

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

***“Alteraciones cardiometabólicas en niños supervivientes de
cáncer del año 2014 a 2019, atendidos en el Hospital
Infantil de Morelia”***

Autor: Jessica García Ferreyra

**Tesis presentada para obtener el título de:
Lic. Medicina General**

**Nombre del asesor:
Eloy Pérez Rivera**

Este documento está disponible para su consulta en el Repositorio Académico Digital Institucional de la Universidad Vasco de Quiroga, cuyo objetivo es integrar, organizar, almacenar, preservar y difundir en formato digital la producción intelectual resultante de la actividad académica, científica e investigadora de los diferentes campus de la universidad, para beneficio de la comunidad universitaria.

Esta iniciativa está a cargo del Centro de Información y Documentación “Dr. Silvio Zavala” que lleva adelante las tareas de gestión y coordinación para la concreción de los objetivos planteados.

Esta Tesis se publica bajo licencia Creative Commons de tipo “Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada”, se permite su consulta siempre y cuando se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras derivadas.





**Hospital Infantil de Morelia “Eva
Sámano de López Mateos”**

**“Alteraciones
cardiometabólicas en niños
supervivientes de cáncer del
año 2014 a 2019, atendidos
en el Hospital Infantil de
Morelia”**

ÍNDICE

1. Datos de identificación	1
2. Resumen/Summary	2
3. Marco teórico.	
Introducción	4
3.1. Riesgo cardiovascular	5
3.2. Cardiotoxicidad ocasionada por quimioterapia	7
3.3. Síndrome metabólico	11
3.4. Obesidad	12
3.5. Resistencia a la insulina	18
3.6. Diabetes	19
3.7. Pre-diabetes	20
3.8. Hipertensión arterial	21
3.9. Dislipidemia	22
3.10. Tipos de cáncer	22
4. Planteamiento del problema	32
5. Justificación	33
6. Hipótesis	33
7. Objetivos	33
8. Material y métodos	34
9. Resultados	40
10. Discusión	48
11. Conclusiones	50
12. Referencias bibliográficas	51
13. Anexos	62
14. Glosario	73

ÍNDICE TABLAS Y FIGURAS.

1.	Figura 1. Etapas de los cambios epigenéticos y la disfunción cardiovascular tras la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos	9
2.	Figura 2. Tipos de cardiotoxicidad desde las bases moleculares	10
3.	Figura 3. Percentiles de IMC	16
4.	Tabla 1. IMC valores para adultos	16
5.	Tabla 2. Clasificación de la obesidad	17
6.	Fórmula 1. Índice HOMA	19
7.	Tabla 3. Valores de referencia índice HOMA	19
8.	Tabla 4. Criterios diagnósticos para diabetes	20
9.	Tabla 5. Criterios diagnósticos para prediabetes	21
10.	Tabla 6. Valores de referencia para hipertensión arterial	21
11.	Tabla 7. Valores estándar de perfil de lípidos	22
12.	Tabla 8. Clasificación histológica de tumores germinales en niños	24
13.	Tabla 9. Distribución general de la población de estudio	40
14.	Tabla 10. Frecuencia de pacientes que presentan alteración cardiometabólica	41
15.	Tabla 11. Frecuencia del tipo de alteración cardiometabólica	42
16.	Tabla 12. Distribución del estado nutricional de los pacientes supervivientes	43
17.	Tabla 13. Distribución de las alteraciones cardiometabólicas por género	44
18.	Tabla 14. Distribución de los pacientes por grupo de edad	45
19.	Tabla 15. Alteraciones cardiometabólicas por grupo de edad	45
20.	Tabla 16. Tiempo de supervivencia	46
21.	Tabla 17. Tiempo de supervivencia de los pacientes estudiados	47
22.	Tabla 18. Pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas	47

1. DATOS DE IDENTIFICACION.

“Alteraciones cardiometabólicas en niños supervivientes de cáncer del año 2014 a 2019, atendidos en el Hospital Infantil de Morelia”

“Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

Universidad Vasco de Quiroga

Director de tesis: Dr. Eloy Pérez Rivera

Maestro en ciencias de la salud

Oncólogo pediatra adscrito al Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

eloyperezrivera@yahoo.com.mx

4433113726

Asesor de tesis: Dr. José Luis Martínez Toledo

Médico especialista en salud pública.

Coordinador de investigación del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

tole542002@yahoo.com

4433937838

Jessica García Ferreyra

Presentador de tesis Médico pasante del servicio social adscrito al Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

yecalaf@hotmail.com

4433763003

2. RESUMEN

Objetivo: Identificar factores de riesgo y alteraciones cardiometabólicas en niños supervivientes de cáncer de 2014 a 2019, tratados en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

Material y métodos: Para lograr los objetivos planteados se llevó a cabo la revisión del expediente clínico de cada uno de los pacientes en vigilancia del departamento de oncología del Hospital Infantil de Morelia, mediante ésta revisión se obtuvo información sobre el tipo de cáncer por el cual fueron tratados, su esquema de tratamiento oncológico y el tiempo de supervivencia. Para poder describir el riesgo presente y las alteraciones cardiometabólicas al momento de la consulta se le realizó a cada paciente antropometría, con la cual se calculó el índice de masa corporal (IMC) apoyándonos de la calculadora de IMC y percentil del centro de control de enfermedades de Estados Unidos (CDC), se tomó la presión arterial de cada paciente con baumanómetro Riester Empire de mercurio N, a cada paciente se le solicitaron nuevos estudios de laboratorio en los cuales se incluyó el perfil lipídico y la insulina en ayunas, los cuales se procesaron con el analizador cobas 6000 (e 601) de la marca Roche, al obtener los resultados de laboratorio fue posible identificar la presencia de resistencia a la insulina mediante el uso del Homeostasis model assessment (HOMA-IR) y del Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) facilitados por la aplicación de Swiss Association for the Study of the Liver.

Resultados: Se identificaron 74 niños supervivientes de cáncer en el archivo del servicio de oncología del hospital infantil, de los cuales sólo se logró contactar a 26 pacientes para que participaran en el estudio, de la población que se incluyó 10 pacientes presentaron alguna alteración cardiometabólica, lo que representa una frecuencia de 38.5%. Las principales alteraciones cardiometabólicas que presentaron los pacientes de nuestro estudio fueron: resistencia a la insulina (30.76%), hiperglucemia (26.92%), pre diabetes (26.92%) y dislipidemia (15.38%), ninguno de nuestros pacientes incluidos en el estudio presentaron hipertensión arterial. En relación a los factores de riesgo predominó la presencia de obesidad (23.1%) y sobrepeso (7.7%) el sexo masculino (41.7%), estar en edad escolar (6-11 años) (46.2%) y tener un tiempo de supervivencia de 4 años o más (57.7%). El tratamiento oncológico que incluyó antraciclinas incremento la frecuencia de alteraciones cardiometabólicas en 11.5% de los pacientes.

Conclusiones: La tercera parte de los niños (39%) sobrevivientes a cáncer en el Hospital Infantil de Morelia presenta alteraciones cardiometabólicas, más frecuentes en el sexo masculino (42% VS 36% en las niñas) y la edad con mayor frecuencia correspondió a niños escolares de 6-11 años aproximadamente con la tercera parte de los casos (30.76%). Las principales alteraciones cardiometabólicas son resistencia a la insulina, hiperglucemia y pre diabetes con (31%, 27% y 27% respectivamente)

Palabras claves: Alteración cardiometabólica, obesidad, supervivencia, antraciclina, cáncer infantil, factores de riesgo, resistencia a la insulina.

SUMMARY

Objective: To analyze risk factors and cardiometabolic alterations in children survivors of cáncer from 2014 to 2019, treated at the Children's Hospital of Morelia "Eva Sámano de López Mateos".

Material and methods: To achieve the objectives set, the file of each of the patients under surveillance of the oncology department of the Children's Hospital of Morelia was carried out, through this review information was obtained as the type of cancer for which they were treated, as well as its cancer treatment scheme and survival time, to be able to describe the present risk and cardiometabolic alterations at the time of the consultation, each anthropometry patient was performed with which the body mass index (BMI) was calculated based on the calculator of BMI and percentile of the center of disease control of the United States (CDC), it is the blood pressure of each patient with a Bacterometer Riester Empire of mercury N, each patient is asked for new laboratory studies in which the profile is included fasting lipid and insulin, which are processed with the cobas 6000 (e 601) Roche brand analyzer, get ener the results of the laboratory to identify the presence of insulin resistance through the use of the homeostasis evaluation model (HOMA-IR) and the Index of quantitative verification of insulin sensitivity (QUICKI) facilitated by the application of Swiss Association for the Study of the liver.

Results: 74 cancer surviving children were identified in the oncology service file of the children's hospital, of which only 26 patients were contacted to participate in the study, of the population that included 10 patients presented some cardiometabolic alteration, which represents a frequency of 38.5%. The main cardiometabolic alterations presented by the patients in our study were: insulin resistance (30.76%), hyperglycemia (26.92%), pre diabetes (26.92%) and dyslipidemia (15.38%), none of our patients included in the study presented arterial hypertension. Regarding the risk factors, the presence of obesity (23.1%) and overweight (7.7%) were the male sex (41.7%), being of school age (6-11 years) (46.2%) and having a survival time 4 years or older (57.7%). The cancer treatment that included anthracyclines increased the frequency of cardiometabolic alterations in 11.5% of patients.

Conclusions: A third of the boys (39%) survivors of cancer in the children's hospital of Morelia have cardiometabolic alterations, more frequent in the male sex (42% VS 36% in girls) and the age most frequently corresponding to school children of 6- 11 years approximately with the third part of the cases (30.76%). The main cardiometabolic alterations are insulin resistance, hyperglycemia and pre diabetes with (31%, 27% and 27% respectively)

Keywords: Cardiometabolic disorder, obesity, survival, anthracycline, childhood cancer, risk factors,insuline resistance.

3. MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

El cáncer es un crecimiento y distribución descontrolados de células en el cuerpo humano, dichas células pueden evolucionar de forma maligna y pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, el cáncer se puede prevenir evitando la exposición a los múltiples factores de riesgo como pueden ser los pesticidas, el humo del tabaco y la exposición solar. El cáncer se puede curar especialmente sí se detecta en fases tempranas y de igual forma aumenta la probabilidad de supervivencia (OMS, 2019) El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial en niños y adolescentes, cada año se diagnostica cáncer en aproximadamente 300,000 niños de entre 0 y 19 años (OMS, 2018). De acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de Incidencia en México (por millón) hasta el 2017 fueron: 89.6 a nivel nacional, 111.4 en niños de 0 a 9 años y 68.1 en adolescentes de 10 a 19 años. Por grupo de edad, el grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8, mientras que el grupo de adolescentes entre los 15 y los 19 años tuvo la menor incidencia con 52.6. Los estados de la República con mayor tasa de Incidencia por cáncer en la infancia (0 a 9 años) fueron: Durango (189.53), Colima (187.42), Aguascalientes (167.36), Sinaloa (163.44) y Tabasco (158.94). En la adolescencia (10 a 19 años), las entidades con mayor tasa de Incidencia por cáncer son: Campeche (149.56), Colima (117.27), Aguascalientes (106.29), Nuevo León (99.79) y Morelos (98.73) (Epidemiología del cáncer en la infancia y la adolescencia, 2019)

Los tipos más comunes de cáncer son la leucemia linfoblástica aguda (LLA), el cáncer cerebral, el linfoma y los tumores sólidos como el neuroblastoma y el tumor de Wilms (OMS, 2018). La terapia contra el cáncer puede aumentar el riesgo de afecciones metabólicas como diabetes, hipertensión y dislipidemia (Khanna, 2019)

3.1 RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular aumenta la probabilidad de sufrir un evento vascular, ya sea cardíaco, cerebral o periférico. Entre estos factores se encuentran la hipertensión arterial, el tabaquismo, hipercolesterolemia y la obesidad infantil. Precisamente, al tratarse de una probabilidad, la ausencia de los factores de riesgo no excluye la posibilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular (ECV) en el futuro, y la presencia de ellos tampoco implica necesariamente su aparición (Lobos y Brotons, 2011)

Los principales factores de riesgo cardiovascular pueden ser no modificables (edad, sexo, factores genéticos/historia familiar) o modificables, precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM) y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unidos a la inactividad física. Estos son los denominados factores de riesgo mayores e independientes, y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población (Lobos, 2011)

Las puntuaciones del síndrome cardiometabólico continuo son herramientas prácticas para evaluar el riesgo cardiometabólico en sujetos que no presentan síndrome metabólico (Šebeková, 2019)

Se proponen 2 formulas, una para evaluar el estado de síndrome metabólico continuo y la segunda para la evaluación de riesgo de enfermedades coronarias o eventos cerebrovasculares (Soldatovic, 2016) Se muestran valores estándar de referencia para las fórmulas descritas en el anexo 13.1.

De acuerdo a un estudio realizado por Chow (2010) se encontró que los sobrevivientes de LLA tratados con trasplante hematopoyético tenían mayor probabilidad de presentar una presión arterial igual o mayor del percentil 90, al igual que valores significativamente elevados para insulina en ayunas y de resistencia a insulina estimados por índice HOMA, así también presentaron perfil lipídico con niveles significativamente mayores de triglicéridos y niveles más bajos de

lipoproteínas de alta densidad (HDL) a comparación de los pacientes que no habían recibido tratamiento con trasplante hematopoyético.

Se han identificado algunos factores de riesgo cardiovascular potencialmente modificables en pacientes tratados por cáncer, como la dosis acumulada, la velocidad de aplicación del medicamento, los tratamientos concomitantes y la actividad física.(Cuns, 2013)

Se estima que aproximadamente el 75% de los sobrevivientes al cáncer tienen algún problema de salud crónico. Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en esta población, sobre todo después de una recurrencia o la aparición de un segundo cáncer. En cifras, el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sobrevivientes por cáncer es ocho veces mayor que la población general y el riesgo relativo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en los sobrevivientes de cáncer son 10 y 15 veces más, respectivamente, que sus familiares sin cáncer. A ello se suma que los tratamientos clásicos para el cáncer como son la quimioterapia y la radiación pueden condicionar complicaciones a corto y largo plazo, con más del 50% de pacientes que pudieran tener compromiso cardíaco subclínico o daño vascular durante el seguimiento (Rodríguez,2016)

Existe un importante progreso en la oncología, como diagnóstico precoz, tratamiento y mejora de la sobrevida con base al uso de tratamientos antineoplásicos combinados. Paralelamente se han incrementado los efectos adversos cardiológicos inmediatos y tardíos de dichos tratamientos, que van desde la insuficiencia cardíaca hasta el espasmo coronario, la enfermedad microvascular, la isquemia originada en arterias coronarias epicárdicas, la hipertensión arterial, las alteraciones de la coagulación con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, el compromiso pericárdico o valvular, la prolongación del segmento QT y las arritmias. La mejora en la sobrevida de los pacientes tratados por cáncer hace que actualmente nos encontremos frente a una población que se transforma en portadora de una patología cardiológica crónica (Lax y Piñeiro, 2013)

3.2 CARDIOTOXICIDAD OCASIONADA POR QUIMIOTERAPIA.

La cardiotoxicidad puede ser dividida en: temprana que hace referencia al daño cardíaco que se desarrolla durante la quimioterapia o dentro del primer año de tratamiento, y la tardía la cual se manifiesta después de un año o más de completar el tratamiento exitoso contra el cáncer. En los niños el daño cardíaco puede ser subclínico y alcanzar una prevalencia de hasta el 57%, mientras que la falla cardíaca puede alcanzar una incidencia de 16% hasta 4.8 años después del tratamiento. (Liliana,2016)

Henriksen (2018) nos reporta en su estudio una frecuencia de cardiotoxicidad por antraciclinas del 9% y el 98% de los casos se desarrollaron en el primer año. La mediana del tiempo transcurrido desde la dosis final de quimioterapia con antraciclina hasta el desarrollo de cardiotoxicidad fue de 3.5 meses.

Franco y Lipshultz(2015) nos explican en su estudio los factores de riesgo para cardiotoxicidad por quimioterapia, ya que las niñas tienen más grasa corporal que los niños; por lo tanto, este riesgo podría explicarse en parte por el bajo aclaramiento de antraciclinas con aumento de grasa corporal y posteriormente persistencia en concentraciones más altas en tejidos no adiposos, incluido el corazón. Otro factor es la edad más temprana al momento del diagnóstico, particularmente antes de los 4 años, es un factor de riesgo de cardiotoxicidad por antraciclina.

El riesgo de desarrollar enfermedad miocárdica es dosis dependiente con una incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva, reportada del 11% en pacientes expuestos a dosis acumuladas de antraciclinas <400mg/m², del 36% para aquellos expuestos a dosis acumuladas que excedían los 600 mg/m² y asciende al 100% si la dosis supera 800mg/m² (Arenas, 2014)

La doxorubicina aumenta su eliminación en presencia de mayor cantidad de grasa corporal, por lo que puede permanecer más tiempo en tejidos no adiposos como lo es el corazón, por lo tanto a mayor tejido adiposo presente en la superficie corporal es mayor el riesgo de cardiotoxicidad en los pacientes tratados con antraciclinas como lo describe Lipshultz(2002)

Las antraciclinas se comportan como agentes intercalantes que se insertan y unen a la doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN), alterando su estructura, interfiriendo con la replicación, transcripción y reparación del ADN, por inhibición de la enzima topoisomerasa II. Las antraciclinas alteran las membranas celulares al unirse a fosfolípidos e interactuar con las vías de señalización intracelular, lo que contribuye al efecto antitumoral. La toxicidad mediada por antraciclinas es causada por diferentes mecanismos que no actúan de forma aislada, sino que están relacionados entre sí por diferentes vías. Entre ellos tenemos la acción del estrés oxidativo, la acumulación de metabolitos tóxicos, la alteración de la función mitocondrial y el depósito de hierro en los cardiomiocitos, entre otros.(González, 2016)

En el estudio de Bansal (2018) se estudiaron las mutaciones C282Y y H63D del gen de la hemocromatosis (HFE), que se asocia con la hemocromatosis hereditaria. A medida que las antraciclinas se unen al hierro en la sangre para formar radicales libres, que lesionan o matan a los cardiomiocitos, Bansal se planteó la hipótesis de que los niños con niveles más altos de hierro, como los que tienen mutaciones en el gen HFE, pueden tener una lesión en los miocardiocitos más alta.

En todos los tejidos las antraciclinas inducen el daño de las membranas mediante la peroxidación de lípidos. Las mitocondrias se conforman en su membrana interna por fosfolípidos y cardiolipina, que también se encuentra presente en la membrana mitocondrial del corazón, la adriamicina tiene una alta sensibilidad por la cardiolipina por lo que produce acumulación de adriamicina en el interior de las células cardíacas instaurándose el estrés oxidativo.(Hernández, 2019) La formación de las especies reactivas de oxígeno es promovida por la porción quinona de estos fármacos, el estrés oxidativo se produce a través de la vía del óxido nítrico sintasa, que lleva a la formación de óxido nítrico y peroxinitrito, este mecanismo se relaciona con la inactivación de enzimas cardíacas clave como la creatin quinasa miofibrilar, conduciendo a daño miocárdico por isquemia ocasionada por la disfunción de los miocardiocitos (Schlattner,2006) Otro mecanismo involucrado señala que estos fármacos inducen la muerte de los miocitos por apoptosis o necrosis y la pérdida

celular contribuye a la pérdida de masa cardíaca (Cuns, 2013). La señalización celular anormal en el miocardio ocasionará insuficiencia cardíaca grave, que conducirá a la muerte cardíaca producto de los mecanismos de lesión endotelial como se muestra en la figura 1.

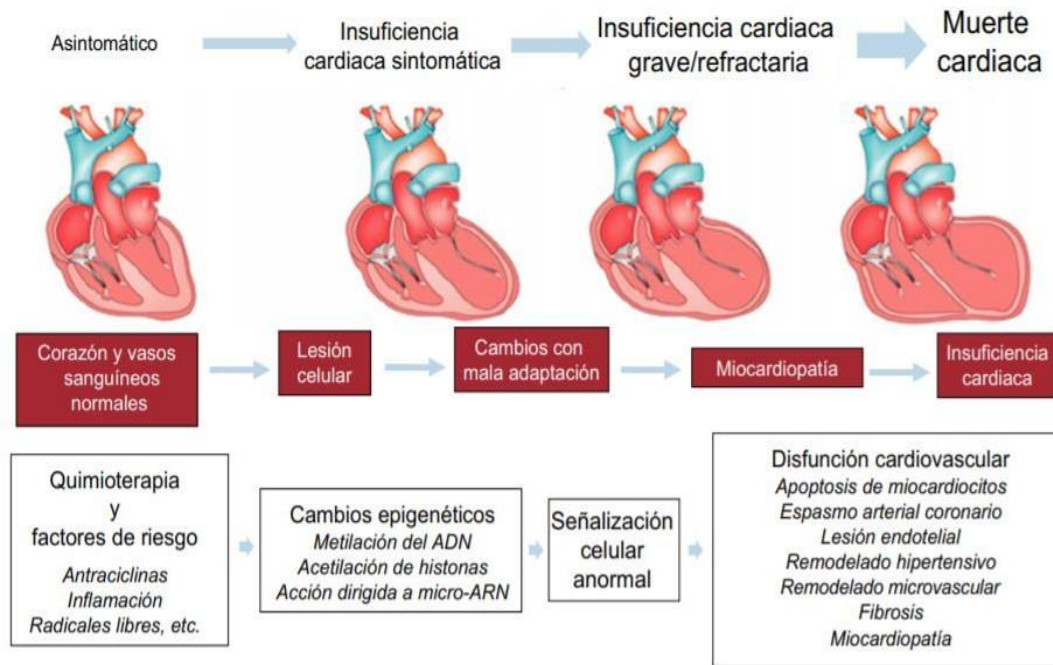


Figura 1. Etapas de los cambios epigenéticos y la disfunción cardiovascular tras la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos.(Madonna, 2017)

3.2.1 Tipos de cardiotoxicidad.

Existen diferentes tipos de cardiotoxicidad como lo describe Rodríguez (2016), se observan en figura 2:

-Daño irreversible (tipo 1): La fisiopatología de este compromiso está relacionada con la pérdida de masa celular (necrosis/apoptosis). Sin embargo, las manifestaciones clínicas no se presentan hasta meses o años después de la quimioterapia inicial. Los eventos clínicos asociados incluyen arritmias, pericarditis o menos frecuentemente miocarditis de manera temprana, hasta condiciones de miocardopatía y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI).

- Daño reversible (tipo 2): La fisiopatología de este compromiso está relacionada con la disfunción celular (mitocondrial o proteica), pudiendo manifestarse clínicamente como una disfunción contráctil temporal, angina vasoespástica o hipertensión arterial.

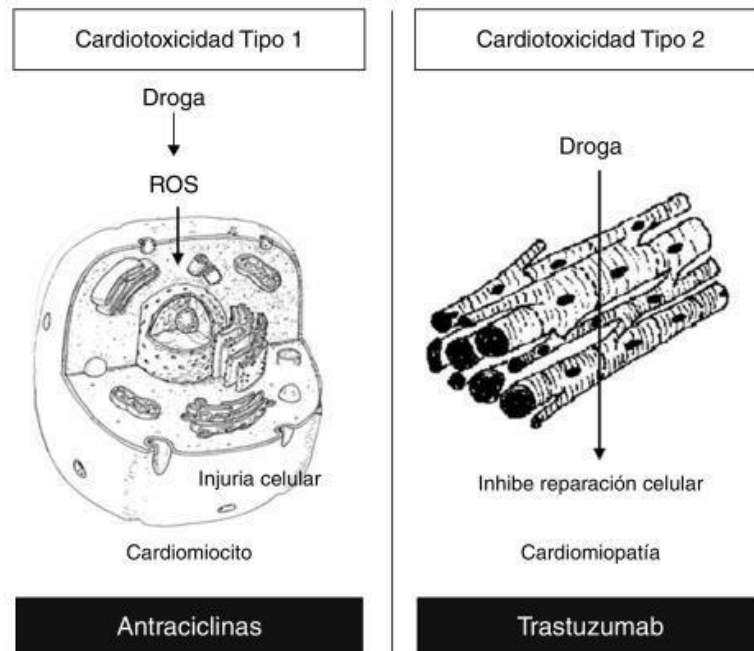


Figura 2. Tipos de cardiotoxicidad desde bases moleculares. (Velásquez, 2016)

Con el fin de prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad, también se han probado algunos medicamentos, que se administran durante la quimioterapia. Sin embargo, la etapa final de la insuficiencia cardiaca es refractaria al tratamiento y tiene como única opción terapéutica el trasplante de corazón. Por lo que el monitoreo de datos tempranos de cardiopatía, en especial mediante la ecocardiografía, resulta crucial en el manejo con esta quimioterapia (Liliana, 2016)

El dexrazoxano previene o reduce los efectos cardiotoxícos de las antraciclinas. Se cree que el dexrazoxano actúa como un quelante de hierro y posteriormente interfiere con el desarrollo de daño por radicales libres mediado por hierro, también antagoniza el daño del ADN inducido por doxorubicina al interferir con la topoisomerasa 2b (Shankar, 2008)

Existen otros medicamentos utilizados como quimioterapia que también pueden causar cardiotoxicidad en niños, adolescentes y adultos con cáncer, por ejemplo; los agentes alquilantes, como la ifosfamida y la ciclofosfamida, pueden provocar insuficiencia cardíaca, el antimetabolito de fluoruro puede causar isquemia cardíaca y el bevacizumab, un factor de crecimiento endotelial vascular inhibidor el cuál inhibe la angiogénesis tumoral se ha asociado con infarto de miocardio (Bansal, 2018).

3.3 SÍNDROME METABÓLICO.

De acuerdo con la NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus, se define al síndrome metabólico como conjunto de anormalidades bioquímicas, fisiológicas y antropométricas que ocurren simultáneamente y pueden producir o estar ligadas a la resistencia a la insulina y/o sobrepeso u obesidad central, que incrementan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o ambas. Sus componentes fundamentales son: obesidad abdominal, prediabetes o diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial o prehipertensión arterial, dislipidemia (hipertrigliceridemia y/o bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad)(Salud México, 2010)

Conforme a lo publicado por Leahy et al (Leahy, 2018) se encontró en pacientes supervivientes de cáncer una disminución significativa en la expresión de proteínas de la superóxido dismutasa mitocondrial antioxidante, el factor de transcripción PGC1- α (un modulador clave de la biogénesis de las mitocondrias) y un aumento en el citocromo pro-apoptótico. De igual forma también se encontraron cambios en la regulación de las proteínas relacionadas con la inflamación (COX2), la apoptosis, la producción de energía, la actividad redox y antioxidante, la β -oxidación de los ácidos grasos, el transporte y el metabolismo de las proteínas y las vías de señalización entre los grupos, explicando así la presencia de síndrome metabólico en estos pacientes.

Podemos observar en lo publicado por Levy (2017) en un estudio realizado en Montreal, Quebec, en niños y adolescentes supervivientes de leucemia linfoblástica aguda, que el sobrepeso y la obesidad afectaron a más del 70% de las mujeres. La prehipertensión y la hipertensión fueron en su mayoría comunes en hombres, tanto adultos (20%) como niños (19%). La prediabetes estaba presente principalmente en mujeres (6,1% de las mujeres adultas sobrevivientes) y el 41,3% tenía dislipidemia. La radioterapia craneal fue un factor predictivo de dislipidemia y alto colesterol (LDL). La obesidad al final del tratamiento fue un factor predictivo de obesidad en la entrevista y del síndrome metabólico. En comparación con la población general, los sobrevivientes tenían un mayor riesgo de tener síndrome metabólico, dislipidemia, pre-hipertensión / hipertensión y alto colesterol LDL, mientras que el riesgo de obesidad no era diferente.

En un estudio publicado por Battista (2016) realizado en Ohio se encontró que los factores de riesgo asociados a la presencia de acantosis nigricans es importante al momento de evaluar el estado de salud de niños con obesidad, de igual forma se demostró que la puntuación de síndrome metabólico continuo es un medio más sensible al utilizar los valores de laboratorio para descubrir evidencia temprana de riesgo en niños con obesidad. En un estudio realizado por Portillo(2018) se encontró que en una población de 69 niños y adolescentes con acantosis nigricans 45 (62.5%) presentaron resistencia a la insulina y 47 (77,7%) obesidad, además un 20,3% presentó alteraciones de la glucosa en ayunas.

3.4 OBESIDAD.

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más importantes de este siglo, y los supervivientes al cáncer infantil no son inmunes a esta epidemia. Los resultados del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) muestran una mayor prevalencia de obesidad en estos pacientes, y definen un perfil lipídico caracterizado por un incremento de los triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol). (Corella, 2016)

La obesidad cobra aún mayor importancia al manifestarse en pacientes supervivientes de cáncer que pueden presentar una miocardiopatía asociada, secundaria al tratamiento recibido.(López, 2018)

Conforme a lo establecido por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), la proporción de niños con sobrepeso u obesidad a los 15 años oscila entre 10% en Dinamarca, y 31% en Estados Unidos. En México, la prevalencia de obesidad y sobrepeso infantil es una de las más altas en todo el mundo, datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) indican que tres de cada 10 menores de 5 a 11 años padecen sobrepeso u obesidad (prevalencia combinada: 33,2%), cuatro de cada diez adolescentes de entre 12 y 19 años presentan sobrepeso u obesidad (prevalencia combinada: 36,3%) (Hernández, 2018)

De los países de América Latina, México es el de más alta prevalencia de obesidad en niños, alcanzando aproximadamente 20%. La entidad con mayor población infantil afectada es la Ciudad de México con 38% (Camacho, 2015)

La obesidad se define como un exceso de acumulación de tejido adiposo al nivel que podría perjudicar la salud (Kostovski, 2018)

La obesidad en la infancia y la adolescencia se asocia con muchas complicaciones metabólicas y adversas a largo plazo que se reflejan en la edad adulta. Cada vez hay más evidencia que sugiere que el grado de obesidad también afecta la salud metabólica de niños y adolescentes. Los niños y adolescentes que eran obesos desde la infancia hasta la edad adulta se asociaron con un mayor riesgo de muchas anomalías metabólicas y diabetes mellitus tipo 2, lo que sugiere que las personas obesas muestran un perfil metabólico desfavorable que se asocia con un alto riesgo cardiovascular. Además, los niños con alto IMC tienen un mayor riesgo de obesidad más adelante en la edad adulta (Kostovski, 2018)

La obesidad infantil se asocia con hiperinsulinemia, menor tolerancia a la glucosa y con alteraciones en el perfil lipídico en sangre. Los cambios metabólicos observados en niños y adolescentes obesos se conocen también como síndrome metabólico y pueden estar relacionados con los trastornos endocrinos que se observan en la obesidad, como déficit de hormona del crecimiento o hiperlipidemia (Camacho, 2015)

La obesidad se asocia a un proceso de inflamación de baja intensidad, mediado por adipocitocinas, que aparece principalmente, en la grasa visceral y que conlleva al niño a presentar alteraciones como diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, ovario poliquístico y enfermedades cardiovasculares, entre otras. Esto ocurre, porque el tejido adiposo, principalmente el visceral, funciona como un órgano endocrino (Castro, 2012)

Con base a lo publicado por Van der Sluis (2002) la obesidad se asocia a terapias oncológicas como son el uso de glucocorticoides, principalmente dexametasona, radioterapia craneal y cirugía.

Debido a la naturaleza lipofílica de las antraciclinas, es posible que un aumento en la proporción de grasa en niños menores de 4 años incrementa de forma sostenida el riesgo de cardiotoxicidad, como lo describe Barry(2011)

En un estudio realizado por Chemaitilly(2010) se demuestra la importancia de la susceptibilidad genética a los efectos tóxicos de las exposiciones terapéuticas utilizadas habitualmente para tratar el cáncer ya que en pacientes femeninas sobrevivientes con índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² eran propensos a polimorfismos del receptor de leptina que se ha asociado con la obesidad.

Giordano (2017) nos demuestra en su estudio que los niños con LLA tienen un estado inflamatorio como resultado del aumento de fibrinógeno y proteína C reactiva los cuáles tienden a estar asociados con la obesidad y la elevación de las enfermedades cardiovasculares, además sus resultados muestran que los

sobrevivientes de LLA tienen mayor proteína C reactiva que los controles a pesar del IMC y la circunferencia de la cintura son similares.

Los altos niveles de proteína C reactiva causan una expresión reducida de la síntesis de óxido nítrico endotelial y, por lo tanto, aumento del tono muscular vascular, como se informó recientemente en modelos experimentales, reportados por Shaul(Shaul, 2015). La proteína C reactiva también actúa promoviendo la expresión de E-selectina por las células endoteliales, que facilitan la adhesión de macrófagos y su migración bajo el endotelio, estos dos elementos juntos favorecen el inicio y la progresión de la placa aterosclerótica de acuerdo a lo publicado por Giordano(2017).

3.4.1 Clasificación de la obesidad.

La clasificación de la obesidad pediátrica podría usarse como una herramienta efectiva para predecir comorbilidades. Los niños con obesidad severa presentan un perfil cardiometabólico significativamente más desfavorable que los niños con obesidad (Ceballos, 2012)

El IMC es una de las herramientas utilizadas para clasificar el estado nutricional de en niños, niñas y adolescentes. Se obtiene dividiendo el peso expresado en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado (peso/talla²) (Torres, 2015)

Los niños menores de dos años se consideraban obesos si el peso para la longitud recostada era 97,7 percentil de acuerdo con los estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La obesidad en niños mayores de dos años se clasificó de acuerdo con los gráficos de crecimiento por edad y sexo propuestos por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades que se encuentran en el anexo 13.2 y 13.3 , como IMC \geq percentil 95 para sexo y edad(OMS, 2018). En población de alto riesgo para desarrollar componentes del síndrome metabólico, como es la mexicana, se debe considerar como sobrepeso a valores superiores al percentil 75 y obesidad a los situados en el percentil 90 (Torres, 2015) Conforme a lo establecido por la CDC en la figura 3 se observa la clasificación del IMC acorde a los percentiles.

Peso saludable



- Bajo peso, menos del percentil 5
- Peso saludable, percentil 5 hasta el percentil 85
- Sobrepeso, percentil 85 hasta por debajo de percentil 95
- Obeso, igual o mayor al percentil 95

Figura 3. Percentiles de IMC. Fuente: (OMS, 2018)

Se establece conforme al Texas Heart Institute (2019) los valores de la tabla 1 como referencia para edades de 20 o más al calcular IMC.

Tabla 1. IMC valores para adultos.

Composición corporal	Índice de masa corporal (IMC)
Peso inferior al normal	Menos de 18.5
Normal	18.5-24.9
Peso superior al norma	25.0-29.9
Obesidad	Más de 30.0

Fuente: (Texas heart institute,2019)

En el estudio publicado por Sarmiento (2016) la clasificación para la obesidad en menores de 2 años es un IMC con más de una desviación estándar (DE) y en mayores de 5 años, escolares y preescolares se define como obesidad a un IMC mayor a 2 DE y como obesidad grave a un IMC mayor a 3 DE, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 2. Clasificación de la obesidad.

Edad	Clasificación	Indicadores
<2 años	sobrepeso	P/T: +1 DE IMC: +1 DE
	Obesidad	P/T: +2 DE IMC: +2 DE
>5 años, escolares y adolescentes	Sobrepeso Obesidad Obesidad grave	IMC: +1 DE IMC: +2 DE IMC: +3 DE

Fuente: (Sarmiento, 2016)

La obesidad en niños mayores de 10 años se asocia a un incremento en la recaída de LLA de un 30 a un 50% y a un 35% más de propensión a sufrir un evento adverso grave inducido por medicamentos (López, 2015) Durante el tratamiento de la LLA, se producen cambios en el estilo de vida, entre los que destaca una disminución en la actividad física que deriva en cambios en la composición corporal, principalmente debido a un incremento en la proporción de tejido adiposo acumulado. Por otro lado, se han reportado alteraciones endocrinas en pacientes con cáncer relacionadas con el metabolismo de los lípidos. Todo esto puede llevar a modificar la farmacocinética de los medicamentos antineoplásicos. Estudios in vitro señalan que el exceso de tejido adiposo impide que las células malignas sean destruidas por la quimioterapia. El tejido adiposo puede funcionar como un santuario para las células leucémicas poniendo en riesgo la eficacia de fármacos como vincristina, L-asparaginasa y daunorrubicina (López, 2015). El sexo femenino y una edad más precoz al diagnóstico conllevan un mayor riesgo de obesidad (Corella, 2016)

La ganancia excesiva de peso se ha observado especialmente durante el primer año después de suspender en forma electiva el tratamiento anticancerígeno con un pico máximo de desarrollo de la misma a los 5.9 años de terminado el régimen de quimioterapia y se ha sugerido como las posibles causas la radiación craneal mayor de 20Gy así como el uso de corticosteroides, entre los factores más importantes (Galdámez, 2010)

3.5 RESISTENCIA A LA INSULINA.

La resistencia a la insulina (RI) es un complejo proceso caracterizado por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a las acciones biológicas de la insulina, lo cual provoca un aumento compensatorio de la insulina por las células beta del páncreas para mantener en la normalidad los niveles de glucemia. Con base a lo publicado por García (2007) la resistencia a la insulina ocasionará disminución de la captación de glucosa por el músculo y el tejido graso, disminución de la formación de glucógeno en el hígado, así también como aumento de la producción de glucosa hepática.

García Cuartero nos habla de Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) descrito en el año 2000 por Katz (2014) para la medición de insulinoresistencia el cual se define como: $1/(\log \text{ insulina ayunas } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{ glucosa en ayunas } [\text{mg/dl}])$ Cuando estudiamos el P90 de esta variable de forma global obtenemos un resultado de 1,1, refiere García Cuartero, mucho más alto que el punto de corte de 0,3 propuesto por Katz(2014) para población adulta. De acuerdo a lo publicado por Ballerini(2016) encontramos los siguientes valores de referencia para el índice QUICKI en niños $>0,6$ para hacer diagnóstico de resistencia a la insulina en niños.

El índice HOMA-IR (Homeostasis model assessment) permite precisar un valor numérico expresivo de resistencia a la insulina. La fórmula inicial empleada por Matthews utiliza 3 determinaciones de insulinemia y glucemia a intervalos de 5 min, con la persona a estudiar en condiciones basales en la mañana, las cuales se promedian y se les aplica la fórmula. La justificación para realizar o utilizar 3 muestras para insulinemias y glucemias se basa en que en condiciones basales la insulinemia se mantiene con una liberación mínima con pulsos de secreción de aproximadamente cada 4 min, lo cual puede provocar que, al aplicarse la fórmula con una sola determinación de insulinemia, se pudieran modificar los resultados en el valor del índice en cuanto a su precisión para determinar resistencia a la insulina (Hernández, 2011).

El índice HOMA es una herramienta para predecir riesgo de progresión a Diabetes y/o Síndrome Metabólico y eventualmente para reducir ese riesgo con intervenciones terapéuticas (Wallace, 2004). Se calcula utilizando la siguiente fórmula y con base al resultado obtenido se clasificará con los valores de referencia mostrados en la tabla 3.

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina en ayunas}(\mu\text{U/MI}) \times \text{glucosa en ayunas (mmol/L)} \div 22.5$$

Fórmula 1. Índice HOMA.

Fuente: (Hernández,Tuero y Vargas, 2011)

Tabla 3. Valores de referencia índice HOMA.

Puntaje	Interpretación
Valores inferiores 1.96	Sin resistencia a la insulina
Valores de 1.96 a 3	Sospecha de resistencia a la insulina
Valores superiores a 3	Resistencia a la insulina

Fuente: (Wallace, 2004)

Entre los factores de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina juega un papel clave, según lo observado por Oeffinger (2010) en pacientes con LLA, las dosis elevadas de glucocorticoides tomadas de forma crónica y la radioterapia, dañan el eje hipotálamo-hipófisis, ocasionando resistencia a la leptina, que como resultado hace que los valores de HOMA-IR sean particularmente altos.

La adiponectina relacionada con la obesidad y la resistencia a la insulina, parece ser el predictor más fuerte para el síndrome metabólico y las anomalías cardiovasculares, incluso en niños como lo describe Körner (2007).

3.6 DIABETES.

En un estudio realizado por Meacham (2009) reporta que los principales factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus en pacientes con cáncer es haber recibido tratamiento con radioterapia total, radiación abdominal y el uso de agentes alquilantes. La primera alteración que podemos observar es la resistencia a la insulina. De acuerdo con la ADA (American Diabetes Association)(2019) se clasifica de la siguiente manera a la diabetes:

Diabetes tipo 1: Ocasionada por la destrucción autoinmune de las células β , que conducirá a una deficiencia absoluta de insulina.

Diabetes tipo 2: Presenta una pérdida progresiva de secreción de insulina por parte de las células β . Se asocia frecuentemente a resistencia a la insulina.

Tipos específicos de diabetes, teniendo como causa síndromes de diabetes minogénica (Diabetes neonatal), enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística y pancreatitis), diabetes inducida por sustancias química (glucocorticoides).

Para realizar el diagnóstico de diabetes contamos con los siguientes criterios propuestos por la ADA, que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Criterios diagnósticos para diabetes.

Glucosa en ayuno mínimo de 8 hrs >126mg/dl
ó
CTG con 75gr de glucosa a las 2 hrs >200mg/dl
ó
HbA1c >6.5%
ó
Glucosa al azar >200mg/dl en un paciente con sintomatología clásica, hiperglucemia o crisis de hiperglucemia

Fuente: (ADA, 2019)

3.7 PRE-DIABETES.

Es el término que se utiliza para personas cuyos niveles de glucosa no cumplen con los criterios para la diabetes, pero son demasiado altos para ser considerados normales. No debe considerarse como una entidad clínica en si misma sino como un mayor riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular. La prediabetes se asocia con obesidad, dislipidemia e hipertensión.

En la tabla 5 se muestran los criterios diagnósticos para pre diabetes propuestos por la ADA.(2019)

Tabla 5. Criterios diagnósticos de prediabetes.

Glucosa en ayuno 100- 125mg/dl
ó
CTGO con 75 gr de glucosa a las 2 hrs 199mg/dl
ó
HbA1c 5.7-6.4%

Fuente: (ADA, 2019)

3.8 HIPERTENSION ARTERIAL.

La guía europea define hipertensión arterial (HTA) como valores de presión arterial sistólica (PAS) en la consulta ≥ 140 mmHg y valores de presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg. Se utilizan las mismas cifras para jóvenes, personas de mediana edad y ancianos, mientras que en niños y adolescentes se utilizan los percentiles (Pallarés, 2019)

Actualmente se emplean como valores de referencia de presión arterial (PA) los aportados por Task Force for Blood Pressure in Children que, para cada edad y sexo, establecen percentiles de valores de PA en relación al percentil de talla. Según los percentiles de PA correspondientes a la edad, el sexo y la talla, se distinguen las siguientes categorías diagnósticas:

Tabla 6. Valores de referencia para hipertensión arterial.

• PA normal: PAS y PAD $<P90$.
• PA normal-alta: PAS y/o PAD $\geq P90$, pero $<P95$ (en adolescentes también $\geq 120/80$ mmHg, aunque estos valores estén por debajo del P90).
• Hipertensión estadio 1: PAS y/o PAD $\geq P95$ y $<P99 + 5$ mmHg.
• Hipertensión estadio 2: PAS y/o PAD $>P99 + 5$ mmHg

Fuente:(De la Cerda y Herrero, 2014)

La prevalencia acumulativa específica de edad de la hipertensión en los sobrevivientes de cáncer infantil aumentó bruscamente con la edad; 13% tenía identificado por la edad de 30 años, con esta proporción llegando al 37% a los 40 años y superior al 70% a los 50 de acuerdo a un estudio realizado en Memphis (Gibson, 2017)

3.9 DISLIPIDEMIA.

De acuerdo a lo publicado por Levy (2017) la radioterapia craneal es un factor predictivo de dislipidemia y alto colesterol LDL, aumento de la masa grasa y alteración de la sensibilidad a la insulina, Si bien se identificó que la radioterapia craneal en dosis de 20 Gray (Gy) o más como el principal factor de riesgo para la obesidad.

Se describen los siguientes criterios de laboratorio para su diagnóstico:

Tabla 7. Valores estándar de perfil de lípidos.

-Triglicéridos >150 mg/dl
-C-LDL >130 mg/dl
-Colesterol total >200 mg/dl
-C-HDL <40 mg/dl

Fuente:(Salud México, 2010)

3.10 TIPOS DE CÁNCER.

La asociación Panamericana de la Salud (2017) nos indica que las principales neoplasias infantiles en México son la leucemia, linfomas, tumores de sistema nervioso central, tumores germinales de tipo trofoblásticos y gonadales y los sarcomas de tejidos blandos, a continuación, se explican los más importantes para nuestro estudio.

3.10.1 TUMORES GERMINALES GONADALES

Los tumores germinales corresponden a un grupo variado de neoplasias que derivan de la célula germinal primordial, misma que es de origen endodérmico, aparecen a partir de la cuarta semana de gestación y migrará de manera dorsal en

la sexta semana de gestación para ubicarse en la cresta genital, durante la migración se puede detener en fase anómala, siempre hacia la línea media del feto dando origen a los tumores de células germinales extragonadales que pueden localizarse en sitios como el sacro, mediastino o sistema nervioso central (Bautista, 2015)

3.10.1.1 Epidemiología tumores germinales gonadales.

En países desarrollados corresponden al 1-3% del total de las neoplasias pediátricas, su incidencia aproximada es de 0,5-2 por 100.000 en menores de 15 años (Bautista, 2015). De acuerdo a lo publicado por Perís-Bonet (2008) en Europa y España los tumores germinales representan el 3% de las neoplasias malignas, de ellos el 25-30% están localizados en sistema nervioso central, 30% son extragonadales externos al sistema nervioso central y 40% de localización gonadal. Los tumores testiculares representan el 1-2% de todas las neoplasias sólidas en edad pediátrica y el 3% de todos los tumores testicular, se reporta que 65-75% de los tumores testiculares en menores de 15 años son de células germinales de acuerdo a lo publicado por Bujons (2011)

Los tumores germinales testiculares se presentan en 3 formas basándonos en los 5 grupos primarios existentes, los cuales se observan en el anexo 13.4 : los teratomas y los tumores yolk-sac en recién nacidos y bebés, tumores seminomatosos y no seminomatosos en adolescentes y adultos jóvenes y los seminomas espermatocíticos en ancianos (Oosterhuis, 2005).

Los tumores malignos de células germinales ocurren en 2.9 del total de neoplasias en niñas y adolescentes, 26- 34% se localizarán en ovario, se reporta una incidencia de 2.4 casos por millones de personas menores de 15 años, en México la frecuencia de neoplasias malignas de ovario son de 3.4% según lo publicado por Hernández (2007)

3.10.1.2 Clínica de tumores germinales gonadales.

En niñas hasta el 80% de los casos cursará con dolor abdominal, el cual será crónico. Un tercio será agudo y asociado a torsión de ovario, se acompañará de masa abdominal palpable, fiebre, constipación, amenorrea y sangrado vaginal. En hombres se presentará sensación de masa testicular, dolor testicular difuso, edema e induración. El principal factor de riesgo en hombres es la criptorquidia, dicho riesgo no se elimina con la orquidopexia (Bautista, 2015)

3.10.1.3 Edad al diagnóstico de tumores germinales gonadales.

La edad promedio al momento de diagnóstico es a los 6.38 años de acuerdo a lo publicado por Bautista (2015) Mientras que en un estudio realizado por Caballero(2013) La edad media en el momento del diagnóstico fue de 9,7 años (rango 0,58-16 años).

3.10.1.4 Clasificación tumores germinales gonadales.

Con base en lo reportado por 2 grupos de estudio de cáncer en niños(Cañizares y Díaz, 2006), en la siguiente tabla se muestra la clasificación histológica para tumores germinales en niños.

Tabla 8. Clasificación histológica de tumores germinales en niños.

I. Teratoma.
a) Maduro.
b) Inmaduro.
c) Con componente de tumor de células germinales malignas.
II. Germinoma.
III. Carcinoma embrionario.
a) Poliembrioma.
IV. Tumor de senos endodérmico. (Yolk sac)
V. Coriocarcinoma.
VI. Gonadoblastoma.

Fuente: (Cañizares,2006)

3.10.1.5 Estrategia terapéutica tumor germinal de ovario.

En lo publicado por Cañizares (2006) podemos encontrar que el protocolo de quimioterapia empleado incluye las siguientes dosis:

- a) Agentes alquilantes:
 - Ciclofosfamida (1 g/m² en 3 y 4 días)
 - Actinomicín (45 mg/kg de 3 a 5 días)
 - Carboplatino (400 mg/m² día 1 y 2)
- b) Antineoplásico glucopeptídico:
 - Bleomicina (3 mg/m² por 2 días)
- c) Alcaloide vegetal
 - Vinblastina (3 mg/m² por 2 días)

3.10.1.6 Tratamiento de tumor germinal de testículo.

En lo publicado por Oosterhuis (2005) podemos encontrar el siguiente tratamiento para tumor germinal de testículo de acuerdo a la clasificación histológica:

1.- Tipo I: Son en su mayoría benignos, pero pueden progresar a tumores de saco vitelino cuando se extirpan quirúrgicamente de manera incompleta, tienen el potencial de metástasis y deben tratarse con quimioterapia.

2.-Tipo II sensibles al tratamiento: Los seminomas son altamente sensibles a la radiación y quimioterapia, mientras que los no seminomatosos son menos sensibles a la radiación, los no seminomatosos son muy sensibles a la quimioterapia combinada a base de platino, con excepción de los teratomas que son resistentes.

3.- Tipo III seminomas espermatocíticos: Son benignos por lo tanto altamente curables únicamente con orquidectomía.

3.10.2 SARCOMA DE EWING.

3.10.2.1 Epidemiología de sarcoma de Ewing.

En un estudio realizado en Rockville, Maryland en 2009 se reportó por edad: de cinco a nueve años, 2.4 casos por millón al año; 10 a 14 años, 7.6 casos por millón por año; 15 a 19 años, 8.2 casos por millón por año; es raro en edades menores de cinco años con una incidencia de 0.4 casos por millón por año (Mirabello, 2009).

De acuerdo a lo publicado por Rey (2011) ésta neoplasia comprende el 10% de los tumores óseos primarios, también nos habla de la edad de diagnóstico, etiología, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamiento del sarcoma de Ewing como se describe a continuación:

3.10.2.2 Edad de diagnóstico sarcoma de Ewing.

La edad de presentación más frecuente del sarcoma de Ewing es entre los 10 y 15 años.

3.10.2.3 Etiología sarcoma de Ewing.

No existe una etiología establecida, pero se ha relacionado con una traslocación entre los cromosomas 11:22 que permite la formación de un gen de fusión EWS-FK11.

3.10.2.4 Clínica sarcoma de Ewing.

En cuanto a la clínica se presenta dolor y tumoración en la región afectada. Afecta principalmente huesos largos y planos, miembros (56%), pelvis (18%) y costillas (17%). Se puede encontrar de forma localizada o metastásica: refiriendo que los principales sitios de metástasis son hueso, pulmón y cerebro.

3.10.2.5 Diagnóstico sarcoma de Ewing.

Será de utilidad la radiografía dónde podemos observar diáfisis con reacción perióstica en capas de cebolla, para confirmar el diagnóstico se utilizará la biopsia.

3.10.2.6 Pronóstico sarcoma de Ewing.

El pronóstico de sarcoma es mejor en pacientes mayores y cuando se presenta en extremidades. La supervivencia global en pacientes con tumores localizados es del 62% a los 5 años.

3.10.2.7 Tratamiento sarcoma de Ewing.

En cuanto al tratamiento la quimioterapia es neoadyuvante (ifosfamida, vincristina, adriamicina, etopósido, ciclofosfamida). El tratamiento local puede ser quirúrgico y se utilizará radioterapia para enfermedad residual microscópica o cuando el tumor no es resecable.

3.10.3 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La LLA es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidos a un linaje, ya sea B o T con afección a médula ósea y/o sangre periférica. Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones nucleólo visible como lo describe Sánchez (2012).

3.10.3.1 Epidemiología LLA.

El pico de incidencia máximo se establece entre los 2 y los 5 años de edad. La LLA predomina ligeramente en los varones púberes. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad mientras que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T en los países industrializados, la LLA de estirpe B es con diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca de acuerdo a lo publicado por Corner (2016).

En los Estados Unidos, la incidencia anual de cáncer expresada en casos por millón de habitantes pediátricos, asciende a 137, en Inglaterra a 109, en Italia a 141, en Dinamarca a 138, en Cali a 147,9, en el área metropolitana de Bucaramanga para los años 2003 a 2007 fue de 140,2 casos por millón en menores de 15 años. En

cuanto a la mayor frecuencia de presentación se encontró en primer lugar las leucemias, seguido de los tumores del sistema nervioso central en un 17% y linfomas en un 16% con hallazgos similares a lo reportado para los países latinoamericanos, leucemias (40,7%), tumores del sistema nervioso central (17,3%) y linfomas (14%) (Arenas, 2014).

En la región del Noreste de México (Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas) En el grupo de leucemia linfoblástica aguda, el inmunofenotipo fue 90.5% de precursores de células B, 8.2% de precursores de células T y 1.3% de células B maduras. La relación masculino-femenino fue de 1.2:1. El porcentaje de presentación por grupos de edad fue: menos de un año 3%, 1 a 10 años 74% (con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años de 46%) y más de 10 años 24% (Rodríguez, 2010). En el estado de Michoacán se reporta que de cada 100 casos de cáncer, el 50% corresponde a LLA, siendo los principales lugares con estas cifras Zitácuaro y Tierra Caliente (Salud México, 2019)

3.10.3.2 Etiología LLA.

En un estudio publicado por Corner (2016) menciona que los factores genéticos tienen un papel importante en la etiología de la leucemia aguda. Esta afirmación se basa en:1) existe una estrecha asociación de las LLA y algunas traslocaciones cromosómicas. 2) la frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con LLA y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de LLA (síndrome de down), también describe que entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. También la quimioterapia utilizada en el tratamiento de distintos tumores, puede tener efecto leucemógeno (por ejemplo, los agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II). En el estudio de la LLA en el menor de un año con reordenamiento del gen MLL, se ha observado que esta alteración genética aparece con alta frecuencia en aquellas leucemia agudas secundarias a la exposición a agentes inhibidores de la topoisomerasa II. A partir de esta observación se ha desarrollado la hipótesis de que sustancias en la dieta, medicamentos o en el ambiente que inhiban las topoisomerasas. La mayoría de las

LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune esta en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales, como lo son el virus de Epstein-Barr y los HTLV (Virus linfotrópico de células T humanas) tipo I y II.

3.10.3.3 Cuadro clínico LLA.

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración a la medula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombocitopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La anorexia es frecuente pero no la pérdida de peso significativa. En ocasiones como consecuencia de la infiltración de la médula ósea, estos pacientes presentan dolores en huesos largos e incluso artralgias, que pueden confundir con enfermedades reumatológica (A. Lassealetta Atienza, 2016)

De acuerdo a lo publicado por Bernal (2012) un cuadro febril de más de 2 semanas de duración asociado a la presencia de adenopatías, hepatomegalia y/o esplenomegalia, astenia, anorexia y dolores óseos debe aumentar en el pediatra la sospecha de leucemia. El hallazgo de fiebre en la leucemia puede deberse al propio tumor por la liberación de sustancias pirógenas de los blastos, pero nos obliga siempre a descartar la presencia concomitante de infecciones asociadas.

La presentación clínica de las LLA de estirpe T (15% del total de LLA), posee rasgos característicos. Los pacientes son generalmente de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico. No es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica y tienen una incidencia mayor de afectación del sistema nervioso central al diagnóstico (Lassealetta, 2016)

3.10.3.4 Diagnóstico de LLA.

Para confirmar el diagnóstico de LLA se debe realizar una exploración exhaustiva y minuciosa, en los pacientes que se diagnostican de LLA, lo primero que se realiza

y que confirma las sospechas es un hemograma. En él encontramos leucocitosis a expensas de linfoblastos, anemia y trombocitopenia. En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos. El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea, la presencia de, al menos, un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico. Se realizará examen de líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del sistema nervioso central. Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se realizan al diagnóstico son ecocardiografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento con fármacos cardiotoxicos), bioquímica sanguínea incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, Herpes, citomegalovirus e inmunoglobulinas. Sí el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado (Lassealetta, 2016)

3.10.3.5 Tratamiento de LLA.

El tratamiento comprende las siguientes etapas:

1.-Inducción

El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud, llevando al paciente a remisión. La administración de dexametasona, ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con L- asparginasa por 10 a 15 días, se consideran beneficiosos en el tratamiento de inducción de las LLA. Así mismo, el tratamiento con imatinib (un inhibidor de tirosín kinasas) y los nuevos inhibidores, como el dasatinib o nilotinib, han aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma Philadelphia positivo.

2.Intensificación (consolidación).

Es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción, Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para

recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente se realiza una reinducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

3. Mantenimiento.

Se mantienen por al menos dos años, consiste en administración de 6-mercaptopurina a diario y de metrotexato semanal. Los pacientes acuden a revisiones cada 2-4 semanas. Durante el mismo periodo, reciben profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana.

Tratamiento del SNC en LLA.

Para la profilaxis del SNC, se utiliza desde el inicio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal.

Transplante hematopoyético en LLA.

En pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren recaída tienen en general una mala evolución si se les trata sólo con quimioterapia convencional, es en estos pacientes, en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar la supervivencia.

Inmunoterapia basada en terapia celular en LLA.

Se refiere a los CAR T-cells (chimeric antigen receptor-modified T-cells), con especificidad para CD19. Los CAR T-cells son linfocitos T del paciente a los que, tras realizar una aféresis del paciente, se les induce para expresar en su superficie un receptor de antígeno quimérico que incluye un anticuerpo anti CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T. Además, tienen un dominio co-estimulador CD28. Una vez que los linfocitos se infunden al paciente, este dominio co-estimulador activa al linfocito T para que ataque a las células leucémicas CD19+ y las lise.

El tratamiento presenta bastante toxicidad en forma de síndrome de liberación de citoquinas, pero administrando tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6) se ha reducido de forma importante (Lassealetta, 2016)

3.10.3.6 Pronóstico de LLA.

La curabilidad del cáncer infantil se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la neoplasia más frecuente con una incidencia aproximada de 3.9 casos por 100.000/año. Representa el 25% de todas las neoplasias en menores de 15 años, y con los actuales esquemas de tratamiento quimioterápico y las mejoras en las medidas del tratamiento clínico de sostén, la expectativa estimada de supervivencia libre de la enfermedad a 5 años es del orden del 75%, de acuerdo a un estudio realizado por Cuns (2013)

Las tasas de supervivencia para los niños con leucemia linfoblástica aguda han incrementado dramáticamente en las últimas 4 décadas, siendo ésta a 5 años mayor al 80% para el riesgo estándar y del 60% para los pacientes de alto riesgo (Cuns, 2013)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tener obesidad y ser superviviente de cáncer, representa un riesgo para alteraciones cardiometabólicas, al momento no se ha investigado la frecuencia con que se presentan las alteraciones cardiometabólicas en pacientes supervivientes del Hospital Infantil de Morelia, tampoco se ha indagado además de la obesidad que otros riesgos cardiovasculares presentan esta población como podría ser el esquema de tratamiento, el tiempo de supervivencia, y la asociación a variables como el sexo y edad, así como identificar de manera específica qué alteraciones cardiometabólicas tienen al momento de realizar el presente estudio. Por lo anteriormente expuesto en este trabajo de investigación se pretende dar respuesta a las siguientes preguntas:

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo predisponentes para alteraciones cardiometabólicas en los niños supervivientes de cáncer en el Hospital Infantil de Morelia?
2. ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones cardiometabólicas en los niños supervivientes de cáncer en el Hospital Infantil de Morelia?

5. JUSTIFICACION

La obesidad es un factor de riesgo importante para alteraciones cardiometabólicas como se muestra en un estudio de España que reporta una frecuencia de 19.1 de pacientes obesos supervivientes de cáncer. (Corella, 2016)

De acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de Incidencia en México (por millón) hasta el 2017 fueron: 89.6 Nacional, 111.4 en niños (0 a 9 años) y 68.1 en Adolescentes (10-19 años) (Epidemiología del cáncer en la infancia y la adolescencia,2019)

La presente investigación permitirá establecer acciones que disminuyan la frecuencia de alteraciones cardiometabólicas en los pacientes supervivientes de cáncer tratados en el Hospital Infantil de Morelia. Así como continuar con una adecuada monitorización en cuanto al uso futuro de los tratamientos antineoplásicos en esta población.

6.HIPÓTESIS

Existe mayor frecuencia de alteraciones cardiometabólicas en pacientes supervivientes de cáncer en el hospital infantil de Morelia, asociado a factores de riesgo como el sexo, la edad, el tiempo de supervivencia, la obesidad y el sobrepeso, y el esquema de tratamiento utilizado.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL:

Identificar factores de riesgo y alteraciones cardiometabólicas, en niños supervivientes de cáncer de 2014-2019 tratados en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar factores de riesgo cardiometabólico como: la obesidad, edad, sexo, tiempo de supervivencia y esquema tratamiento en niños supervivientes de cáncer en el Hospital Infantil de Morelia.

2. Determinar las alteraciones cardiometabólicas presentes en los niños supervivientes de cáncer de 2014-2019 en el Hospital Infantil de Morelia.

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 Sitio de estudio

Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

8.2 Tipo de estudio

Estudio transversal, observacional, descriptivo y con riesgo mínimo.

8.3 Población y Tamaño de Muestra

Se identificó una población de 74 supervivientes de 2014-2019, de los cuales se incluyeron en el estudio 26 pacientes supervivientes de cáncer de 2014-2019 en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

8.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.

8.4.1 Criterios de inclusión

- Paciente anteriormente diagnosticado con cáncer germinal gonadal, sarcoma de Ewing o leucemia linfoblástica aguda.
- Pacientes que concluyeron tratamiento oncológico.
- Pacientes que se encuentren en periodo de vigilancia.

8.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes cuyo tutor no desee que el paciente ingrese al protocolo.

8.4.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que no se apeguen al seguimiento de la vigilancia posterior al tratamiento.
- Pacientes con información incompleta en el expediente.

8.5 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	MEDICIÓN
FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO	Características que incrementan la posibilidad de daño cardiometabólico	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Edad • Tiempo de supervivencia • Obesidad • Sobrepeso • Uso de antraciclinas
SEXO	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • masculino
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa de razón discreta	<ul style="list-style-type: none"> • Preescolar:2-5 años • Escolar:6-11 • Adolescente:11-18 • Adulto joven:19-35
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA	el tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer.	Cuantitativa de intervalo discreta	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 año • 1 año • 2 años • 3 años • 4 años • 5 años • >5 años
OBESIDAD	exceso de acumulación de tejido adiposo al nivel que podría perjudicar la salud	Cuantitativa de razón	<p>IMC</p> <p>1.- 2-19 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso: 0-5 • Peso saludable: 5-85 • Sobrepeso: 85-95 • Obeso: 95 o más.

			<p>2.- 19 o más años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peso inferior a lo normal: >18.5 • Normal: 18.5-24.9 • Superior a lo normal: 25.0-29.9 • Obesidad: >30.0
SOBREPESO	Exceso de peso de una persona.	Cuantitativa de razón	<p>IMC</p> <p>1.- 2-19 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso: 0-5 • Peso saludable: 5-85 • Sobrepeso: 85-95 • Obeso: 95 o más. <p>2.- 19 o más años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peso inferior a lo normal: >18.5 • Normal: 18.5-24.9 • Superior a lo normal: 25.0-29.9 • Obesidad: >30.0
USO DE ANTRACICLINAS	Antibióticos citostáticos obtenidos a partir de cultivos de microorganismos Streptomyces	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Incluida en alguno de los esquemas de tratamiento oncológico
ALTERACIONES CARDIOMETABOLICAS			

DIABETES	Enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa o azúcar en la sangre y en la orina; es debida a una disminución de la secreción de la hormona insulina o a una deficiencia de su acción.	Cuantitativa de intervalo	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa en ayunas >126mg/dl • CTGO 2 h 75g >200 mg/dl • HbA1C > 6.5% • Pacientes con síntomas y glucosa al azar >200 mg/dl
PREDIABETES	Es el término que se utiliza para personas cuyos niveles de glucosa no cumplen con los criterios para la diabetes, pero son demasiado altos para ser considerados normales	Cuantitativa de intervalo	<p>Glucosa en ayunas >100-125 mg/dl</p> <p>CTGO 2 h 75g 140-199 mg/dl</p> <p>HbA1C 5.7- 6.4%</p>
HIPERGLUCEMIA	Aumento anormal de la cantidad de glucosa que hay en la sangre.	Cuantitativa de razón discreta	Glucosa en ayunas >100
RESISTENCIA A LA INSULINA	respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a las acciones biológicas de la insulina, lo cual provoca un aumento compensatorio de la insulina por las células beta del páncreas para mantener en la normalidad los niveles de glucemia	Cuantitativa de intervalo continua	<ul style="list-style-type: none"> • QUICKI adultos: >0.3 • QUICKI niños: >1.1 • HOMA-IR >3
DISLIPIDEMIA	La dislipidemia (o dislipemia) consiste en la presencia de altos niveles de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos)	Cuantitativa de razón discreta	<ul style="list-style-type: none"> • LDL: >60-140 mg/dl • Triglicéridos:31-114mg/dl • HDL:30-65mg/dl

	que son transportados por las lipoproteínas en la sangre		<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol total:120-200mg/dl
HIPERTENSION ARTERIAL	Aumento de la fuerza de presión que ejerce la sangre sobre las arterias de forma sostenida.	Cuantitativa de razón discreta	<ul style="list-style-type: none"> • TA normal P<90 • TA normal-alta: PAS y/o PAD >P90 pero <95(En adolescentes también >120/80mmHg,aunque estos valores estén por debajo del P90 • Hipertensión estadio1: PAS y/o PAD>P95 y <P99 + 5 mmHg • Hipertensión estadio 2: PAS y/o PAD >P99 + 5mmHg

8.6 Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de información.

Durante la ejecución de la investigación se buscó la lista de supervivientes basándonos en el registro SINAVE (Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica) al contar con la lista de supervivientes de 2014-2019 se llevó a cabo la revisión de expediente clínico de cada paciente y se recolectaron datos al momento de acudir a la consulta llenando el formato creado para la captación de datos incluido en anexo 13.5 y 13.6, en la consulta se midió y peso a cada uno de los pacientes para poder calcular su IMC con ayuda de la calculadora de IMC y percentil de la CDC, posteriormente se tomó la presión arterial de cada paciente con el baumanómetro Riester empire de mercurio N. Nos basamos en nuevos estudios de laboratorio los

cuales les fueron solicitados a cada paciente como son la química sanguínea, perfil de lípidos y la determinación de insulina en sangre para establecer si existen alteraciones cardiometabólicas, cada muestra sanguínea fue procesada en el laboratorio del hospital infantil con el analizador cobas 6000 (e 601) de Roche. Al tener los resultados de laboratorio fue posible calcular el índice QUICKI y el índice HOMA-IR con el calculador de Swiss Association for the Study of the Liver para establecer la presencia de resistencia a la insulina en el paciente en dicha aplicación de Swiss Association for the Study of the Liver nos permitió calcular automáticamente con las siguientes fórmulas para el índice HOMA-IR= $\text{insulina en ayunas}(\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa en ayunas (mmol/L)} \div 22.5$, el resultado de dicho calculo debió ser mayor a 3 para que se aceptara como resistencia a la insulina y para el índice QUICKI se realizó con la siguiente fórmula: $1/(\log \text{ insulina ayunas } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{ glucosa en ayunas } [\text{mg/dl}])$, el valor diagnóstico de resistencia a la insulina debió ser mayor a 0.6.

8.7 Procesamiento y tratamiento estadístico.

Para el procesamiento de datos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 23 en cual se ingresaron los datos obtenidos en la hoja de captación de datos de los anexos 13.5 y 13.6, se calculó a través del SPSS cifras absolutas y porcentajes para variables cualitativas y cuantitativas.

8.8 Aspectos éticos.

Se cumplieron los aspectos de anonimato, respeto y confidencialidad con la información personal del paciente, se firmó un consentimiento informado por parte de los tutores del paciente y los responsables de la investigación, se puede observar en el anexo 13.7, nos mantuvimos al margen de todos los principios bioéticos vigentes, el nivel de riesgo con base en el reglamento de investigación de la ley general de salud fue menor al mínimo.

9. RESULTADOS

Se identificaron 74 niños supervivientes de cáncer del periodo comprendido de 2014-2019 en el archivo del servicio de oncología del hospital infantil, de los cuales 39 fueron niñas y 35 niños, se logró contactar a 37 para invitarlos a participar en el estudio, acudieron a la participación en el mismo 26 niños lo que representa una muestra de 35%. Se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Distribución general de la población del estudio.

Población	Femenino	Masculino	Total
Todos los pacientes supervivientes identificados.	39 (53%)	35 (47%)	74 (100%)
Pacientes supervivientes incluidos en el estudio.	14 (53.8%)	12 (46.2%)	26 (35%)

De los 26 pacientes incluidos en el estudio 10 presentaron alguna alteración cardiometabólica lo que representa una frecuencia de 38.5% como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Frecuencia de pacientes que presentan alteración cardiometabólica.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Con alteración cardiometabólica	10	38.5	38.5	38.5
sin alteración cardiometabolicas	16	61.5	61.5	100.0
Total	26	100.0	100.0	

Las principales alteraciones cardiometabólicas que presentaron los pacientes de nuestro estudio son resistencia a la insulina (30.76%), hiperglucemia (26.92%), pre diabetes (26.92%) y dislipidemia (15.38%), en algunos pacientes se presentaban de forma conjunta las alteraciones cardiometabólicas ninguno de nuestros pacientes incluidos en el estudio presentaron hipertensión arterial, como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Frecuencia del tipo de alteración cardiometabólica

Tipo de alteración	N° de casos	%
Resistencia a la insulina	8	30.76%
hiperglucemia	7	26.92%
prediabetes	7	26.92%
LDL	0	0%
HDL	1	3.8%
VLDL	1	3.8%
Triglicéridos	2	7.6%
Colesterol total	0	0%
Hipertensión arterial	0	0%

En relación a los factores de riesgo predominó la presencia de obesidad (23.1%) y sobrepeso (7.7%) como se observa en la tabla 12.

Tabla 12. Distribución del estado nutricional de los pacientes supervivientes.

Percentil/ Estado nutricional	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0-5 bajo peso	1	3.8	3.8	3.8
5-75 saludable	17	65.4	65.4	69.2
75-89 sobrepeso	2	7.7	7.7	76.9
90 o más obesidad	6	23.1	23.1	100.0
Total	26	100.0	100.0	

El sexo masculino (41.7%) presentó mayor frecuencia en las alteraciones cardiometabólicas en comparación con el sexo femenino (35.7%). Considerando que 16 de todos los pacientes no presentaron dichas alteraciones (61.5%). Como observamos en las tablas 13 se muestra a las mujeres con alteración cardiometabólica.

Tabla 13. Distribución de las alteraciones cardiometabólicas por género.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombres con alteración cardiometabolica	5	19.2	41.7	41.7
Hombres sin alteración cardiometabólica	7	26.9	58.3	100.0
Total de hombres	12	46.2	100.0	
Femenina con alteración	5	19.2	35.7	35.7
Femenina sin alteración	9	34.6	64.3	100.0
Total de mujeres	14	53.8	100.0	
Total de hombres y mujeres	26	100.0		

Estar en edad escolar (46.2%) representó un riesgo elevado en comparación a los diferentes grupos etarios. Se muestra frecuencia en las tablas 14 de supervivientes en general y en la tabla 15 de supervivientes de 6-11 años con alteración cardiometabólica.

Tabla 14. Distribución de los pacientes por grupo de edad.

Grupo etario	N° pacientes	%
Preescolar:2-5 años	1	3.8%
Escolar:6-11	12	46.2%
Adolescente:12-18	8	30.8%
Adulto joven:19-35	5	19.2%
Total	26	100%

Tabla 15. Alteraciones cardiometabólicas por grupo de edad.

Edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
6-11 años	12	46.2	46.2	46.2
Menor de 6 años ó mayor a 11 años	14	53.8	53.8	100.0
Total	26	100.0	100.0	

Otro factor de riesgo importante fue tener un tiempo de supervivencia de 4 años o más (57.7%) en comparación al resto. Se puede observar en las tablas 16 y 17.

Tabla 16. Tiempo de supervivencia.

Tiempo de supervivencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
< 1 año	1	3.8	3.8	3.8
2 años	3	11.5	11.5	15.4
3 años	7	26.9	26.9	42.3
4 años	12	46.2	46.2	88.5
5 años	2	7.7	7.7	96.2
>5 años	1	3.8	3.8	100.0
Total	26	100.0	100.0	

En la siguiente tabla se puede observar la frecuencia de pacientes con alteración cardiometabólica quienes tienen un periodo de supervivencia de 4 años o más (57.7%)

Tabla 17. Tiempo de supervivencia de los pacientes estudiados.

Tiempo de supervivencia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
4 y más años	15	57.7	57.7	57.7
Menos de 4 años	11	42.3	42.3	100.0
Total	26	100.0	100.0	

En cuanto a la población con alteración cardiometabólica que recibió tratamiento con antraciclinas se reportó una frecuencia de 11.5% de pacientes con alteración cardiometabólica, en comparación a quienes no fueron tratados con antraciclinas (88.5%) como se observa en la tabla 18.

Tabla 18. Pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas.

Tratamiento con antraciclinas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sí	3	11.5	11.5	11.5
No	23	88.5	88.5	100.0
Total	26	100.0	100.0	

10.DISCUSIÓN.

En un estudio realizado por Corella(2016) quien obtiene un 40.4 % de alteraciones cardiometabólicas al compararse con nuestros resultados donde obtuvimos un 54% podemos apreciar que la diferencia es ligeramente superior al 10% lo que nos permite considerar que existe similitud entre las alteraciones en pacientes supervivientes de cáncer

En relación a la distribución de las alteraciones cardiometabolicas por sexo nuestro estudio muestra que hay menor frecuencia en las niñas con 35.7% de los casos, comparado con el estudio de Corella(2016) que muestra un 53% y con el estudio de Patterson(2010) que obtiene un 51.2% de pacientes de sexo femenino con alteraciones.

En nuestro estudio la obesidad como factor de riesgo la presentó el 23% de los pacientes porcentaje muy similar al 24.9% reportado por Patterson(2010) e inferior a lo reportado en un estudio en España por Corella(2016) cuya frecuencia fue de 31.9%, también es inferior a la reportada por Levy(2017) en Montreal, donde con un

70% de pacientes con obesidad y sobrepeso, en comparación con el estudio de Landhani (2018) quien muestra un 38% de supervivientes de LLA con obesidad y sobrepeso también nos encontramos en frecuencia inferior al igual que en comparación con Baillargeon(2005) en Texas con 43.8% de obesidad en sus pacientes con LLA. La similitud con el estudio de Patterson probablemente se deba a que en nuestro país las costumbres alimentarias son similares entre ambos países, aunque al observar el estudio de Landhani que de igual forma se realizó en población de Estados Unidos, no se encuentra similitud a pesar de las costumbres alimenticias semejantes ya que ellos obtienen mayor frecuencia de obesidad y probablemente la diferencia con los niños españoles y de Texas se deba a que ellos tengan una dieta con mayor contenido calórico, en ambos casos podemos considerar que la frecuencia de obesidad puede estar relacionada a que estos niños tengan sobreprotección por haber presentado una enfermedad oncológica y exista mayor preocupación de la familia por su alimentación.

En comparación con un estudio realizado por Levy(2017) en un estudio que se realizó en Montreal, en niños supervivientes de cáncer la pre diabetes se encontró en 6.1% de sus pacientes, mientras que en un estudio realizado por Meacham (2009) se reporta un 2.5%, valor inferior al que se obtuvo en nuestro estudio con un 26.92% de pacientes con esta alteración cardiometabólica y superior comparando con lo publicado por Gáldamez (2010) con un 16.67% y con lo publicado por Portillo (Portillo, 2018) con un 20.3% de pre diabetes en sus pacientes. Pero al momento de comparar con el estudio de Felicetti(2018) encontramos que nuestra frecuencia es inferior, ya que en su estudio obtienen un 30% de diabetes. Podemos encontrar un valor similar con el estudio de Portillo, ya que ambos se llevaron a cabo con población mexicana.

30.76% de nuestros pacientes presentó resistencia a la insulina, siendo un valor superior al reportado por Corella(2016) con un 19.4%, e inferiores de acuerdo con un estudio de Portillo(2018) con un 62.5% consideramos que esta diferencia puede estar asociada a factores genéticos ya que en nuestro país la diabetes es la primera causa de mortalidad y en dicha enfermedad además de los factores de riesgo

evitables también existe la carga genética por lo que es uno de los factores de riesgo que se interrogan rutinariamente en la revisión de pacientes, así como detección de obesidad.

Nuestros resultados en cuanto a dislipidemia son inferiores con un 15.38% en comparación con el 41.3% de dislipidemia en un estudio realizado por Levy(2017), probablemente esta diferencia este influenciada porque los niños atendidos en el hospital infantil de Morelia y sus cuidadores han tenido una muy buena relación con los médicos tratantes y los demás trabajadores de la salud incluyendo el apoyo del servicio de nutrición, lo que ha favorecido un mayor apego al tratamiento, así como el seguimiento en la fase de vigilancia.

En relación al tratamiento con antraciclina como factor de riesgo para alteraciones cardiometabólicas, Meacham(2009) reporta que 39.1% de sus pacientes tratados con antraciclina presentaron esta alteración, mientras que en nuestro estudio obtuvimos un 11.5%. Esta diferencia probablemente se deba a que en los esquemas utilizados en el hospital infantil de Morelia se incluye con menor frecuencia la antraciclina.

En el estudio realizado por Gáldamez(2010) se reporta una $P=0.04$ significativa para alteración después de los 4 años de supervivencia y en un estudio realizado por Vargas-Neri(2016) reportan 16% de alteraciones cardiometabólicas presentes en sus pacientes de 4 años y más de supervivencia, inferiores al obtenido en nuestro estudio con 57.7% de alteración con más de 4 años de supervivencia. La mejor supervivencia presentada en nuestra casuística consideramos que esta favorecida por la buena relación que existe con los niños y sus familias que como se señaló en el punto anterior han favorecido el cumplimiento del tratamiento en los periodos establecidos y mantenido la vigilancia cumpliendo las citas oportunamente y también porque con el programa de gratuidad para niños con cáncer se ha favorecido el abasto suficiente para los esquemas de quimioterapia utilizados por el hospital mismos que están acordes a las pautas internacionales.

11.CONCLUSIONES.

La tercera parte de los niños (39%) sobrevivientes a cáncer en el hospital infantil presenta alteraciones cardiometabólicas, más frecuentes en el sexo masculino (42% VS 36% en las niñas) y la edad con mayor frecuencia correspondió a niños escolares de 6-11 años aproximadamente con la tercera parte de los casos (30.76%).

Las principales alteraciones cardiometabólicas son resistencia a la insulina, hiperglucemia y pre diabetes con (31%, 27% y 27% respectivamente)

12.REFERENCIAS.

- Arenas, E. R., & Rueda, S. C. M. (2014). Eventos adversos y complicaciones del tratamiento antineoplásico administrados durante la infancia. *Méd UIS*, 27(3), 77–88. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v27n3/v27n3a09.pdf>
- Baillargeon, J., Langevin, A. M., Lewis, M., Grady, J. J., Thomas, P. J., Mullins, J., Pollock, B. H. (2005). Therapy-related changes in body size in hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 103(8), 1725–1729. <https://doi.org/10.1002/cncr.20948>
- Ballerini, M. G., Bergadá, I., Rodríguez, M. E., Keselman, A., Bengolea, V. S., Pipman, V., Ropelato, M. G. (2016). Concentración de insulina e índices de insulinosensibilidad en niños y adolescentes sanos TT - Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 114(4), 329–336. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.329>
- Bansal, N., Amdani, S. M., Hutchins, K. K., & Lipshultz, S. E. (2018). Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Current Opinion in Pediatrics*, 30(5), 628–638. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000675>
- Baron, A. D., Nambi, S. S., Sullivan, G., Follmann, D. A., Quon, M. J., Katz, A., & Mather, K. (2014). Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2402–2410. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661>
- Bautista, D., Ariza, M., Medina, D., Restrepo, Á. F., Linares, A., Jaramillo, L. E., Sarmiento, I. C. (2015). Tumores germinales gonadales en niños: experiencia de 20 años en un centro de referencia pediátrico TT - Gonadal germ cell tumors in children: experience of 20 years in a pediatric referral center. *Revista de La Facultad de Medicina*, 63(1), 47–56. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v63n1.44794>

- Bernal, M. G., & Serra, I. B. (2012). Leucemia en la infancia: Signos de alerta. *Anales de Pediatría Continuada*, 10(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(12\)70058-6](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(12)70058-6)
- Bujons, A., Caffaratti, J., Pascual, M., Angerri, O., Garat, J. M., & Villavicencio, H. (2011). Tumores testiculares en la infancia. *Actas Urológicas Españolas*, 35(2), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2010.09.005>
- Caballero, F. J., Muñoz, M. T., García, M., Rodríguez, J., Fernández, M. L., Casco, F., & Argente, J. (2013). Tumores testiculares y paratesticulares en la infancia y adolescencia. *Anales de Pediatría*, 78(1), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.018>
- Camacho, I., Rodríguez, J. jose, Sanchez, O., & Martha, R. (2015). Prevalencia de obesidad en preescolares , escolares y adolescentes en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE Prevalence of obesity in preschoolers , students and adolescents at Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos from. *Revista de Especialidades Medico Quirurgicas*, 20, 152–157. https://doi.org/http://imco.org.mx/wpcontent/uploads/2015/01/20150311_ObesidadEnMexico_DocumentoCompleto.pdf
- Cañizares, C. V., & Díaz, A. P. (2006). Tumores germinales malignos de ovario en niñas y adolescentes. *Revista Cubana de Pediatría*, 78(4), 4–8.
- Castro, A., Toledo, A., Macedo, L., & Inclán, V. (2012). La obesidad infantil , un problema de salud multisistémico Childhood obesity is a multisystem health problem. *Revista Medica Del Hospital General*, 75(1), 41–49. Recuperado de http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90123158&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=325&ty=2&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=325v75n01a90123158pdf001.pdf

- Ceballos, C. L., Vizcarra, I., Reyes, C. a, & Loza, M. (2012). Población y Salud en Mesoamérica Sobrepeso y obesidad en preescolares y escolares de una comunidad periurbana de origen otomí del Valle de Toluca, México. *Población y Salud En Mesoamérica*, 10 (1), 1–23. <https://doi.org/10.15517/psm.v10i1.1200>
- Chemaitilly, W., & Sklar, C. A. (2010). Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocrine-Related Cancer*, 17(3), 141–159. <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0002>
- Chow, E. J., Simmons, J. H., Roth, C. L., Baker, K. S., Hoffmeister, P. A., Sanders, J. E., & Friedman, D. L. (2010). Increased cardiometabolic traits in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with total body irradiation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(12), 1674–1681. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.016>
- Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. (2019). *Diabetes Care*, 42(1), S13–S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- Corella, A., Ayerza, A., Samper, P., Rodriguez, C., Jimenez, L., Calvo, C., & Labarta, J. (2016). Evolución del riesgo cardiometabólico en pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil. *Nutr. Hosp.*, 33(5), 1108–1115. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.20960/nh.574>
- Cuns, D.Lagrotta, P. (2013). toxicidad a largo plazo de LLA pediátrica. *Hematología*, 17(3), 233–230. Recuperado de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/Vol17n3-Toxicidad a largo plazo.pdf>
- De la Cerda, F., & Herrero, C. (2014). Hipertensión Arterial. *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de La AEP: Nefrología Pediátrica*, (1), 171–189. Recuperado de http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_hta.pdf
- Epidemiología del cáncer en la infancia y la adolescencia. (2019). Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956?state=published>

- Felicetti, F., Fortunati, N., & Brignardello, E. (2018). Cancer survivors: An expanding population with an increased cardiometabolic risk. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 143, 432–442. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.016>
- Franco, V. I., & Lipshultz, S. E. (2015). Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiology in the Young*, 25(S2), 107–116. <https://doi.org/10.1017/S1047951115000906>
- Galdámez, C. (2010). Prevalencia de síndrome metabólico en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. Segunda fase de estudio en el Instituto Nacional de Pediatría. *Crítica: Revista Hispanoamericana de Filosofía*. <https://doi.org/10.1029/2010JD015435>
- García, B., García, C., Jiménez, C., González, A., Calvo, C., Alcázar, M. J., & Díaz, E. (2007). Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *Anales de Pediatría*, 66(5), 481–490. <https://doi.org/10.1157/13102513>
- Gibson, T. M., Li, Z., Green, D. M., Armstrong, G. T., Mulrooney, D. A., Srivastava, D. K., Robison, L. L. (2017). Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 26(12), 1705–1713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0510>
- Giordano, P., Muggeo, P., Delvecchio, M., Carbonara, S., Romano, A., Altomare, M., Faienza, M. F. (2017). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *International Journal of Cardiology*, 228, 621–627. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.025>
- Gonzalez, A., Machín, S., Arencibia, A., Collazo, J., Rivera, C., Bravo, L., Svarch, E. (2016). evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron antraciclinas durante la edad pediátrica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 32(4). Recuperado de <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/472/267>

- Henriksen, P. A. (2018). Anthracycline cardiotoxicity: An update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, 104(12), 971–977. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312103>
- Hernández, Yanet. Delgado, Liván. Ravelo, Maité. Aroche, R. (2019). El estrés oxidativo : detonante fisiopatológico en la cardiomiopatía dilatada inducida por doxorubicina. *Finlay*, 1(3), 214–220. Recuperado de <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/53>
- Hernandez, A., Correa, R., Rodríguez, H., & Solís, R. (2007). Tumor de células germinales de ovario: características clínicas y resultados del tratamiento. *Cirugía y Cirujanos*, 75(2), 81–85.
- Hernández, J. (2018). Panorama de la obesidad infantil en México. *Medscape*. Recuperado de <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5902716>
- Hernández, J. A., Tuero, Á., & Vargas, D. (2011). Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(2), 69–77. Recuperado de <http://scielo.sld.cu>
- Hesse, M. B., Young, G., & Murray, R. D. (2016). Evaluating health risk using a continuous metabolic syndrome score in obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(4), 451–458. <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0271>
- Khanna, A., Pequeno, P., Gupta, S., Thavendiranathan, P., Lee, D. S., Abdel-Qadir, H., & Nathan, P. C. (2019). Increased Risk of All Cardiovascular Disease Subtypes Among Childhood Cancer Survivors: Population-Based Matched Cohort Study. *Circulation*, 1–3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041403>
- Körner, A., Kratzsch, J., Gausche, R., Schaab, M., Erbs, S., & Kiess, W. (2007). New predictors of the metabolic syndrome in children - Role of adipocytokines. *Pediatric Research*, 61(6), 640–645. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000262638.48304.ef>

- Kostovski, M., Gucev, Z., Tasic, V., Polenakovic, M., Skopje, M. F., & Macedonia, R. (2018). Parameters of metabolic syndrome. *Sciendo*, 1, 105–114.
- Ladhani, S., Empringham, B., Wang, K. W., Portwine, C., Banfield, L., De Souza, R. J., Samaan, M. C. (2018). Overweight and obesity management strategies in survivors of paediatric acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review protocol. *BMJ Open*, 8(6), 1–5. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022530>
- Lassealetta, A. (2016). Organo de expresion de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalariay Atención Primaria. *Pediatría Integral*, 20, 97. <https://doi.org/M-13628-1995>
- Lax, J., & Piñeiro, D. (2013). Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Revista Argentina de Cardiología*, 81(6), 530–536. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v81.i6.3537>
- Leahy, J., Spahis, S., Bonneil, E., Garofalo, C., Grimard, G., Morel, S., Levy, E. (2018). Insight from mitochondrial functions and proteomics to understand cardiometabolic disorders in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 85, 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.03.011>
- Lipshultz, S. E., Lipsitz, S. R., Mone, S. M., Goorin, A. M., Sallan, S. E., Sanders, S. P., Colan, S. D. (2002). Female Sex and Higher Drug Dose as Risk Factors for Late Cardiotoxic Effects of Doxorubicin Therapy for Childhood Cancer. *New England Journal of Medicine*, 332(26), 1738–1744. <https://doi.org/10.1056/nejm199506293322602>
- Lobos, J. M., & Brotons, C. (2011). Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atencion Primaria*, 43(12), 668–677. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.10.002>
- López, N. A., Tejocote, I., Rodríguez, C., & Jaimes, Y. (2015). Impacto de la obesidad en el pronóstico de supervivencia y recaída en niños con leucemia aguda linfoblástica del estado de México. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(5), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.11.004>

- López, T. (2018). selección de lo mejor del año 2017 en cardio-oncología¿Qué debemos saber? *Elsevier España*, 71(1), 8932.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.016> 0300-8932/
- Madonna, R. (2017). Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Revista Española de Cardiología*, 70(7), 576–582.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.032>
- Meacham, L. R., Sklar, C. A., Li, S., Liu, Q., Gimpel, N., Yasui, Y., Oeffinger, K. C. (2009). Diabetes Mellitus in Long-term Survivors of Childhood Cancer. *Archives of Internal Medicine*, 169(15), 1381.
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.209>
- Mirabello, L., Troisi, R. J., & Savage, S. A. (2009). Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: Data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer*, 115(7), 1531–1543.
<https://doi.org/10.1002/cncr.24121>
- Oeffinger, K. (2010). Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatric Blood and Cancer*, (March), 462–467. <https://doi.org/10.1002/pbc>
- OMS. (2018a). El cáncer infantil. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- OMS. (2018b). obesidad y sobrepeso. Recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- OMS. (2019). cáncer. Recuperado de <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
- Oosterhuis, J. W., & Looijenga, L. H. J. (2005). Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nature Reviews Cancer*, 5(3), 210–222.
<https://doi.org/10.1038/nrc1568>

- Pallarés, V., Divisón, J. A., Prieto, M. A., García, L., Seoane, M. C., Molina, F., Vicente, A. (2019). Positioning for the management of arterial hypertension in Primary Care from the critical analysis of the American (2017) and European (2018) guidelines. Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN). *Semergen*, 45(4), 251–272. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.02.003>
- Perís, R. (2008). Incidencia y supervivencia del cáncer infantil. *Revista Española de Pediatría*, 64(5), 342–356.
- Portillo, A., Núñez, M. A., Figueroa, B., Carlos, A., & Mejía, O. (2018). Identificación de Acantosis nigricans y su relación con obesidad y resistencia a la insulina en niños y adolescentes en una Unidad de Medicina Familiar en Michoacán, México. *Atención Familiar*, 18(2). <https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2011.2.25077>
- Rey, G. (2011). Sarcomas en pediatría. *Rev Hosp Niños BAires*, 53(241), 56–69. Recuperado de http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2012/03/con375-56-69.Rey_.pdf
- Rodríguez, G. V., Mendoza, J. P., & Mezones, E. (2016). Revisión Actualización en Cardio - Oncología para el Médico Oncólogo Clínico Update in Cardio - Oncology for the Clinical Oncologist, 81–90. Disponible en www.oncosalud.pe/carcinos
- Rodríguez, L., González, O., Mancias, C., Pompa, T., González, G., Sandoval, A., Gómez, D. (2010). Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. *Artículo Original Rev Hematol Mex*, 1111(22), 78–81. Disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=36250>
- Secretaría de Salud México (2010). Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2 2010 Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes. *Diario Oficial de La Federación*, 2, 40. Recuperado de www.ssa.gob.mx

- Secretaría de Salud. (2017). *Cáncer infantil en México*. Recuperado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/Cancer-infantil-en-MEXICO.pdf>
- Secretaría de Salud México (2019). Cáncer infantil. Recuperado de <http://salud.michoacan.gob.mx/noticias/cancer-infantil-80-por-ciento-curable-si-se-detecta-a-tiempo-ssm/>
- Sánchez, A., Monserrat, J., Rosique, P., & Moraleta, J. M. (2012). Leucemias agudas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(21), 1268–1279. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70450-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70450-X)
- Sarmiento Q, F., Ariza, A. J., Barboza G, F., Canal M, N., Castro B, M., Cruchet M, S., Vera C, J. F. (2016). Sobrepeso y obesidad : revisión y puesta al día de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*, 46(2), 131–159. Disponible en www.actagastro.org
- Schlattner, U., Tokarska, M., & Wallimann, T. (2006). Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1762(2), 164–180. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.09.004>
- Šebeková, K., Gurecká, R., Csongová, M., Koborová, I., & Šebek, J. (2019). Estimation of the proportion of metabolic syndrome-free subjects on high cardiometabolic risk using two continuous cardiometabolic risk scores : a cross-sectional study in 16- to 20-year-old individuals. *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03402-y>
- Shankar, S. M., Marina, N., Hudson, M. M., Hodgson, D. C., Adams, M. J., Landier, W., Rosenthal, D. (2008). Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Report from the cardiovascular disease task force of the children's oncology group. *Pediatrics*, 121(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0575>
- Shaul, P. W. (2015). Role of the endothelium in the metabolic syndrome: IIB or Not IIB. *American Journal of the Medical Sciences*, 349(1), 3–5. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000402>

- Sinnett, D., Marcil, V., England, J., Morel, S., Laverdière, C., Lefebvre, G., Amre, D. (2017). Cardiometabolic Risk Factors in Childhood, Adolescent and Young Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia – A Petale Cohort. *Scientific Reports*, 7(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17716-0>
- Soldatovic, I., Vukovic, R., Culafic, D., Gajic, M., & Dimitrijevic-Sreckovic, V. (2016). SiMS score: Simple method for quantifying metabolic syndrome. *PLoS ONE*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146143>
- Términos relativos al cáncer: después del tratamiento. (2019). Recuperado de <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/recursos-de-diccionarios-médicos/términos-relativos-al-cáncer-después-del-tratamiento>
- Texas heart institute. (2019). Calculadora del índice de masa corporal (IMC). Recuperado de <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/calculadora-del-índice-de-masa-corporal-imc/>
- Torres, A., Altamirano, N., Bustamante, S. B., Barrientos, M., Bravo, L., Calzada, R., Vega, M. (2015). Consenso de expertos sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en edad pediátrica. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 72(1), 1–28. Disponible en: www.elsevier.es/bmhim
- Trachtenberg, B. H., Landy, D. C., Franco, V. I., Henkel, J. M., Pearson, E. J., Miller, T. L., & Lipshultz, S. E. (2011). Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatric Cardiology*, 32(3), 342–353. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9878-3>
- Van Der Sluis, I. M., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., Hählen, K., Krenning, E. P., & De Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F. (2002). Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatrics*, 141(2), 204–210. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.125728>

- Vargas, J., Castelán, O., Estrada, M., Betanzos, Y., Rivas, R. (2016). Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 54(3), 404-408. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745710022>0ACómo
- Velásquez, C. A., González, M., Berrouet, M. C., & Jaramillo, N. (2016). Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(2), 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>
- Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487>

13.ANEXOS

13.1 VALORES DE REFERENCIA PARA EL SIMS.

Table 2 Number of presented components of metabolic syndrome, continuous metabolic syndrome score based on international standards and continuous metabolic syndrome score calculated from population-derived Z-scores according to the number of presented components in males and females

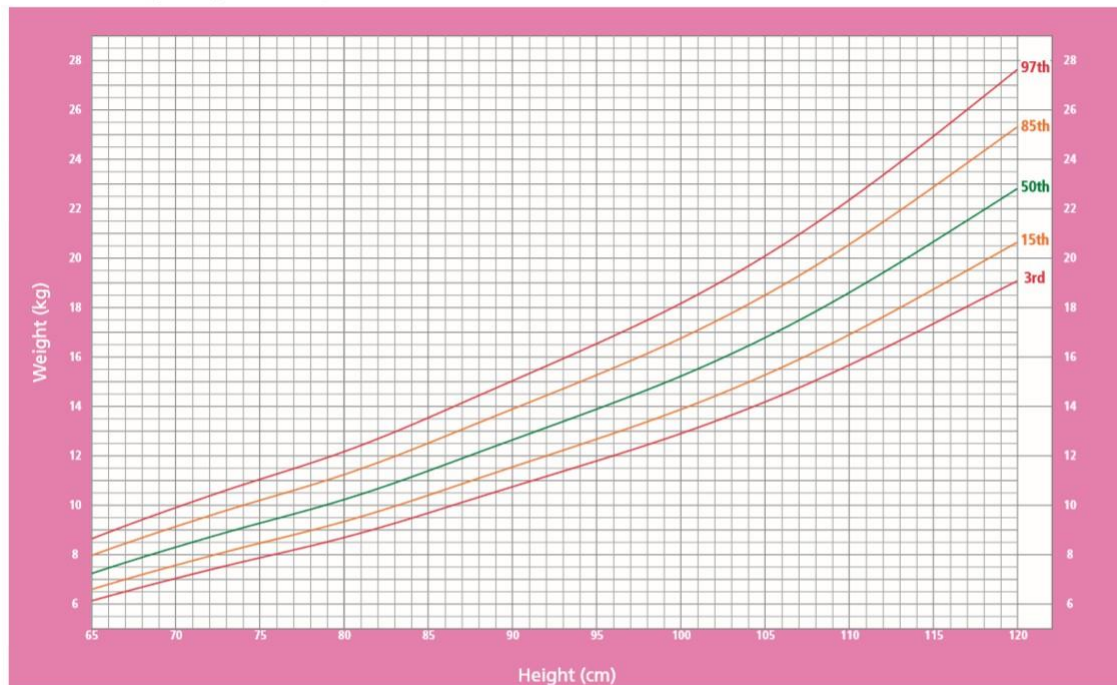
Number of MS components	Males			Females		
	<i>N</i> (%)	siMSS Mean (SD)	Z-MSS Mean (SD)	<i>N</i> (%)	siMSS Mean (SD)	Z-MSS Mean (SD)
0	571 (51.1)	1.80 (0.30)	-1.55 (1.65)	781 (64.4)	1.70 (0.29)	-1.05 (1.76)
1	366 (32.7)	2.08 (0.32)	0.48 (1.67)	335 (27.6)	2.10 (0.31)	1.10 (1.83)
2	133 (11.9)	2.46 (0.41)	2.95 (2.40)	78 (6.4)	2.55 (0.60)	4.24 (3.83)
3	40 (3.6)	3.09 (0.72)	6.30 (2.97)	18 (1.5)	2.82 (0.29)	6.08 (1.62)
4	8 (0.7)	3.57 (0.70)	8.02 (2.79)	1 (0.1)	3.20	7.78
≥3	48 (4.3)	3.17 (0.73)	6.59 (2.98)	19 (1.6)	2.84 (0.30)	6.17 (1.63)

MS metabolic syndrome, *N* number, siMSS continuous metabolic syndrome score based on international standards (= WHtR/0.5 + FPG/5.6 + TAG/1.7 + SBP/130 - HDL-C/1.02 (males) or 1.28 (females)) [16], Z-MSS continuous metabolic syndrome score calculated from population-derived Z-scores (sum of WHtR, FPG, TAG, SBP, and HDL-C (inverted) Z-scores), SD standard deviation

ANEXO 13.2. TABLAS DE CRECIMIENTO DE LA OMS

Weight-for-height GIRLS

2 to 5 years (percentiles)

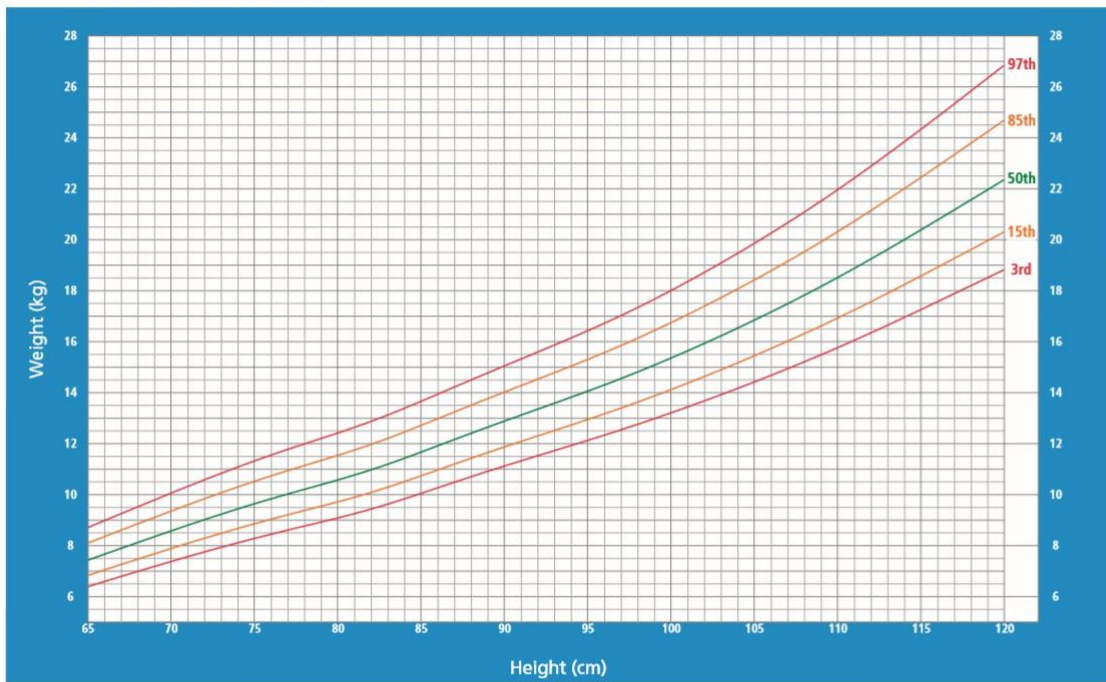


WHO Child Growth Standards

(OMS, 2018)

Weight-for-height BOYS

2 to 5 years (percentiles)



WHO Child Growth Standards

(OMS, 2018)

Simplified field tables

Weight-for-height BOYS 2 to 5 years (percentiles)		World Health Organization			
cm	3rd	15th	Median	85th	97th
65.0	6.4	6.8	7.4	8.1	8.7
65.5	6.5	6.9	7.6	8.2	8.9
66.0	6.6	7.1	7.7	8.4	9.0
66.5	6.7	7.2	7.8	8.5	9.1
67.0	6.8	7.3	7.9	8.6	9.3
67.5	6.9	7.4	8.0	8.7	9.4
68.0	7.0	7.5	8.1	8.9	9.5
68.5	7.1	7.6	8.2	9.0	9.7
69.0	7.2	7.7	8.4	9.1	9.8
69.5	7.3	7.8	8.5	9.2	9.9
70.0	7.4	7.9	8.6	9.4	10.1
70.5	7.5	8.0	8.7	9.5	10.2
71.0	7.6	8.1	8.8	9.6	10.3
71.5	7.7	8.2	8.9	9.7	10.5
72.0	7.8	8.3	9.0	9.8	10.6
72.5	7.8	8.4	9.1	10.0	10.7
73.0	7.9	8.5	9.2	10.1	10.8
73.5	8.0	8.6	9.3	10.2	11.0
74.0	8.1	8.7	9.4	10.3	11.1
74.5	8.2	8.8	9.5	10.4	11.2
75.0	8.3	8.9	9.6	10.5	11.3
75.5	8.4	9.0	9.7	10.6	11.4
76.0	8.5	9.0	9.8	10.7	11.6
76.5	8.5	9.1	9.9	10.8	11.7
77.0	8.6	9.2	10.0	10.9	11.8
77.5	8.7	9.3	10.1	11.0	11.9
78.0	8.8	9.4	10.2	11.1	12.0
78.5	8.8	9.5	10.3	11.2	12.1
79.0	8.9	9.5	10.4	11.3	12.2
79.5	9.0	9.6	10.5	11.4	12.3

Weight-for-height BOYS 2 to 5 years (percentiles)		World Health Organization			
cm	3rd	15th	Median	85th	97th
80.0	9.1	9.7	10.6	11.5	12.4
80.5	9.2	9.8	10.7	11.6	12.5
81.0	9.3	9.9	10.8	11.8	12.6
81.5	9.3	10.0	10.9	11.9	12.8
82.0	9.4	10.1	11.0	12.0	12.9
82.5	9.5	10.2	11.1	12.1	13.0
83.0	9.6	10.3	11.2	12.2	13.1
83.5	9.7	10.4	11.3	12.3	13.3
84.0	9.8	10.5	11.4	12.5	13.4
84.5	9.9	10.6	11.5	12.6	13.5
85.0	10.1	10.7	11.7	12.7	13.7
85.5	10.2	10.9	11.8	12.8	13.8
86.0	10.3	11.0	11.9	13.0	13.9
86.5	10.4	11.1	12.0	13.1	14.1
87.0	10.5	11.2	12.2	13.2	14.2
87.5	10.6	11.3	12.3	13.4	14.4
88.0	10.7	11.4	12.4	13.5	14.5
88.5	10.8	11.5	12.5	13.6	14.6
89.0	10.9	11.7	12.6	13.8	14.8
89.5	11.0	11.8	12.8	13.9	14.9
90.0	11.1	11.9	12.9	14.0	15.1
90.5	11.2	12.0	13.0	14.1	15.2
91.0	11.3	12.1	13.1	14.3	15.3
91.5	11.4	12.2	13.2	14.4	15.5
92.0	11.5	12.3	13.4	14.5	15.6
92.5	11.6	12.4	13.5	14.7	15.7
93.0	11.7	12.5	13.6	14.8	15.9
93.5	11.8	12.6	13.7	14.9	16.0
94.0	11.9	12.7	13.8	15.0	16.1
94.5	12.0	12.8	13.9	15.2	16.3
95.0	12.1	12.9	14.1	15.3	16.4

(OMS, 2018)

Weight-for-height BOYS 2 to 5 years (percentiles)		World Health Organization			
cm	3rd	15th	Median	85th	97th
95.5	12.2	13.1	14.2	15.4	16.6
96.0	12.3	13.2	14.3	15.6	16.7
96.5	12.4	13.3	14.4	15.7	16.9
97.0	12.5	13.4	14.6	15.9	17.0
97.5	12.7	13.5	14.7	16.0	17.2
98.0	12.8	13.6	14.8	16.1	17.3
98.5	12.9	13.8	14.9	16.3	17.5
99.0	13.0	13.9	15.1	16.4	17.7
99.5	13.1	14.0	15.2	16.6	17.8
100.0	13.2	14.1	15.4	16.7	18.0
100.5	13.3	14.2	15.5	16.9	18.2
101.0	13.4	14.4	15.6	17.1	18.4
101.5	13.6	14.5	15.8	17.2	18.5
102.0	13.7	14.6	15.9	17.4	18.7
102.5	13.8	14.8	16.1	17.6	18.9
103.0	13.9	14.9	16.2	17.7	19.1
103.5	14.0	15.0	16.4	17.9	19.3
104.0	14.2	15.2	16.5	18.1	19.5
104.5	14.3	15.3	16.7	18.2	19.7
105.0	14.4	15.4	16.8	18.4	19.9
105.5	14.5	15.6	17.0	18.6	20.1
106.0	14.7	15.7	17.2	18.8	20.3
106.5	14.8	15.9	17.3	19.0	20.5
107.0	14.9	16.0	17.5	19.1	20.7
107.5	15.1	16.2	17.7	19.3	20.9
108.0	15.2	16.3	17.8	19.5	21.1
108.5	15.3	16.5	18.0	19.7	21.3
109.0	15.5	16.6	18.2	19.9	21.5
109.5	15.6	16.8	18.3	20.1	21.7
110.0	15.8	16.9	18.5	20.3	22.0
110.5	15.9	17.1	18.7	20.5	22.2

Weight-for-height BOYS 2 to 5 years (percentiles)		World Health Organization			
cm	3rd	15th	Median	85th	97th
111.0	16.1	17.2	18.9	20.7	22.4
111.5	16.2	17.4	19.1	20.9	22.6
112.0	16.3	17.6	19.2	21.1	22.9
112.5	16.5	17.7	19.4	21.4	23.1
113.0	16.6	17.9	19.6	21.6	23.4
113.5	16.8	18.1	19.8	21.8	23.6
114.0	17.0	18.2	20.0	22.0	23.8
114.5	17.1	18.4	20.2	22.2	24.1
115.0	17.3	18.6	20.4	22.4	24.3
115.5	17.4	18.7	20.6	22.7	24.6
116.0	17.6	18.9	20.8	22.9	24.8
116.5	17.7	19.1	21.0	23.1	25.1
117.0	17.9	19.3	21.2	23.3	25.3
117.5	18.0	19.4	21.4	23.6	25.6
118.0	18.2	19.6	21.6	23.8	25.8
118.5	18.4	19.8	21.8	24.0	26.1
119.0	18.5	20.0	22.0	24.2	26.3
119.5	18.7	20.1	22.2	24.5	26.6
120.0	18.8	20.3	22.4	24.7	26.8

WHO Child Growth Standards

(OMS, 2018)

Simplified field tables

Weight-for-height GIRLS 2 to 5 years (percentiles)		World Health Organization			
cm	3rd	15th	Median	85th	97th
65.0	6.1	6.6	7.2	8.0	8.6
65.5	6.2	6.7	7.4	8.1	8.8
66.0	6.3	6.8	7.5	8.2	8.9
66.5	6.4	6.9	7.6	8.3	9.0
67.0	6.5	7.0	7.7	8.5	9.2
67.5	6.6	7.1	7.8	8.6	9.3
68.0	6.7	7.2	7.9	8.7	9.4
68.5	6.8	7.3	8.0	8.8	9.5
69.0	6.9	7.4	8.1	8.9	9.7
69.5	7.0	7.5	8.2	9.0	9.8
70.0	7.0	7.6	8.3	9.1	9.9
70.5	7.1	7.7	8.4	9.3	10.0
71.0	7.2	7.8	8.5	9.4	10.1
71.5	7.3	7.9	8.6	9.5	10.3
72.0	7.4	7.9	8.7	9.6	10.4
72.5	7.5	8.0	8.8	9.7	10.5
73.0	7.6	8.1	8.9	9.8	10.6
73.5	7.6	8.2	9.0	9.9	10.7
74.0	7.7	8.3	9.1	10.0	10.8
74.5	7.8	8.4	9.2	10.1	10.9
75.0	7.9	8.5	9.3	10.2	11.1
75.5	8.0	8.6	9.4	10.3	11.2
76.0	8.0	8.6	9.5	10.4	11.3
76.5	8.1	8.7	9.6	10.5	11.4
77.0	8.2	8.8	9.6	10.6	11.5
77.5	8.3	8.9	9.7	10.7	11.6
78.0	8.4	9.0	9.8	10.8	11.7
78.5	8.4	9.1	9.9	10.9	11.8
79.0	8.5	9.2	10.0	11.0	11.9
79.5	8.6	9.2	10.1	11.1	12.1

Weight-for-height GIRLS 2 to 5 years (percentiles)		World Health Organization			
cm	3rd	15th	Median	85th	97th
80.0	8.7	9.3	10.2	11.2	12.2
80.5	8.8	9.4	10.3	11.4	12.3
81.0	8.9	9.5	10.4	11.5	12.4
81.5	9.0	9.6	10.6	11.6	12.6
82.0	9.1	9.7	10.7	11.7	12.7
82.5	9.2	9.9	10.8	11.9	12.8
83.0	9.3	10.0	10.9	12.0	13.0
83.5	9.4	10.1	11.0	12.1	13.1
84.0	9.5	10.2	11.1	12.2	13.3
84.5	9.6	10.3	11.3	12.4	13.4
85.0	9.7	10.4	11.4	12.5	13.5
85.5	9.8	10.5	11.5	12.7	13.7
86.0	9.9	10.6	11.6	12.8	13.8
86.5	10.0	10.8	11.8	12.9	14.0
87.0	10.1	10.9	11.9	13.1	14.1
87.5	10.2	11.0	12.0	13.2	14.3
88.0	10.3	11.1	12.1	13.3	14.4
88.5	10.4	11.2	12.3	13.5	14.6
89.0	10.5	11.3	12.4	13.6	14.7
89.5	10.6	11.4	12.5	13.8	14.9
90.0	10.8	11.5	12.6	13.9	15.0
90.5	10.9	11.7	12.8	14.0	15.2
91.0	11.0	11.8	12.9	14.2	15.3
91.5	11.1	11.9	13.0	14.3	15.5
92.0	11.2	12.0	13.1	14.4	15.6
92.5	11.3	12.1	13.3	14.6	15.8
93.0	11.4	12.2	13.4	14.7	15.9
93.5	11.5	12.3	13.5	14.9	16.1
94.0	11.6	12.4	13.6	15.0	16.2
94.5	11.7	12.6	13.8	15.1	16.4
95.0	11.8	12.7	13.9	15.3	16.5

(OMS, 2018)

Weight-for-height GIRLS 2 to 5 years (percentiles)		World Health Organization			
cm	3rd	15th	Median	85th	97th
95.5	11.9	12.8	14.0	15.4	16.7
96.0	12.0	12.9	14.1	15.6	16.9
96.5	12.1	13.0	14.3	15.7	17.0
97.0	12.2	13.1	14.4	15.8	17.2
97.5	12.3	13.3	14.5	16.0	17.3
98.0	12.4	13.4	14.7	16.1	17.5
98.5	12.6	13.5	14.8	16.3	17.7
99.0	12.7	13.6	14.9	16.4	17.8
99.5	12.8	13.8	15.1	16.6	18.0
100.0	12.9	13.9	15.2	16.8	18.2
100.5	13.0	14.0	15.4	16.9	18.3
101.0	13.1	14.1	15.5	17.1	18.5
101.5	13.3	14.3	15.7	17.2	18.7
102.0	13.4	14.4	15.8	17.4	18.9
102.5	13.5	14.5	16.0	17.6	19.1
103.0	13.6	14.7	16.1	17.8	19.3
103.5	13.8	14.8	16.3	17.9	19.5
104.0	13.9	15.0	16.4	18.1	19.7
104.5	14.0	15.1	16.6	18.3	19.9
105.0	14.2	15.3	16.8	18.5	20.1
105.5	14.3	15.4	16.9	18.7	20.3
106.0	14.5	15.6	17.1	18.9	20.5
106.5	14.6	15.7	17.3	19.1	20.7
107.0	14.7	15.9	17.5	19.3	21.0
107.5	14.9	16.1	17.7	19.5	21.2
108.0	15.0	16.2	17.8	19.7	21.4
108.5	15.2	16.4	18.0	19.9	21.6
109.0	15.4	16.6	18.2	20.1	21.9
109.5	15.5	16.7	18.4	20.3	22.1
110.0	15.7	16.9	18.6	20.6	22.4
110.5	15.8	17.1	18.8	20.8	22.6

(OMS, 2018)

Weight-for-height GIRLS 2 to 5 years (percentiles)		World Health Organization			
cm	3rd	15th	Median	85th	97th
111.0	16.0	17.3	19.0	21.0	22.8
111.5	16.2	17.4	19.2	21.2	23.1
112.0	16.3	17.6	19.4	21.5	23.4
112.5	16.5	17.8	19.6	21.7	23.6
113.0	16.7	18.0	19.8	21.9	23.9
113.5	16.8	18.2	20.0	22.2	24.1
114.0	17.0	18.4	20.2	22.4	24.4
114.5	17.2	18.5	20.5	22.6	24.7
115.0	17.3	18.7	20.7	22.9	24.9
115.5	17.5	18.9	20.9	23.1	25.2
116.0	17.7	19.1	21.1	23.4	25.5
116.5	17.9	19.3	21.3	23.6	25.7
117.0	18.0	19.5	21.5	23.8	26.0
117.5	18.2	19.7	21.7	24.1	26.3
118.0	18.4	19.9	22.0	24.3	26.5
118.5	18.6	20.1	22.2	24.6	26.8
119.0	18.7	20.3	22.4	24.8	27.1
119.5	18.9	20.5	22.6	25.1	27.4
120.0	19.1	20.6	22.8	25.3	27.6

WHO Child Growth Standards

ANEXO 13.4 TIPOS DE TUMORES GERMINALES

Table 1 | **The five types of germ-cell tumour**

Type	Anatomical site	Phenotype	Age	Originating cell	Genomic imprinting	Genotype	Animal model
I	Testis/ovary/ sacral region/ retroperitoneum/ mediastinum/ neck/midline brain/other rare sites	(Immature) teratoma/ yolk-sac tumour	Neonates and children	Early PGC/ gonocyte	Biparental, partially erased	Diploid (teratoma). Aneuploid (yolk-sac tumour): gain of 1q, 12(p13) and 20q, and loss of 1p,4 and 6q	Mouse teratoma
II	Testis	Seminoma/ non-seminoma	>15 years (median age 35 and 25 years)	PGC/gonocyte	Erased	Aneuploid (+/- triploid): gain of X, 7, 8, 12p and 21; and loss of Y, 1p, 11, 13 and 18	Not available
	Ovary	Dysgerminoma/ non-seminoma	>4 years	PGC/gonocyte	Erased	Aneuploid	Not available
	Dysgenetic gonad	Dysgerminoma/ non-seminoma	Congenital	PGC/gonocyte	Erased	Diploid/tetraploid	Not available
	Anterior mediastinum (thymus)	Seminoma/ non-seminoma	Adolescents	PGC/gonocyte	Erased	Diploid/tri-tetraploid	Not available
	Midline brain (pineal gland/ hypothalamus)	Germinoma/ non-seminoma	Children (median age 13 years)	PGC/gonocyte	Erased	Diploid/tri-tetraploid	Not available
III	Testis	Spermatocytic seminoma	>50 years	Spermatogonium/ spermatocyte	Partially complete paternal	Aneuploid: gain of 9	Canine seminoma
IV	Ovary	Dermoid cyst	Children/adults	Oogonia/oocyte	Partially complete maternal	(Near) diploid, diploid/tetraploid, peritriploid (gain of X, 7, 12 and 15)	Mouse gynogenote
V	Placenta/uterus	Hydatidiform mole	Fertile period	Empty ovum/ spermatozoa	Completely paternal	Diploid (XX and XY)	Mouse androgenote

PGC, primordial germ cell.

(Oosterhuis y Looijenga, 2005)

ANEXO 13.5 FORMATO CAPTACIÓN DE DATOS

NOMBRE

EXPEDIENTE

SEXO

- Femenino
- Masculino

EDAD

- Preescolar:2-5 años
- Escolar:6-11
- Adolescente:11-18
- Adulto joven: 19-35

TIEMPO DE VIGILANCIA

- <1 año
- 1 año
- 2 años
- 3 años
- 4 años
- 5 años
- >5 años

DISLIPIDEMIA

- LDL: >60-140 mg/dl
- Triglicéridos:31-114mg/dl
- HDL:30-65mg/dl
- Colesterol total:120-200mg/dl

RESISTENCIA A LA INSULINA

- HOMA-IR >3
- QUICKI NIÑOS >1.1
- QUICKI ADULTOS >0.3

OBESIDAD

- ❖ **2-19 años:**
 - Bajo peso 0-5
 - Peso saludable 5-85
 - Sobrepeso 85-95
 - Obeso 95
- ❖ **19 o más años**
 - Peso inferior a lo normal <18.5
 - Normal 18.5-24.9
 - Superior a lo normal 25-0-29.9
 - Obesidad >30.0

HIPERTENSION

- TA normal P<90
- TA normal-alta: PAS y/o PAD >P90 pero <95 (En adolescentes también >120/80mmHg, aunque estos valores estén por debajo del P90)
- Hipertensión estadio 1: PAS y/o PAD >P95 y <P99 + 5 mmHg
- Hipertensión estadio 2: PAS y/o PAD >P99 + 5mmHg

13.6 HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Nombre _____

Edad _____

Sexo F _____ M _____

Nº Expediente _____

Diagnóstico _____

Fecha de dx. _____

Esquema de tratamiento.

Remisión _____

Tiempo de vigilancia _____

Recaídas SI(¿Cuándo?) _____ NO _____

Peso _____ IMC _____

Altura _____ IMC INICIAL _____

LDL _____

HDL _____

VLDL _____

Triglicéridos _____

Colesterol total _____

Insulina _____

Glucosa _____

Índice HOMA _____ índice QUICKI _____

T/A _____

ANEXO 13.7 CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Una vez que me han informado, doy mi autorización para que mi hijo participe en el protocolo titulado: "Alteraciones cardiometabólicas en niños supervivientes de cáncer del año 2014 a 2019, atendidos en el Hospital Infantil de Morelia" Se me ha dicho que el objetivo del proyecto es saber si mi niñ@ tiene factores de riesgo que contribuyan al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas después de haber sido tratado con quimioterapia, radioterapia o cirugía por cáncer, se me ha dicho que la participación será en forma anónima y confidencial, ya que en los resultados nunca se mencionaran los nombres de los niños, por lo que acepto que se le tomen estudios de laboratorio a mi hij@, así también como signos vitales. