<b>Tumores Hepáticos</b>	2.5	1	4	4.3	2.0	8.0
<b>Tumores del Sistema Nervioso Central</b>	2.2	0	4	2.7	0	4.0
<b>Tumores del Sistema Nervioso Simpático</b>	2.0	1	3	4.7	2.7	6.1

Tabla 7. Episodios de Fiebre y Neutropenia, distribución por Tipo de Cáncer.

### Radiogrametría, Osteopenia y Osteoporosis

Se revisaron los estudios radiográficos del total de pacientes en la muestra y se procedió con la medición del Índice Cortical Metacarpiano (ICM) y la Densidad Mineral Ósea por Radiogrametría ( $DMO_{RDX}$ ) de acuerdo al procedimiento establecido. La media del ICM fue de 0.371 ( $\bar{x}$  0.371, Me 0.234, DE 0.059) y la media del  $DMO_{RDX}$  de 0.443 g/cm<sup>2</sup> ( $\bar{x}$  0.443, Me 0.270, DE 0.076). Se encontró una media de la Desviación Estándar del ICM de -0.011 ( $\bar{x}$  -0.011, Me +0.275) y del  $DMO_{RDX}$  de -0.052 g/cm<sup>2</sup> ( $\bar{x}$  -0.052, Me +0.359). La relación entre los valores obtenidos para el ICM y la  $DMO_{RDX}$  fue directamente proporcional con una Correlación de Pearson de 0.951 ( $p < 0.01$ ). Ocurrió en forma similar con los valores ajustados a Desviación Estándar del punto z para ICM y  $DMO_{RDX}$ , pero en este caso la Correlación de Pearson fue de 0.976 ( $p < 0.01$ ). (Ver Figura 7 y 8)

En cuanto a la relación de los valores de las variables radiométricas (ICM, sICM,  $DMO_{RDX}$ ,  $sDMO_{RDX}$ ) con el género de los pacientes se realizó prueba t de Student para dos muestras independientes sin encontrarse diferencias significativas en las medias de ambos grupos. (Ver Tabla 8)

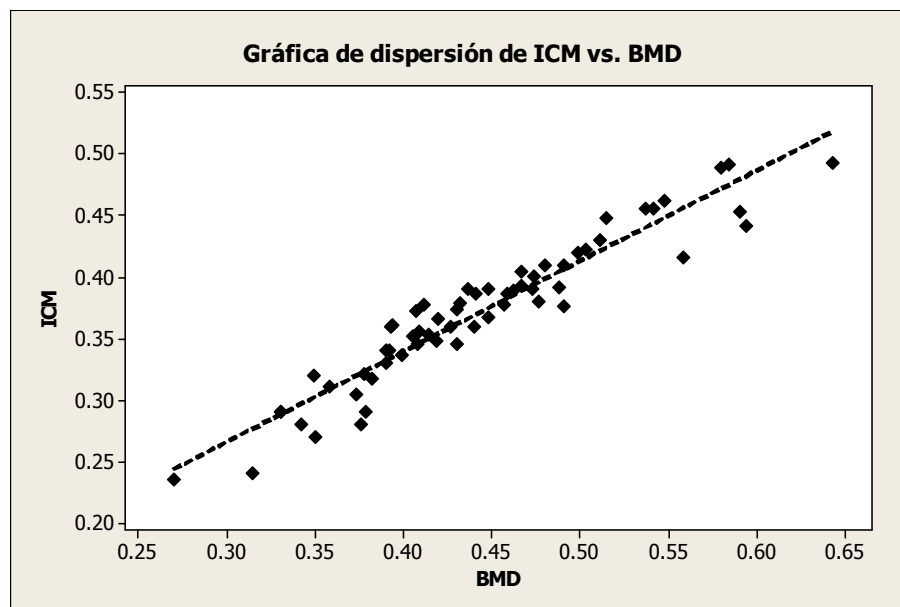


Figura 7. Gráfico de Dispersión de ICM y  $DMO_{RDX}$



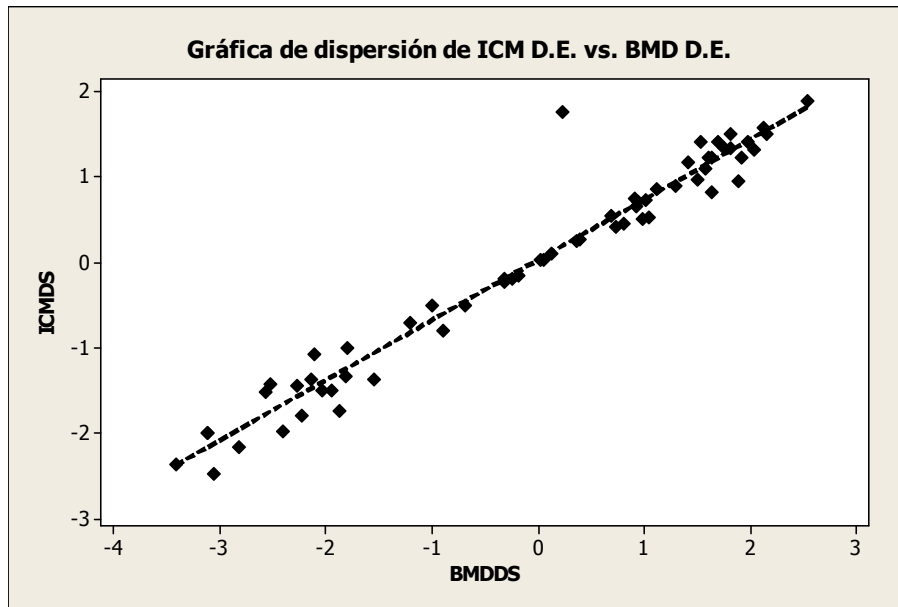


Figura 8. Gráfico de Dispersión de zICM y zDMORDX.

Variable Radiométrica	Femenino ( $\bar{x} \pm e.e$ )	Masculino ( $\bar{x} \pm e.e$ )	Valor de p
<b>ICM</b>	0.382±0.01	0.362±0.01	0.17
<b>zICM</b>	-0.22±0.23	0.16±0.22	0.24
<b>DMORDX</b>	0.445±0.02	0.441±0.01	0.86
<b>zDMORDX</b>	-0.24±0.34	0.10±0.29	0.45

Tabla 8. Diferencias de Medias de las Variables Radiométricas según Género (Prueba t de Student).

Para establecer si existían diferencias entre las medias de las variables radiométricas para cada uno de los grupos de pacientes según el tipo de cáncer se realizó análisis de varianza (ANOVA) de un solo factor. Se observó en todos los casos que las medias eran significativamente heterogéneas ( $p < 0.01$ ). (Ver Tabla 9 y Figura 9).

Tipo de Tumor	Medias y s de Variables Radiométricas			
	sICM	sDMO <sub>RDX</sub>	ICM	DMO <sub>RDX</sub>
Tumores óseos	-1.568±0.62	-2.097±0.81	0.328±0.02	0.387±0.03
Linfomas y otras neoplasias...	-1.307±1.03	-2.039±0.94	0.319±0.06	0.388±0.06
Tumores de Tejidos Blandos	-0.207±1.50	-0.368±2.00	0.332±0.05	0.391±0.08
Tumores de células Germinales ...	-0.419±0.60	-0.121±1.06	0.450±0.05	0.515±0.06
Tumores de SNC	0.531±0.71	0.785±0.97	0.397±0.05	0.481±0.08
Retinoblastoma	0.767±0.24	1.333±0.48	0.373±0.01	0.427±0.04
Tumores Hepáticos	0.975±0.44	1.373±0.67	0.383±0.03	0.440±0.04
Tumores Renales	1.130±0.25	1.565±0.38	0.405±0.04	0.479±0.04
Tumores del SNS	1.330±0.24	1.814±0.25	0.402±0.03	0.489±0.06
<b>F de Snedecor</b>	11.50	15.71	5.93	4.66
<b>s agrupada</b>	0.811	1.011	0.046	0.062
<b>Valor de p</b>	0.001*	0.001*	0.001*	0.001*

Tabla 9. Heterogeneidad de medias de las Variables Radiométricas según el Tipo de Cáncer. ANOVA.

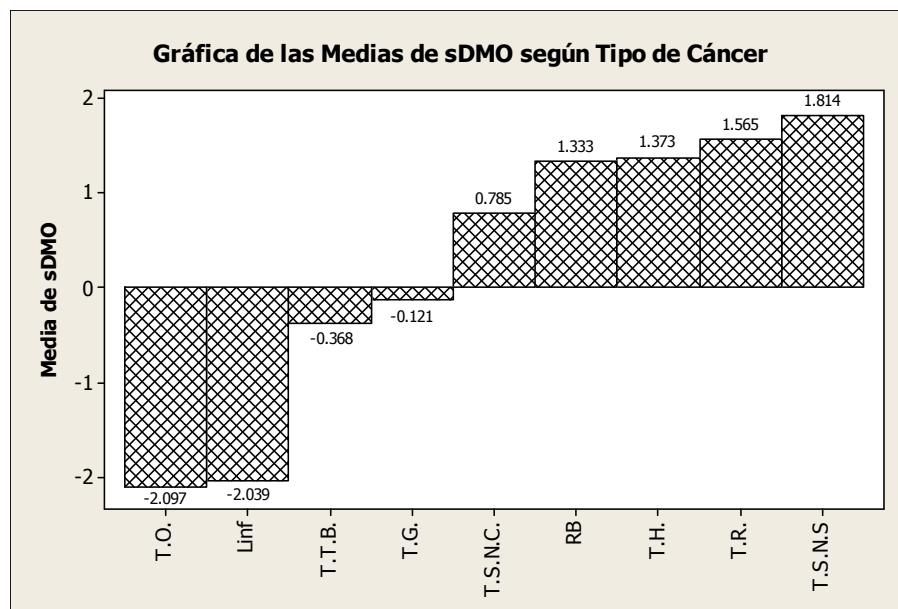


Figura 9. Medias de z-Score de DMO por Tipo de Cáncer.

Mediante análisis de varianza (ANOVA) de un solo factor se estableció que ninguna de las variables radiométricas mostraba heterogeneidad estadísticamente significativa en sus medias según los grupos conformados por Estadio Inicial (Ver Tabla 10).

Al analizar la relación entre las mediciones del ICM, la  $DMO_{RDX}$  y sus desviaciones estándar ( $sICM$  y  $sDMO_{RDX}$ ) con la edad al momento del estudio y la edad al diagnóstico se obtuvieron correlaciones estadísticamente significativas en prácticamente todos los casos.

Estadístico	Estadio Inicial			
	$zICM$	$zDMO_{RDX}$	ICM	$DMO_{RDX}$
<b>F de Snedecor</b>	0.61	0.80	0.09	0.15
<b>s agrupada</b>	1.27	1.75	0.06	0.08
<b>Valor de p</b>	0.61	0.51	0.97	0.93

Se observaron correlaciones negativas y estadísticamente significativas entre la Duración del Tratamiento, el número de recaídas y los episodios de Fiebre y Neutropenia con todas las variables radiogramétricas ( $ICM$ ,  $DMO_{RDX}$ ,  $sICM$  y  $sDMO_{RDX}$ ).

**Tabla 10. Resultados de ANOVA para heterogeneidad de medias de las variables Radiogramétricas según Estadio Inicial.**

Respecto a la Dosis Acumulada de Esteroide, se correlacionó en forma negativa y estadísticamente significativa con todas las variables radiogramétricas. Se observó una situación similar entre la Dosis Acumulada de Metotrexate y la  $sICM$  y la  $sDMO_{RDX}$ . Mientras que entre la Dosis Acumulada de Cisplatino y las variables radiogramétricas no se observaron correlaciones significativas (ver Tabla 11).

**Tabla 11. Correlaciones de las Variables Radiogramétricas con Variables Numéricas.**

Variables contrastadas	Pearson	Valor de p	
<b>ICM</b>	Edad actual	0.272	0.034*
	Edad al diagnóstico	0.208	0.108
	Duración Tx	-0.389	0.002*
	Recaídas	-0.331	0.009*
	Episodios F y N	-0.470	0.001*
	Dosis Esteroide	-0.466	0.001*
	Dosis MTX	-0.172	0.184
	Dosis Cisplatino	-0.178	0.171
<b>DMORDX</b>	Edad actual	0.398	0.001*
	Edad al diagnóstico	0.333	0.009*
	Duración Tx	-0.336	0.008*
	Recaídas	-0.323	0.011*
	Episodios F y N	-0.431	0.001*
	Dosis Esteroide	-0.393	0.002*
	Dosis MTX	-0.159	0.221
	Dosis Cisplatino	-0.127	0.330
<b>z-Score del ICM (zICM)</b>	Edad actual	-0.381	0.002*
	Edad al diagnóstico	-0.418	0.001*
	Duración Tx	-0.577	0.001*
	Recaídas	-0.494	0.001*
	Episodios F y N	-0.644	0.001*
	Dosis Esteroide	-0.638	0.001*
	Dosis MTX	-0.259	0.044*
	Dosis Cisplatino	-0.142	0.274
<b>z-Score de la DMORDX (zDMORDX)</b>	Edad actual	-0.393	0.002*
	Edad al diagnóstico	-0.417	0.001*
	Duración Tx	-0.575	0.001*
	Recaídas	-0.511	0.001*
	Episodios F y N	-0.674	0.001*
	Dosis Esteroide	-0.646	0.001*
	Dosis MTX	-0.285	0.026*
	Dosis Cisplatino	-0.124	0.342

Considerando que el diagnóstico de Osteopenia se establece al observar un valor de la  $DMO_{RDx}$  menor a -2.0 Desviaciones Estándar desde el punto z para la edad y sexo, esta situación se observó en 13 de los 61 pacientes de la muestra por lo que la frecuencia de presentación de Osteopenia fue de 21.31% (Ver Figura 10).

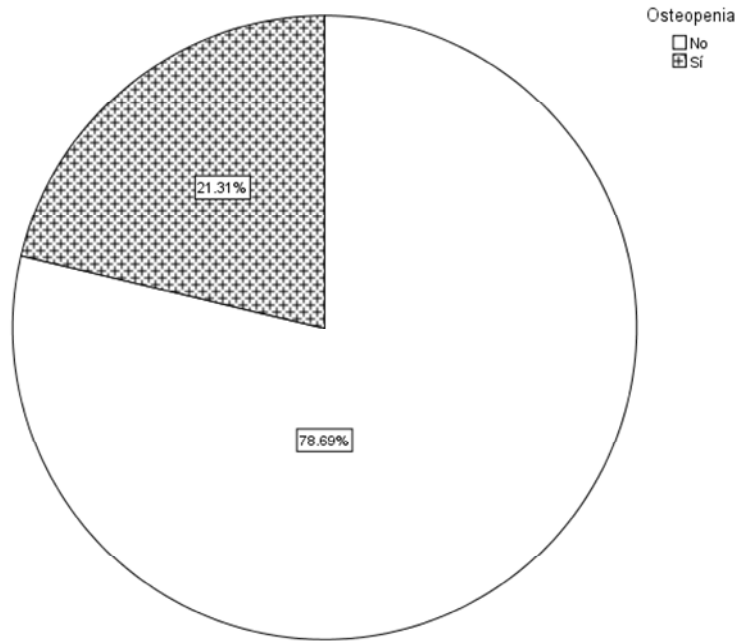


Figura 10. Frecuencia de Osteopenia.

De los 13 pacientes con Osteopenia, ocho (61.54%) pertenecían al grupo de *Linfomas y neoplasias retículo endoteliales*, tres (23.08%) al grupo de *Tumores óseos*, uno (7.69%) al grupo de *Tumores Germinales* y uno (7.69%) al grupo de *Tumores de Tejidos Blandos*. (Ver Figura 11)

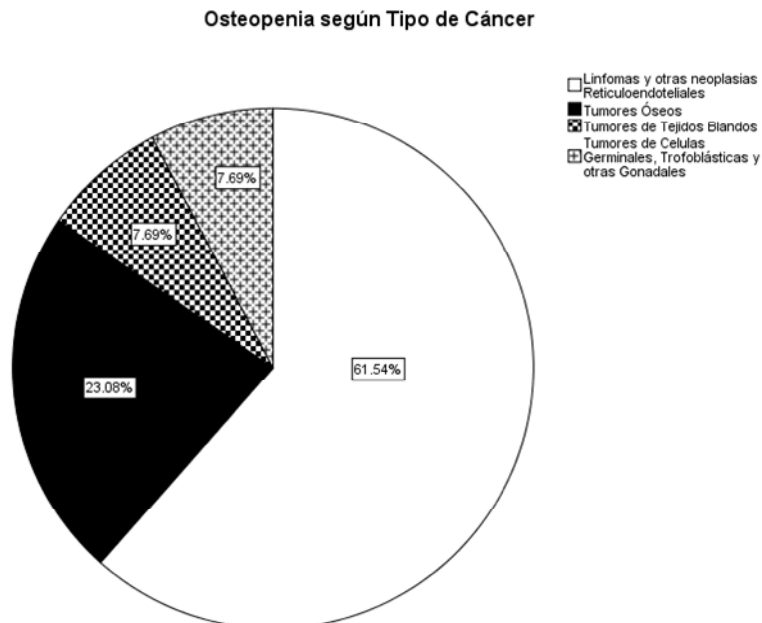


Figura 11. Distribución de los Tipos de Cáncer en pacientes con Osteopenia.

La frecuencia de presentación de Osteopenia en cada grupo de Tumores fue: en los *Linfomas y neoplasias retículo endoteliales* 61.54%, en los *Tumores óseos* 60%, en los *Tumores Germinales* 12.5%, en los *Tumores de Tejidos Blandos* 16.67% y en el resto de tumores 0%.

No se reportaron casos de fracturas en la muestra (0%) por lo que no fue posible identificar Osteoporosis en ninguno de los pacientes (definida como la presencia de Osteopenia y una o más Fracturas).

