



UNIVERSIDAD POPULAR AUTÓNOMA DEL ESTADO DE PUEBLA

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN CLÍNICA

**DESCRIPCIÓN DE ALTERACIONES METABÓLICAS EN NIÑOS QUE
RECIBIERON QUIMIOTERAPIA**

AUTOR: DR. CARRILLO VICENTE LUIS SEBASTIÁN

ASESOR: DRA. SOTO VEGA ELENA

OTOÑO 2019



UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	- 2 -
1.ANTECEDENTES.....	- 2 -
EPIDEMIOLOGIA.....	- 2 -
SUPERVIVENCIA.....	- 2 -
COBERTURA NACIONAL.....	- 4 -
FACTORES DE RIESGO.....	- 4 -
GENERALIDADES DEL CÁNCER INFANTIL.....	- 5 -
QUIMIOTERAPIA.....	- 7 -
EFECTOS TARDÍOS SOBRE LA SALUD.....	- 7 -
OBESIDAD.....	- 9 -
PREHIPERTENSIÓN E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	- 10 -
RESISTENCIA A LA INSULINA E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.....	- 11 -
DISLIPIDEMIA.....	- 11 -
SÍNDROME METABÓLICO.....	- 12 -
SÍNDROME METABÓLICO Y EL CÁNCER INFANTIL.....	- 13 -
2.JUSTIFICACIÓN.....	- 15 -
3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	- 15 -
4.HIPÓTESIS.....	- 16 -
5.OBJETIVOS.....	- 16 -
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	- 16 -
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	- 16 -
6.MATERIAL Y MÉTODOS.....	- 16 -
6.1 TIPO Y DISEÑO DEL PROYECTO.....	- 16 -
6.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO.....	- 16 -
6.3 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.....	- 17 -
6.4 ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	- 17 -
6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	- 18 -
6.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	- 19 -
6.7 PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	- 19 -
6.8 BIOÉTICA: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	- 19 -
6.9 RECURSOS.....	- 19 -
7.RESULTADOS.....	- 21 -
9.DISCUSIÓN.....	- 30 -
10.CONCLUSIONES.....	- 33 -
11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	- 34 -
12.ANEXOS.....	- 37 -

MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGIA

Cada año se diagnostican a nivel mundial entre 175,000 y 250,000 nuevos casos de cáncer infantil. Alrededor del 90% de los casos se presentan en países en vías de desarrollo, donde la sobrevivencia global oscila alrededor de 20%.¹

En las últimas décadas se ha estimado que la incidencia de cáncer en menores de 15 años se ha incrementado. En Europa la tasa ha aumentado del 1-2% por año. En el mundo occidental, un niño de cada 500 desarrolla un cáncer antes de los 15 años.² La incidencia anual para todos los tumores malignos es de 12,45 por cada 100.000 niños menores de 15 años.³

En el estado de Puebla, según datos del último censo de Población del INEGI (Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática), en el año 2010 se contaron 2,315,923 menores de 20 años, de los cuales 406 presentaron cáncer infantil.⁴

En México, el cáncer es un problema de salud pública siendo la 2ª causa de muerte en niños entre 4 a 15 años, superada sólo por accidentes. La tasa de mortalidad es de 3 a 4 niños por cada 100,000 niños. Se diagnostican 5,000 casos nuevos anualmente, con una incidencia acumulada de 9.4 por cada 100,000 habitantes. Con una prevalencia de 23,000 casos anuales. Cada año mueren alrededor de 2,000 menores por esta enfermedad.^{1,5, 6, 7}

El cáncer infantil en México representa el 5% de todas las neoplasias, sin embargo, es una de las principales causas con mayor número de años de vida potencialmente perdidos, estimando que cada niño que no sobrevive al cáncer pierde 70 años de vida productiva.^{6, 7}

Una de las principales causas de fracaso del tratamiento del cáncer infantil en México es la alta tasa de abandono del tratamiento y/o seguimiento se observa que es del 4.7% de todos los pacientes a nivel nacional, la cual se ha mantenido baja desde la creación del Seguro Popular e inicio de tratamiento en 2007.⁷

SUPERVIVENCIA

El término "superviviente" surgió en los años 1970 y ha tenido cierta controversia ya que algunas personas proponen que un superviviente es un individuo con cáncer que está vivo desde el día del diagnóstico hacia adelante. Se ha propuesto que un superviviente de

cáncer infantil es alguien que ha sobrevivido por lo menos 5 años después del diagnóstico y con al menos 2 años de estar sin tratamiento.^{8, 9}

La sobrevida en las décadas de los años 1960 y 1970 era del 30%, actualmente la posibilidad de supervivencia es aproximadamente el 70% (ver tabla 1), esto debido a mejores accesos de cuidados para los pacientes con cáncer, mejores instalaciones en el sector salud para el tratamiento de los pacientes, mejoras en el tratamiento como quimioterapia optimizada, radioterapia, regímenes de trasplante de células madre. En México, la sobrevida a 5 años para todos los tipos de cáncer infantil es de 50%, mientras que en el mundo desarrollado se espera que más de 80% de los niños se curen.^{1,10, 11}

En México, el 75% de los casos de cáncer infantil se detectan en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que reduce la probabilidad de sobrevivir, e incrementa el tiempo y costos de atención, es por ello que se ha establecido una línea de acción para fortalecer la

Author	Cancer type	Long-term childhood cancer survivors (%)
Armstrong G. et al. [5]	All type of cancer	80 %
Mitry M. and Edwards J. [6]	All type of cancer	70 %
Iughetti L. et al. [7]	Acute lymphoblastic leukemia	5-years event-free survival rate 80 %
Iughetti L. et al. [7]	Acute lymphoblastic leukemia	8-years event-free survival rate 90 %
Nottage K. et al. [8]	Acute lymphoblastic leukemia	90 %
Bhojwani D. et al. [9]	Acute lymphoblastic leukemia	90 %
Quintanilla-Flores D. et al. [10]	Acute lymphoblastic leukemia	80 %
Saha A. et al. [11]	CNS tumors	70 %
Green D. et al. [12]	All type of cancer	5-years event free survival rate 78 %
Ginsberg J. 2011 [13]	All type of cancer	80 %
Çağlar, A. A. et al. [14]	All type of cancer	5-years event-free survival rate 80 %
Latoch E. et al. [3]	All type of cancer	5-years event-free survival rate 80 %
Lee H. J. et al. [15]	All type of cancer	5-years event-free survival rate 80 %
Chow et al. [16]	Acute lymphoblastic leukemia	85 %
Tonorezos E. et al. [17]	Acute lymphoblastic leukemia	85 %
van Waas et al. [18]	All type of cancer	75 %
van Waas et al. [18]	Nephroblastoma	5-years event-free survival rate 92 %
van Waas et al. [18]	Neuroblastoma	5-years event-free survival rate 55 %
Chemaitilly et. al. [19]	Hodgkin's lymphoma	5-years event-free survival rate 90 %
Chemaitilly et. al. [19]	Acute lymphoblastic leukemia	5-years event-free survival rate 80 %
Scott J. et.al. [20]	All type of cancer	5-years event-free survival rate 80 %
Prasad M. et al. [21]	All type of cancer	5-years event-free survival rate 80 %
Esbenshade A. et al. [22]	Acute lymphoblastic leukemia	85 %
Barnea D. et al. [2]	All type of cancer	80 %

Tabla 1. Porcentajes de supervivencia a cáncer infantil.

Fuente: Casco S, Soto-Vega E. Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review, 2016.

detección temprana y referencia oportuna de pacientes oncológicos a través del Programa Sectorial de Salud 2013-2018.^{6, 12}

En Estados Unidos, existen más de 360,000 supervivientes de cáncer infantil, 70% de los cuales experimentarán por lo menos una condición de salud crónica. De hecho, mientras que los niños con leucemia linfoblástica aguda tienen una excelente oportunidad de curación, la expectativa de vida para un superviviente de leucemia linfoblástica aguda es de sólo 54,7 años.¹³

La disminución de casos nuevos de cáncer infantil se debe a que los padecimientos perinatales, enfermedades infecciosas de la infancia, las neumonías y las gastroenteritis han sido controladas o bien, han disminuido su problemática de diagnóstico y tratamiento.⁷

Los supervivientes a ciertos tipos de cáncer como tumores del sistema nervioso central, linfomas, sarcomas, neuroblastomas, leucemia linfoblástica aguda, tumores de Wilms, tumores testiculares y trasplante de médula ósea tienen mayor riesgo de síndrome metabólico y por lo tanto mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.¹¹

COBERTURA NACIONAL

En México, el 55% del total de niños con cáncer son diagnosticados y tratados por el sistema de los 55 hospitales del Seguro Popular, mientras que 45% recibe tratamiento en hospitales del IMSS, ISSSTE, PEMEX, SEDENA y Naval.⁷

Según el estudio de Rivera-Luna y colaboradores en 2014, un oncólogo pediátrico del programa del Seguro Popular trata un promedio de 392 pacientes en 6 años, lo cual es una gran carga de trabajo y disminuye el alto estándar de cuidados al paciente.¹⁴

Se estima que México cuenta con aproximadamente 165 Oncólogos Pediatras, 35 Hematólogos Pediatras, 35 Cirujanos Oncólogos Pediatras, 10 Radioterapeutas Pediatras y 5 Psico-oncólogos Pediatras para la demanda anual del país, lo cual es insuficiente para dar respuesta a la demanda actual de atención.⁶

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo del cáncer infantil son: fertilización in vitro, exposición ionizante durante el embarazo, ingesta de medicamentos teratogénicos durante el embarazo, exposición a plaguicidas durante el embarazo, consumo de alcohol y/o tabaco durante el embarazo, la proximidad a campos petroleros, en especial cerca de la fecha de concepción, antecedente a la exposición a infecciones tempranas en la edad pediátrica, exposición al virus del Epstein Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C, papiloma virus, antecedente familiar de cáncer, edad.

GENERALIDADES DEL CÁNCER INFANTIL

Oncología es el estudio y tratado de los tumores, proviene del griego “onkos” que significa tumor o masa. El término cáncer proviene del griego “karkinos” que significa cangrejo, por la manera en que los tumores extienden digitaciones con las que se aferran a los tejidos, así como a vasos sanguíneos que desarrollan en su periferia para obtener nutrientes para crecer, y por los cuales viajan a otras zonas del cuerpo para implantarse y producir metástasis.¹

Dentro de los cánceres más frecuentes en niños podemos encontrar a la leucemia, linfomas, tumores del sistema nervioso central, tumor de Wilms, neuroblastoma, osteosarcoma y sarcoma de Ewing, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, tumor de células germinales entre otros,³ ver tabla 2.

Tipo de cáncer	< 15 años	≥ 15 años
Leucemia linfóide aguda	23,5 %	5,6%
Leucemia mieloide aguda	4,7%	4,3%
Linfoma de Hodgkin	3,6%	16,8%
Linfoma no Hodgkin	5,7%	8,3%
Tumores del sistema nervioso central	22,1%	9,8%
Neuroblastoma	0,9%	0,2%
Retinoblastoma	3,2%	0,0
Tumor de Wilms	6%	0,3%
Hepatoblastoma	1,3%	0
Osteosarcoma	2,6%	4,2%
Sarcoma de Ewing	1,5%	2,4%
Rabdomiosarcoma	3,6%	1,7%
Tumores germinales	3,5%	7,3%
Carcinoma tiroides	1,1%	7,3%
Melanoma maligno	1,1%	7,6%

Tabla 2. Frecuencia de cáncer infantil
Fuente: Diagnóstico temprano de cáncer en la niñez (2014). Organización Panamericana de Salud / Organización Mundial de Salud.

La leucemia es un grupo de enfermedades malignas que provoca un aumento no controlado de glóbulos blancos en la médula ósea.

