



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E  
INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ALTERACIONES ENDÓCRINAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES  
CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE  
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A**

**DR. FRANCISCO GOLDARACENA OROZCO**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

**COTUTOR DE TESIS:**

**DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

**MÉXICO, DISTRITO FEDERAL**

**FEBRERO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ALTERACIONES ENDÓCRINAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES  
CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE  
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS**

---

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

---

**DR. CARLOS ROBLES VALDÉS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE  
TUTOR DE TESIS**

---

**DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE  
COTUTOR DE TESIS**

## Agradecimientos...

Son muchas las personas especiales a las que me gustaria agradecer su amistad y apoyo; en especial a mis Papás, Hermanas, Marta Trejo y mis maestros, La Dra. Nelly Altamirano Bustamante, El Dr. Raúl Calzada León, La Dra. María de la Luz Ruíz, y el Dr. Robles; quienes fomentaron en mí, el deseo de superación y anhelo de triunfo en la vida...

Paco

## INDICE

INTRODUCCION.....	4
MODELAMIENTO OSEO.....	7
Talla Final	
Pico Máximo de Masa ósea	
FACTORES ENDOCRINOS REGULADORES DE MODELAMIENTO.....	10
Sistema de Hormona de Crecimiento	
Pubertad	
Hormonas Tiroideas	
ALTERACIONES DEL MODELAMIENTO OSEO.....	13
ALTERACIONES ENDOCRINAS AISLADAS.....	14
Deficiencia de hormona de crecimiento	
Insuficiencia gonadal	
Pubertad retrasada o hipogonadismo hipogonadótropico	
Pubertad precoz verdadera	
Disfunción tiroidea	
Talla Final Baja	
Pico máximo de masa ósea subóptimo	
ALTERACIONES METABOLICAS.....	23
Estado Nutricio	
Composición corporal	
Resistencia a la Insulina	
Desnutrición proteínico calórica	
Obesidad	
Hiperglucemia de estrés	
Diabetes Mellitus tipo 2	
Síndrome metabólico	
Insuficiencia suprarrenal	
CONCLUSIONES.....	29
REFERENCIAS.....	31
CUADROS.....	42
FIGURAS.....	52

Publicado en:

**Alteraciones endocrinas en niños y adolescentes con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. En Olaya Vargas Alberto. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría. Principos básicos. Ed. Editores de Textos Mexicanos. Capítulo 39: 469-488. 1ª ed. México. ISBN -978-607-7817-16-1**

**ALTERACIONES ENDÓCRINAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES  
CON TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS**

La oncología pediátrica es una de las ramas de la medicina que más avance ha tenido en los últimos años, con supervivencia del 80% al 90% en algunas neoplasias como la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la enfermedad de Hodgkin (EH). En Estados Unidos representa casi 300 000 sobrevivientes, que significa que 1 de cada 640 adultos jóvenes entre 20 y 39 años de edad tuvo cáncer.<sup>1-4</sup> El 40% de los niños supervivientes con cáncer desarrollarán complicaciones endócrinas. Cuadro 39-1 El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACP) es una alternativa terapéutica potencialmente curativa para neoplasias hemáticas [leucemia linfoblástica aguda (LLA), síndrome mielodisplásico (SMD)], inmunodeficiencias primarias o enfermedades metabólicas como la adrenoleucodistrofia.<sup>5,6</sup> En Europa en el 2003 se realizaron alrededor de 25 000 trasplantes. Con el incremento en el número de pacientes tratados con TCPH en los dos últimos decenios, el número de sobrevivientes aumenta por la disminución de la mortalidad debido a infecciones o a enfermedad injerto contra huésped; es evidente el impacto<sup>7-14</sup> a corto, mediano y largo plazos del TACP sobre la integridad de muchos otros tejidos, consecuencias atribuidas en sí a la enfermedad subyacente por la que se realizó el trasplante, de la toxicidad de los regímenes mieloablativos acondicionantes<sup>11,15</sup> o a la enfermedad injerto contra hospederio, lo que obliga a instituir un sistema de vigilancia para prevenir las alteraciones o detectarlas de manera oportuna y llevar a cabo el tratamiento temprano. El sistema endocrino es uno de los afectados con mayor frecuencia hasta en un 40%, pero su frecuencia específica y los factores determinantes no se conocen con precisión.<sup>7-11</sup> La edad es un determinante importante de la tolerabilidad.

La radioterapia corporal total es la causa primordial de los efectos tardíos en órganos con alta relación  $\alpha/\beta$  (tejidos radiosensibles con baja capacidad de reparación), como son la placa de crecimiento y las gónadas. Sus efectos adversos dependen del sitio radiado, la dosis total y la duración. A dosis entre 50 a 80 Gy se asocia con diversas alteraciones endocrinas como deficiencia de hormona de crecimiento, hipotiroidismo primario, cáncer tiroideo e insuficiencia gonadal.

En general, los efectos de la quimioterapia sobre el sistema endocrino son menos extensos que los de la RT, de hecho, los regímenes acondicionantes busulfán/ciclofosfamida se introdujeron pensando en disminuir los efectos de la radioterapia.<sup>84</sup> Sin embargo, las secuelas pueden ser importantes y en orden descendentes se asocian con disfunción gonadal, dislipidemia, osteopenia y osteoporosis

Los regímenes pre-TCPH más comunes utilizan altas dosis de ciclofosfamida sola o en combinación con busulfan o algún otro quimioterápico (,carmustina, melfalán, VP16, fludarabina y tiotepa). Los efectos sobre el crecimiento son menores que con la radioterapia, a pesar de, los efectos radiomiméticos del busulfán.<sup>16,85,89</sup>

Los alquilantes, metales pesados, pueden ocasionar disfunción gonadal. Algunos como el busulfán, la procarbazona y la mecloretamina son particularmente gonadotóxicos.<sup>90</sup> La ciclofosfamida es un alquilante cuyos efectos son dosis dependientes . Los individuos tratados con dosis acumuladas mayores de  $7.5 \text{ g/m}^2$  tienen mayor riesgo de toxicidad gonadal.<sup>49</sup> La azoospermia puede presentarse en individuos con dosis acumulada de más de 350 mg/kg. La insuficiencia ovárica primaria por lo general ocurre posterior a una dosis total acumulada de 500 mg/ kg.

En la literatura existen reportes de recuperación de gonadotropinas a valores normales y menstruación en 32 de 40 mujeres quienes recibieron ciclofosfamida sola como acondicionamiento, pero la recuperación de la función ovárica es rara en mayores de 26 años<sup>50,88</sup>

Como sucede con la radioterapia, la función de las células germinales se afecta con dosis menores que la requerida para que ocurra disfunción de las células de Leydig.<sup>91</sup>

En resumen, las consecuencias endocrinas que presentan los pacientes pediátricos tratados con TCPH son resultado de alteraciones endócrinas aisladas o combinadas, a saber: deficiencia de hormona de crecimiento, insuficiencia gonadal, lesión hipotálamo-hipofisaria, disfunción tiroidea, resistencia a la insulina, que a corto, mediano y largo plazos post TCPH se traducen clínicamente en modificaciones adversas del:

- **Modelamiento óseo y la salud reproductiva:** talla final baja, pubertad anormal, hipogonadismo con insuficiencia gonadal primaria o secundaria, pico máximo de masa ósea subóptima, osteoporosis en la vida adulta, infertilidad.
- **Metabolismo:** resistencia a la insulina, composición corporal alterada, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y síndrome metabólico.

## **MODELAMIENTO ÓSEO: TALLA FINAL Y PICO MÁXIMO DE MASA ÓSEA**

### **Modelamiento Óseo-Crecimiento: Talla final y pico máximo de masa ósea**

El crecimiento es un fenómeno continuo, bien regulado, que es el resultado de la interacción de factores genéticos, nutricionales y hormonales. El factor determinante del crecimiento es el factor genético que determina el modelamiento óseo que se expresa como talla final y pico máximo de masa ósea. Sobre él actúan factores reguladores hormonales endocrinos, exócrinos y parácrinos que a su vez son modificados por factores ambientales.

Para que el crecimiento y desarrollo se lleven a cabo de forma adecuada, deben interactuar diversos factores que los condicionan y regulan:

■ **Factores genéticos:** Determinan el potencial máximo de crecimiento.

■ **Factores permisivos:** Facilitan que los factores genéticos puedan traducirse en crecimiento normal e incluyen elementos nutricionales, metabólicos, ambientales, económicos, sociales, higiénicos y afectivos.

■ **Factores reguladores:** Coordinan a los factores genéticos y permisivos e incluyen a las hormonas y factores proteínicos específicos.

■ **Factores realizadores:** Son los órganos efectores, que en relación a la talla se refieren a la estructura del cartílago de crecimiento y a su respuesta al estímulo de los factores reguladores.

En el crecimiento longitudinal las dos variables más importantes son: El peso en kilogramos y la talla en centímetros y de estas medidas las derivadas como es el índice de masa corporal. Se deben comparar con estándares conocidos como tablas y gráficas de crecimiento de las que existen nacionales e internacionales, que pueden expresarse numérica y gráficamente y que proporcionan, el valor medio y 1, 2 y 3 desviaciones típicas o el porcentaje de individuos que se encuentran por debajo de un punto de corte respectivamente, debe realizarse longitudinalmente y siempre con los mismos parámetros poblacionales. Elegir la que tengamos disponible y/o sepamos utilizar. Sugerida: CDC. [1-3]

**Talla final**

Medida de crecimiento longitudinal que expresa la estatura máxima alcanzada. Se debe comparar con estándares poblacionales, conocidos como tablas y gráficas de crecimiento de las que existen nacionales e internacionales, y que al ubicar la estatura del paciente proporcionan la puntuación Z (desviaciones estándar por arriba o abajo del valor medio) o el percentil (3, 10, 25, 50, 75, 90 y 97, porcentaje de individuos que se encuentran en un punto de corte) según parámetros poblacionales. Se considera talla baja cuando la talla expresada es menor del percentil 5, o  $PZ \geq -2.5$  DE.

Dado que el factor determinante del crecimiento es el factor genético, se debe también ubicar la estatura del paciente de acuerdo con parámetros familiares, a través del cálculo de talla blanco familiar que permite comparar la estatura expresada según la estatura esperada, en términos centilares o en desviaciones estándar. Se considera talla baja cuando la talla expresada está más de 4 cm por debajo del percentil 50 familiar o cuando la PZ está más de 1 DE por debajo de la PZ 50 familiar<sup>11,16,17</sup> (figura 39-2).

La talla final depende de cuatro momentos: la talla al nacimiento, la talla a los dos años, la talla con que inicia la pubertad y el aumento en el punto máximo puberal. Posnatalmente, los dos momentos críticos en el modelamiento óseo son los primeros dos años de la vida y la pubertad. El mejor parámetro para valorar estos momentos es la velocidad de crecimiento: centímetros ganados sobre tiempo transcurrido (talla actual – talla previa (cm)/edad actual-edad previa (años y meses) y se anualiza para expresarla en cm/año). Se considera talla baja cuando el percentil de velocidad de crecimiento graficada para edad promedio [edad actual – (tiempo transcurrido en meses entre las dos medidas/2)] es  $\leq$  al percentil 25 poblacional (fig. 39-3).

**Pico máximo de masa ósea**

El hueso tiene dos componentes: trabecular y cortical. El hueso trabecular predomina en las vértebras y en el fémur proximal, y el cortical en la diáfisis de los huesos largos. El 66% del peso del hueso corresponde a la fase mineral (cristales de hidroxapatita), el 33% a la matriz orgánica (colágeno > 90%, osteocalcina) y el 2% a células: osteocitos, osteoblastos y osteoclastos (fig. 39-4).

La masa ósea en la etapa adulta de la vida depende del pico máximo de masa ósea logrado en la a fines de la segunda y principios de la tercera década de la vida y depende primariamente de la dieta (relación calcio/fósforo y vitamina D), de la actividad física y de la predisposición genética. En esqueleto trabecular se alcanza alrededor de los 17 años y el cortical entre los 22 y 24 años de edad (fig. 39-5).

El hueso es un tejido dinámico que mantiene su estructura a través del remodelamiento óseo, que es el proceso continuo, dinámico cíclico de formación y resorción ósea encargado de conservar la masa y la microestructura ósea: inicia con la activación del osteoclasto, célula encargada de la resorción ósea que se adhiere al hueso y lo destruye, seguido por el osteoblasto que secreta osteoide, con la consecuente formación ósea. La conservación de la masa ósea depende del balance entre estos dos procesos. El hueso trabecular es metabólicamente más activo, con una tasa anual de remodelamiento del 25% comparada con 3% en el hueso cortical (fig. 39-6).

## **FACTORES ENDOCRINOS REGULADORES DEL MODELAMIENTO ÓSEO**

### **Sistema de la hormona de crecimiento**

La hormona de crecimiento (GH) tiene una secreción pulsátil que se expresa a partir de los 18 a 24 meses de vida; sus concentraciones son dependientes de la edad, y se caracteriza por una baja secreción en el periodo prepuberal, un máximo en la pubertad y una disminución en la etapa adulta.<sup>18,41</sup>

La mayoría de los efectos promotores de la hormona de crecimiento se realiza a través de las acciones de péptidos, sintetizados en el hígado, llamados factores de crecimiento tipo insulina I y II (IGF-I e IGF-II). Estos factores de crecimiento circulan unidos a proteínas transportadoras (IGFBP), de las cuales depende la biodisponibilidad de dichos factores. La principal proteína transportadora en la vida posnatal es la tipo 3 y es dependiente de la hormona de crecimiento<sup>19-21</sup> La IGFBP-3 prolonga la vida media de los IGF y los transporta a los tejidos blanco; por tanto, tiene una función importante en la regulación del crecimiento.<sup>22,23</sup>

Los IGF son polipéptidos mitógenos que estimulan la proliferación y diferenciación celular; tienen una homología estructural del 50% con la proinsulina. Actúan estimulando la proliferación, diferenciación de los precondrocitos y diversas funciones específicas durante la fase S o de síntesis de material genético. Si la célula se encuentra metabólicamente activa, producen efectos similares a los de la insulina.