En un análisis subsecuente se agruparon los pacientes en dos categorías según la presencia o ausencia de Osteopenia para establecer si existían diferencias significativas entre las diversas variables estudiadas.

En relación con la Edad al diagnóstico y la Edad al momento del estudio se observó que el grupo de pacientes con Osteopenia fue mayor (Me 10.2 y 13 años) respecto a los pacientes sin Osteopenia (Me 6.3 y 9.0 años), diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.02$ ) mediante la prueba U de Mann-Whitney. Los pacientes con Osteopenia tuvieron una mayor duración de tratamiento (Me 428 días), un mayor número de episodios de fiebre y neutropenia (Me 8.0 episodios), un mayor número de recaídas (Me 1.4 recaídas), una mayor dosis acumulada de Esteroide (Me 4.6 g/m<sup>2</sup>) y Metotrexate (7.1 g/m<sup>2</sup>) respecto al grupo de Pacientes sin Osteopenia ( $p<0.05$ ). No se observaron diferencias significativas entre las medianas de la dosis Acumulada de Cisplatino. (Ver Tabla 12)

Variable	Osteopenia (Medianas)		Estadístico Mann-Whitney	
	Sí	No	Diferencia Medianas	Valor de p
<b>Edad al Diagnóstico</b>	10.2	6.3	3.9	0.020*
<b>Edad Actual</b>	13.0	9.0	4.0	0.020*
<b>Duración Tx</b>	428.0	180.0	48.0	0.002*
<b>Fiebre y Neutropenia</b>	8.0	2.0	6.0	0.001*
<b>F y N episodios anualizados</b>	6.0	4.0	2.0	0.009*
<b>Recaídas</b>	1.4	0.3	1.1	0.001*
<b>Recaídas/Año</b>	1.7	0.4	1.3	0.001*
<b>Dosis Esteroide</b>	4.6	1.6	3.0	0.001*
<b>Dosis Metotrexate</b>	7.1	0.8	6.3	0.014*
<b>Dosis Cisplatino</b>	0.65	0.84	-0.19	0.638

Tabla 12. Diferencias de Medianas de Variables Numéricas según Presencia de Osteopenia.

Finalmente se modificaron la mayor parte de las variables independientes a la forma dicotómica para emplearlas en un análisis mediante tablas de contingencia (2 x 2) con la Presencia o Ausencia de Osteopenia. Se observó que la presencia de Linfoma y otras neoplasias Reticuloendoteliales (RM 13.76), la presencia de un Tumor óseo (RM 6.90), la presencia de 1 o más Recaídas (RM 6.75), la presencia de más de 2 episodios de Fiebre y Neutropenia, el uso de una Dosis Acumulada de Esteroide mayor a 1.6 g/m<sup>2</sup> (RM 16.8) y de Metotrexate mayor a 3 g/m<sup>2</sup> (RM 7.7) son factores de Riesgo para la presencia de Osteopenia con significancia estadística ( $p<0.05$ ). (Ver Tabla 13)

Exposición	Razón de Momios	X <sup>2</sup>	Valor de p
Género Femenino	1.50	0.420	0.520
Edad al dx mayor a 6 años	2.01	0.41	0.520
Linfoma	13.76	13.04	0.001*
Tumo óseo	6.90	4.86	0.028*
Tumor de TB	0.71	0.09	0.764
Tumor Germinal	0.49	0.43	0.510
Estadio >II	0.54	0.93	0.335
Duración Tx Mayor a 6 meses	3.62	3.47	0.062
Presencia de Recaídas	6.75	7.01	0.008*
Episodios de F y N Mayor a 2	14.20	8.96	0.003*
Dosis de Esterolde >1.6	16.80	10.5	0.001*
Dosis de MTX >3	7.70	7.60	0.006*
Dosis de Cisplatino	0.89	0.02	0.970
Uso de Radioterapia	1.14	0.03	0.863

Tabla 13. Factores de Riesgo Posibles, resultados de las tablas 2x2.

## Discusión

Durante las últimas décadas la mayor sobrevivencia en los niños y adolescentes con cáncer ha incrementado el interés en el estudio de las diversas secuelas a mediano y largo plazo derivadas del tratamiento de estos pacientes. Se ha reportado en la literatura que las enfermedades crónicas pueden alterar el proceso de mineralización ósea durante el crecimiento y el desarrollo a través de diversos mecanismos, incluyendo el retraso en el crecimiento y maduración, las alteraciones en la composición corporal, la limitación de la actividad física, la pobre ingesta alimentaria, la malabsorción, la inflamación y el uso de diversos fármacos <sup>12</sup>. Desde finales de 1990 se ha demostrado que los niños y adolescentes con cáncer tienen riesgo de desarrollar osteopenia, proponiéndose que la enfermedad por sí misma o el tratamiento antineoplásico pueden disminuir la acreción de masa ósea. Los esteroides, la radioterapia, la desnutrición secundaria, la inactividad física, la inmovilización, las hospitalizaciones prolongadas, los fármacos antineoplásicos y los antibióticos, la inflamación y los efectos inmunosupresores son sólo algunos de los mecanismos de insulto óseo que se han considerado en estos pacientes <sup>11, 13</sup>.

Este es el primer estudio que se realiza en México que determina y analiza la presencia de Osteopenia en niños y adolescentes que fueron tratados por cáncer, además de ser el primer estudio en el mundo que utiliza una muestra considerable y heterogénea de pacientes con tumores sólidos pues la mayoría se han centrado en pacientes con Leucemia Aguda. Se incluyeron un total de 61 pacientes que fueron tratados por cáncer en el Hospital y que se encontraban en vigilancia oncológica. El muestreo fue secuencial simple considerando que la población de sobrevivientes es limitada aunque esto pudiera representar una fuente de sesgo. El grupo de pacientes resultó heterogéneo y representativo de nuestra población sobre todo por la similitud entre las frecuencias de los diversos tumores observados en la muestra con las reportadas en la literatura como el "patrón latinoamericano". Debido a esto, hubo un número proporcionalmente mayor de pacientes con ciertas neoplasias respecto a otras lo puede considerarse también una fuente de sesgo. Para la mayoría de los expertos Radiólogos la valoración de la densidad mineral ósea mediante el estándar de oro (DXA) aún no puede suplirse totalmente por la Radiogrametría Digital de Rayos X, sin embargo, se decidió utilizar este método debido a la existencia de datos normados en niños y adolescentes, a la accesibilidad, el bajo costo, la sencillez, la reproductibilidad, la precisión y primordialmente por la falta de acceso a un Escáner para DXA en la unidad <sup>25, 26</sup>. La digitalización y procesamiento de imágenes radiológicas han renovado el interés en la Radiogrametría para su aplicación clínica y epidemiológica en diversas situaciones, incluso este método se ha empleado en los estudios en niños sanos y con enfermedades crónicas en distintas partes del mundo <sup>33, 34, 35, 36</sup>.

La frecuencia de Osteopenia en nuestra muestra fue de 21.31% lo que se encuentra dentro del rango reportado en la literatura (Atkison y cols. 89% <sup>38</sup>, Kadan y cols. 11 % <sup>39</sup>, van der Sluis y cols. 21% <sup>40</sup> y Mandel y cols. 21.6% <sup>42</sup>). Sin embargo no se observó la presencia de fracturas asociadas a Osteopenia por lo que no se estableció diagnóstico de Osteoporosis en ninguno de nuestros pacientes la cual se ha reportado de hasta un 39% (Atkinson y cols.<sup>38</sup>). Estas diferencias pudieran explicarse porque los autores comentados analizaron pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda. En este sentido, observamos que los pacientes que pertenecían al grupo de *Linfomas y otras neoplasias Reticuloendoteliales* presentaron la frecuencia más alta de Osteopenia (61.54%) lo cual podría señalar las similitudes entre ambas neoplasias en su etiología, fisiopatología, tratamiento y pronóstico, por ejemplo, la quimioterapia de *Leucemias y Linfomas* comparten ciertos principios, entre ellos el uso de Esteroides y Metotrexate.

El diseño de este estudio fue transversal y retrospectivo, a diferencia de los reportados en la literatura que son en su mayoría longitudinales (retrospectivos o prospectivos), por lo que no fue posible establecer los cambios progresivos en la densidad mineral ósea y que fueran indicadores de pérdida o recuperación de la misma, sin embargo, se lograron establecer correlaciones significativas y asociaciones entre la disminución de la densidad mineral ósea y las diversas variables consideradas en la investigación. Aun así, la debilidad de un estudio transversal radica en la incapacidad de discriminar si estos cambios en la densidad mineral ósea fueron realmente debidos al tratamiento de la neoplasia o bien estos ya estaban presentes antes del diagnóstico, sobre todo si se contempla la prevalencia de desnutrición y deficiencias nutricionales en la población que atendemos. Un estudio de casos y controles con niños tratados por cáncer y niños sanos, o bien un estudio longitudinal en el que se mida la densidad mineral ósea al diagnóstico del tumor y al final del tratamiento podrían esclarecer estas consideraciones

En el análisis inferencial no observamos diferencias en la  $DMO_{RDX}$  de acuerdo al sexo de los pacientes lo cual es consistente con los reportes en la literatura. Respecto a la edad de diagnóstico se observó, a diferencia de lo que planteaba la hipótesis, que los pacientes con menor  $DMO_{RDX}$  y Osteopenia eran mayores que los que no presentaban esta alteración, encontrando una edad media de 10.2 años en los pacientes con Osteopenia; en la literatura Atkinson y cols.<sup>38</sup> reportaron que los pacientes mayores de 11 años resultaban con mayor pérdida mineral ósea, es probable que este fenómeno se deba a que alrededor de esta edad se ha iniciado el brote puberal que es el momento de mayor acreción ósea de un individuo. Las diferencias significativas en las medias de la  $DMO_{RDX}$  de los pacientes agrupados por tumor concuerda con las diferencias clínicopatológicas y del tratamiento propias de cada neoplasia, por ejemplo la quimioterapia que recibe un paciente con *Linfoma* puede considerarse más intensa que la que recibe un paciente con *Retinoblastoma* en la mayor parte de los casos. De la misma forma la duración del tratamiento fue otro factor relacionado con la disminución de la  $DMO_{RDX}$  y la presencia de osteopenia lo cual fue reportado también por van der Suis y cols. <sup>40</sup> y Crofton y cols. <sup>41</sup>. Debido a la falta de datos en los expedientes de nuestros pacientes respecto al número de hospitalizaciones y el número de días de hospitalización no fue posible realizar el análisis de esta variable como otros autores reportaron <sup>38-43</sup>.

Encontramos que la dosis de esteroide y metotrexate mostraron relación con la disminución de la densidad mineral ósea y la presencia de osteopenia, situación que no observamos con el uso de Cisplatino. Los esteroides sintéticos son fármacos utilizados en el tratamiento de múltiples enfermedades, por ejemplo, en los niños y adolescentes con enfermedades autoinmunes, principalmente Artritis Idiopática Juvenil, se ha observado que este fármaco se asocia a la presencia de Osteopenia y Osteoporosis (Saggese y cols. <sup>17</sup>, van Rijn y cols. <sup>34</sup>). La misma situación puede considerarse en relación al uso de Metotrexate, agente citotóxico e inmunosupresor de amplio uso en diversas situaciones clínicas. Aunque se propone que estos dos fármacos son los que tienen mayor asociación con la presencia de osteopenia y osteoporosis, lo cierto es que no se ha estudiado la participación de otros medicamentos que se usan en la quimioterapia. Incluso en un estudio más profundo sería necesario valorar la intervención de otras variables como son la Dieta, la Ingesta de Calcio, los Niveles séricos de Vitamina D, la Actividad Física, el Estado Nutricional, o incluso, estudiar subgrupos de pacientes que pudieran resultar más afectados como aquellos que se complican con Insuficiencia Renal Crónica o Tubulopatías. En pacientes con Leucemia, Kadan y cols. <sup>39</sup> por ejemplo, no

observaron asociación entre la DMO del paciente y la intensidad de la actividad física e ingesta de calcio.

El Estadio Inicial no presentó ninguna asociación con Osteopenia, lo anterior puede deberse a que los sistemas de estadificación en los diversos tumores no son completamente equivalentes aunque compartan ciertos elementos, o bien, debido a inconsistencias en el proceso de asignación del Estadio de la enfermedad. Se observó que la presencia de eventos de recaída se relaciona con disminución de la  $DMO_{RDx}$ , resulta razonable considerar que estos eventos además de indicar la persistencia de la actividad tumoral prolongan el tratamiento y requieren de modificaciones a protocolos de quimioterapia más intensos. Los episodios de Fiebre y Neutropenia fueron otro factor asociado a Osteopenia, aunque no se conoce claramente el mecanismo por el cual estos eventos conducen a una pérdida mineral ósea, se propone que participan la hospitalización, la respuesta inflamatoria sistémica, el ayuno que generalmente se asocia (secundarias a colitis neutropénica y otras complicaciones intraabdominales) además del uso de antibióticos que pudieran alterar la función tubular (Anfotericina B y Amikacina, entre otros) <sup>38</sup>.

Este estudio demuestra que un número considerable de los niños y adolescentes sobrevivientes al cáncer presentan alteraciones en la mineralización óseas derivadas del tratamiento y sus complicaciones, sin embargo, hasta el momento desconocemos la significancia y trascendencia clínica de estos hallazgos a mediano y largo plazo, de hecho en la literatura médica aún no existen reportes de investigaciones longitudinales lo suficientemente prolongadas para observar las consecuencias hasta la edad adulta. Se acepta ampliamente, que estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de Osteoporosis y Fracturas en la edad adulta pero hasta el momento actual este supuesto no ha sido confirmado. Determinar la magnitud de estas alteraciones es vital para establecer la necesidad de instituir un tratamiento adecuado.



## **Conclusiones**

Este es el primer estudio en México que determina y analiza la presencia de Osteopenia en niños y adolescentes que fueron tratados por cáncer, además de ser el primer estudio en el mundo que utiliza una muestra considerable y heterogénea de pacientes con tumores sólidos.

Se reiteró la utilidad de la Radiogrametría Digital de Rayos X como un método simple, accesible y rápido para estudiar la densidad mineral ósea en nuestro medio y que puede ser aplicable a la evaluación de estos y otros pacientes.

Se determinó que la frecuencia de Osteopenia en nuestra muestra es de 21.31%, hasta el momento sin asociarse la presencia de fracturas por fragilidad y Osteoporosis.

Los Factores de Riesgo asociados a Osteopenia en nuestra muestra fueron la presencia de Linfoma y otras neoplasias Reticuloendoteliales, la presencia de un Tumor óseo, la presencia de 1 o más Recaídas, la presencia de más de 2 episodios de Fiebre y Neutropenia, el uso de una Dosis Acumulada de Esteroide mayor a 1.6 g/m<sup>2</sup> y de Metotrexate mayor a 3 g/m<sup>2</sup>.

Estos Factores de Riesgo serán de utilidad en la prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la salud ósea de estos pacientes.

Es necesaria la realización de investigaciones prospectivas y longitudinales que permitan un análisis más profundo de las alteraciones de la densidad mineral ósea en los pacientes con cáncer y otras enfermedades crónicas y que además permitan conocer su evolución hasta la edad adulta.

El día de hoy es un hecho que la incidencia de cáncer en la infancia y adolescencia es cada vez mayor, sin embargo, también es cierto que el tratamiento permite una mayor sobrevivencia. Este fenómeno condiciona la necesidad imperiosa de conocer las secuelas a mediano y largo plazo para prevenirlas, identificarlas y tratarlas oportunamente y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

- (1) Fajardo A, Mejía JM, Hernández LC, et al. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Pan Am J Public Health* 1999; 6(2): 75-88.
- (2) Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2004. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2007. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/)
- (3) Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007; 297(24): 2705–15.
- (4) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1572–82.
- (5) Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3163–72.
- (6) Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, et al. Overview. En: Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer*. Alemania: Springer-Verlag; 2005: 1-3.
- (7) Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. International incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988; 42: 511–520.
- (8) Fajardo A, Mejía JM, Gómez A, et al. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982– 1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 2: 507–516.
- (9) Fajardo A, Navarrete A, Reynoso M, et al. Incidence of malignant neoplasms in children attending social security hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 208–212.
- (10) Fajardo A, Juárez S, González G, et al. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45 (6): 579-592.
- (11) Marcus RB, DiCaprio MR, Lindskog DM, et al. Musculoskeletal, integument, breast. En: Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS, Ruccione KS. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer*. Alemania: Springer-Verlag; 2005: 243-262.
- (12) Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Ped Clin North Am* 2002; 49(1): 143-173.
- (13) Skowronska E, Loren R. Metabolic bone disease in children, etiology and treatment options. *Treat Endocrinol* 2006; 5(5): 297-318.
- (14) Velásquez F. La biopsia ósea metabólica en pediatría. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2002; 59: 183-197.
- (15) Chan YY, Bishop NJ. Clinical management of childhood osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 280-286.
- (16) Cassidy JT. Osteopenia and osteoporosis in children. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 245-250.
- (17) Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 12: 833-859.
- (18) Pande KC. Digital X-ray radiogrammetry: A new technique for bone mineral density estimation in osteoporosis. *Indian J Orthop* 2004; 38: 73-79.
- (19) Swischuk LE. Radiología del recién nacido y del lactante. España: Salvat, 1977: 409-491.
- (20) The Writing Group for the ISCD Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal woman, and children. *J Clin Densitom* 2004; 7: 17-26.
- (21) Gopinathan A, Guglielmi G, Peh W. Radiology of osteoporosis. *Radiol Clin N Am* 2010; 48: 497–518.
- (22) Adams JE. Bone mass measurement in children: DXA: pros and cons. *Bone* 2005; 36(Supl 1): S12.
- (23) Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont O, et al. Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr* 2005; 146: 776-779.
- (24) Dunfield L, Mierzwinski-Urban M, Hodgson A, et al. Diagnostic performance and costeffectiveness of technologies to measure bone mineral density in postmenopausal women. (Technology report number 94). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. Consultado en línea: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/771> (21 de agosto de 2010)
- (25) Adams JE. Radiogrammetry and radiographic absorptiometry. *Radiol Clin N Am* 2010; 48: 531-540.
- (26) Dequeker J. Quantitative radiology: radiogrammetry of cortical bone. *Br J Radiology* 1976; 49: 912-920.

- (27) Rand TC, Edwards CA, Bay CA, et al. The metacarpal index in normal children. *Pediatr Radiol* 1980; 9: 31-32.
- (28) Garn SM, Poznanski AK, Nagy JM. Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. *Radiology* 1971; 100(3): 509-518.
- (29) Exton-Smith AN, Millar PH, Payne PR, et al. Method for measuring quantity of bone. *Lancet* 1971; 1(7698): 523-526.
- (30) Bloom RA, Pogground H, Libson E. Radiogrammetry of the metacarpal: a critical reappraisal. *Skeletal Radiol* 1983; 10: 5-9.
- (31) Adams P, Davies GT, Sweetnam PM. Observer error and measurements of the metacarpal. *Br J Radiol* 1969; 42(495): 192-197.
- (32) Horsman A, Simpson M. The measurement of sequential changes in cortical bone geometry. *Br J Radiology* 1975; 48: 471-476.
- (33) Rosholm A, Hyldstrup L, Bæksgaard L, et al. Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry: theoretical background and clinical testing. *Osteoporos Int* 2001; 12: 961-969.
- (34) van Rijn RR, Grootfaam DS, Lequin MH, et al. Digital Radiogrammetry of the hand in a pediatric and adolescent Dutch caucasian population, normative data and measurements in children with inflammatory bowel disease and juvenile chronic arthritis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(4): 342-350.
- (35) Malich A, Freesmeyer MG, Mentzel HJ, et al. Normative values of bone parameters of children and adolescents using digital computer-assisted Radiogrammetry (DXR). *J Clin Densitom* 2003; 6(2): 103-111.
- (36) Mentzel HJ, John U, Boettcher J, et al. Evaluation of bone mineral density by digital X-ray Radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplants recipients. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 489-494.
- (37) Mentzel HJ, Blume J, Boettcher J, et al. The potential of digital X-ray radiogrammetry (DXR) in the assesment of osteopenia in children with chronic inflammatory bowel disease. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 415-420.
- (38) Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, et al. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. *Int J Cancer Supl* 1998; 11: 35-39.
- (39) Kadan N, Marshall JA, Barón AE, et al. Normal bone mineral density after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1991 and 1998. *J Pediatr* 2001; 138: 898-904.
- (40) van der Sluis IM, van den Heuvel MM, Häblen K, et al. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002; 141: 204-210.
- (41) Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, et al. Effects of a third intensification block of chemotherapy on bone and collagen turnover, insulin-like growth factor 1, its binding proteins and short-term growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35(6): 960-967.
- (42) Mandel K, Atkinson S, Barr RD, et al. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1215-1221.
- (43) van Rijn RR, Boot A, Wittenberg R, et al. Direct X-ray radiogrammetry versus dual-energy X-ray absorptiometry: assessment of bone density in children treated for acute lymphoblastic leukaemia and growth hormone deficiency. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 227-232.
- (44) Birch JM, Marsden HB. A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 1987; 40(5): 620-624.

## Anexos

### Fórmulas Radiogrametría

$DMO_{RDX}$

$$BMD_{DXR} = (VPA)(1 - )$$

$$VPA = [ T ] \left[ 1 - \frac{T}{W} \right]$$

$$T = W - M$$

$$= 1.2 \text{ gCa/cm}^3$$

Índice cortical metacarpiano

$$ICM = \frac{T}{W}$$

$$T = W - M$$

Valores de referencia

<b><math>DMO_{RDX}</math> Mujeres</b>						
<b>Edad</b>	<b>-2DS</b>	<b>-1DS</b>	<b>Z</b>	<b>+1DS</b>	<b>+2DS</b>	<b>DS</b>
<b>6</b>	0.327	0.349	0.371	0.393	0.415	0.022
<b>7</b>	0.355	0.377	0.399	0.421	0.443	0.022
<b>8</b>	0.329	0.366	0.403	0.440	0.477	0.037
<b>9</b>	0.332	0.374	0.416	0.458	0.500	0.042
<b>10</b>	0.334	0.377	0.420	0.463	0.506	0.043
<b>11</b>	0.383	0.421	0.459	0.497	0.535	0.038
<b>12</b>	0.389	0.431	0.473	0.515	0.557	0.042
<b>13</b>	0.427	0.465	0.503	0.541	0.579	0.038
<b>14</b>	0.452	0.499	0.546	0.593	0.640	0.047
<b>15</b>	0.417	0.473	0.529	0.585	0.641	0.056
<b>16</b>	0.459	0.502	0.545	0.588	0.631	0.043
<b>17</b>	0.471	0.512	0.553	0.594	0.635	0.041
<b>18</b>	0.461	0.507	0.553	0.599	0.645	0.046

<b>DMO<sub>RDX</sub> Hombres</b>						
<b>Edad</b>	<b>-2DS</b>	<b>-1DS</b>	<b>Z</b>	<b>+1DS</b>	<b>+2DS</b>	<b>DS</b>
<b>6</b>	0.315	0.347	0.379	0.411	0.443	0.032
<b>7</b>	0.320	0.360	0.400	0.440	0.480	0.040
<b>8</b>	0.337	0.364	0.391	0.418	0.445	0.027
<b>9</b>	0.308	0.362	0.416	0.470	0.524	0.054
<b>10</b>	0.368	0.402	0.436	0.470	0.504	0.034
<b>11</b>	0.332	0.375	0.418	0.461	0.504	0.043
<b>12</b>	0.348	0.388	0.428	0.468	0.508	0.040
<b>13</b>	0.380	0.438	0.496	0.554	0.612	0.058
<b>14</b>	0.441	0.490	0.539	0.588	0.637	0.049
<b>15</b>	0.427	0.489	0.551	0.613	0.675	0.062
<b>16</b>	0.544	0.586	0.628	0.670	0.712	0.042
<b>17</b>	0.479	0.539	0.599	0.659	0.719	0.060
<b>18</b>	0.520	0.576	0.632	0.688	0.744	0.056

<b>Índice Cortical Metacarpiano Mujeres</b>						
<b>Edad</b>	<b>-2DS</b>	<b>-1DS</b>	<b>Z</b>	<b>+1DS</b>	<b>+2DS</b>	<b>DS</b>
<b>6</b>	0.260	0.300	0.340	0.380	0.420	0.040
<b>7</b>	0.290	0.320	0.350	0.380	0.410	0.030
<b>8</b>	0.280	0.320	0.360	0.400	0.440	0.040
<b>9</b>	0.250	0.300	0.350	0.400	0.450	0.050
<b>10</b>	0.270	0.310	0.350	0.390	0.430	0.040
<b>11</b>	0.290	0.340	0.390	0.440	0.490	0.050

<b>12</b>	0.320	0.360	0.400	0.440	0.480	0.040
<b>13</b>	-0.580	-0.080	0.420	0.920	1.420	0.500
<b>14</b>	0.320	0.390	0.460	0.530	0.600	0.070
<b>15</b>	0.340	0.400	0.460	0.520	0.580	0.060
<b>16</b>	0.350	0.400	0.450	0.500	0.550	0.050
<b>17</b>	0.340	0.410	0.480	0.550	0.620	0.070
<b>18</b>	0.370	0.420	0.470	0.520	0.570	0.050

<b>Índice Cortical Metacarpiano Hombres</b>						
<b>Edad</b>	<b>-2DS</b>	<b>-1DS</b>	<b>Z</b>	<b>+1DS</b>	<b>+2DS</b>	<b>DS</b>
<b>6</b>	0.250	0.290	0.330	0.370	0.410	0.040
<b>7</b>	0.250	0.290	0.330	0.370	0.410	0.040
<b>8</b>	0.260	0.290	0.320	0.350	0.380	0.030
<b>9</b>	0.230	0.290	0.350	0.410	0.470	0.060
<b>10</b>	0.290	0.320	0.350	0.380	0.410	0.030
<b>11</b>	0.240	0.280	0.320	0.360	0.400	0.040
<b>12</b>	0.250	0.290	0.330	0.370	0.410	0.040
<b>13</b>	0.260	0.320	0.380	0.440	0.500	0.060
<b>14</b>	0.320	0.390	0.460	0.530	0.600	0.070
<b>15</b>	0.290	0.350	0.410	0.470	0.530	0.060
<b>16</b>	0.330	0.400	0.470	0.540	0.610	0.070
<b>17</b>	0.370	0.420	0.470	0.520	0.570	0.050
<b>18</b>	0.350	0.420	0.490	0.560	0.630	0.070

Tomados de: Calcif Tissue Int 2004; 75(4) :342-350.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL – ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON CANCER**

<b>Nombre</b>		<b>ID</b>
<b>NSS</b>		
<b>Edad</b>		<b>Sexo</b>
		F 1
		M 2
<b>Fecha de Nacimiento</b>		<b>Teléfono</b>

<b>DIAGNOSTICO</b>	
<b>Codificación</b>	
Linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales	1
Tumores del SNC	2
Tumores del Sistema Nervioso Simpático	3
Retinoblastoma	4
Tumores Renales	5
Tumores Hepáticos	6
Tumores Óseos	7
Tumores de los Tejidos Blandos	8
Tumores de células germinales, trofoblásticas y otras células gonadales	9
Carcinomas y Otras Neoplasias Epiteliales Malignas	10
Otras Neoplasias malignas inespecíficas	11

<b>ESTADIO</b>	
<b>FECHA DX</b>	
<b>INICIO TX</b>	
<b>TERMINO TX</b>	
<b>RECAIDAS</b>	
<b>F y N</b>	
<b>RADIOTX</b>	<b>NO (0)      SÍ (1)</b>

<b>QUIMIOTERAPIA</b>	
<b>ESQUEMA</b>	<b>Número de CICLOS</b>

<b>DOSIS ESTEROIDE</b>	<b>RADIOGRAMETRÍA</b>	
<b>DOSIS MTX</b>	(W) D	
<b>DOSIS CISPLATINO</b>	(M) d	

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011.

Por medio de la presente autorizo que mi hijo (a):

---

Con Número de Seguridad Social:

---

Participe en el protocolo de investigación titulado:

***Frecuencia de Osteopenia y Osteoporosis en niños y adolescentes con cáncer, frecuencia de presentación y factores relacionados.***

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número:

***R-2011-3502-52***

---

El objetivo del estudio es:

***Evaluar la salud de los huesos de los niños y adolescentes con cáncer mediante la valoración con rayos X de la mano no dominante y si hay alguna alteración, determinar si existe alguna causa relacionada con el padecimiento o con el tratamiento que recibieron.***

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

***Responder algunas preguntas acerca de mi hijo(a), permitir que se revise su expediente clínico y sus estudios de rayos X más recientes localizados en el archivo electrónico del Hospital General La Raza; en caso de que su antigüedad sea mayor a 12 meses o que por alguna otra razón no sea útil para el estudio, permitir la toma de una radiografía simple de la mano no dominante.***

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio, que son los siguientes:

***Los debidos a la exposición a Rayos X durante la toma de la radiografía.***

También declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles beneficios:

***Saber el resultado de la evaluación de la salud de los huesos de mi hijo(a).***

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento de mi hijo(a), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibimos en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se identificará a mi hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad de mi hijo(a) serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

---

**Nombre y firma de ambos padres o tutores o del representante legal**

---

**Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable**

Testigos:

---

**Nombre y firma**

---

**Nombre y firma**

En caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio comunicarse al teléfono:

**5724 59 00, Ext 23375**