Representa el cáncer infantil prototipo. Es el cáncer más común en los niños y se cura en el 90% de los casos. La sintomatología es inespecífica pudiendo presentar cansancio, dolores óseos, excesiva sudoración nocturna, febrícula, palidez, petequias, equimosis, manifestaciones de sangrado, hepatoesplenomegalia, adenomegalias e infiltración a otros órganos.^{3, 15}

Los linfomas son un grupo de enfermedades del sistema linfático, de crecimiento rápido, se les llama tumores sólidos hematológicos para diferenciarlo de las leucemias. Ocupan el tercer lugar en incidencia. La sintomatología es inespecífica pudiendo presentar cansancio, pérdida del apetito febrícula, anemia, pérdida de peso, diaforesis nocturna y dependiendo su localización sintomatología por efecto de masa.³

Los tumores del sistema nervioso central son los tumores sólidos de la cavidad craneal, más frecuentes en la infancia de entre 5 y 10 años pudiendo presentar síntomas

neurrológicos bien focalizados, cefalea, náusea, vómito, alteraciones visuales o auditivas, alteraciones del estado mental, cambios en la personalidad, del ánimo y de conducta.³

El tumor de Wilms es un tumor maligno de células del riñón, más frecuente entre 2 y 3 años, se puede asociar a enfermedades congénitas, puede presentar palpación de una masa abdominal asintomática, dolor, hematuria e hipertensión, anemia, fiebre y constipación.³

El neuroblastoma tumor sólido maligno del tejido nervioso fuera del cráneo, se localiza con mayor frecuencia en las glándulas suprarrenales, pero pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, tiene un alto grado de malignidad, la sintomatología depende de su localización por efecto de masa.³

El osteosarcoma y sarcoma de Ewing son los tumores primarios más comunes en el hueso, son malignos y frecuentes a los 10 años. La sintomatología que pueden presentar es dolor y aumento de volumen.³

El retinoblastoma es un tumor maligno que se origina en las células primitivas de la retina, con mayor incidencia en niños menores de 3 años. La sintomatología que pueden presentar es leucocoria, estrabismo, heterocromía.³

El rabdomiosarcoma es un tumor maligno de los tejidos blandos de origen músculo esquelético. Se presenta en los 10 primeros años de la vida. Es de comportamiento agresivo, puede ser doloroso o indoloro y tener efecto de masa.³

El tumor de células germinales son neoplasias benignas o malignas, constituídas por células germinales, suelen presentarse antes de los 4 años. La sintomatología que pueden presentar es fiebre, vómito, pérdida de peso, anorexia y debilidad.³

Durante más de 35 años, los psicólogos pediátricos se han asociado con los equipos de oncológicos pediátricos para hacer muchas contribuciones a nuestra comprensión del impacto del cáncer y su tratamiento en los niños y las familias. Siete aportaciones clave de los psicólogos a la atención colaborativa e integrada en el cáncer pediátrico: Tratamiento de dolor por procedimientos médicos, náuseas y otros síntomas, ecología social, aplicación de una perspectiva de desarrollo, identificación de competencias y vulnerabilidades, aplicación del conocimiento psicológico a la toma de decisiones y otras cuestiones de atención clínica, facilitar la transición a cuidados paliativos y duelo, integrar y aplicar el conocimiento psicológico en investigación, práctica clínica y política.⁸

QUIMIOTERAPIA

La terapia moderna para el cáncer infantil comenzó alrededor de 1970, observado mejoras en los últimos 20 años por lo que cree que ahora 3 de 4 cuatro niños tratados por cáncer serán supervivientes a largo plazo.⁹

En 1960, los oncólogos pediátricos reconocieron que la quimioterapia podía inducir remisiones en leucemia, linfoma y tumor de Wilms. Posteriormente se dieron cuenta que también podía reducir los tumores embrionarios, como el rhabdomyosarcoma.⁹

Un beneficio adicional con el uso de múltiples agentes fue que se podría usar más quimioterapia total pero menos de cualquier agente único, con menos toxicidad específica dependiente de la dosis.⁹

EFFECTOS TARDÍOS SOBRE LA SALUD

La quimioterapia como tratamiento sistémico puede dañar los órganos endocrinos y a sistemas no hormonales. Los agentes antineoplásicos como las antraciclinas, los taxanos, los derivados del platino y los alcaloides vinca utilizados son sustancias citotóxicas, los cuales en su mayoría interfieren con la replicación del DNA, la transcripción, la síntesis de proteínas y la función de los microtúbulos, componentes necesarios para la regeneración, división y crecimiento celular.^{10, 16}

Las células endocrinas pueden resultar en lesionadas y con funciones glandulares alteradas por el uso de antineoplásicos. Además, estos agentes pueden interactuar con receptores o segundos mensajeros, o pueden competir por los sitios de unión, teniendo como resultado el aumento o inhibición de hormonal.¹⁰

Oeffinger K y cols. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo sobre el seguimiento del estado de salud de 10,397 supervivientes de cáncer infantil, donde se encontró que el 62,3% tenía al menos una afección crónica, mientras que el 27,5% tenía una afección grave o de riesgo para la vida, con lo cual se determinó que los supervivientes de cáncer infantil tienen una alta tasa de enfermedad debido a condiciones de salud crónicas, por lo que el monitoreo de los supervivientes es una parte importante dentro de la atención médica.¹⁷

La quimioterapia causa daño a los órganos endocrinos, altera el metabolismo del magnesio y el tejido adiposo y causa disfunción endotelial con alteración de la vía del óxido nítrico lo que conduce a un aumento del riesgo cardiovascular. El cisplatino y la bleomicina inducen el daño de las células endoteliales y afectan indirectamente la función de las células endoteliales a través de factores inflamatorios y de fibrinólisis.¹¹

La combinación de quimioterapia y radiación agota los osteoblastos y los precursores estrogénicos, produciendo una disminución de osteocalcina plasmática (una hormona reguladora del metabolismo de la glucosa, mineralización del hueso y del cartílago), causando intolerancia a la glucosa.¹¹

La quimioterapia y los glucocorticoides afectan la captación y el transporte de la glucosa del músculo esquelético, predisponiendo a la inflamación y a la dislipidemia aterogénica produciendo especies reactivas del oxígeno y estimulando la lipogénesis hepática de novo.¹¹

Los fármacos que contienen cisplatino son los más comunes en causar hipomagnesemia, la cual está implicada con el desarrollo de resistencia a la insulina, hipertensión, incremento del riesgo cardiovascular y de aterosclerosis.¹¹

Existe evidencia de que la quimioterapia cambia la composición de la microbiota intestinal, sin embargo, aún se desconoce si estos cambios tienen secuelas metabólicas a largo plazo.¹⁵

Los efectos tardíos son las complicaciones, discapacidades o resultados adversos que se presentan en los supervivientes de cáncer infantil, son persistentes y son resultado del proceso de la enfermedad, el tratamiento o ambos. Los efectos tardíos pueden causar afección endocrina, sistema nervioso, cardiovascular, renal, pulmonar, gastrointestinal, ocular, músculo esquelética, a órgano de los sentidos y neoplasias secundarias,^{9, 11} ver anexo 1.

Los cambios fisiológicos y psicológicos ocurren por agentes que inhiben el crecimiento de los tejidos, al igual que la radiación y ciertos fármacos.⁹

Las alteraciones endocrinas afectan al 20-50% de supervivientes de cáncer infantil. Quienes estuvieron expuestos a radioterapia y a altas dosis de agentes alquilantes tienen un riesgo mayor, pudiendo causar daño al eje hipotálamo-hipofisario, glándula tiroides y gónadas, también pueden afectar la masa ósea y alterar la composición corporal y la homeostasis de la glucosa.¹⁸

Dentro de los efectos tardíos que afectan el aspecto psicológico, podemos encontrar lucha con tareas normativas de desarrollo, dificultad para el establecimiento de identidades adultas, dificultad para salir de casa, lograr relaciones románticas/sexuales, y encontrar pareja matrimonial.⁸

La deficiencia de hormona de crecimiento puede deberse por la localización del tumor en sistema nervioso central o por efecto adverso de la radioterapia craneal y la

quimioterapia, pudiendo inducir resistencia a la insulina, disfunción endotelial, hipertrigliceridemia, colesterol de alta densidad bajo, coagulopatía e hipertensión.¹¹

El fracaso gonadal es un efecto adverso frecuente en los supervivientes de cáncer que recibieron principalmente agentes alquilantes y compuestos de platino, pudiendo resultar en una disminución de la producción hormonal y aumentar el riesgo de desarrollar síndrome metabólico.¹¹

OBESIDAD

La obesidad se asocia con una condición de bajo grado de inflamación crónica en el tejido adiposo, donde existe activación del sistema inmune innato, produciendo un estado proinflamatorio y consecuente estrés oxidante.¹⁰

El tejido adiposo visceral tiene un papel central en el desarrollo del síndrome metabólico ya que segrega mediadores inflamatorios y adipocinas que regulan la función endotelial, la aterogénesis y el equilibrio energético, ver figura 1. Las adipocinas como leptina y adiponectina son hormonas peptídicas, implicadas en un gran sistema de comunicación entre el hipotálamo, los adipocitos, el intestino, el hígado y el músculo esquelético. Estas hormonas regulan el hambre, la saciedad, el uso de energía y el almacenamiento de energía.¹⁵ En el tratamiento del cáncer existe una inflamación sistémica produciendo daño del tejido adiposo, que puede resultar en disfunción de los adipocitos y disminución de la secreción de adiponectina.¹⁰

Dentro de los factores de riesgo para obesidad, se incluye la radiación craneal, el sexo femenino y la exposición a glucocorticoides como la dexametasona.¹⁸

El tejido adiposo (compuesto por adipocitos, fibroblastos, endotelios y células inmunitarias) además secreta citoquinas que inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que producen estrés oxidativo (OS) y una

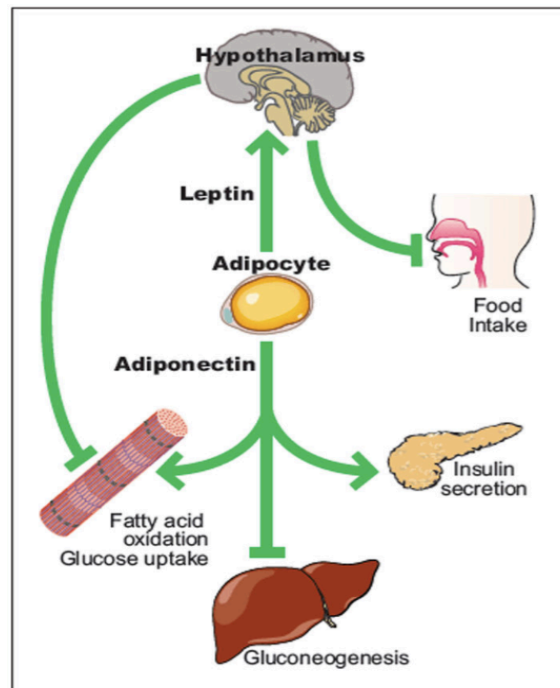


Figura 1. Adipocinas

Fuente: Barnea D, *et al.* Obesity and Metabolic Disease After Childhood Cancer, 2015

producción desorganizada de otras adipocinas.¹⁹

La quimioterapia causa disfunción adipocitaria y disminución de la secreción de adiponectina. Las adipocinas también activan vías intracelulares que regulan el estado inflamatorio subagudo asociado con la obesidad y el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2.¹¹

Un rebote de la adiposidad inmediatamente después de la terminación de la terapia se ha descrito en todos los supervivientes, lo que podría explicar el aumento del riesgo de obesidad en los pacientes tratados a una edad muy temprana.¹¹

Janiszewski P, *et al*, realizaron un estudio transversal de 52 hombres (15 tratados con radioterapia craneal) y 62 mujeres (24 tratadas con radioterapia craneal), ambos supervivientes de leucemia linfoblástica aguda, donde se encontró que quienes recibieron radioterapia craneal presentaron mayores niveles de grasa abdominal y visceral, mayor porcentaje de grasa corporal, mayor riesgo metabólico (resistencia a la insulina y dislipidemia) e incremento de leptina pero menor masa magra y niveles de IGF-I.²⁰

La ganancia de peso ocurre durante el primer mes de tratamiento y más tarde durante la fase de mantenimiento que está relacionado con dosis acumulativas de corticosteroides.²¹

Los glucocorticoides y la insulina activan la lipoproteína lipasa, que produce la reubicación de los depósitos de grasa, que son movilizados de los brazos y las piernas hacia la región abdominal. Además, los glucocorticoides regulan el proceso de maduración de las células preadiposas, para diferenciarse en las células adiposas.²²

PREHIPERTENSIÓN E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

El Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión Arterial (NHBPEP) estableció directrices para la definición de presiones sanguíneas normales y elevadas en niños en 1987 y se actualizaron en 2004. La hipertensión en niños y adolescentes está definida por la presión arterial sistólica media y/o presión arterial diastólica $\geq$ percentil 95th para el género, la edad y la altura en 3 ocasiones. La presión arterial media entre el percentil 90th y 95th corresponde a prehipertensión.²³

Haddy T y cols. realizaron un estudio retrospectivo de la presión arterial de 103 supervivientes de cáncer infantil y adolescente, encontrando prehipertensión o hipertensión o en 29 supervivientes (28.2%) y sobrepeso y obesidad en 38 pacientes (36.9%). En 7 de 10 supervivientes con tumor de Wilms se encontró hipertensión de los cuales 4 de 10 eran obesos.²⁴

RESISTENCIA A LA INSULINA E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA

Las células de los islotes del páncreas liberan insulina y glucagón para mantener la homeostasis de la glucosa promoviendo su captación por el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. Los estudios preclínicos en el páncreas de rata y primate han demostrado necrosis de las células de los islotes, desgranulación, vacuolización, destrucción mitocondrial y un aumento en los lisosomas después de la radioterapia abdominal.¹⁵

Oeffinger y Sklar han teorizado que el aumento de la adiposidad visceral después de la radioterapia abdominal se asocia con la resistencia a la insulina y contribuye al riesgo de diabetes mellitus.¹⁵

La resistencia a la insulina es considerada la principal causa de los factores de riesgo cardiovascular asociados y el mecanismo probable que vincula a todos los componentes del síndrome metabólico.²⁵

El cortisol está involucrado en procesos de gluconeogénesis, metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos y suprime el sistema inmunológico. En la población sin cáncer, se sabe que los niveles de cortisol son altamente dependientes de las actividades de estrés. En supervivientes de cáncer infantil se han observado niveles elevados de cortisol, además la elevación de cortisol puede ser producida por el daño directo al hipotálamo o pituitaria o inducida por el estrés físico y psicológico.¹⁰

Los altos niveles de glucocorticoides aumentan la gluconeogénesis, aumentando la acción del glucagón (hormona antagonista de la insulina). También se interfiere con la vía de señalización post-receptor del receptor de insulina produciendo un exceso en la captación de glucosa y síntesis de glucógeno en el músculo esquelético. Además, pueden inducir una reducción de la sensibilidad a la insulina y daño de la función de las células β .