Existe una interrelación entre GH, IGF-I e insulina de manera compleja y bidireccional. Son necesarias concentraciones normales de insulina en el sistema portal para que pueda haber valores normales de IGF y de IGFBP, ya que la insulina regula la expresión del receptor hepático de GH y los efectos posreceptor.<sup>24-26</sup>

Las concentraciones séricas de IGF-1 y de IGFBP-3 se incrementan conforme avanza la edad y son mayores en la etapa puberal que en la infancia, lo cual es secundario a un aumento en la secreción de GH mediada por esteroides sexuales (fig. 39-7).

### **Pubertad**

Un eje hipotálamo-hipófisis-gónada intacto es necesario para iniciar la pubertad. Para la maduración de este eje se requiere la adrenarquia, que implica la formación de andrógenos en la capa reticular de la corteza suprarrenal y su aromatización periférica a estrógenos en el tejido adiposo.

La pubertad se acompaña de importantes cambios en la actividad gonadal y del sistema de la hormona de que son las encargadas de la aparición y del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y de la reaceleración posnatal de la velocidad de crecimiento (figs. 39-8 y 39-9). El aumento mínimo de estatura durante el punto máximo puberal es de 26 cm.

La aparición de caracteres sexuales secundarios se valora por la Escala de Tanner. Hay cinco etapas. En niños se valoran características de testículos, pene y escroto (Tanner genital) y en niñas Tanner mamario (características de glándula, areola y pezón). En ambos, Tanner púbico (situación y extensión de vello púbico) (fig. 39-8). La edad de inicio de caracteres sexuales secundarios en niñas es a los ocho años y en los niños a partir de los nueve años. Si se presenta antes de estas edades es pubertad precoz y si no han iniciado a los 13 años se debe descartar hipogonadismo. La mayor aceleración de la velocidad de crecimiento en las niñas se manifiesta en las etapas II a III de Tanner mamario, en tanto que en los varones ocurre en las etapas III a IV de Tanner genital. Al ser un periodo crítico de crecimiento (hipertrofia e hiperplasia), cualquier efecto adverso en esta etapa afecta sustancialmente la talla final.

**Tiroides**

En los primeros dos años de edad, las hormonas tiroideas son los principales reguladores endocrinos del crecimiento. A través del receptor  $\beta$  de  $T_3$  estimula la hiperplasia del condrocito y su capacidad de síntesis de matriz ósea. Es un regulador clave de la maduración ósea. La función de la tiroides está bajo regulación hipotálamo-hipofisaria.<sup>27</sup>

El hipotálamo produce hormona liberadora de tirotrópina (TRH), que es la encargada de estimular el tirotrópo de la hipófisis, para producir y secretar hormona estimulante de la tiroides (TSH), las concentraciones de TSH tienen un patrón bimodal con picos máximos en la mañana y en la tarde, además de ser de secreción pulsátil. La presencia TSH en la glándula tiroides estimula al tirotrópo para la síntesis de hormonas tiroideas,  $T_4$  y menos del 20% de  $T_3$  total. El 80% de la producción de  $T_3$  es por conversión periférica de  $T_4$  en tejidos extratiroideos (hígado, riñón, músculo y piel), la hormona activa metabólicamente, y hasta el 95% de la producción de  $T_3$  reversa por medio de la monodesyodación de  $T_4$ . La retroalimentación negativa del eje a nivel hipotálamico hipofisario se realiza a través de las concentraciones de  $T_3$  reversa suprimiendo la producción de TRH y de TSH.

**ALTERACIONES EN EL MODELAMIENTO ÓSEO**

Las alteraciones del crecimiento se deben a una interacción compleja de diferentes factores, relacionados con los efectos de la radioterapia y de la quimioterapia, como enfermedad injerto contra hospedero crónica y su tratamiento con glucocorticoides, daño a la placa de crecimiento, alteración en la secreción de hormona de crecimiento, hipotiroidismo e hipogonadismo. La detención del crecimiento es más grave en la pubertad con un menor pico puberal en muchos pacientes.<sup>29,67-71</sup>

La radiación de manera directa rompe la estructura de la placa de crecimiento, provocando cambios en la expresión de mediadores o factores endocrinos/paracrinos (péptido relacionado con PTH, factor de crecimiento de fibroblasto y proteínas morfogenéticas del hueso [Ihh]), que son reguladores clave de la proliferación celular y de la sincronía del desarrollo y diferenciación de los condrocitos.<sup>10,72-76</sup>

Las alteraciones en el modelamiento óseo en los niños con TACP, depende de los siguientes factores:

- Dependientes del género y de la edad: afecta más a los niños, edad al inicio de la enfermedad. Edad menor al momento de la RCT.
- Dependientes de la enfermedad en sí: etapa al diagnóstico.
- Dependientes del tratamiento: modalidad combinada de tratamiento, dosis y tipo de quimioterapia, dosis y sitio de radioterapia. Dosis acumulada de glucocorticoides.
- Dependiente de deficiencias aisladas o múltiples de hormonas: deficiencia de hormona de crecimiento, hipogonadismo, hipotiroidismo.

### **ALTERACIONES ENDÓCRINAS AISLADAS**

Se asocian con el tratamiento con radioterapia y afecta más a pacientes de menor edad, Se presenta deficiencia de hormona de crecimiento y de gonadotropinas con dosis de 24-40 Gy. puede presentarse con dosis menores 8-18 Gy después de dos a 10 años. La deficiencia de Prolactina, TSH y de ACTH se asocia con dosis mayores de 40 Gy.

**Deficiencia de hormona de crecimiento**

Es una complicación frecuente del TACP; se presenta en los niños que recibieron radioterapia y rara vez en los tratados con quimioterapia. El eje de la hormona de crecimiento es la más sensible a la radiación craneal y puede ser afectada a dosis de 18 Gy o tan bajas como 8 Gy.<sup>21,27-29</sup>

La radioterapia a sistema nervioso central se vincula con la deficiencia de GH, y con la edad del niño al momento de la radioterapia (a edad más temprana mayor efecto nocivo en el eje hipotálamo-hipófisis,<sup>8</sup> la dosis de 18 a 24 Gy en sistema nervioso central y al tiempo transcurrido posterior a la administración de ésta.

Cuando la RTC toma parte del tratamiento de acondicionamiento, la dosis total a SNC por lo general excede los 30 Gy, el cual se considera el umbral para la deficiencia de GH<sup>7</sup> y la mayoría de los pacientes la presentan dos a tres años posterior a la radiación inicial, en tanto que los que recibieron dosis menores de RT esta deficiencia puede presentarse hasta 5 a 10 años después de la radioterapia.

En ausencia de secreción de hormonas sexuales, la velocidad de crecimiento en el máximo puberal se encuentra disminuida de manera importante, y la aparición de caracteres sexuales secundarios se retrasa o están ausentes.

**Insuficiencia gonadal**

La producción de hormonas gonadales y la disponibilidad de células germinales se encuentran afectadas por la radioterapia. Lo más frecuente es daño primario a las gónadas, y para afección central se requieren dosis > 18 Gy.

Los testículos son particularmente sensibles a radioterapia, sufriendo las células germinativas mayor daño a niveles de radiación mucho menores en comparación con las células de Leydig, por lo que la mayoría de los niños tiene desarrollo puberal normal con disminución de la fecundidad.<sup>30</sup> A dosis de 1 a 3 Gy, la azoospermia pudiera ser reversible; a dosis de 3 a 6 Gy, la reversibilidad es mucho menos probable. Por arriba de 6 Gy, los pacientes presentan azoospermia permanente en el 100%. A una dosis mayor de 20 Gy puede causar daño a nivel de las células de Leydig y afectarse la producción de testosterona (14 a 42% de los pacientes).<sup>31</sup>

En niñas, el riesgo de insuficiencia ovárica se correlaciona positivamente con la edad, así como con el tiempo desde la RCT.<sup>32-34</sup> Después de la RCT, es frecuente que se presente amenorrea con aumento de gonadotropinas, indicando hipogonadismo hipergonadotrópico (83% de las pacientes).

Daño gonadal: Se presenta en el 83% de los pacientes y se asocia con el tratamiento combinado de radioterapia con dosis total de ciclofosfamida > 350 g. Los efectos de la radioterapia son dosis dependientes y el daño es mayor a menor edad del paciente. Dosis 1-3 Gy (daño reversible a células germinales Fértil el 16%), (Dosis > 6 Gy (en el 100% de los pacientes daño permanente a células germinales) y con ( Dosis > 20 Gy daño a células de Leydig en el 14-42% de los pacientes).

### ***Pubertad retrasada o Hipogonadismo hipogonadotrópico***

Se presenta exclusivamente en pacientes que recibieron radioterapia craneal profiláctica previa al TACP que produce lesión hipotálamo-hipofisaria.<sup>39-43</sup>

La radioterapia a dosis mayores de 24 a 40 Gy pueden retrasar la pubertad por una deficiencia de gonadotropinas.<sup>20</sup> Altas dosis de RT craneal mayores de 40 Gy pueden predisponer al niño a presentar hiperprolactinemia, que interfiere con la secreción pulsátil de gonadotropinas.

### ***Pubertad precoz verdadera***

Se presenta en niñas con radiaciones mayores de 18 Gy, con edad más temprana al inicio de tratamiento.<sup>44-45</sup>

La recuperación de la función gonadal en pacientes post-TACP por neoplasias malignas es rara y sólo se han publicado pocos casos (16%). Los dos factores coexistentes con recuperación de la función ovárica son dosis bajas de radioterapia y menor edad. Ash<sup>35</sup> observó que 40 Gy de radioterapia corporal total ocasiona esterilidad en el 30% de mujeres de 20 a 30 años en comparación con el 100% en mujeres mayores de 40 años.

La posibilidad de embarazo exitoso después de radioterapia corporal total a dosis mayores de 120 Gy es rara, y por el daño al útero hay alto riesgo de complicaciones: aborto espontáneo en 25%, prematuridad en 53% y bajo peso al nacer en 56%,<sup>36,37</sup> pero hay informes en la literatura médica de que son posibles en mujeres que recibieron trasplantes antes de los 20 años<sup>38</sup> (cuadro 39-2).

### **Efectos tiroideos**

Se asocia con radioterapia craneoespinal y con quimioterapia. El 30% de los pacientes presentan hipotiroidismo subclínico. Los efectos tiroideos son dosis dependientes: 7-8 Gy: hipotiroidismo subclínico 33.6%, hipotiroidismo primario el 8% de los pacientes a 8 años de seguimiento.

Con dosis fraccionada de 12-16 Gy presentan hipotiroidismo subclínico el 12% a 4 años e hipotiroidismo primario 4.2%. con dosis de 10 Gy: 25-40% hipotiroidismo primario en alrededor de 2.7 años de seguimiento. Con dosis > 25 Gy se desarrollan nódulos tiroideos en el 28% de los pacientes con un seguimiento de 7.8 años). Dosis mayores de 30 Gy se asocian con Cáncer tiroideo. La quimioterapia con bisulfán y/o ciclofosfamida se asocia con hipotiroidismo primario en el 28% de los pacientes.

### **Disfunción tiroidea**

Los niños sobrevivientes de LLA tratados con TACP tienen alto riesgo de desarrollar disfunción tiroidea, del 25 al 40%, ya que la tiroides es uno de los órganos más sensibles a la quimioterapia y a la radioterapia.<sup>46-48</sup> Aunque clásicamente tal disfunción se relaciona con la radiación corporal total aplicada en el acondicionamiento pre-TACP, también se ha señalado en el acondicionamiento con quimioterapia.<sup>16,49,50</sup> La quimioterapia asociada con disfunción tiroidea es busulfán y ciclofosfamida, con una frecuencia del 28% de hipotiroidismo compensado o primario.

El impacto de la RT depende de la región y de la dosis total aplicada.<sup>8,20</sup> Hay una relación bien establecida entre la dosis total de radiación y las deficiencias hipofisarias. El hipotiroidismo central secundario a RT craneal es principalmente el resultado de las deficiencias en la liberación de TRH y TSH en niños con RT > 40 Gy.<sup>51</sup> La radiación de la glándula tiroides conlleva la aparición de hipotiroidismo subclínico, tiroiditis, hipotiroidismo clínico y neoplasias tiroideas.<sup>36</sup> También se puede presentar síndrome de tiroides enferma característica del paciente críticamente enfermo, hipotiroidismo central y tirotoxicosis transitoria en los primeros seis meses postransplante progresando a hipotiroidismo.<sup>52,53</sup> Con radiaciones de 10 Gy en la región de la tiroides, puede haber hipotiroidismo o en raras ocasiones hipertiroidismo.

A la dosis de > 25 Gy se puede predisponer al desarrollo de nódulos tiroideos. Datos recientes muestran un incremento en el riesgo de cáncer de tiroides con dosis mayores de 30 Gy.<sup>17</sup>

La disfunción tiroidea más frecuente es el hipotiroidismo compensado o subclínico (30%). El hipotiroidismo francamente clínico es raro, con una media de presentación de 2.7 años (seis meses postrasplante de medula ósea o hasta 20 años después). En algunos pacientes puede haber el síndrome de tiroides enferma, también conocido como síndrome de T<sub>3</sub> baja, que es una alteración en pacientes con enfermedad no tiroidea críticamente enfermos (padecimientos crónicos como las infecciones y la desnutrición). Bioquímicamente se caracteriza por disminución de los niveles de T<sub>3</sub> libre y en ocasiones de T<sub>4</sub> libre, así como por un incremento en las cifras de T<sub>3</sub> reversa (T3R), en tanto que por lo general la TSH permanece normal o baja.<sup>2</sup> La disminución en la conversión periférica de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> ocasiona que los niveles de T<sub>3</sub> libre sean bajos. Se considera como un estado de adaptación a la enfermedad, suponiendo que este estado de hipotiroidismo funcional sirve como defensa en contra de la catabolia proteínica; sin embargo, estudios recientes destacan un efecto nocivo, observándose una relación entre esta alteración tiroidea con la presencia de microinflamación, desnutrición, complicaciones cardiovasculares y muerte.

Dentro del primer año posterior a la RT se puede presentar hipotiroidismo subclínico caracterizado por TSH alta con producción de hormonas tiroideas normales, pudiendo progresar a un hipotiroidismo clínico en las próximas décadas, encontrándose TSH incrementadas con producción disminuida de hormonas tiroideas.

A cinco años, la posibilidad de tener hipotiroidismo es de 26.8% y a 10 años es de 40.8%.

Los tres factores de riesgo para presentar hipotiroidismo después de TACP en niños con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo o en recaída son edad del trasplante, TACP en segunda remisión y dosis única de radiación total. Entre 143 niños que recibieron 7.8 a 10 Gy como exposición única de RTC (radioterapia corporal total), el 33.6% tuvo hipotiroidismo subclínico y 8% hipotiroidismo clínico a ocho años de seguimiento, en contraste con el 12% de hipotiroidismo subclínico y 4.2% de hipotiroidismo clínico observado en 351 niños posterior a la administración de 12 a 15.74 Gy de RCT, pero de manera fraccionada, a sólo cuatro años de seguimiento.<sup>54</sup> En resumen, la incidencia de disfunción tiroidea post-TACP aumenta con el tiempo desde el TACP, menor edad al momento de la RCT y dosis altas de RCT y no fraccionada 45 contra 15%.<sup>31</sup> A dosis bajas de RCT, la incidencia es menor (11%). En un estudio experimental de 21 pacientes en el INP, el 28.57% presentaba disfunción tiroidea antes del TACP: el 19% (cuatro pacientes) tuvieron hipotiroidismo subclínico y 9.5 % (dos pacientes) síndrome de tiroides enferma. Durante la hospitalización del TACP se realizó perfil tiroideo en cinco pacientes y todos tuvieron síndrome de tiroides enferma.

El ultrasonido tiroideo puede mostrar nódulos en 28% de los pacientes después de 7.8 años de seguimiento, aunque sin evidencia de cáncer tiroideo.<sup>55</sup>

En resumen, las alteraciones del modelamiento ósea son producidas por lesión hipotálamica-hipofisaria y/o gonadal y las consecuencias clínicas son:

- Talla baja.
- Pico máximo de masa ósea subóptimo vinculado con salud reproductiva alterada.
- Composición corporal alterada.

**Talla final baja**

El crecimiento no siempre es lineal, sobre todo en niños con enfermedades crónicas o bajo tratamientos tóxicos. El resultado último del crecimiento es la talla final. Hay múltiples informes de alteraciones del crecimiento a corto plazo, pero sólo algunos y con pocos pacientes de la estatura final expresada y su pérdida con respecto a la talla epigenética.<sup>62-66</sup>

La talla baja es una complicación tardía del TACP. La RTC es el factor causal más importante. Los niños con cáncer están expuestos a muchos factores que pueden alterar su salud ósea, algunos actuando directamente sobre el hueso (dañando la placa de crecimiento) e indirectamente (causando deficiencia de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismo) que pueden ser subsanados con terapia hormonal de restitución. Otros factores, como la enfermedad hospedero contra injerto crónica, su tratamiento con glucocorticoides, radioterapia craneal previa al TACP, son factores que se suman para alterar el modelamiento óseo originando talla final baja (91.6% de los pacientes) y menor punto máximo de masa ósea.<sup>29,67,68</sup>

Si bien hay pocos estudios sobre los efectos a largo plazo en cuanto al crecimiento, la talla final después de TACP en la mayoría de los pacientes se encuentra dentro de las curvas normales de la población en general (dentro de  $\pm 2$  DE), pero es en promedio, alrededor de 11 cm ( $-1.6$  DE) menor, que la talla blanco familiar y que la talla previa al trasplante. Los pacientes que recibieron radioterapia en cráneo tienen la talla final más baja  $-3.0$  DE.

Los pacientes debe ser medidos cada seis meses y sólo pocos y muy seleccionados con deficiencia grave y persistente de hormona de crecimiento, después de suspender la inmunosupresión, deben considerarse para tratamiento con hormona de crecimiento, dado el riesgo potencial de segunda neoplasia.<sup>80-82</sup>

En 22 pacientes con RTC del INP, se había alcanzado talla final antes del TACP en siete individuos. En 11 la talla final fue menor que antes del trasplante [-2.1 DE (-3.7 a 0)] contra [-1.6 DE (-2.3 a -0.1)] y menor que la talla blanco familiar [-1.6 (-2.6 a -0.5)] DE. En dos sujetos con radioterapia craneal previa a la RCT por TACP, la talla final fue de -4.0 DE y -3.3 DE. En un paciente con enfermedad injerto contra hospedero crónica tratado con glucocorticoides, la talla final fue de -3.5 DE. Sólo uno mejoró su talla final +1.4 DE.

### **Pico máximo de masa ósea subóptimo**

La osteoporosis es un problema de salud pública que va en aumento, con un estimado en Estados Unidos de fracturas osteoporóticas de 1.5 millones por año, con 10 a 20% de muerte en el primer año, con costos directos de por lo menos 15 billones de dólares anualmente. La osteoporosis es una alteración del sistema esquelético caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microestructura del tejido óseo que lo predispone a un riesgo alto de fractura. El principal factor en el origen de la osteoporosis es un punto máximo de masa ósea subóptimo, al que se le suma la edad, el género y la raza, los tres factores de mayor riesgo; ocho de cada 10 afectados son mujeres. Otro factor importante que se suma es el riesgo de caídas.

Si bien no hay métodos prácticos para medir la fuerza ósea, la densidad mineral ósea (DMO) se correlaciona estrechamente con la capacidad de carga y resistencia esquelética, así como con el riesgo de fractura.

En niños no hay criterios diagnósticos estandarizados para osteoporosis; incluso hay autores que consideran que no existe en etapas pediátricas; muchos otros

están de acuerdo en adaptar los criterios de la OMS en mujeres posmenopáusicas pero con base en la puntuación Z, que mide el número de desviaciones estándar del promedio para género y edad. No hay parámetros de referencia nacionales, sólo algunos informes en adolescentes (cuadro 39-3).

En los niños sobrevivientes de TACP, el pico máximo de masa ósea subóptimo se debe a un desbalance entre la resorción y formación ósea. Los dos mecanismos participantes son por tanto alta tasa de remodelamiento óseo (aumento de la actividad osteoclástica con pérdida rápida de hueso, tanto como 5% por año en hueso trabecular y de 2 a 3% por año, en hueso cortical) sumado a la disminución de la osteoformación (disminución de la actividad osteoblástica). Cambios en la DMO se presentan más rápido y con mayores implicaciones clínicas en el esqueleto trabecular.

Se han propuesto varios modelos para estratificar el riesgo, uno de ellos es el FRAX. Los pacientes de mayor riesgo son los que han tenido fractura osteoporótica previa, tratamiento crónico con glucocorticoides, pérdida de masa ósea en los primeros 6 a 12 meses del 5% y post-trasplante pérdida anual del 10% en el primer año. El papel de las caídas como agente causal debe considerarse al calcular el riesgo total de fractura (cuadros 39-3 y 39-4).

La disminución de la densidad mineral ósea no conlleva deficiencia de vitamina D y sí con el uso de glucocorticoides, hipogonadismo, no adherencia a la terapia hormonal de restitución, sobre todo en mujeres y con la dosis de RCT.

Se presenta osteopenia en el 64 a 68% de los pacientes y osteoporosis en el 10%.<sup>31,49,83</sup>

## **ALTERACIONES METABÓLICAS**

Estamos asistiendo a la consolidación de la transición en las condiciones del tiempo de supervivencia y mejor calidad de vida en los pacientes con cáncer, los cuales, al contar con medidas terapéuticas cada vez más eficaces a través del TACP y el cambio en los estilos de vida actuales, son más propensos a no presentar desnutrición, sino, resistencia a la insulina, con o sin sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Los sobrevivientes tratados con RTC tienen mayor riesgo de presentar síndrome metabólico, aun en ausencia de sobrepeso y obesidad<sup>31,58</sup> probablemente relacionado con deficiencia combinada de hormona de crecimiento y de insuficiencia gonadal. Las mujeres y niños menores de cuatro años al momento del TACP, así como, pacientes que recibieron dosis > 18 Gy presentan mayor riesgo.<sup>59-60</sup>

La importancia de monitorizar el estado nutricional y metabólico del paciente con TACP antes y post es necesario para prevenir la desnutrición proteico calórica e identificar en forma temprana a pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (componentes del Síndrome Metabólico). Profundizar en el origen, comportamiento y resolución de la presentación del síndrome en niños con cáncer en general y de pacientes tratados con TACP en particular, abre otra línea de investigación para identificar estrategias eficaces orientadas a mitigar las complicaciones del tratamiento con TACP en oncología pediátrica.

**Estado nutricional**

Para valorar el estado nutricional en pacientes con TACP, es necesario combinar métodos. Habitualmente se hace mediante mediciones antropométricas (peso, talla, medición de pliegues cutáneos, y sus derivados índice de masa corporal (IMC), composición corporal), evaluación de ingesta (a través de encuestas) y marcadores bioquímicos tales como albúmina sérica, prealbúmina, creatinina, linfocitos, transferrina y colesterol. Sin embargo, todos estos métodos tienen algunos problemas. Las mediciones antropométricas podrían subestimar el grado de desnutrición proteica en estos pacientes.

El IMC debe calcularse (peso Kg/ talla m<sup>2</sup>), a partir de los dos años de edad y en condiciones ideales, la centila del IMC debe ser similar o de preferencia menor a la centila de talla, si ésta se encuentra por arriba de la centila 50.

En resumen el estado nutricional es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y las adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes. Valorado de acuerdo con la pz de IMC en mayores de dos años: Normal pz de IMC  $\pm$  1 d.e., Desnutrición  $<$  - 1.0 d.e Sobrepeso cuando la pz de IMC fue  $\geq$  1.0 d.e. y Obesidad mayor a 2 d.e.

**Composición corporal**

A través de la vida, el cuerpo humano cambia en su composición química. Conforme crece, madura y envejece los diversos componentes corporales, la grasa, el músculo, el agua y el hueso se modifican en las cantidades absolutas y en la proporción relativa de lípidos, de proteínas, de agua y de minerales.

La composición corporal humana es un fenotipo heterogéneo que resulta de los efectos combinados de genes, de factores ambientales y de sus interacciones. De los diferentes métodos para determinar la composición corporal, solamente la antropometría de pliegues y la impedancia bioeléctrica (BIE) tienen aplicación clínica no invasiva. La BIE es un método fácil y disponible para determinar la composición corporal, que considera el modelo de los dos compartimentos, basado en la conducción de una corriente eléctrica alterna aplicada al cuerpo. En suma, la Composición corporal es la evaluación de la relación de la grasa y la masa corporal activa (peso magro, liso o libre de grasa) a la masa (peso) corporal total.

Existen *pocos* informes que describan el empleo de Impedancia bioeléctrica (IBE) así como de absorción dual de energía de rayos X (DEXA) en la evaluación nutricional de pacientes pediátricos con TACP. Los pacientes post TACP con insulina en ayunas más alta tienen mayor porcentaje de grasa.

### **Resistencia a la insulina**

Es el mecanismo fisiopatológico inicial para desarrollar alteraciones metabólicas. Clínicamente se manifiesta por la presencia de obesidad central, mayor índice grasa/músculo, acantosis nigricans, hiperqueratosis, hirsutismo y en niñas puberales irregularidades menstruales cuya expresión máxima es el síndrome de ovarios poliquísticos. Puede haber resistencia a la insulina en pacientes con peso normal. El estándar de oro para confirmar la presencia de resistencia a la insulina es el clamp euglicémico-hiperinsulinémico. En la práctica diaria se utiliza el cálculo de HOMA-IR (insulina en ayuno U/mL) x (glucosa en ayunas mmol/L) / 22.5 o bien (insulina en ayuno U/mL) x (glucosa en ayunas mg/dL) / 405. En prepuberales normal menor de 2.5 y en postpuberales < 3.5. Es decir un HOMA-IR mayor de 3.5 nos indica la presencia de resistencia a la insulina. Se asocia más con el tratamiento con radioterapia

Existe correlación positiva entre HOMA-IR , dislipidemia y porcentaje de grasa corporal. La resistencia a la insulina se asocia con radioterapia (Dosis > 18 Gy) afecta más a pacientes menores de 4 años y a mujeres. En la serie del Instituto el 7% tenía HOMA\_IR > 3.6 antes del TACP.

### **Desnutrición proteico-calórica**

El 10-18% de los pacientes con TACP tienen desnutrición proteico calórica leve a moderada causada por disminución de la ingesta, enfermedad crónica concurrente más enfermedad aguda con elevación de citocinas inflamatorias, el estímulo catabólico del TACP, el tratamiento con glucocorticoides (que reduce la ingesta de nutrientes o por pérdida de proteínas), pérdida crónica de sangre, acúmulo de ácidos orgánicos o inorgánicos o de aluminio o por alteraciones endócrinas (resistencia a la insulina y a IGF-I, hiperglucagonemia, hiperparatiroidismo y deficiencia de vitamina D). El 6-8% pueden tener desnutrición grave<sup>1</sup>.

### **Obesidad**

La epidemia mundial de obesidad, al incidir en el estilo de vida de los pacientes con TACP los convierte en sujetos de alto riesgo para presentarla y además con distribución central, que se asocia con mayor resistencia a la insulina. No existe una definición internacional única y en mayores de dos años depende del IMC (figuras 39-10 y 11) cuadro 39-6

### **Hiperglucemia de estrés**

Es una de las complicaciones agudas más frecuentes sola o acompañada de cetoacidosis, puede aumentar el riesgo de infección después del TACP.

Es de origen multifactorial y puede llegar a requerir administración de insulina exógena. Puede ser el modo de presentación de DM2. En la serie de pacientes del Instituto es la complicación aguda más frecuente (86.3%) con glucosa en ayuno mayor de 140 mg.

### **Diabetes mellitus tipo 2**

En población general el TCPH se asocia a largo plazo con mayor riesgo de DM. Sin embargo, algunos pacientes por la enfermedad per sé (anemia de Fanconi (AF), etc) son de alto riesgo para presentar DM por resistencia a la insulina y/o disminución en la secreción de insulina.

En pacientes con AF se ha encontrado resistencia a la insulina en el 17% y al realizarle curva de tolerancia oral a la glucosa del 8.5 - 46 % de los pacientes tienen intolerancia a la glucosa y 4% tienen DM previa al TCPH. Parece ser que el TACPH puede por sí mismo aumentar la intolerancia a los carbohidratos.

### **Síndrome metabólico**

La constelación de cambios inducidos por la obesidad tienen como sitios de choque cinco órganos o tejidos: células, músculo, hígado, tejido adiposo y espacio vascular, El impacto sobre ellos es cada vez mayor conforme progresa la obesidad. En el sujeto delgado la sensibilidad a la insulina es adecuada por lo que la cantidad de insulina secretada es baja, y la cantidad de masa grasa y el espacio vascular se mantiene normal. El sujeto con obesidad presenta resistencia a la insulina que induce hiperinsulinemia compensadora y el costo es aumento en la cantidad y actividad endócrina del tejido adiposo e induce la infiltración ectópica de grasa en páncreas, hígado y músculo. Cuando se rebasa la capacidad de secreción de la célula sobreviene hiperglucemia por la disfunción del islote con disminución en la cantidad de insulina y aumento de glucagon (DM2), mecanismo que acelera el daño endotelial y la formación de la placa de ateroma que años más tarde se manifestará clínicamente como evento cardiovascular.

Esta pléyade de factores de riesgo se engloba bajo el término de Síndrome Metabólico donde no existe una definición mundialmente aceptada, y en etapas pediátricas se acepta en mayores de 10 años.

Los estudios realizados en poblaciones de niños y adolescentes mexicanos, aparentemente sanos, muestran una prevalencia del síndrome metabólico de manera global del 8%, y en el norte del país del 6.5%, pero si hay obesidad se aumenta al 66%.

Herrera informa una prevalencia de síndrome metabólico en niños mexicanos con cáncer en el norte de país (ATP III modificado, NHANES III).del 32.75% al inicio y al final del seguimiento aumentó al 79.31% .

La morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular es 10 a 20 veces más alta en pacientes con TACP que en la población general.

Los pacientes con TACP tienen mayor riesgo de presentar Síndrome Metabólico, aun en ausencia de sobrepeso y obesidad, probablemente asociado con el déficit combinado de hormona de crecimiento y de falla gonadal.

### **Suprarrenal**

La RT de cráneo también tiene el riesgo de Insuficiencia suprarrenal secundaria. A una dosis > 40 Gy, el eje hipotálamo-hipófisis, surarrenal se afecta ocasionando deficiencia de ACTH.<sup>56,57</sup>

Los pacientes pueden presentar Cushing exógeno, incluyendo catarata relacionada con la administración crónica de glucocorticoides, aunque la causa más frecuente de catarata es la RCT.

La complicación más grave, pero rara, en forma aguda, es la presencia de crisis suprarrenal aguda, y generalmente se debe a la supresión por la administración exógena crónica de glucocorticoides y la falta de administración de dosis de estrés ante eventos agudos graves.

## CONCLUSIONES

El éxito del TACP para tratar hemopatías malignas y no malignas junto con el avance tecnológico para mejorarlo ha aumentado sus indicaciones y el número de pacientes que sobreviven. En los últimos decenios, el TACP es una modalidad importante de tratamiento y requiere de RCT o de quimioterapia a dosis altas. La finalidad de estos regímenes de acondicionamiento es la mieloablación para evitar la enfermedad injerto contra hospedero y la erradicación de células malignas que puedan haber sobrevivido al tratamiento previo. Desafortunadamente, estos regímenes tienen importantes efectos secundarios sobre varios órganos, incluyendo el sistema endocrino: , alteraciones del crecimiento y del desarrollo puberal.<sup>10,71,92</sup> intolerancia a los carbohidratos, síndrome de tiroides enferma y en la vida adulta talla baja final, hipogonadismo y/o infertilidad, osteoporosis, síndrome metabólico y hasta 20 años después hipotiroidismo.

Estudios transversales en la literatura médica revelan un cúmulo de efectos tardíos en una gran variedad de órganos y sistemas, y prácticamente todos los pacientes en un momento de su vida presentan una o más complicaciones endócrinas tardías, relacionadas con su enfermedad per sé, por la radioterapia, o quimioterapia, modificados por la edad del diagnóstico, el tiempo de tratamiento, el sexo y la modalidad de acondicionamiento empleado, que podemos englobar en dos grandes áreas: crecimiento y desarrollo (modelamiento óseo y salud reproductiva anormales causantes de talla final baja y pico subóptimo de masa ósea, con fracturas osteoporóticas) y alteraciones metabólicas con resistencia a la insulina (desnutrición, obesidad, DM2, hipertensión arterial y síndrome metabólico), es por ello, que la participación del endocrinólogo dentro del grupo de TACPH antes, durante y en el seguimiento a largo plazo de todos los pacientes con TACP es imperativo, por lo menos una vez al año.

Algunas complicaciones pueden prevenirse, pero no es fácil para muchos órganos, como en las gónadas. Para evitarlas y analizar las alternativas terapéuticas, se requiere sistematizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes, para establecer cual es el modelo de atención pre, trans y post TCP ideal que nos permita abrir una ventana de tiempo óptima de intervención. Para detectar de manera temprana las alteraciones endócrinas y establecer el tratamiento oportuno en aras de mejorar la calidad y esperanza de vida de estos pacientes al lograr la máxima expresión de genes de masa ósea y de masa magra y minimizar la expresión de genes de riesgo.

**REFERENCIAS**

1. Cohen LE. Endocrine late effects of cancer treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:769-89.
2. Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. *J Gerontol. A Biol Sci Med Sci* 2003;58:82-91.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-130.
4. Marina N. Long-term survivors of childhood cancer. The medical consequences of cure. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:1021-1042.
5. Buckley RH. Treatment options for genetically determined immunodeficiency. *Lancet* 2003;361:541-542.
6. Buckley RH. Transplantation immunology: organ and bone marrow, *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(27):S733-S744.
7. Benker G, Schafer U, Hermanns U, Mahmoud MK, Olbricht T, Schulte HM, Windeck R, Reinwein D. Allogenic bone marrow transplantation in adults: endocrine sequelae after 1-6 years. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;120:37-42.
8. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:589-602.
9. Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003;33:217-242.
10. Shalet SM, Didi M, Ogilvy SAL, Schulga J, Donaldson MD. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:333-339.
11. Sklar C, Boulad F, Small T, Kernan N. Endocrine complications of pediatric stem cell transplantation. *Front Biosci* 2001;6:G17-G22.

12. Giri N, Davis EA, Vowels MR. Long-term complications following bone marrow transplantation in children. *J Paediatr Child Health* 1993;29:201-205.
13. Kolb HJ, der Gotze C. Late complications after allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:61-72.
14. Sanders J, Sullivan K, Witherspoon R, Doney K, Anasetti C, Beatty P, Petersen FB. Long term effects and quality of life in children and adults after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989;4(Suppl. 4):27-29.
15. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L, McGlave PB, Robison LL, Snyder DS, Weisdorf DJ, Bhatia S. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study, *Blood* 2004;104:1898-1906.
16. Michel G, Socie G, Gebhard F, Bernaudin F, Thuret I, Vannier JP, Demeocq F, Leverger G, Pico JL, Rubie H, Mechinaud F, Reiffers J, Gratecos N, Troussard X, Jouet JP, Simonin G, Gluckman E, Maraninchi D. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 1997;15:2238-2246.
17. Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, Berkow RL, Hammond S, Neglia JP, Meadows AT, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005;365:2014-2023.
18. Guell R. Crecimiento y desarrollo: interrelaciones. *In: Calzada LR (ed.). Instituto Nacional de Pediatría, México, 1996;17-25.*
19. Blum WF, Ranke MB. Use of insulin-like growth factor-binding protein 3 for

- the evaluation of growth disorders. *Horm Res* 1990;33(Suppl. 4):31-37.
20. Blum WF, Ranke MB. Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) with special reference to IGFBP-3. *Acta Paediatr Scand* 1990;Suppl. 367:55-62.
  21. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
  22. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev* 1999;20:761-787.
  23. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor binding proteins: a proposed superfamily. *Acta Paediatr* 1999;Suppl. 88:37-45.
  24. Baxter RC, Turtle JR. Regulation of hepatic growth hormone receptors by insulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;84:350-357.
  25. Daughaday WH, Phillips LS, Mueller MC. The effects of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver. *Endocrinology* 1976;98:1214-1219.
  26. Maes M, Underwood LE, Ketelslegers JM. Low serum somatomedin-C in insulin-dependent diabetes: evidence for a postreceptor mechanism. *Endocrinology* 1986;118:377-382.
  27. Bakker B, Massa GG, van Rijn AM, Mearadji A, van der Kamp HJ, Niemer TMM, van der Hage MH, Broerse JJ, Wit JM. Effects of total-body irradiation on growth, thyroid and pituitary gland in rhesus monkeys. *Radiother Oncol* 1999;51:187-192.
  28. Costin G. Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function. *Am J Dis Child* 1988;142:847-852.
  29. Clement-De BA, Oostdijk W, Van Weel SMH, Van den BJ, Wit JM, Vossen JM. Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr* 1996;129:544-550.

30. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;12-17.
31. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* 2002;118:58-66.
32. Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, Yabe H, Kubota C, Yabe M, Kato S. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child* 1999;80:452-454.
33. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:813-818.
34. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr* 1997;130:210-216.
35. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980;53:271-278.
36. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, Rio B, Chatterjee R, Ljungman P, van Lint MT, Powles R, Jackson G, Hinterberger FM, Kolb HJ, Apperley JF. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001;358:271-276.
37. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, Doney K, Storb R, Sullivan K, Witherspoon R, Appelbaum FR. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87:3045-3052.
38. Wang WS, Tzeng CH, Hsieh RK, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen PM. Successful pregnancy following very high-dose total body irradiation (1575

- cGy) and bone marrow transplantation in a woman with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:415-417.
39. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism after cranial irradiation. *J Endocrinol Invest* 2005;28:78-87.
40. Didcock E, Davies HA, Didi M, Ogilvy SAL, Wales JK, Shalet SM. Pubertal growth in young adult survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1995;13:2503-2507.
41. Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JM. Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1987;62:1107-1112.
42. Melin AE, Adan L, Leverger G, Souberbielle JC, Schaison G, Brauner R. Growth hormone secretion, puberty and adult height after cranial irradiation with 18 Gy for leukaemia. *Eur J Pediatr* 1998;157:703-707.
43. Toogood AA. Endocrine consequences of brain irradiation. *Growth Horm IGF Res* 2004;14(Suppl. A):S118-S124.
44. Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A, Heller G, Allen JC, David R, Levine LS, Sklar CA. Age at onset of puberty following high-dose central nervous system radiation therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:589-592.
45. Ogilvy SAL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282-1286.
46. Borgstrom B, Bolme P. Thyroid function in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:59-64.
47. Katsanis E, Shapiro RS, Robison LL, Haake RJ, Kim T, Pescovitz OH, Ramsay NK. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long-term follow-up of 80 pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:335-340.
48. Sklar CA, Kim TH, Ramsay NK. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med* 1982;73:688-694.

49. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, Stokvis-Brantsma WH, Vossen JM, Wit JM. Patterns of growth and body proportions after total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Pediatr Res* 2006;59:259-264.
50. Sanders JE. Late effects in children receiving total body irradiation for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol* 1990;18(Suppl. 1):82-87.
51. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen DC, Li H, Hudson MM, Kun LE, Heideman RL. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4472-4479.
52. Al-Fiar FZ, Colwill R, Lipton JH, Fyles G, Spaner D, Messner H. Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) levels in adults following allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:1019-1022.
53. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, Matsumura T, Machida U, Kanda Y, Nakagawa K, Mitsuhashi T, Tanaka Y, Hirai H. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Transplantation* 2001;71:406-411.
54. Sanders J.E. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8(Suppl. 5):39-50.
55. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, Richard O, Devergie A, Galambrun C, Bordigoni P, Vilmer E, Plouvier E, Perel Y, Michel G, Stephan JL. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:991-995.
56. Oberfield SE, Nirenberg A, Allen JC, Cohen H, Donahue B, Prasad V, Schiff R, Pang S, Ghavimi F, David R, Chrousos G, Sklar C. Hypothalamic-pituitary-adrenal function following cranial irradiation. *Horm Res* 1997;47:9-16.

57. Rose SR, Danish RK, Kearney NS, Schreiber RE, Lustig RH, Burghen GA, Hudson MM. ACTH deficiency in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:808-813.
58. Taskinen M, Saarinen PUM, Hovi L, Lipsanen NM. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet* 2000;356:993-997.
59. Brennan BM, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol* 2002;118:58-66.
60. Oeffinger KC. Longitudinal risk-based health care for adult survivors of childhood cancer. *Curr Probl Cancer* 2003;27:143-167.
61. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, Vik TA, Inskip PD, Robison LL. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21:1359-1365.
62. Adan L, de Lanversin ML, Thalassinos C, Souberbielle JC, Fischer A, Brauner R. Growth after bone marrow transplantation in young children conditioned with chemotherapy alone. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:253-256.
63. Brauner R, Adan L, Souberbielle JC, Esperou H, Michon J, Devergie A, Gluckman E, Zucker JM. Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1997;130:785-792.
64. Cohen A, van Lint MT, Uderzo C, Rovelli A, Lavagetto A, Vitale V, Morchio A, Locasciulli A, Bacigalupo A, Romano C. Growth in patients after allogeneic bone marrow transplant for hematological diseases in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:343-348.
65. Huma Z, Boulad F, Black P, Heller G, Sklar C. Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia. *Blood* 1995;86:819-824.

66. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, Amos D, Buckner CD, Witherspoon RP, Deeg HJ, Doney KC, Sullivan KM, Appelbaum FR. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood* 1986;68:1129-1135.
67. Cohen A, Rovelli A, Van-Lint MT, Uderzo C, Morchio A, Pezzini C, Masera G, Bacigalupo A, Romano C. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation during childhood. *Arch Dis Child* 1996;74:437-440.
68. Crofton PM. Bone and bone turnover. *Endocr Dev* 2009;15:77-100.
69. Hovi L, Rajantie J, Perkkio M, Sainio K, Sipila I, Siimes MA. Growth failure and growth hormone deficiency in children after bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1990;5:183-186.
70. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplantation. *In: Thomas ED et al. (eds.). Hematopoietic Cell Transplantation Blackwell. Science, England, 1999:764-775.*
71. Sanders JE. The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. *The Seattle Marrow Transplant Team Semin Hematol* 1991;28:244-249.
72. Bakker B, van der Eerden BC, Koppenaar DW, Karperien M, Wit JM. Effect of x-irradiation on growth and the expression of parathyroid hormone-related peptide and indian hedgehog in the tibial growth plate of the rat. *Horm Res* 2003;59:35-41.
73. Leiper AD, Stanhope R, Lau T, Grant DB, Blacklock H, Chessells JM, Plowman PN. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol* 1987;67:419-426.
74. Michalowski AS. On radiation damage to normal tissues and its treatment. II. Anti-inflammatory drugs. *Acta Oncol* 1994;33:139-157.
75. Rubin P, Casarett GW. Clinical radiation pathology as applied to curative

- radiotherapy. *Cancer* 1968;22:767-778.
76. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000;342:177-185.
77. Cohen A, Rovelli A, Bakker B, Uderzo C, van Lint MT, Esperou H, Gaiero A, Leiper AD, Dopfer R, Cahn JY, Merlo F, Kolb HJ, Socie G. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood* 1999;93:4109-4115.
78. Frisk P, Arvidson J, Bratteby LE, Hedenstrom H, Lonnerholm G. Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:645-650.
79. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood* 2005;105:1348-1354.
80. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr., Boice JD Jr. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336:897-904.
81. Shalet SM, Brennan BM, Reddingius RE. Growth hormone therapy and malignancy. *Horm Res* 1997;48(Suppl. 4):29-32.
82. Socie G, Henry AM, Cosset JM, Devergie A, Girinsky T, Gluckman E. Increased incidence of solid malignant tumors after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 1991;78:277-279.
83. Kauppila M, Irjala K, Koskinen P, Pulkki K, Sonninen P, Viikari J, Remes K. Bone mineral density after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:885-889.
84. Santos GW. Bone marrow transplantation in leukemia. Current status. *Cancer* 1984;54:2732-2740.

85. Giorgiani G, Bozzola M, Locatelli F, Picco P, Zecca M, Cisternino M, Dallorso S, Bonetti F, Dini G, Borrone C. Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood* 1995;86:825-831.
86. Hassan M, Oberg G, Bekassy AN, Aschan J, Ehrsson H, Ljungman P, Lonnerholm G, Smedmyr B, Taube A, Wallin I. Pharmacokinetics of high-dose busulphan in relation to age and chronopharmacology. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:130-134.
87. Ringden O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, Parkkali T, Lenhoff S, Sallerfors B, Ljungman P. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: a report from the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood* 1994;83:2723-2730.
88. Shankar SM, Bunin NJ, Moshang T Jr. Growth in children undergoing bone marrow transplantation after busulfan and cyclophosphamide conditioning. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:362-366.
89. Wingard JR, Plotnick LP, Freemer CS, Zahurak M, Piantadosi S, Miller DF, Vriesendorp HM, Yeager AM, Santos GW. Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation. *Blood* 1992;79:1068-1073.
90. Teinturier C, Hartmann O, Valteau CD, Benhamou E, Bougneres PF. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:989-994.
91. Gerl A, Muhlbayer D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer* 2001;91:1297-1303.

92. Ogilvy SAL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, Donaldson MD. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. Arch Dis Child 1992;67:1107-1110.

	Deficiencia de GH	Disfunción tiroidea	Nódulo y/o cáncer tiroideo	Pubertad precoz	Pubertad retrasada o Hpogonadismo	Infertilidad	Densidad Mineral Ósea ↓	Resistencia a la Insulina, obesidad y DM	Síndrome Metabólico	Hiperprolactinemia
RT craneal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
RCT	+	+	+		+	+			+	
RT cervical	+	+	+							
RT gonadal					+	+				
alquilantes					+	+				
TACPH	+	+			+	+	+	+	+	

Cuadro 39-1. Efectos tardíos endócrinos en pacientes supervivientes de cáncer de acuerdo con la modalidad terapéutica COG LTFUG

. DM diabetes mellitus, RT radioterapia. RCT radioterapia corporal total,

Dx	Edad TACP (años)	EDAD Embarazo (años)	ACONDICIONAMIENTO	RTCT Dosis Gy	Referencia
LLA	16	22	Ciclofosfamida/RTCT	120	Giri
LMA	16	22	Ciclofosfamida/RTCT	157	Wang

**Cuadro 39-2. Informes de embarazos exitosos después de radioterapia corporal total (RTCT) a dosis altas**

<b>DEFINICIÓN</b>	<b>Mujeres</b> <b>PUNTUACIÓN T DEXA</b> <b>DE del adulto joven</b> <b>sano</b>	<b>Niños</b> <b>PUNTUACIÓN Z DEXA</b> <b>DE del promedio para género y</b> <b>edad</b>
Normal	$\pm 1$	$\pm 1$
Osteopenia*	-1 a -2.4	-1 a -2.4
Osteoporosis*	$\leq 2.5$	$\leq -2.5$

**Cuadro 39-3. Clasificación de la OMS para densitometría ósea (DEXA) \*En niños, como no han alcanzado el pico máximo de masa ósea, se denomina baja reserva ósea.**

RIESGO MUY ALTO	RIESGO ALTO
<b>Fractura osteoporótica previa (sin traumatismo): tiene mayor peso que la DMO baja</b>	<b>Glucocorticoides (prednisona 5 mg al día por 3 meses)</b>
<b>Glucocorticoides (prednisona 7.5 mg al día por seis meses)</b>	Mujeres mayores de 65, varones mayores de 70 años
	<p>Mujeres posmenopáusicas con uno o más factores coexistentes:</p> <p><b>Antecedente personal de fractura de bajo impacto</b></p> <p>Antecedente familiar (primer grado) de fractura de cadera, muñeca o vertebral</p> <p>Tabaquismo</p> <p><b>Índice de masa corporal &lt; 20</b></p> <p><b>Pérdida reciente de peso &gt; 10%</b></p> <p><b>Factores múltiples de riesgo de caídas.</b> Cuando hay DMO femoral baja e IMC &lt; 20 el 2% presenta fractura de cadera y 5% otras fracturas asociadas con factores de riesgo como: disminución de la fuerza en extremidades, alteración de la visión, ambiente peligroso para caídas, marcha o equilibrio alterados, inactividad física, hipotensión ortostática, psicotrópicos</p>

**Cuadro 39-4. Principales factores de riesgo para osteoporosis; se destacan en negrillas los encontrados en pacientes con trasplante autólogo de médula ósea**

Antecedente familiar de osteoporosis	<b>Inmovilización crónica &lt; 4 h/día de pie</b>	Alcohol	Tabaquismo Cafeína
<b>Enfermedad endocrina</b>	<b>Enfermedad gastrointestinal</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Otras</b>
<b>Hipogonadismo</b>	Gastrectomía	<b>Inmunosupresores, Glucocorticoides, ciclosporina A, tacrolimo, micofenolato</b>	Artritis reumatoide
<b>Menarquia tardía &gt; 15 años</b>	<b>Gastritis atrófica</b>	<b>Antihormonales</b> Medroxiprogesterona <b>Análogo de LHRH</b> pioglitazona	Mieloma múltiple
<b>Anorexia nerviosa</b>	<b>Malabsorción intestinal</b>	<b>Anticonvulsivos</b> <b>Fenitoína</b> <b>Fenobarbital</b> <b>Carbamazepina</b> <b>Acido valproico,</b> <b>topiramato</b>	hemocromatosis
<b>Síndrome Cushing de</b>	Enfermedad celiaca Enfermedad de Crohn Insuficiencia pancreática Insuficiencia hepática grave	<b>Otros</b> <b>Heparina de bajo peso molecular</b> <b>Inhibidores de la bomba de protones</b> <b>Bloqueadores H2</b> Litio Antipsicóticos Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Nefrolitiasis Esclerosis múltiple sarcoidosis amiloidosis Talasemia
<b>Hiperparatiroidismo</b>			<b>Depresión</b>
<b>Enfermedad tiroidea</b>			
<b>Diabetes mellitus</b>			

**Cuadro 39-5. Factores de riesgo moderado; se resaltan en negrillas los factores que se presentan con más frecuencia en el paciente con trasplante autólogo de médula ósea**

	<b>OMS</b>	<b>IDF/IOTF</b>	<b>CEPM</b>
<b>Sobrepeso</b>	<b>IMC <math>\geq</math> centila 85</b>	<b>IMC equivalente al IMC 25 del adulto</b>	<b>IMC <math>\geq</math> centila 75</b>
<b>Obesidad</b>	<b>IMC <math>\geq</math> centila 95</b>	<b>IMC equivalente al IMC 30 del adulto</b>	<b>IMC <math>\geq</math> centila 85</b>
<b>Obesidad central (cintura)</b>	<b>&gt; Centila 75</b>	<b>&gt; Centila 90</b>	

**Cuadro 39-6. Diagnóstico de sobrepeso y de obesidad de acuerdo con diferentes criterios para edad y sexo. OMS: Organización Mundial de la salud, IDF Federación Internacional de Diabetes, IOTF International Obesity Task Force, CEPM Consenso de Endocrinólogos Pediatras Mexicanos-**

	<b>normal</b>	<b>intolerancia</b>	<b>DM</b>
<b>Glucosa en ayunas (mg/dL)</b>	< 100	100-125	≥ 126
<b>Glucosa al azar (mg/dL)</b>	< 140	140-200	≥ 200
<b>CTOG: glucosa a los 120 minutos post carga (mg/dL)</b>	< 140	≥ 140 < 200	≥ 200

**Cuadro 39-7. Diagnóstico de tolerancia a la glucosa. CTOG (ayuno de 10 horas y toma de carga de glucosa 1.75 g/Kg con tope de 75 gramos, ingerida en máximo cinco minutos). DM diabetes mellitus.**

Componente	Definición en adultos ATP III	IDF 10-16 años	IDF > 16 años o adultos	Perfil pediátrico ajustado NHANES III
<b>Obesidad central (cintura)</b>	> 102 cm ➤ 88 cm	Cintura ≥ centila 90	≥ 94 cm ≥ 80 cm	≥ centila 90 edad, sexo, raza
<b>Glucosa ayunas</b>	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
<b>Hipertensión</b>	≥ 130/85 mmHg	> 130/>85	≥ 130/85	≥ centila 90 edad, sexo y talla
<b>Triglicéridos</b>	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ centila 90 edad y raza ≥ 110 mg/dL
<b>Col-HDL</b>	< 40 mg/dL  < 50 mg/dL	< 40 mg/dL	< 40 mg/dL  < 50 mg/dL	≤ centila 10 para edad y raza ≤ 40 mg/dL en hombres y mujeres

**Cuadro 39-8. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico en niños, IDF (Federación Internacional de Diabetes). Se requiere la presencia de tres o más factores.**

<b>WEISS</b>	<b>DE FERRANTI</b>	<b>VINER</b>	<b>COOK</b>	<b>NHANES III</b>
<b>IMC</b> ≥ centila 97 edad, sexo	Cintura > centila 75	<b>IMC</b> ≥ centila 97	Cintura ≥ centila	Cintura ≥ centila 75 raza
<b>Intolerancia glucosa en ayunas</b> ≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL	<b>IG ayunas</b> CTO* Insulina ayunas (≥ 15,30,20 mUI/L)	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
<b>TA</b> ≥ centila 90 edad, sexo, raza	≥ centila 95 edad, sexo y talla	≥ centila 95 edad, sexo y talla	≥ centila 90 edad, sexo y talla	≥ centila 90 edad, sexo y talla
<b>Triglicéridos</b> ≥ 150 mg/dL	≥ 100 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 110 mg/dL	≥ centila 90 edad y raza
<b>Col-HDL</b> ≤ 40 mg/dL	< 50 mg/dL < 45mg/dL	≤ 35 mg/dL ó CT ≥ 200 mg/dL	≤ 40 mg/dL	≤ centila 10 para edad y raza

**Cuadro 39-9. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico en niños. Se requiere la presencia de tres o más factores. IMC índice de masa corporal, CTO curva de tolerancia oral a la glucosa,**

Autor	n	estado	Tipo de población	Edad	Prevalencia global	Prevalencia en peso normal	Prevalencia en obesos
Cardoso	3 121	D.F.	Sanos	12-16 años	7.3%	1.3%	58.6%
Rodríguez	965	Durango	Sanos	12-16 años	6.5%	< 2 %	66 %
Herrera	58	Sonora	cáncer		32.7 a 79.3%		

**Cuadro 39-10. Prevalencia de síndrome metabólico en población pediátrica**

**mexicana de acuerdo con NHANES III.** *Rodríguez-Morán M y cols. Diabetes Care 2004; 27: 2516 – 7, Cardoso 2007, JPEM 20: 797-805, Herrera-Silva Jorge Carlos et al.. Bol Med Hosp Infant Mex. 2008; 65: 110-120*

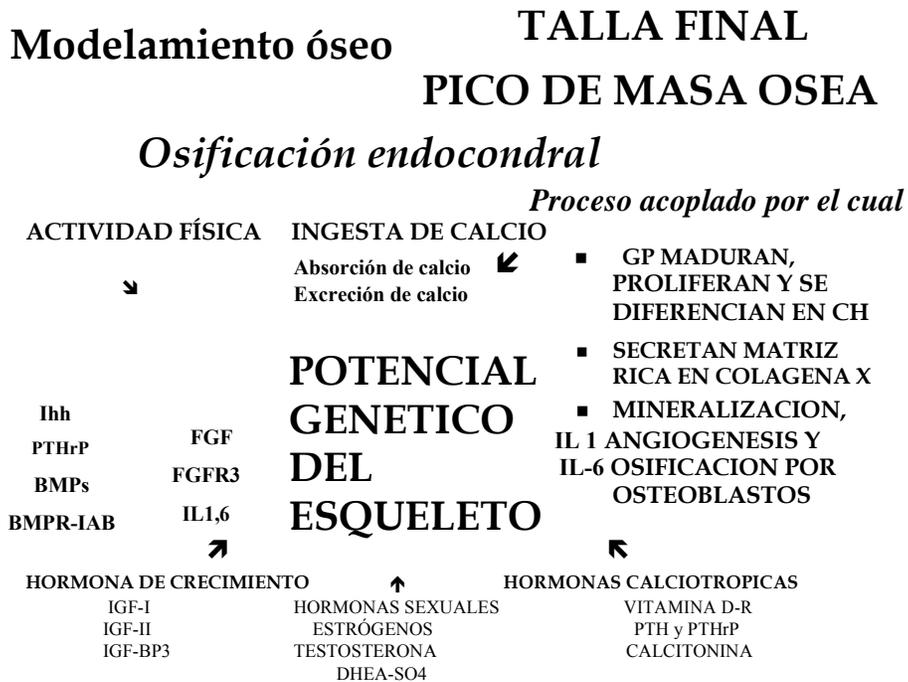
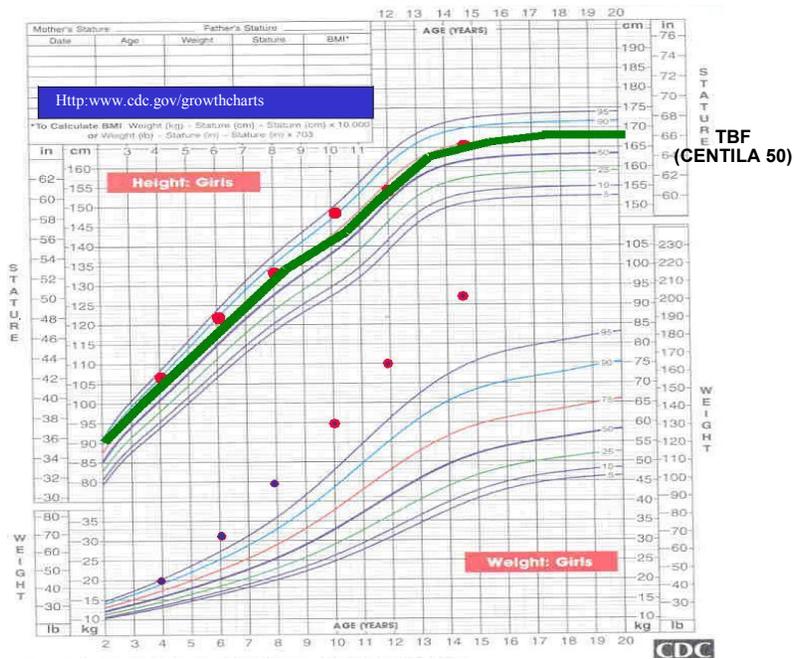


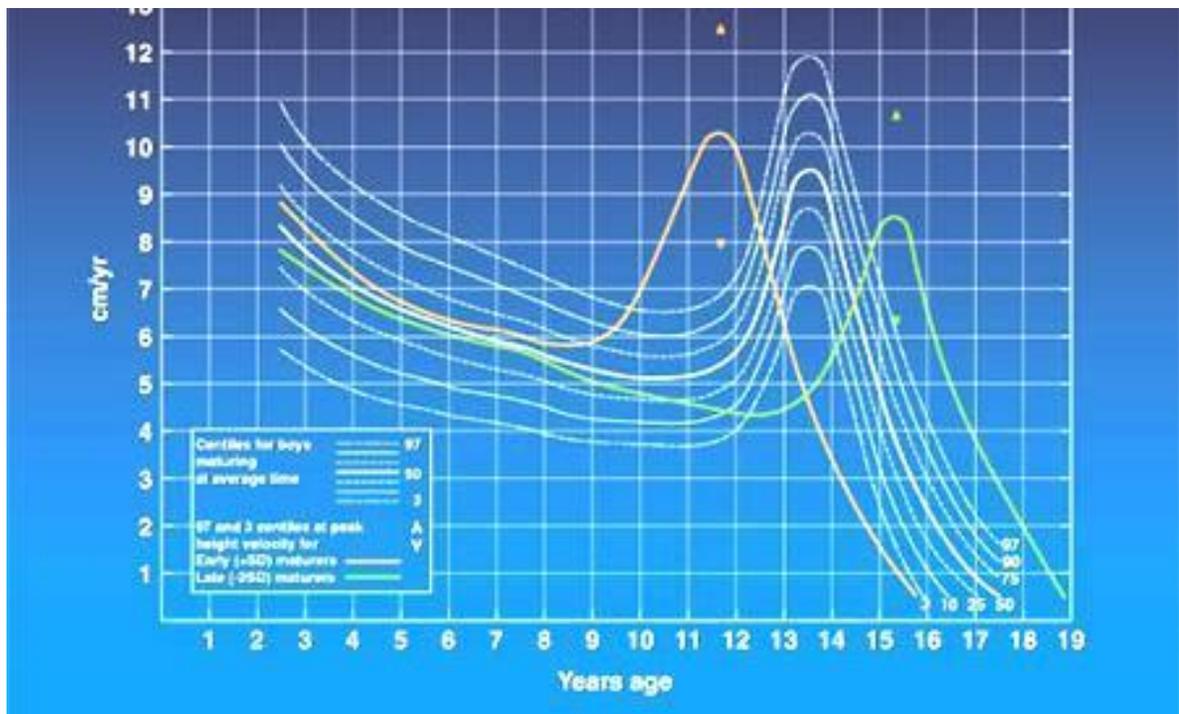
Figura 39-1. El Modelamiento óseo es el proceso responsable de la talla final y pico máximo de masa ósea. La hormona de crecimiento (GH) directamente recluta al precondrocito en la placa de crecimiento (GP) y a través de la armonía endócrina y parácrina de factor de crecimiento tipo insulina I y II (IGF-I, IGF-II, proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs, Ihh, BMPR-IAB)), hormonas calcitropicas, péptido relacionado con parathormona (PTHrP), hormonas tiroideas (T<sub>3</sub>) y proteínas morfogenéticas del hueso (BMPA-1A) se desencadena la osificación endocondral, proceso por el cual el condrocito se diferencia, se hipertrofia y tiene capacidad para sintetizar matriz orgánica y mineralización ósea.



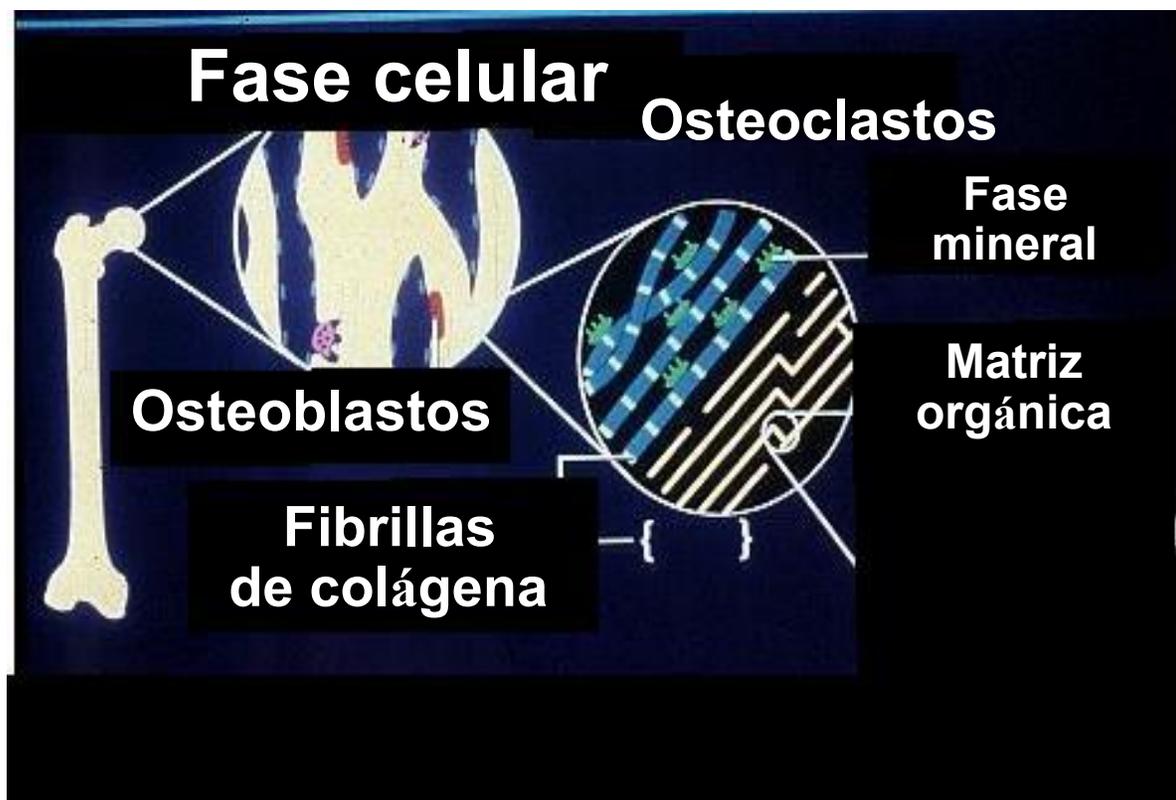
**Figura 39-2. Análisis del crecimiento de acuerdo con parámetros poblacionales Talla baja < centila 5, PZ por debajo -2.5 d.e. Familiares más de cuatro cm por debajo de la centila 50 familiar o más de 1 d.e. por debajo de la PZ 50 familiar.**

**TBF (talla blanco familiar) = Talla mamá + talla papá/2 (-6.5 niña, + 6.5 niño) = CENTILA 50 familiar (± 4 cm)**

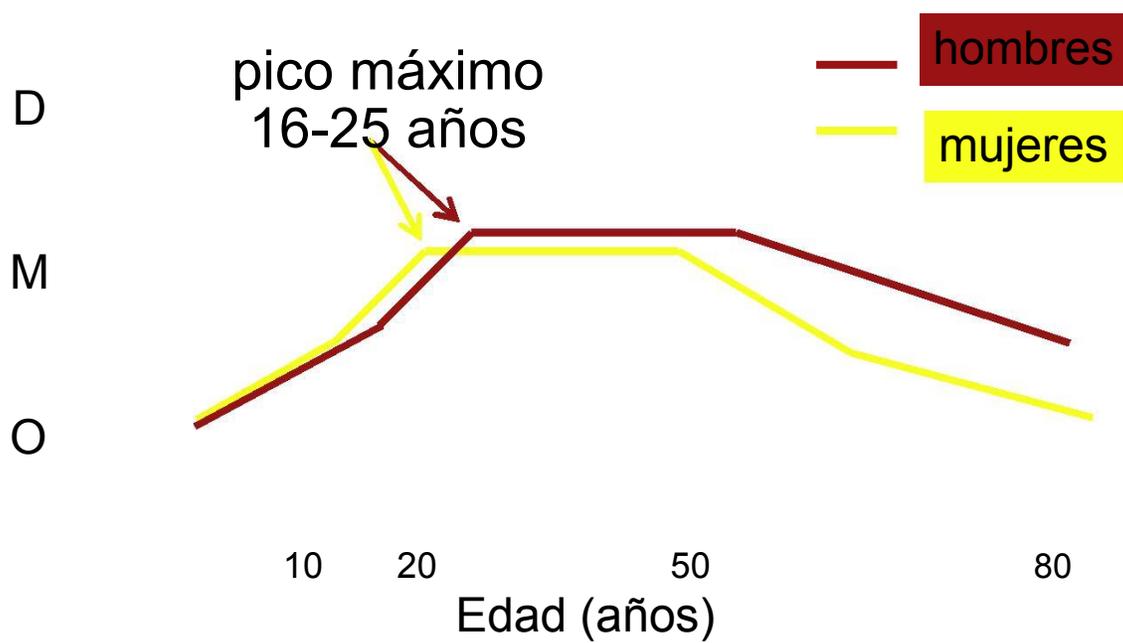
Edad (años)



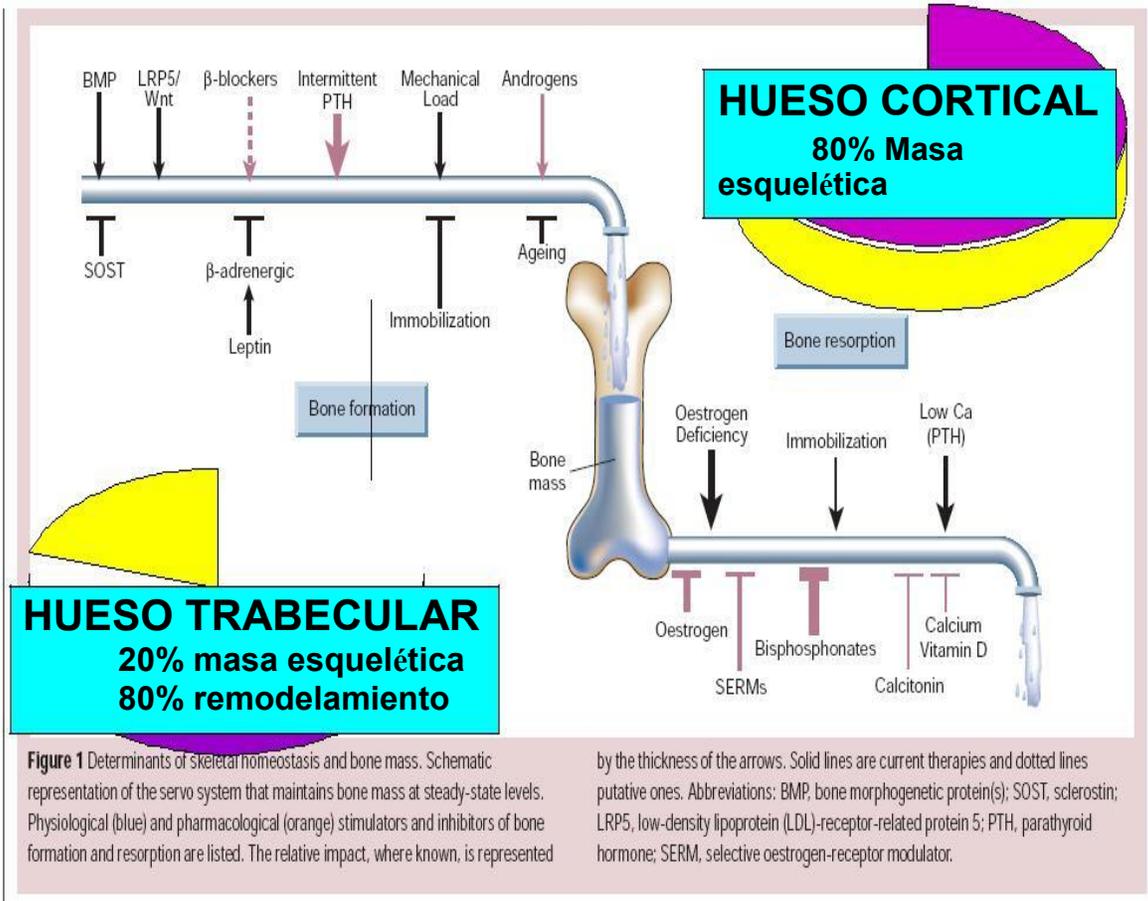
**Figura 39-3. Análisis del crecimiento de acuerdo con velocidad de crecimiento, normal > centila 25. De acuerdo con el momento de inicio de la reaceleración postnatal del crecimiento (aparición de caracteres sexuales secundarios) en niños tendríamos pubertad precoz (antes de los 9 años, pubertad temprana a partir de los 9 años y pubertad retrasada después de los 13 años). Tanner.**



**Figura 39-4. Constitución del hueso. 65% del peso corresponde a la fase mineral, el 33% a la matriz orgánica y el 2% a la fase celular.**



**Figura 39-5. El pico máximo de masa ósea (DMO), es mayor en hombres que en mujeres.**



**Fig. 39-6 El remodelamiento óseo predomina en el hueso trabecular.**

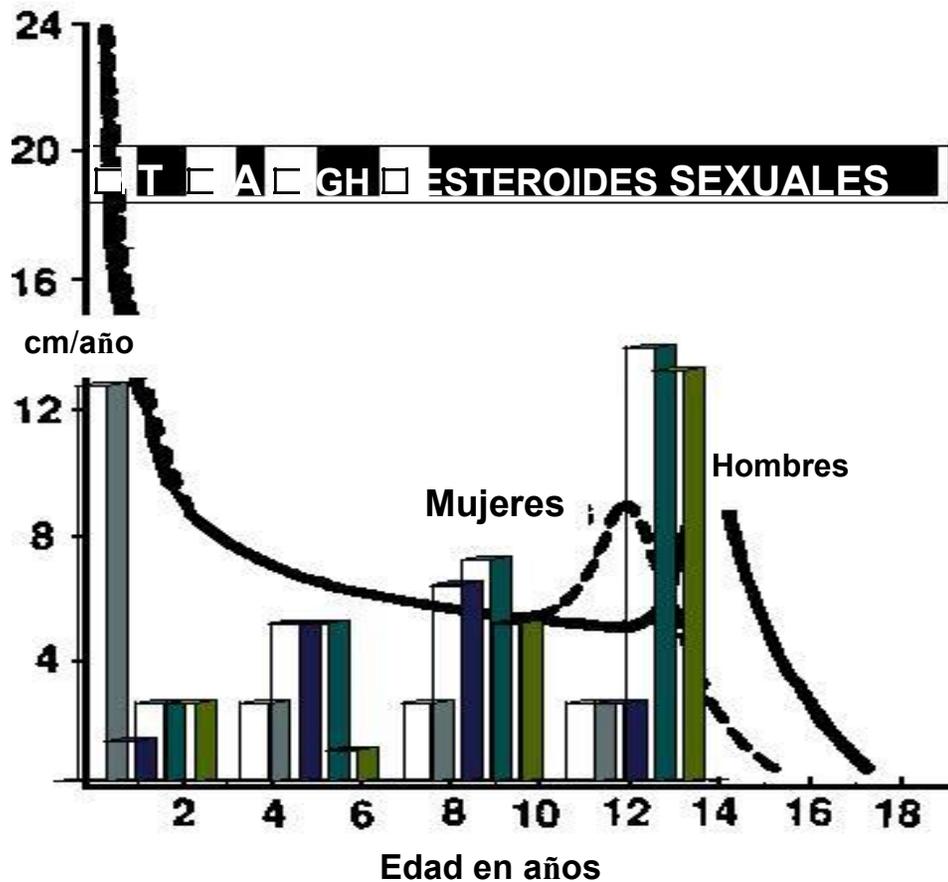
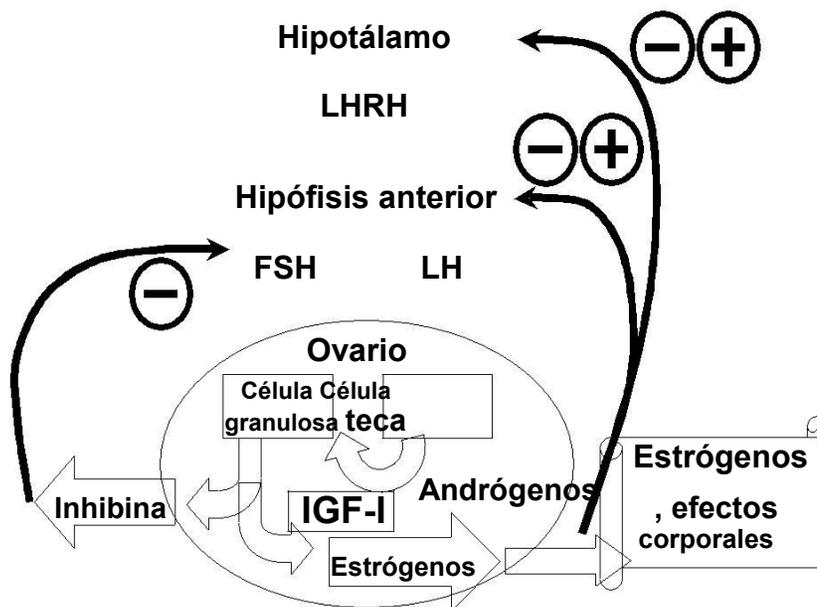
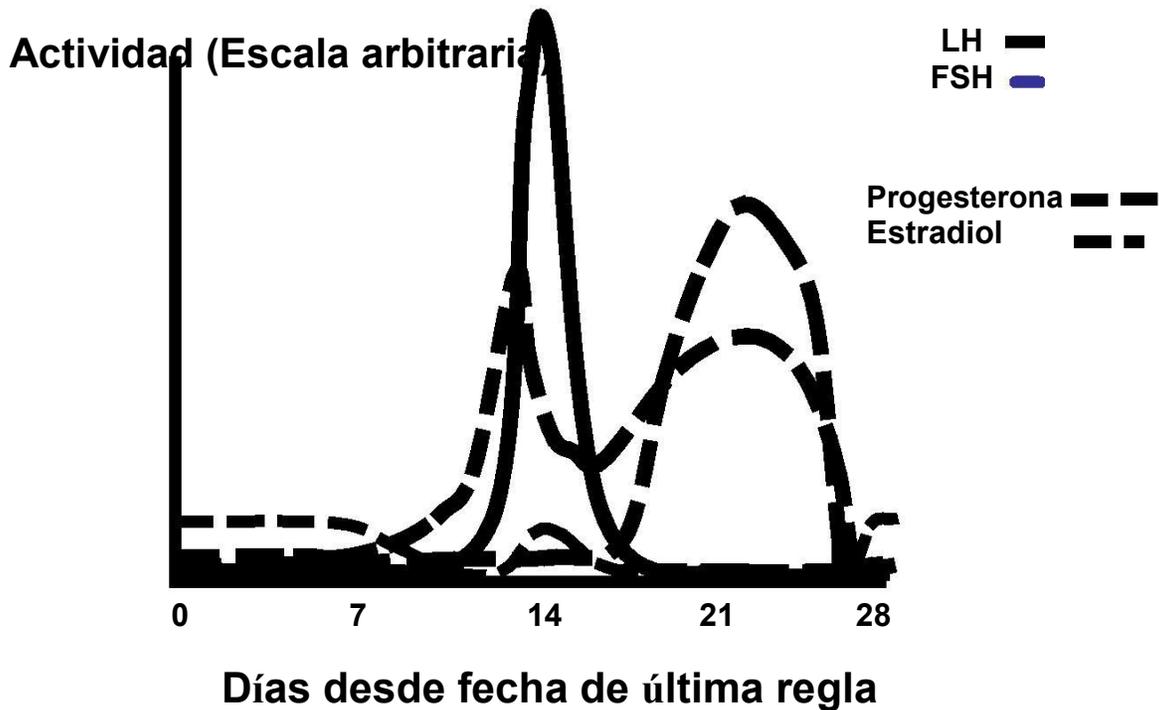


Figura 39-7. El crecimiento en la infancia está fuertemente influido por las hormonas e los tiroideas en los primeros 2 años de vida (T4), por hormona de crecimiento (GH) a partir los dos años que prepuberalmente es influida por esteroides suprarrenales (A) y en la pubertad por la sinergia de la hormona de crecimiento con las hormonas sexuales gonadales.

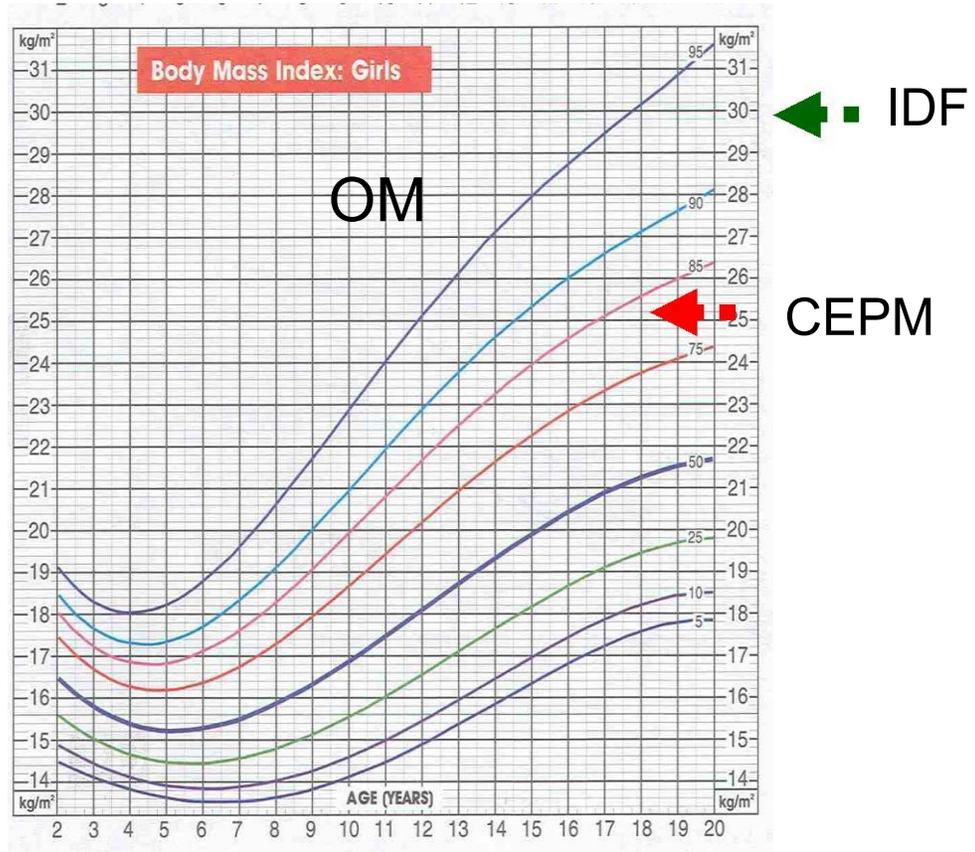


**Fig. 39-8.** El control de la producción de estrógenos ováricos está regulado por la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) (hipotálamo) que estimula al gonadotropo hipofisario para producir inicialmente FSH (hormona foliculoestimulante) que a través de la circulación general recluta al folículo ovárico induciendo en las células de la granulosa síntesis de estrógenos (que inhiben a LHRH) y de inhibina (que inhiben a FSH). La producción creciente de estrógenos por el folículo en desarrollo origina otro punto máximo de liberación de LHRH que estimula la síntesis de LH que rompe el folículo (ovulación) y desarrolla el cuerpo lúteo (amarillo) para producir progesterona.



**Fig. 39-9.** Al inicio del ciclo (primer día de la menstruación), el descenso de estrógeno estimula al hipotálamo para producir hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH) que estimula al gonadotropo hipofisario para producir inicialmente FSH (hormona foliculoestimulante) que a través de la circulación general recluta al folículo ovárico y estimula a las células de la granulosa para sintetizar estrógenos (que inhiben a LHRH) e inhibina (que inhiben a FSH) (fase proliferativa del endometrio). La producción creciente de estrógenos por el folículo en desarrollo origina otro punto máximo de liberación de LHRH que estimula la síntesis de LH que rompe el folículo (ovulación) y desarrolla el cuerpo lúteo para producir progesterona (fase secretora del endometrio). Si no ocurre fecundación, el cuerpo lúteo involuciona con la consecuente disminución de estrógenos que estimulan la liberación de LHRH reiniciando el ciclo. LH, hormona luteinizante FSH, hormona foliculoestimulante.

I  
M  
C



**Figura 39-10. Diagnóstico de obesidad de acuerdo con diferentes criterios para edad y sexo. OMS: Organización Mundial de la salud (IMC  $\geq$  centila 95), IDF (Federación Internacional de Diabetes: IMC equivalente al IMC 30 del adulto). CEPM (Consenso de Endocrinólogos Pediatras Mexicanos: IMC  $\geq$  centila 85)**

Fig 39-11

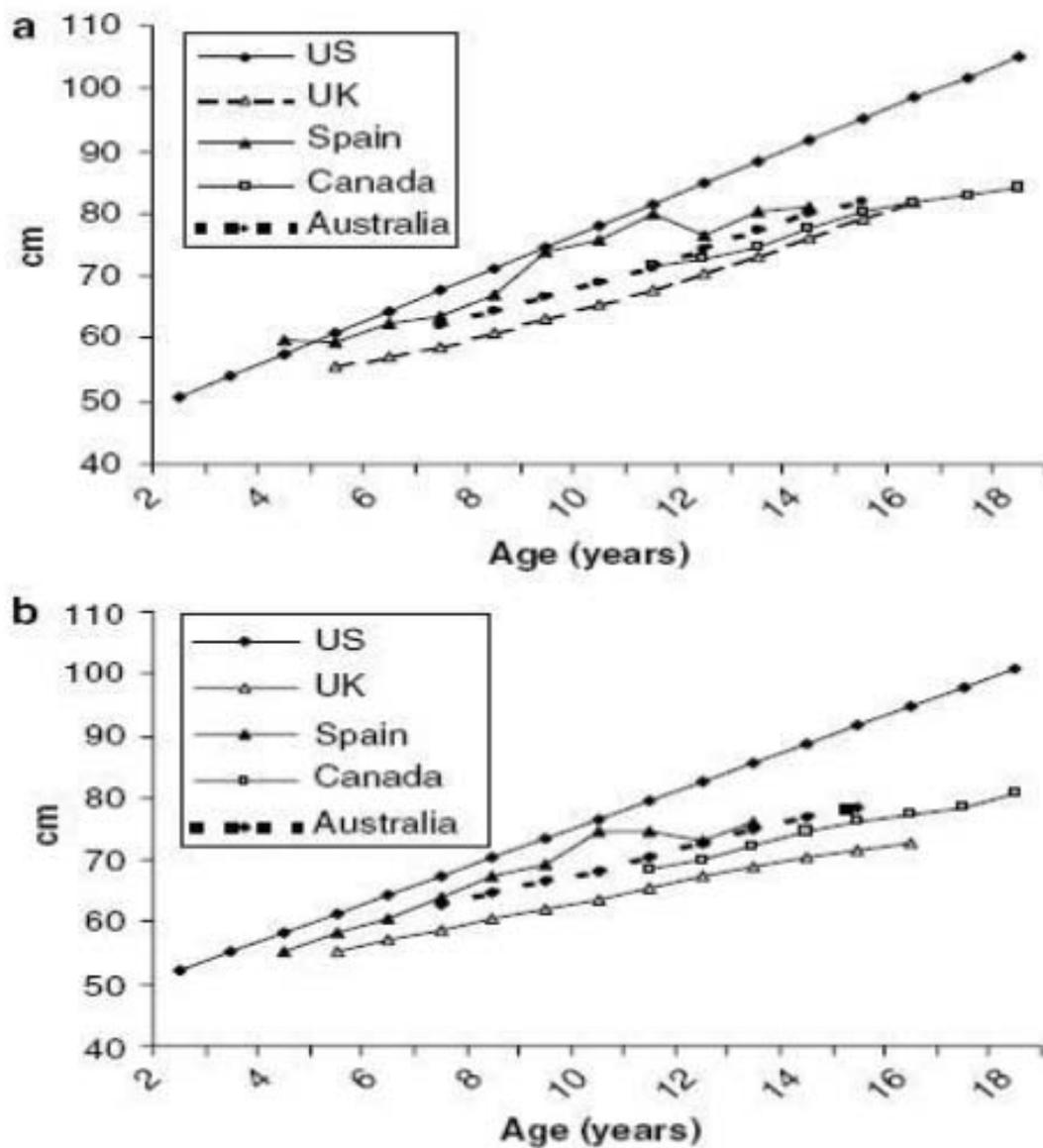


Figure 2 WC 90th centile (in cm) in US (European-American),<sup>52</sup> UK,<sup>102</sup> Spain,<sup>103</sup> Australia<sup>104</sup> and Canada<sup>105</sup> boys (a) and girls (b) according to age.

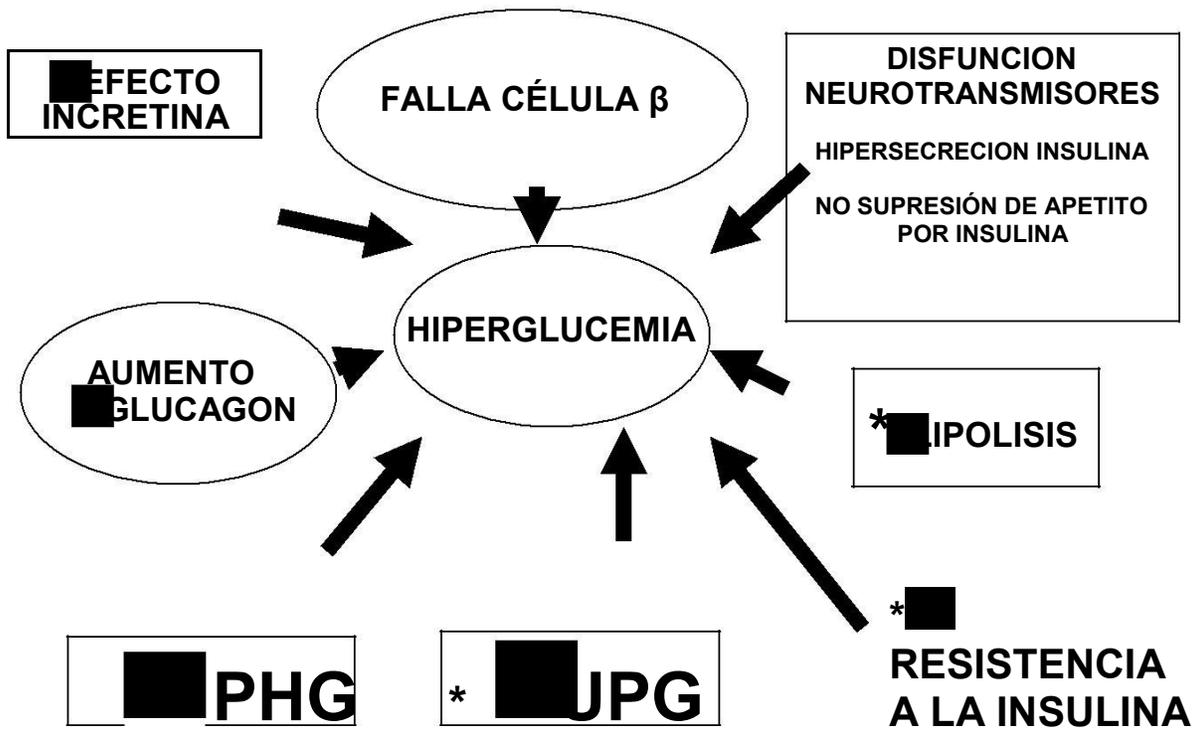
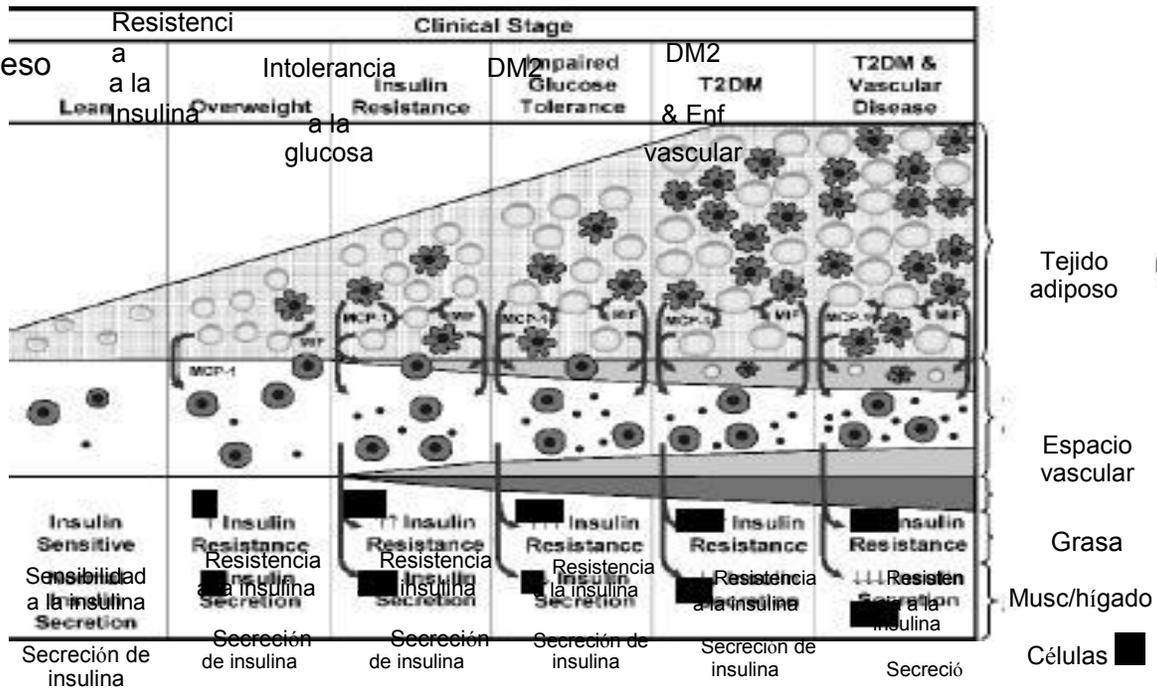


Figura 39-12. Esquema de los ocho mecanismos fisiopatológicos de DM tipo 2. PHG producción hepática de glucosa, UPG captura periférica de glucosa. \*sitios donde actúa metformina.

delgado

obeso



**Figura 39-13. Esquemmatización de los cambios en páncreas, hígado, músculo, tejido adiposo y espacio vascular condicionados por la presencia de obesidad. Tomada de Ong K. Metabolic Syndrom. Plos Medicine 2007; 4:737-742**