10

DISLIPIDEMIA

La quimioterapia y los glucocorticoides modifican la captación y el transporte de la glucosa del músculo esquelético, predisponiendo a la inflamación y a dislipidemia aterogénica produciendo especies reactivas de oxígeno y estimulando la lipogénesis hepática de novo.¹¹

La combinación de asparaginasa y corticosteroides para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda producen lipoproteínas ricas en triglicéridos mostrando hipertrigliceridemia severa.²⁶

Los glucocorticoides promueven un aumento de la masa grasa e induce la alteración de la señalización de la insulina, produciendo un aumento de los ácidos grasos libres y la síntesis de triglicéridos en la grasa visceral.²¹

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico fue descrito por primera vez por Kylin en 1920 como la agrupación de hipertensión, hiperglucemia y gota. En 1940, Vague encontró que la obesidad androide estaba asociada con las anomalías metabólicas. En 1988, Reaven utilizó el término de “Síndrome X”. En 1989, Kaplan lo rebautizó como el “Cuarteto mortal” y otros acuñaron el término “Síndrome de resistencia a la insulina”.²⁷

La prevalencia del síndrome metabólico en niños y adolescentes sanos está entre el 3,6% y el 4,8%, incrementando en hasta el 30-50% en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad.¹¹

Diversas organizaciones como la Organización Mundial de la Salud, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina y el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol- Tercer Grupo de Tratamiento de Adultos tienen sus criterios para el síndrome metabólico. Todos están de acuerdo en los componentes básicos: Obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión.^{27,28}

En mayo del 2004, la Federación Internacional de Diabetes (FID) realizó un consenso para unificar los criterios del síndrome metabólico:²⁷

- Obesidad central: Circunferencia de cintura
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- Colesterol HDL disminuido < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres
- Aumento de la presión arterial: Sistólica ≥ 130 mmHg ó Diastólica ≥ 85 mmHg
- Aumento de glucosa en ayuno: ≥ 100 mg/dl

En niños, la FID ha redefinido los criterios:¹¹

- Índice de Masa corporal $>$ percentil 90th
- Más 2 de los 5 criterios:
- Circunferencia de cintura $>$ percentil 90th
- Presión arterial: Sistólica > 130 mmHg ó Diastólica > 85 mmHg
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- Colesterol HDL disminuido < 40 mg/dl
- Glucosa en ayuno: > 100 mg/dl

El síndrome metabólico está relacionado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, la obesidad también conduce a un estado proinflamatorio y protrombótico que potencia la aterosclerosis.²⁸

Los malos hábitos alimenticios, específicamente dietas altas en grasa y azúcares simples, están asociados con el desarrollo y la progresión de síndrome metabólico en la población general.¹³

SÍNDROME METABÓLICO Y EL CÁNCER INFANTIL

Cada vez existe más evidencia de que los supervivientes de cáncer infantil corren un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico o alguno de sus componentes que la población general, esto por factores de tratamiento (radioterapia, quimioterapia, cirugía) y en menor medida por las características del paciente, así como los estilos de vida sedentarios y hábitos poco saludables después del tratamiento.^{10, 11}

Trimis y cols. mediante un estudio comparativo entre 62 pacientes (grupo A) con leucemia linfoblástica aguda que recibieron quimioterapia y 18 pacientes (grupo B) que recibieron quimioterapia e irradiación craneal, encontraron que ambos grupos tuvieron alteraciones metabólicas como obesidad, aumento de la presión arterial, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol de alta densidad, hiperinsulinemia en ayuno y osteopenia, sin embargo, el aumento en el grupo B fue estadísticamente significativo. El 22% presentó síndrome metabólico en el grupo B, mientras que el 8% lo presentó en el grupo A.²⁹

Los agentes quimioterapéuticos con actividad hepatotóxica conocida podrían estar implicados en la patogénesis del síndrome metabólico. La radiación craneal puede influir en el eje hipotálamo-pituitario, causando perturbaciones en los niveles de la hormona del crecimiento y la hormona tiroidea.²⁹

Esbenshade y cols. en un estudio de cohorte longitudinal prospectivo en 34 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, seguidos durante el primer año de mantenimiento en quienes se encontró aumento del índice de masa corporal, aumento de niveles de insulina en ayuno, incremento de leptina, disminución de adiponectina, disminución de triglicéridos y aumento de HDL, por lo que se observó que los componentes del síndrome metabólico empeoraban significativamente con el tiempo.²¹

Smith y cols. realizaron un estudio de cohorte prospectivo en 1,598 supervivientes de cáncer infantil de los cuales 32,5% de los hombres y el 31,0% de las mujeres cumplieron los criterios para el síndrome metabólico. Además, se caracterizaron las recomendaciones

del Instituto Mundial para la Investigación del Cáncer observando un mal apego ya que sólo el 28% informó un estilo de vida consistente con dichas directrices, por lo que sugiere que un estilo de vida saludable se asocia con un mejor control metabólico.¹³

Se ha encontrado que los supervivientes de cáncer infantil tienen una incidencia acumulada de enfermedad coronaria de 5,3% a la edad de 45 años.²⁵

Los niños con leucemia linfoblástica aguda están en mayor riesgo de anomalías metabólicas, que empeoran durante el curso de la terapia de mantenimiento. La implementación de estrategias preventivas como intervenciones de nutrición y ejercicio, así como la reducción de la exposición a los corticosteroides, durante el tratamiento de mantenimiento pudiese evitar la morbilidad a largo plazo.²¹

La adherencia a un estilo de vida saludable, dieta y actividad física, así como el mantenimiento de la presión arterial, mantenimiento de lípidos y glucosa en rangos normales y restricción del tabaco son una herramienta más útil disponible ahora contrarrestar la obesidad y sus complicaciones metabólicas.¹¹

2. JUSTIFICACIÓN

Este trabajo está enfocado en conocer la frecuencia de las alteraciones metabólicas en niños supervivientes que recibieron quimioterapia, es de relevancia ya que no existe evidencia de las alteraciones metabólicas en niños supervivientes al cáncer que recibieron quimioterapia en Puebla, México, y de conocer el diagnóstico de las alteraciones metabólicas se podrá tener un impacto positivo en la salud de los niños con en la misma situación de la ciudad, de manera que se intente hacer un seguimiento más estricto en ellos, fomentando la prevención e intentando hacer un diagnóstico oportuno para posteriormente implementar un tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida de la población.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer infantil en México es un problema de salud pública ya que es la segunda causa de mortalidad en niños y adolescentes, debido a la falta de diagnóstico y tratamiento oportuno, a la baja disponibilidad de oncólogos-pediátricos, así como el bajo o nulo acceso a protocolos terapéuticos adecuados con quimioterapia, radioterapia y trasplante de células madre, ésto ha condicionado la pérdida de 70 años de vida productiva por cada niño mexicano que fallece. Por otra parte, la sobrevivencia al cáncer infantil en México es del 50%, mientras que en otros países es de hasta el 80%. Aproximadamente 2 de cada 3 niños supervivientes presentará alguna comorbilidad crónica secundaria al tratamiento, la cual afectará la calidad de vida de los pacientes e incrementará el costo en salud,

En la actualidad, los supervivientes al cáncer infantil presentan efectos tardíos como resultado del proceso de la enfermedad, el tratamiento o ambos; dentro de ellos se encuentran las endocrinopatías con una frecuencia del 20-50%, las cuales repercuten en el estado de salud y calidad de vida de los pacientes, por lo tanto,

¿Cuáles son las alteraciones metabólicas en los niños que recibieron quimioterapia?

4. HIPÓTESIS

Las alteraciones metabólicas más comunes en niños que recibieron quimioterapia en una clínica de pacientes con cáncer son: dislipidemia, sobrepeso y obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las alteraciones metabólicas en niñas, niños y adolescentes que recibieron quimioterapia.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar parámetros clínicos como peso, talla, perímetro de cintura, perímetro de cadera y presión arterial.

Evaluar parámetros bioquímicos como hemoglobina glucosilada, triglicéridos y colesterol total.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO Y DISEÑO DEL PROYECTO

6.1.1 Tipo de estudio: Es un estudio observacional

6.1.2 Características del estudio

Por su objetivo: Descriptivo

Tipo de agente de investigación: Observacional

Por su temporalidad: Transversal

Por los componentes del grupo: Homodémico

6.2 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO

6.2.1 Población fuente: Niños de una clínica en Puebla que atiende a niños con cáncer.

6.2.2 Población elegible: Niños de una clínica en Puebla que atiende a niños con cáncer con 1 año al menos en vigilancia sin complicaciones, cuyos padres den su consentimiento para la realización del estudio.

6.3 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

6.3.1 Criterios de inclusión:

- Niños de una clínica en Puebla que atiende a niños con cáncer.
- Supervivientes al cáncer infantil
- Ambos sexos
- Con al menos 1 año sin quimioterapia
- Que acepten participar.

6.3.2 Criterios de exclusión:

Que hubieran presentado alguna complicación ya detectada por el tratamiento o por la enfermedad.

6.3.3 Criterios de eliminación:

Expedientes incompletos

Niños que no permitieron la toma de muestra.

6.4 ESTRATEGIA DE MUESTREO

6.4.1 Tamaño de la muestra: 52 pacientes.

6.4.2 Tipo de muestreo: aleatorio.

6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

6.5.1 Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADORES
Edad	Cuantitativa continua	Años de vida al momento de aplicación de la encuesta.	Continua	Independiente	Años (cuantitativa) 5 – 18 años
Sexo	Cualitativa nominal	Género del paciente	Nominal	Independiente	Masculino / Femenino
Padecimiento	Cualitativa nominal	Tipo de cáncer diagnosticado	Nominal	Independiente	Leucemia aguda linfoblástica, linfoma, tumor de sistema nervioso central, tumor de células germinales
Peso	Cuantitativa continua	Peso corporal total	Intervalo	Independiente	Kilogramos
Talla	Cuantitativa continua	Medida en centímetros de la altura corporal	Intervalo	Independiente	Centímetros
IMC	Cuantitativa continua	Es el cociente de kilogramos / talla ²	Ordinal	Dependiente	Bajo peso < 18.5 Peso normal 18.5 – 24.9 Sobrepeso 25 – 29.9 Obesidad grado I 30 – 34.5 Obesidad grado II 35 – 39.9 Obesidad grado III >40
Perímetro de cintura	Cuantitativa discreta	Medida en centímetros de la cintura	Intervalo	Independiente	Centímetros
TA	Cuantitativa discreta	Medida en milímetros de mercurio	Intervalo	Independiente	mmHg (milímetros de mercurio)
HbA1c	Cuantitativa continua	Niveles séricos de hemoglobina glucosilada en ayuno de 10 hrs. expresado en porcentaje	Intervalo	Independiente	% (porcentaje)
TG	Cuantitativa continua	Niveles séricos de triglicéridos en ayuno de 10 hrs. expresado como alto, moderado o bajo	Ordinal	Independiente	Alto, moderado, bajo
COLESTEROL	Cuantitativa continua	Niveles séricos de colesterol en ayuno de 10 hrs. expresado como alto, moderado o bajo	Ordinal	Independiente	Alto, moderado, bajo
Radioterapia	Cualitativa nominal	Antecedente de haber recibido radioterapia	Nominal	Dependiente	Sí / No
Actividad física	Cualitativa nominal	Actualmente realiza al menos 30 minutos de actividad física	Nominal	Independiente	Sí / No
Alimentación	Cualitativa nominal	Frecuencia con que consume frutas o verduras	Nominal	Independiente	Todos los días / No todos los días

Medicación con esteroide	Cualitativa nominal	Antecedente de haber consumido esteroides	Nominal	Independiente	Sí / No
--------------------------	---------------------	---	---------	---------------	---------

6.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

6.6.1 Fuentes de información: Historia clínica, entrevista, medidas clínicas, medidas bioquímicas.

6.7 PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

6.7.1 Propuesta de abordaje de análisis estadístico: El análisis se llevará a cabo con el módulo de muestras complejas del paquete estadístico STATA 12.0 en base de datos secundaria.

6.8 BIOÉTICA: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El centro de Investigación Oncológica Una Nueva Esperanza UPAEP está realizando un proyecto de investigación, donde a usted y al paciente le haremos una entrevista, con una duración aproximada de 20 minutos y se le realizará al paciente una toma de muestra de sangre capilar para analizar su hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol de alta densidad, triglicéridos, esto se realizará en la Villa 3.

Toda la información que nos proporcionen será estrictamente confidencial y se utilizará únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Ambos quedarán identificados (as) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera en que se proteja su identidad.

Le recordamos que se encuentra en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no le afectará de ninguna manera.

Acepto participar en este proyecto. |

6.9 RECURSOS

- 6.9.2 Humanos: Tesista, asesor metodológico, coasesor experto, coasesor bioestadístico, médico pasante, pacientes.
- 6.9.3 Materiales: Computadora, papelería, báscula, estadímetro, baumanómetro, equipo Siemens DCA Systems, equipo Accutrend Triglycerides, equipo Accutrend Cholesterol.
- 6.9.4 Financieros: Equipo por Christus Muguerza, equipo de colesterol y triglicéridos por UPAEP. 50 tiras de HbA1c por Siemens, 50 tiras de colesterol y triglicéridos por UPAEP.

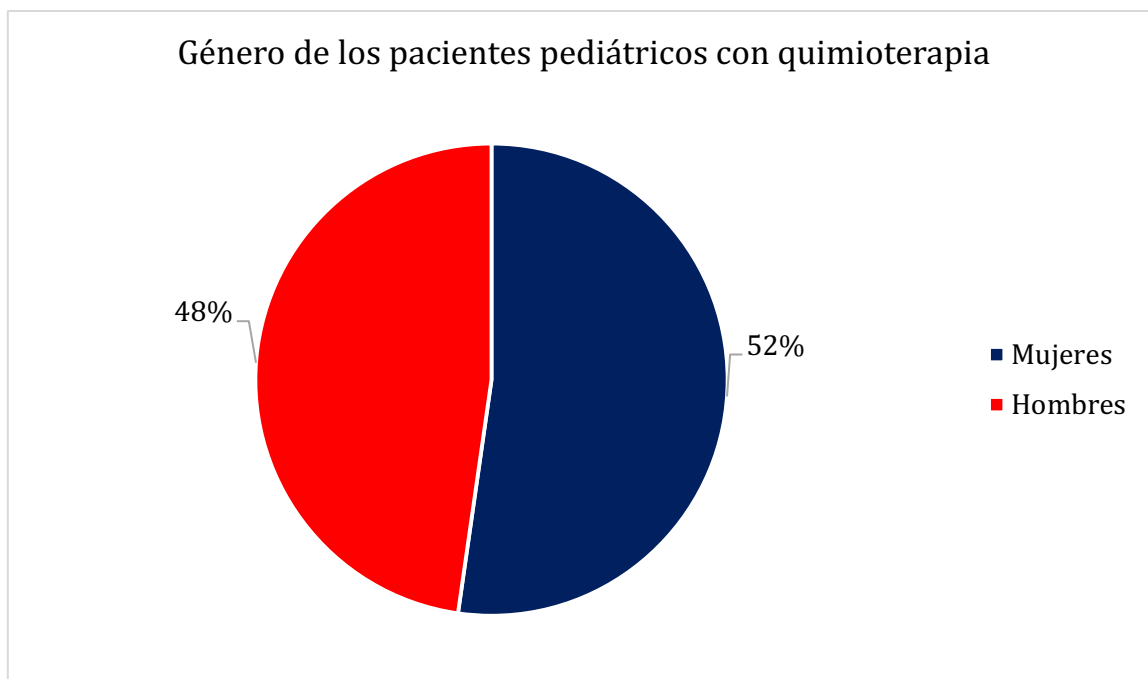
7. RESULTADOS

En el estudio denominado “Descripción de alteraciones metabólicas en niños que recibieron quimioterapia” en una clínica de paciente con cáncer., se analizaron a 52 pacientes pediátricos que tuvieron en promedio de edad 10.756 +- 4.93 años, por género los hombres tuvieron de 11.30+- 3.7 años y las mujeres:10.66 +- 4.7 años. (Tabla 1)

	$\bar{X}$	DE
Edad	10.756	4.93
Hombres	11.30	3.7
Mujeres	10.66	4.7

Tabla 1. Edad de los pacientes pediátricos.

Con respecto a la edad de los pacientes pediátricos con quimioterapia, el 52.27% (27) de los niños eran mujeres y el 47.72% (25) hombres. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Género de los pacientes pediátricos del estudio.

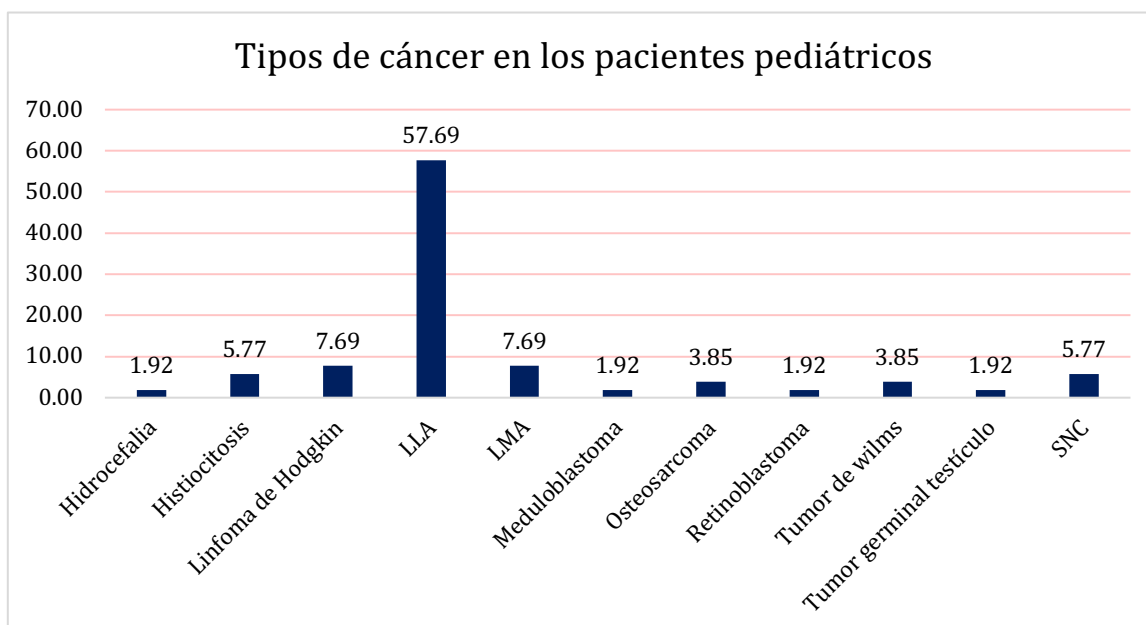
Etnia de los pacientes pediátricos

En el análisis de la etnia de los pacientes pediátricos, se identificó que todos fueron mexicanos mestizos, que fueron seguidos durante un tiempo de 2.09 $\pm$ 1.5 días, por género los hombres tuvieron un seguimiento de 2.3 $\pm$ 1.77 días y las mujeres de 1.89 $\pm$ 1.3 días. (Tabla 2)

	$\bar{X}$	DE
Seguimiento	2.09	1.50
Hombres	2.30	1.77
Mujeres	1.89	1.30

Tabla 2. Seguimiento de los pacientes pediátricos.

En los pacientes pediátricos, se tuvo hidrocefalea por cáncer en el 1.92%(1), histiocitosis en el 5.77%(3), linfoma de Hodgkin en el 7.69%(4), en el 57.69%(35) leucemia linfocítica aguda, en el 7.69%(3) leucemia mieloide aguda, meduloblastoma en el 1.92%(1), osteosarcoma en el 3.85%(2), retinoblastoma en el 1.92%(1), tumos de Wilms en el 3.85%(2), tumor germinal de testículo en el 1.92%(1) y en el 5.77%(3) en el sistema nervioso central. (Gráfica 2)



Gráfica 2. Tipos de cáncer en los pacientes del estudio.

En los pacientes pediátricos se analizo el percentil del índice de masa corporal, en el que se tuvo menos de la percentil 5 en el 1.92%(1), con percentil de 5 a la 85 se tuvieron en el 70.38%(19) niñas y en el 68%(17) niños, de la percentil 85 a 95 fueron en el 14.81%(4) niñas y en el 12%(3) niños, pero más de la percentil 95 fueron 4 niñas y 4 niños. (Tabla 3)

	Todos		Niñas		Niños	
	n	%	n	%	n	%
Menos 5	1	1.92	0	0.00	1	4.00
5-85	37	71.16	19	70.38	17	68.00
85-95	6	11.54	4	14.81	3	12.00
95 o más	8	15.38	4	14.81	4	16.00
	52	100.00	27	100	25	100.00

Tabla 3. Índice de masa corporal por percentiles.

En el análisis por percentil de circunferencia de cintura, el 59.25% (16) de las niñas tuvieron menos de la percentil 90 y de los niños el 40.75% (11), mientras el 40.75% (11) de las niñas y el 60%(15) de los niños tuvieron más de la percentil 90. (Tabla 4)

	Todos		Niñas		Niños	
	n	%	n	%	n	%
Normo ICC menos de 90	26	50	16	59.25	10	40
Mas de 90	26	50	11	40.75	15	60

Tabla 4. ICC por percentiles.

Presión arterial

Se realizó la medición de la presión arterial por percentiles, basados en el National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents se consideró como prehipertensos aquellos con cifras superiores de 120/80mmHg, pero ningún paciente tuvo esas cifras, el 100% de los pacientes pediátricos tuvo percentil menor de 90.

Hemoglobina glucosilada

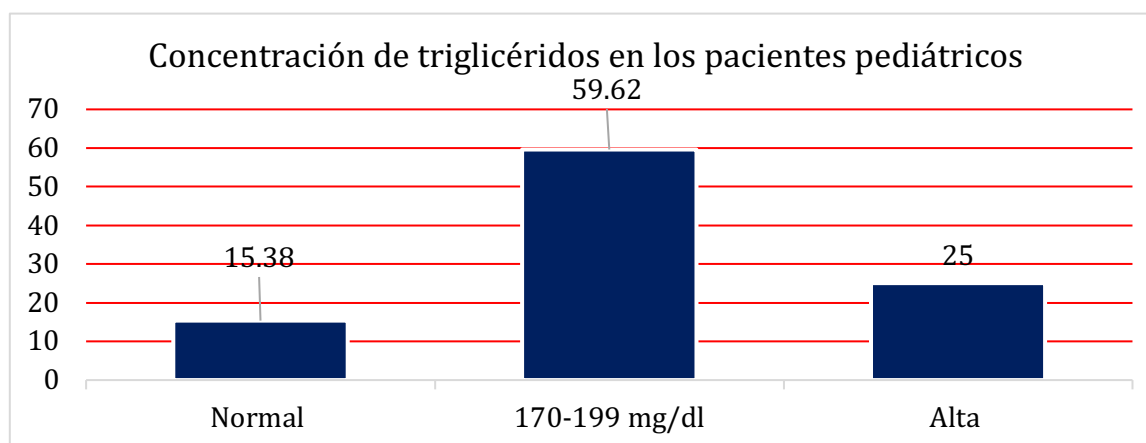
Se realizó la medición de la hemoglobina glucosilada en 9 pacientes pediátricos, con sospecha de hiperglucemias, siete fueron niñas y 2 fueron niños.

Triglicéridos

En la medición de la concentración de triglicéridos en base a la American College of Sports Medicine identificó que los pacientes pediátricos el 15.38%(8) tuvieron triglicéridos en parámetros normales, en el 59.62%(31) se tienen límites altos y en el 25%(13) se tuvo en parámetros altos.(Tabla 5 y Gráfico 3)

	Total		Niñas		Niños	
	n	%	n	%	n	%
Normal	8	15.38	6	22.22	13	28.26
155-199 border	31	59.62	16	59.26	15	32.61
Alta	13	25.00	5	18.52	18	39.13

Tabla 5. Concentración de triglicéridos en los pacientes pediátricos.



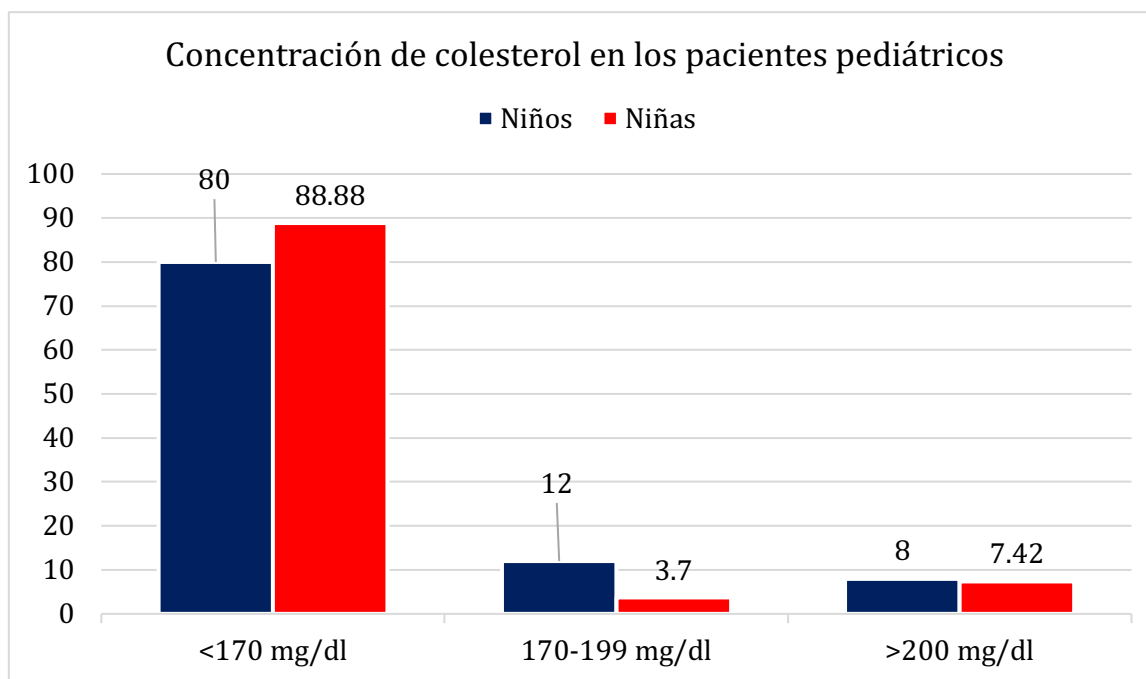
Gráfica 3. Concentración de triglicéridos en los pacientes pediátricos.

Colesterol

En la medición del colesterol de los pacientes pediátricos según la National Heart Lung and Blood Institute realiza las recomendaciones de colesterol, teniendo en las niñas en el 88.88%(24) menos de 170mg/dl, en el 3.7%(1) de 170 a 199mg/dl y más de 200 mg/dl se tuvo en el 7.42%(2), pero los niños con menos de 170mg/dl fue del 80%(20), en el 12%(3) se tuvo en el 170 a 199mg/dl y en el 8%(2) tuvieron más de 100mg/d. (Tabla 6 y Gráfica 4)

	Todos		Niñas		Niños	
	n	%	n	%	n	%
170	44	84.61	24	88.88	20	80
170-199	4	7.69	1	3.70	3	12
200	4	7.69	2	7.42	2	8
	52	100	27	100	25	100

Tabla 6. Concentración de colesterol



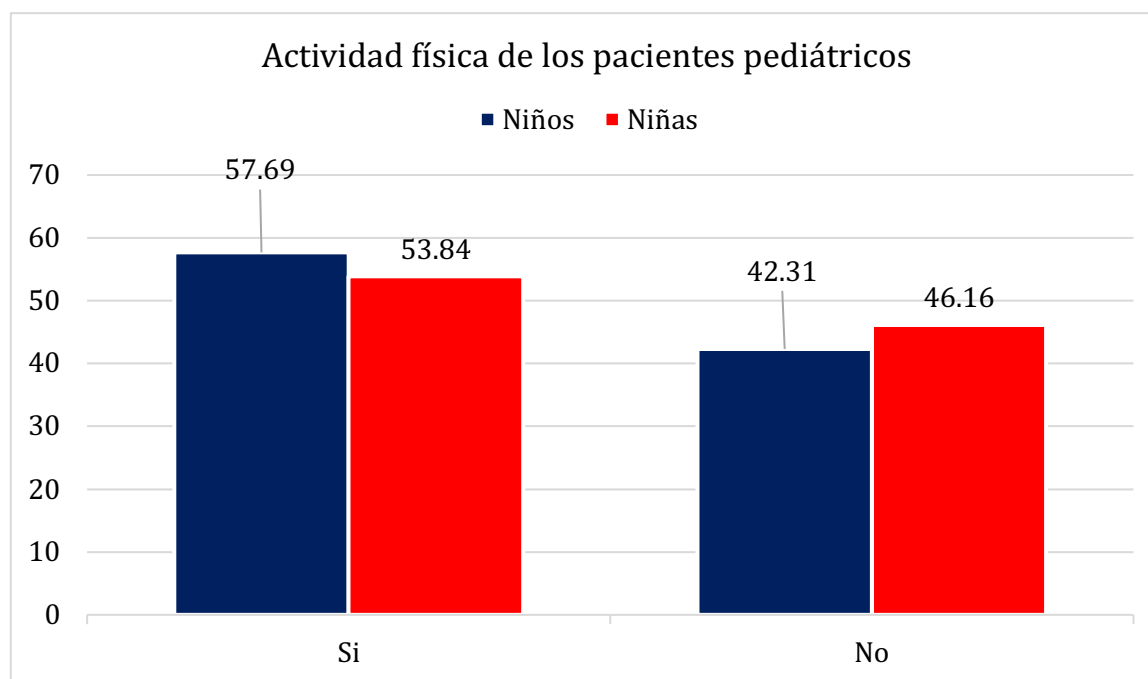
Gráfica 4. Concentración colesterol de los pacientes pediátricos.

Actividad

En el análisis de la actividad física por 30 minutos, se identificó que el 57.69% (15) de los niños realizaban actividad física y el 42.31% (11) no lo hacían, pero el 53.84% (14) de las niñas si practicaban actividad y el 46.16%(12) no lo hacían. (Tabla 7 y Gráfica 5)

	Todos		Niños		Niñas	
	n	%	n	%	n	%
Si	29	55.76	15	57.69	14	53.84
No	23	44.24	11	42.31	12	46.16
	52	100	26	100	26	100

Tabla 7. Actividad física en los pacientes pediátricos.



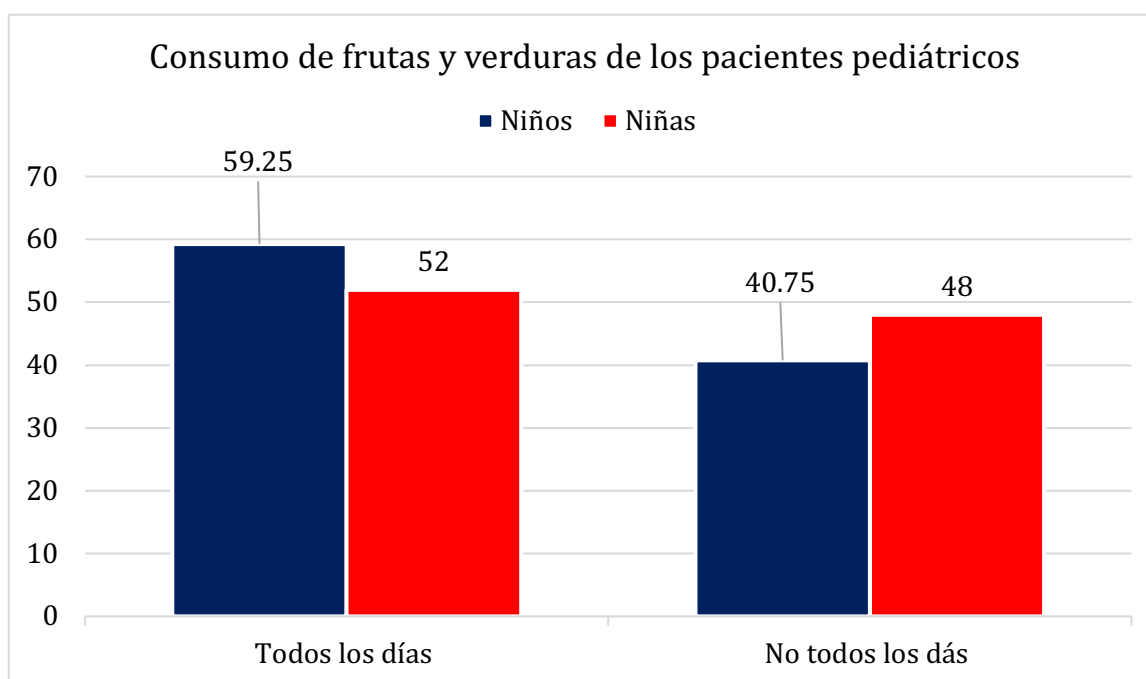
Gráfica 5. Actividad física de los pacientes pediátricos.

Consumo de frutas y verduras

Se realizó la identificación del consumo de frutas y verduras en los pacientes pediátricos del albergue, en el 59.25% (16) de los niños las consumían diariamente, el 40.75% (11) no todos los días, pero de las niñas el 52%(13) lo consumían todos los días y en el 48%(12) no todos los días. (Tabla 8 y gráfica 6)

	Todos		Niños		Niñas	
	n	%	n	%	n	%
Todos los días	29	55.76	16	59.25	13	52.00
No todos los días	23	44.24	11	40.75	12	48.00
	52	100	27	100	25	100

Tabla 8. Consumo de frutas y verduras en los pacientes pediátricos.



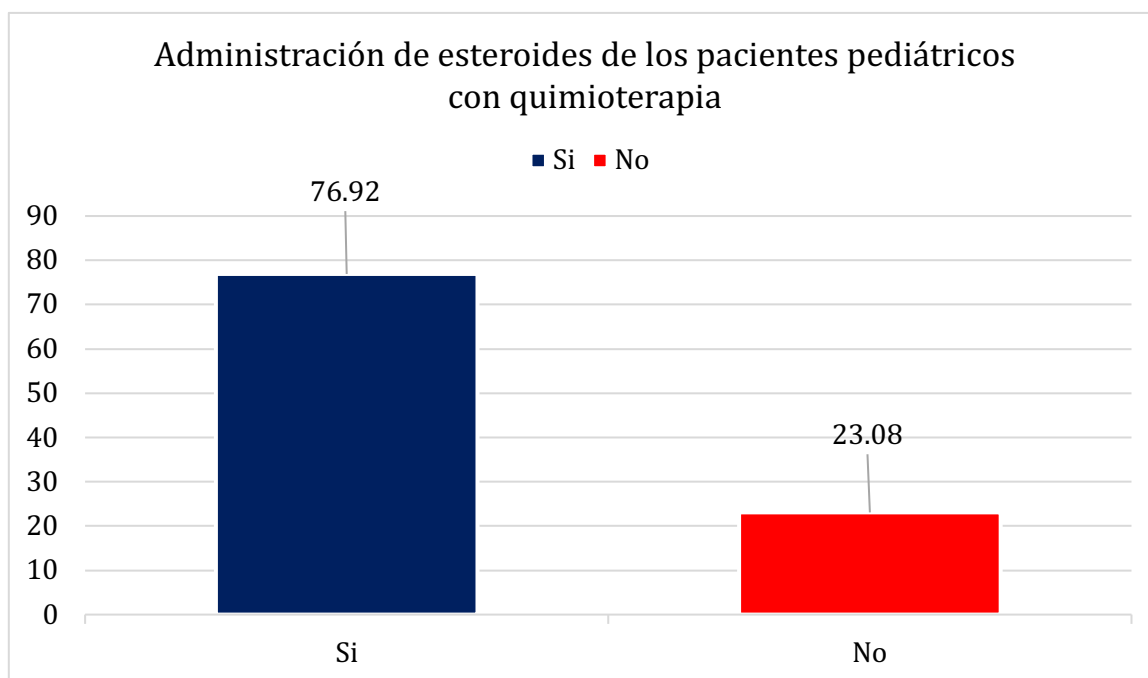
Gráfica 6. Consumo de frutas y verduras de los pacientes pediátricos.

Esteroides

Se realizó la administración de esteroides en el 76.92% (40) de los pacientes pediátricos, mientras el 23.08% (12) no se les administró esteroides, en una clínica de pacientes con cáncer. (Tabla 9 y gráfica 7)

Administración de esteroides	Total	
	n	%
Si	40	76.92
No	12	23.08

Tabla 9. Administración de esteroides.



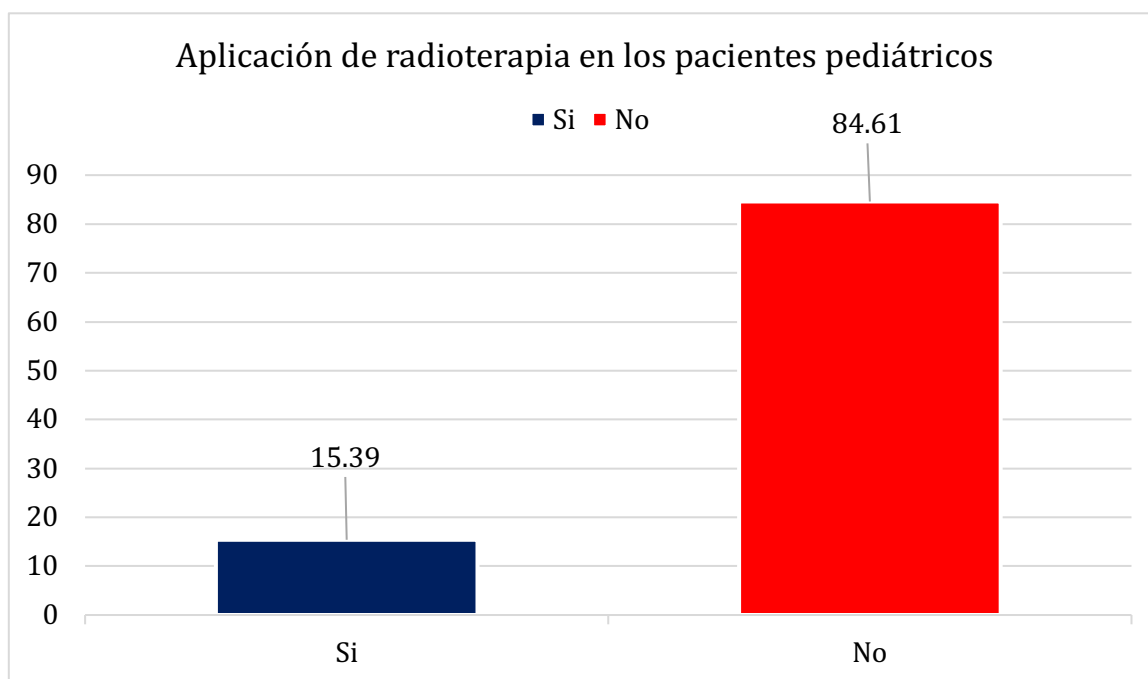
Gráfica 7. Administración de esteroides en pacientes pediátricos.

Radioterapia

Se hizo la aplicación de radioterapia en el 15.39% (8) de los pacientes pediátricos de una clínica de pacientes con cáncer, al 84.61% (44) no se les realizó la aplicación de esta terapia. (Tabla 10 y gráfica 8)

Aplicación de radioterapia	Total	
	n	%
Si	8	15.39
No	44	84.61

Tabla 10. Aplicación de radioterapia.



Gráfica 8. Aplicación de radioterapia en pacientes pediátricos.

9. DISCUSIÓN

Las alteraciones metabólicas en niños que reciben quimioterapia varían según la edad, la etapa clínica del cáncer, su estirpe, la calidad y el tipo de alimentación, sin embargo, en la clínica de pacientes con cáncer, se realiza el tratamiento de los pacientes pediátricos independientemente de las variables anteriormente comentadas.

En el estudio de Rodríguez MC y cols., reportaron que el tipo de cáncer más frecuente en la población pediátrica, es la leucemia linfoblástica aguda, patología que representa el 25% de las neoplasias en esta etapa, con predominio del género masculino, pero que ha ido en aumento la tasa de curación del 30 al 86%, debido al diagnóstico y tratamiento temprano con quimioterapia, resultados que al compararlos con los obtenidos en el albergue, son diferentes, al tratar neoplasias como la leucemia linfocítica aguda en el 57.69%, en el 7.69% leucemia mieloide aguda, meduloblastoma en el 1.92%, osteosarcoma en el 3.85%, retinoblastoma en el 1.92%, tumores de Wilms en el 3.85%, tumor germinal de testículo en el 1.92%, en el 5.77% en el sistema nervioso central, linfoma de Hodgkin en el 7.69% e histiocitosis en el 5.77%, con predominio en el género femenino con el 52.27% y masculino en el 47.72%.³⁰

En el Registro Nacional de Cáncer Infantil en México reportó que desde el 2007 al 2015, la población pediátrica con neoplasias se ha incrementado, con 24,039 casos nuevos de cáncer infantil, con una incidencia de cáncer infantil de 133.5 en 2007 a 150.1/millón de niños en 2015, con predisposición por la leucemia, con una mortalidad de 5.3 por cada 100,000 niños por año, con alta mortalidad en niños de 4 a 15 años de edad, mientras en los resultados de nuestro estudio la población pediátrica tuvo en promedio 10.756 +- 4.93 años, por género los hombres tuvieron de 11.30+- 3.7 años y las mujeres: 10.66 +- 4.7 años.

31

En la investigación de Mohar Betancourt A y cols., han publicado que la prevalencia e incidencia de cáncer en México, no está actualizada, debido a la falta de atención médica por instituciones de salud o la innaccesibilidad a comunidades rurales, teniendo en el siguiente orden de enfermedades, las nutricionales, infecciosas y en tercer lugar las

oncológicas sin analizar la etnia que tienen, pero en esta investigación toda la población pediátrica fue mestiza.³²

Arends J y cols., publicaron como el cáncer es una de las patologías que incrementan la morbimortalidad, pero que el tratamiento como la quimioterapia y radioterapia conllevan eventos adversos que afectan drásticamente la calidad de vida de los pacientes, como es la capacidad de comer con respecto a la calidad y cantidad, debido a que en etapas terminales el índice de masa muscular se disminuye progresivamente, a pesar de brindar terapia con suplementos, de hecho, estos resultados son similares a los obtenidos en esta investigación, al tener en el 1.92% de pacientes por debajo de la percentil 5, el 70.38% con percentil de 5 a 85, el 68% con percentil de 85 a 95, pero más de la percentil 95 se tuvieron 4 niñas y 4 niños.³³

Warner EL y cols., analizaron en el 2014 a 1060 pacientes adolescentes con cáncer y 5,410 pacientes sanos, al compararlos en base al índice de masa corporal se observó que el género masculino tuvieron un RR de 1.12 (IC 95% Min 1.01-Máx 1.23) de padecer sobrepeso u obesidad, mientras el género femenino tuvo un RR de 0.99 (IC 95% Min 0.94-Máx 1.03) de padecer obesidad, mientras en nuestro estudio se identificó que 4 niños y 4 niñas tuvieron obesidad.³⁴

Bhojwani D y cols., reportan que durante el tratamiento con quimioterapia se tiene alta frecuencia de hipertrigliceridemia en 257 pacientes con leucemia linfoblástica aguda en St Jude Children's Research Hospital, EUA, teniendo en el 7% hipertrigliceridemia severa no asociada con pancreatitis y no desarrollaron trombosis, a pesar de tienen 3 veces más riesgo de padecer esta complicación, por lo que modificaron la dosificación del tratamiento con asparaginasa y esteroides, estos resultados son similares a los obtenidos en este estudio, pero con 52 pacientes, el 15.38% tuvieron triglicéridos en parámetros normales, el 59.62% en límites altos y en el 25% en parámetros altos, sin presentar datos de trombosis o pancreatitis.³⁵

El American Institute for Cancer Research realice una guía en el tratamiento nutricional para pacientes pediátricos con cancer, en el que recomienda la administración de frutas y verduras diariamente, para compensar vitamínica diaria, productos que permitan mantener parámetros normales de triglicéridos y colesterol, además deben realizar actividad física,

pero con premura según el tipo de cáncer, de hecho, el albergue lleva a cabo las recomendaciones, al realizar en el 59.25% de los niños consumo de verduras y frutas diariamente, el 40.75% no todos los días, pero con respecto a las niñas el 52% consumían todos los días y en el 48% no todos los días. El 57.69% de los niños realizaban actividad física por 30 minutos, el 42.31% no lo hacían, el 53.84% de las niñas practicaban todos los días y el 46.16%.³⁶

Hoong Wei G y cols., realizaron la evaluación de pacientes pediátricos con cáncer en el Institute of Child Health de Londres en el 2014, reportando que los pacientes sometidos a tratamiento con esteroides incrementó la frecuencia de fracturas,(osteoporosis u osteonecrosis) la radiación generó complicaciones dependiendo el sitio de administración, aquellos que recibieron este tratamiento en mediastino les desencadenó falla cardiaca congestiva, neoplasias alternas, en cráneo ocasionó disfunción psicológica, deterioro cognitivo, hipogonadismo hipogonadotrópico, en la región pélvica hubo infertilidad y azoospermia, mientras en los pacientes del estudio se les administró esteroides en el 76.92% y radioterapia en el 15.39%.³⁷

10. CONCLUSIONES

Las alteraciones metabólicas en niñas, niños y adolescentes supervivientes al cáncer infantil de una clínica de pacientes con cáncer fueron desde hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, con sobrepeso u obesidad.

Se realizó la evaluación de parámetros clínicos como peso, talla, perímetro de cintura, perímetro de cadera y presión arterial teniendo la mayor proporción de pacientes en parámetros normales.

Es indispensable realizar la medición constante de los parámetros bioquímicos como hemoglobina glucosilada, triglicéridos y colesterol total, debido a que la enfermedad oncológica y las terapias contribuyen al incremento en su concentración.

Se rechaza la hipótesis al determinar que las alteraciones metabólicas más comunes en niños supervivientes de una clínica de pacientes con cáncer son la hipertrigliceridemia, sobrepeso y obesidad, pero no diabetes mellitus e hipertensión arterial.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boletín de Información del Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años. México 2008 – 2014. Secretaria de Salud. México. 2014.
2. Terracino B. Epidemiology of childhood cancer. *Rev Environ Health*. 2011; 10 (1): 1-3.
3. Diagnóstico temprano de cáncer en la niñez. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. 2014.
4. Muñoz-Pérez M, Casco S, Soto-Vega E. Distribución del cáncer infantil en el Estado de Puebla. *Rev Gac Mex*. 2014;16(3): 167 – 171.
5. Escamilla-Santiago R, Narro-robles J, Fajardo-Gutiérrez A, Rascón-Pacheco R, *et al*. Tendencia de la mortalidad por cáncer en niños y adolescentes según grado de marginación en México (1990-2009). *Rev Salud Publica Mex*. 2012; 54 (6): 587-594.
6. Programa de Acción Específico. Cáncer en la infancia y la adolescencia 2013-2018. Programa Sectorial de Salud. México. 2013.
7. Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Olaya-Vargas A, Shalkow-Klincovstein J, *et al*. El niño de población abierta con cáncer en México. *Rev An Med Mex*. 2015; 60 (2): 91-97.
8. Kazak A, Noll R. The integration of Psychology in Pediatric Oncology Research and Practice. *Rev American Physiologist*. 2015; 70 (2):146-158.
9. Meadows AT. Pediatric cancer survivors: Past history and future challenges. *Rev Curr Probl cáncer*. 2003: 112-126.
10. Casco S, Soto-Vega E. Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review. *Rev Horm Cancer*. 2016; 7 (04): 1-9.
11. Scott JX, Latha MS, Aruna R. Approach to metabolic syndrome in childhood cancer survivors. *Rev Indian J Cancer*. 2015; 52(2):169-172.
12. Boletín de Información de Cáncer en Niñas (os) y Adolescentes con cáncer 2008 a 2012. Secretaria de Salud. México. 2012.
13. Smith W, Li C, Nottage K, Mulrooney D, *et al*. Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer. Rev Cancer*. 2014; 120(17):2742–2750.
14. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovtein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *Rev BMC Cancer*. 2014; 14 (790): 1-8.
15. Barnea D, Raghunathan M, Novetsky D, *et al*. Obesity and Metabolic Disease After Childhood Cancer. *Rev Oncology (Williston Park)*. 2015; 29(11): 849–855.

16. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: Insights into obesity physiopathology. *Rev Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53 (2): 190-200.
17. Oeffinger K, Mertens A, Sklar C, Kawashima T, *et al.* Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *Rev New Engl J Med.* 2006; 335 (15): 1572-1582.
18. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long- term survivors of childhood cancers. *Rev Endocr Relat Cancer.* 2010; 17(3): 141-159.
19. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, *et al.* Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Rev Int J Mol Sci.* 2014; 16(1):378–400.
20. Janiszewski P, Oeffinger K, Church T, Dunn A, *et al.* Abdominal Obesity, Liver Fat, and Muscle Composition in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Rev Int J Endocrinol Metab.* 2007; 92 (10): 3816- 3821.
21. Esbenshade A, Simmons J, Koyama T, Lindell R. Obesity and insulin resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia worsens during maintenance therapy. *Rev Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(8): 1-11.
22. Rafacho A, Ortsäter H, Nadal A, Quesada I. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *Rev J Endocrinol.* 2014; 223(3): 49–62.
23. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Rev Pediatrics.* 2004; 114: 555–576.
24. Haddy T, Mosher R, Reaman G. Hypertension and Prehypertension in Long-Term Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. *Rev Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49: 79-83.
25. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, *et al.* Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *Rev J Clin Oncol.* 2013; 31 (29): 3673-3680.
26. Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, Ramsey L, Chemaitilly W, Sandlund J, Cheng C *et al.* Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Rev Eur J Cancer.* 2014; 0(15): 2685–2694.
27. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Rev Diabet Med.* 2006; 23:469-480.

28. Moller D, Kaufman K. Metabolic Syndrome: A clinical and molecular perspective. *Rev Annu. Rev. Med.* 2005; 56:45–62.
29. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, *et al.* Early Indicators of Dysmetabolic Syndrome in Young Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood as a Target for Preventing Disease. *Rev J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29: 309-314.
30. Rodríguez MC, Galván DM. Efectos de la quimioterapia en el sistema musculoesquelético de niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Univ. Salud.* 2014;16(1): 114 – 121.
31. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, *et al.* The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. *Rev Pediatr Blood Cancer.* 2016; 00:1–7.
32. Mohar Betancourt A, Reynoso Noveron N, Armas Texta D, Gutiérrez Delgado C, *et al.* Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. *American Society of Clinical Oncology.* 2017;3 (6): 740-748.
33. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition.* 2016; 1: 1-38.
34. Warner EL, Fluchel M, Wright J, Sweeney C, *et al.* A Population-Based Study of Childhood Cancer Survivors Body Mass Index. *Journal of Cancer Epidemiology.* 2014; 1(1): 1-11.
35. Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, Ramsey LB, *et al.* Severe Hypertriglyceridemia During Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Eur J Cancer.* 2014; 50 (15): 2685–2694.
36. World Cancer Research Found / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective.
37. Hoong Wei G, Spoudeas Ha. Long-term follow-up of survivors of childhood cancer (SIGN Clinical Guideline 132). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014; 99(1):138-143.

12. ANEXOS

Anexo 1. Efectos tardíos en supervivientes a cáncer infantil

EFFECTOS TARDÍOS	
Afección endocrina	Hipotiroidismo, diabetes mellitus, dislipidemia, sobrepeso y obesidad, deficiencia de hormona del crecimiento, infertilidad, disfunción gonadal, osteoporosis, osteopenia
Afección a sistema nervioso	Deterioro cognitivo, alteraciones sensoriales, de equilibrio, memoria, convulsiones, cefalea, parálisis, incontinencia urinaria
Afección cardiovascular	Hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, aterosclerosis
Afección gastrointestinal	Trastornos funcionales, malabsorción
Afección pulmonar	Asma, tos, neumonía
Afección renal	Enfermedad renal
Afección musculo esquelética	Escoliosis, amputaciones
Afección ocular	Cataratas, ceguera, estrabismo, ambliopía, visión doble, ojos secos
Afección en órganos de los sentidos	Afección: en el habla, en la audición, en el sentido del gusto
Afección dental	Microdontia, hipodoncia, anomalías radiculares y gingivitis
Neoplasias secundarias	Benignas o malignas

Anexo 2. Encuesta

Nombre: _____ Edad: _____

Sexo: Mujer ☐ Hombre ☐

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Perímetro de cintura: _____ Perímetro de cadera: _____

Índice Cintura/Cadera

T/A: _____ Hb A1c: _____
TG: _____ Colesterol: _____ HDL: _____

¿Realiza habitualmente al menos 30 minutos de actividad física? ☐ Sí ☐ No

¿Con qué frecuencia come verduras o frutas? ☐ Todos los días ☐ No todos los días

¿Toma medicación regularmente? ¿Cuál, qué cantidad, desde cuándo?

¿Ha tomado esteroides? ¿Por cuánto tiempo?

¿Ha recibido radioterapia? ¿Por cuánto tiempo y en qué parte del cuerpo?

¿Le han encontrado alguna vez valores de glucosa altos (Ej. en un control médico, durante una enfermedad)?
☐ No ☐ Sí

¿Peso al nacer?

¿La madre padeció diabetes gestacional? ☐ No ☐ Sí

¿Se le ha diagnosticado diabetes (tipo 1 o tipo 2) a alguno de sus familiares allegados u otros parientes?
☐ No ☐ Sí: abuelos, tía, tío, primo hermano ☐ Sí: padres, hermanos o hijos

¿Tiene problemas para dormir? (ronca, periodos en los que no respira, somnolencia diurna)
☐ Sí ☐ No

Signos de resistencia a la insulina
☐ Acantosis Nigricans ☐ Dislipidemia ☐ SOP

Presencia de 3 o más de los siguientes componentes:

☐ Obesidad central	☐ CC c percentil 90
☐ TGC ≥ 110 mg/dl	☐ HDL ≤ 40 mg/dl
☐ T/A $\geq$ percentil 90	☐ Glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dl o Hb A1c

Metabolic Changes in Children that Received Chemotherapy

Elena Soto-Vega, MD, PhD,* Luis S. Carrillo-Vicente, MD,*†
 Juan C. Vázquez, MD,‡ María C. Pérez de Celis Herrero, MD, PhD,§
 and María J. Muñoz-Pérez, MD*||

Summary: Cancer treatments are associated with short and long-effects. Epidemiological reports have revealed clinical features of metabolic syndrome (MS), obesity or overweight in young cancer survivors. The aim of the study was to examine the prevalence of unhealthy weight status and risk factors associated with MS related to chemotherapy. We study 52 pediatric cancer patients and analyze cholesterol, triglycerides, glycosylated hemoglobin, body mass index, waist circumference (WC), FINDRISC test. All the parameters were analyzed according to the percentile corresponding to sex and age of each child. The data show an important modification in weight, body mass index, and WC as in triglycerides, and cholesterol that could be associated with the development of MS. The variance analysis showed that the WC, triglycerides, and cholesterol are statistically correlated in our population. A follow-up for MS in children cancer survivor should be considered necessary.

Key Words: cáncer, metabolic syndrome, chemotherapy, FINDRISC
(J Pediatr Hematol Oncol 2019;00:000–000)

The survival rates in childhood cancer have improved due to early diagnosis, more specific treatment, and better supportive care. The cancer treatments are associated with short-term and long-term effects. The long-term effects that have been described are reduced growth, obesity, decreased fertility, high blood pressure, cardiovascular diseases, impaired glucose, and another form of cancer, endocrine deficiencies and organ dysfunction.^{1–3} The individual health status and quality of life will be affected by the cumulative long-term effects of the therapy received. Long-term effects of chemotherapy depend on the patient characteristics, type of chemotherapy and cumulative dose. In the case of radiotherapy, the long-term effects are also associated with the dosage and extent of the irradiated field.^{4,5}

Epidemiological reports have revealed clinical features of metabolic syndrome (MS), obesity or overweight in children and young adult cancer survivors.^{6,7}

The International Diabetes Foundation has established the following diagnostic criteria for MS patients: body mass index (BMI) more than the 90th percentile of waist circumference (WC) and 2 factors from the defining criteria. The prevalence of MS in a healthy child population ranges

from 3.6% to 4.8%, increasing radically up to 30% among overweight and obese children.⁸

Antineoplastic drugs used for cancer treatment are cytotoxic substances; most of these agents interfere with DNA replication, transcription, protein synthesis, and microtubule function. Therefore, endocrine cells may result in injured and glandular functions deregulated. Moreover, these agents can interact with receptors or second messengers, causing an increase or an inhibition of hormones. In addition, some of the chemotherapeutic agents can compete for binding sites on carrier proteins, perturbing hormone delivery.⁹ Consequently, the aforementioned mechanisms may lead to hormone deficiencies, changes in insulin sensitivity, lipid metabolism, inflammatory mediators, and adipokines.⁸

Cancer and its treatment are associated with systemic inflammation causing damage in adipose tissue, producing an imbalance in adipokines.⁸ Among survivors of childhood leukemia, higher leptin levels were associated with anthropometric and metabolic changes many years after ALL treatment remain a major health problem facing survivors and may be related to central leptin resistance.

Glucocorticoids produce the relocation of fat deposits.⁸ High levels of glucocorticoids increase the gluconeogenesis process, and interfere with the action of different insulin antagonist hormones and with insulin postreceptor signaling pathway.^{9,10} Chow et al¹¹ found a dose-response association between cumulative glucocorticoid dose and the risk of obesity. All survivors had lower lean body mass with more abdominal and visceral fat mass.² Glucocorticoids and insulin activate lipoprotein lipase, which reduces triglyceride clearance.^{12,13}

Chemotherapy and glucocorticoids modify skeletal muscle glucose uptake and transport, predisposing to inflammation and atherogenic dyslipidemias by producing Radical Oxygen Species and stimulating hepatic de novo lipogenesis.⁸ De Fine Licht et al¹⁴ showed that 43% of these patients developed an endocrine pathology before 60 years old.

Obesity is a crucial component in MS, and is very common during and after treatment of leukemia; the childhood cancer survivor develops 2 times more obesity compared with healthy children. The BMI increases considerably and associated with different risk factors, such as the radiation dose, female sex, age of diagnosis (≤ 4 y), the intake of dexamethasone or its derivatives.¹⁵ De Has et al,¹⁶ showed that 39% of the patients who received chemotherapy associated with radiotherapy developed MS against 8% of those who only received chemotherapy.

The FINDRISC was designed to identify the risk of developing type II diabetes high-risk without using laboratory tests; the criteria included in the test are age, BMI, WC, use of antihypertensive agents, history of hyperglycemia, physical activity, and dietary patterns.¹⁷ The FINDRISC is a multivariate analyses and its validation showed that the FINDRISC

Received for publication October 13, 2018; accepted December 3, 2018.
 From the *Faculty of Medicine, Universidad Anáhuac Puebla;

†Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; §Technologies for Health Laboratory, FCC, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; ||Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla city; and ‡Universidad Anáhuac México, North Campus, México city, México.

The authors declare no conflict of interest.

Reprints: Elena Soto-Vega, MD, PhD, Faculty of Medicine, Universidad Anáhuac Puebla S.C., Calle Orión Norte S/N. La vista Country Club, San Andrés Cholula, Puebla C.P 72810, Mexico (e-mail: elenasoto_74@hotmail.com).

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

had a high sensitivity and specificity and about risk of developing type II diabetes in 10 years, the risk increases with increasing FINDRISC values.¹⁸

The primary aim of the present study was therefore to examine the prevalence of unhealthy weight status and risk factors associated with MS in a relatively homogenous children group of survivors in México. A secondary aim was to examine whether BMI for age-based estimates of overweight and obesity agreed to metabolic changes that could be related to chemotherapy.

MATERIAL AND METHODS

The present study recruited cancer survivors who had at least 1 year of having finished their chemotherapy and had been treated at the Una Nueva Esperanza, during the period 2015 to 2017. The sample consisted of 52 patients, 25 men and 27 women; the mean group age was 10.7 ± 4.9 years old.

In the absence of a FINDRISC type test for children, we decided to apply it, modifying the question about the consumption of antihypertensive drugs by the consumption of steroids during cancer treatment.

The following parameters of each of the children were collected: age, sex, neoplasia diagnosed, chemotherapy received, FINDRISC score, glycosylated hemoglobin, cholesterol, triglycerides, blood pressure, WC, weight, height. For each child and parameter, the international percentiles tables recommended by WHO and does published for Mexican children were used to determine the real values according to sex and age of the child for each parameter.

Anthropometric Data

Height and weight were measured to 0.1 cm and 0.1 kg, respectively, using a BAME 5282 scale with stand on scale. The BMI was calculated and expressed as an age and sex-specific percentile. We used the anthropometric data recommended for Mexican boy's and girl's population using percentile charts. Also, we used international BMI for age reference data provided by WHO.¹⁹⁻²³

Overweight and obesity were defined by the Cole-IOTF approach, based on BMI for age.²⁰⁻²³

Metabolic Changes Measurements

The presence or absence of the MS was defined by the International Diabetes Federation as having central obesity assessed by WC plus 2 or more of the following criteria elevated HDL-Cholesterol, triglycerides, blood pressure, glycosylated hemoglobin.²⁴

Capillary blood lipid and glycosylated hemoglobin concentrations were determined in the morning after an overnight fasting period of at least 8 hours. Capillary total cholesterol and triglycerides concentrations were determined with the Accutrend Plus.²⁵ Glycosylated hemoglobin was measured with the DCA 2000 (Bayer Diagnostics, Milan, Italy). This system uses an immunochemical technique with a monoclonal antibody.²⁶

Blood pressure (BP) was measured using a BP cuff (Hewlett Packard, Palo Alto) with a specific size to child/pediatric. The measurements were taken 2 times on the right arm with short intervals between readings, and the average of the 2 BP readings was calculated and used for analysis according to international guidelines.^{27,28}

Statistical Analysis

All the statistical analyses were performed using the SPSS statistical software (version 21.0. Armonk, NY: IBM Corporation).

Because of the absence of the control group, it is only possible to carry out a qualitative descriptive analysis of the data obtained from the children's data.

An analysis of variance was performed to determine the correlation between variables (triglycerides, cholesterol, and WC) to determine the presence of MS. Statistical significance was accepted at the $P < 0.05$ level.

Ethics

The protocol was approved by the University bioethics committee and all the patient's tutors signed an informed consent. Patient data are protected confidentially. The bioethics committee did not authorize to obtain blood from healthy children as the study control.

RESULTS

The population of children studied was composed of 52.27% of girls and 47.72% of boys with an average age of 10.7 ± 4.9 years old (11.3 ± 7 y old for boys and 10.6 ± 4.9 y old for girls). The average of surveillance time after chemotherapy was 2.09 ± 0.7 years.

The Cancer distribution of the population is presented in Figure 1, as expected in children, the most common cancer was leukemia with 65%.

The population was then studied according to the height and weight percentile, those who were below the 30th percentile was considered with a low height, between 30 and 70 considered normal and those who were above the percentile 70 were classified as high height (Table 1). The data show that more than a half of the sample was of unhealthy weight status (underweight, overweight, obese).

Afterward, with the height and weight data, the BMI was calculated and the group was classified according to the BMI percentile by age and sex, considering those in the below the percentile 5 with low BMI, from 5 to 85 percentile with normal BMI, those between 85 and 95 with overweight and above the percentile 95 were in obesity (Table 2).

The WC was calculated, those who the WC were < 90 were considered normal, and with overweight, all those who the WC were > 90 (Table 2).

The blood pressure of all the children was measured and it was evaluated according to the percentile in which they were found according to their age and sex, to calculate

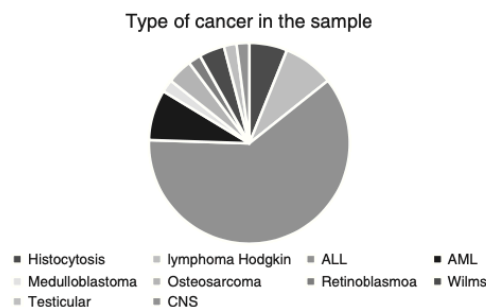


FIGURE 1. Proportional distribution of cancer in our population. ALL indicate acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloblastic leukemia; CNS, central nervous system.

TABLE 1. Percent of Children From the Sample in Each Group of Height and Weight

	Children Population (%)			Girls (%)			Boys (%)		
	Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	Normal	High
Height	46.1	30.7	21	55.5	29.6	22.2	40	32	28
Weight	34.6	21.15	42.3	29.62	29.62	44.4	40	20	40
Total (n)		52			27			25	

if they were in normal levels obtaining that there were 3 prehypertensive girls and 2 hypertensive boys.

According to the quantification of glycosylated hemoglobin, we found that 9 children had high levels of glycosylated hemoglobin (7 females and 2 males). Only both of them have previous Knowledge about glucose high levels.

The triglycerides analysis showed that 25% of the population had high levels of triglycerides and the cholesterol shows that 7% of the group has high levels (Table 2).

We decided to analyze each parameter of the FINDRISC test first, and we find that 60% of the children do not do any physical activity and neither consumes vegetables and fruits daily.

Regarding the modified question about whether children consumed steroids, we found that 77% of children had received steroids during their treatment, and the 15.3% received radiotherapy in head and trunk.

Only 5.7% of the mothers remember to be diagnosed with gestational diabetes and 30% of the population has familiar diabetes antecedents.

Also the birth weight was evaluated, taking as a reference the value of 2500 g to be considered as low weight or 3500 for high weight, the results show that 19.23% of the group had high birth weight (22.2% girls vs. 16% boys) and 11.5% were classified as low birth weight (7.4% girls vs. 16% boys).

When the total FINDRISC score was calculated we found that 17.3% of the children had high-risk FINDRISC scores, 23% moderate risk, and the rest of the population were normal.

The International Diabetes Federation defines the MS for children from 10 to 16 years old when the individual has abdominal obesity (defined by the WC percentile ≥ 90) and 2 of the following criteria triglycerides and cholesterol above

150 mg/dL, hypertension (percentile ≥ 90), and abnormal arterial pressure or carbohydrate metabolism (glucose). We did a variable correlation with an analysis of variance, and the correlation between triglycerides, cholesterol, and WC in our group was $P < 0.00001$ with an F ratio equal to 25.92.

DISCUSSION

One of the main limitations of the present study was the absence of a control group due to bioethical limitations associated with the use of blood from healthy children, so the data reported in the literature for healthy children were used as reference data.

Cancer in children is a relatively rare disease, but it is considered one of the most important causes of death by disease among children, the highest leukemia rates correspond to Hispanic children. The children survival comes with a "cost," 75% of those who survive will face a chronic health condition, in children these late effects are more aggressive than when the treatment is applied in an adult.²⁹

Our data showed that the population presented abnormal anthropometric data such as high percentile weight (42.3%), high weight percentile (21%), and 50% of the child were classified in the percentile ≥ 90 for WC. Among 21.5% of our population had overweight or obesity (BMI $\geq 85\%$ percentile). These data are similar to those reported by Esbenschade¹⁰ and Reisi et al³⁰ who found an increase in obesity in children with chemotherapy. Childhood cancer survivor studies showed that patients treated with chemotherapy had an increment in their weight, as high as 40% five years after cancer treatment, plus 21.2% of the survivors were classified as obese (BMI $> 95\text{th}$) and 20% as overweight (BMI $> 85\text{th}$).³⁰⁻³² Meacham et al,³³ suggests that both treatment-related cardiovascular risk factors and obesity are increasing among survivors of childhood cancer, their results showed that children survivors are 7 times more likely to die as adults from cardiac-related diseases than those in the general population.³⁴

These anthropometric data are a strong predictor of cardiovascular disease risk in children.³⁵

The metabolic data showed that 5 children already had hypertension and the lipid results were worrying because $> 50\%$ of our population showed increased triglycerides levels and 14.8% abnormal cholesterol levels, which are associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease.

The FINDRISC data found that 40.3% of the children surveyed have the possibility of developing type II diabetes in the future; the FINDRISC is probably one of the most effective tools to prevent diabetes. The International diabetes federation, proposes that in children under 10 years old, it is difficult to define the presence of MS, but after the 10 years is possible to establish MS, with the following criteria abdominal obesity plus the presence of 2 or more other components (elevated triglycerides, low high-density lipoprotein, high cholesterol, high blood pressure, elevated

TABLE 2. BMI, WC, Triglycerides, and Cholesterol Data Obtained by Percentile According to the Age and Sex of Each Child

Parameters	Limits	Total Sample (%)	Girls (%)	Boys (%)
BMI	<5	1.9	0	4
	5-85	71.15	70.3	68
	85-95	6.15	14.8	12
	>95	15.38	14.8	16
WC	<90	50	59.25	40
	≥ 90	50	40.74	60
	Normal	15.38	22.2	28.26
Tryglicerides	170-199 border	59.61	59.2	32.61
	High	25	18.5	32
Cholesterol	Normal	84.6	88.8	80
	170-199 border	7.4	3.7	12
	High	7.4	7.4	8

BMI indicates body mass index; WC, waist circumference.

plasma glucose), our data showed that almost 30% of our population are detectable with MS development.

On the basis of our study findings, unhealthy weight status and body composition appear to be quite common among the children cancer survivors. MS as a highly morbid disease and should be considered important in childhood cancer survivors, all these data suggest that it is necessary a metabolic follow-up of children cancer patients, even years after treatment.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the children that assist to Una Nueva Esperanza ABP, and Francisco Alvarez for his unconditional support.

REFERENCES

- Berbis J, Michel G, Baruchel A, et al. Cohort profile: the French childhood cancer survivor study for leukaemia (LEA Cohort). *Int J Epidemiol*. 2015;44:49–57.
- Barnea D, Raghunathan N, Friedman DN, et al. Obesity and metabolic disease after childhood cancer. *Oncology*. 2015;29:849–855.
- Smith W, Li C, Nottage K, et al. Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2014;120:2742–2750.
- Woodward E, Jessop M, Glaser A, et al. Late effects in survivors of teenage and young adult cancer: does age matter? *Ann Oncol*. 2011;22:2561–2568.
- van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update*. 2012;18:12–28.
- Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:825–836.
- Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, et al. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:81–89.
- Rafacho A, Ortsäter H, Nadal A, et al. Glucocorticoid treatment and endocrine pancreas function: implications for glucose homeostasis, insulin resistance and diabetes. *J Endocrinol*. 2014;223:R49–R62.
- Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, et al. Glucocorticoids and insulin resistance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:621–626.
- Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, et al. Obesity and insulin resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia worsens during maintenance therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1287–1291.
- Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, et al. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007;110:2313–2320.
- Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: mechanism, diagnosis and management. *World J transplant*. 2016;6:125–134.
- Casco S, Soto-Vega E. Development of metabolic syndrome associated to cancer therapy: review. *Horm Cancer*. 2016;7:289–295.
- de Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in adult life after childhood cancer in scandinavia (ALiCCS): a population based cohort study. *Lancet*. 2014;383:1981–1989.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood cancer survivor study. Obesity in adult survivors of childhood acute Lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2003;21:1359–1365.
- de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, et al. The metabolic syndrome in cancer survivor. *Lancet Oncol*. 2010;11:193–203.
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The Diabetes Risk Score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26:725–731.
- Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2005;2:67–72.
- Del-Rio-Navarro BE, Velazquez-Monroy O, Santos-Preciado JJ, et al. Mexican anthropometric percentiles for ages 10–18. *Eur J Clin Nut*. 2007;61:963–975.
- World Health Organization (calculator). 2018. Available at: www.childgrowthcalculator.com/. Accessed February 12-16, 2018.
- Daniels SR, Greer FR. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198–208.
- Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, et al. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007;335:194–201.
- Peña Rivera AG, Vázquez Garibay EM, Troyo Sanromán R, et al. The distribution of the indicator height for age of Mexican children and adolescents with Down syndrome according to different reference standards. *Nutr Hosp*. 2015;31:2472–2478.
- Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:2063–2069.
- Scafogliari A, Tresignie J, Provyn S, et al. Reproducibility, accuracy and concordance of Accutrend® Plus for measuring circulating lipid concentration in adults. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22:100–108.
- Arsie MP, Marchioro L, Lapolla A, et al. Evaluation of diagnostic reliability of DCA 2000 for rapid and simple monitoring of HbA1C. *Acta Diabetol*. 2000;37:1–7.
- Whincup PH, Cook DG, Shaper AG. Blood pressure measurement in children: the importance of cuff bladder size. *J Hypertens*. 1998;7:845–850.
- National Center for Health Statistics. 2018. Available at: www.cdc.gov/nchs/nhanes/nh3rrm.htm. Accessed February 19-21, 2018.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7–30.
- Reisi N, Azhir A, Hashemipour M, et al. The metabolic syndrome in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia in Isfahan, Iran. *J Res Med Sci*. 2009;14:111–116.
- Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Gaona-Pineda EB, et al. Overweight and obesity in children and adolescents, 2016 Halfway National Health and Nutrition Survey update. *Salud Pública Mex*. 2018;60:244–253.
- Robison LL, Hudson M. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:61–70.
- Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:170–181.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2328–2338.
- Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1453–1458.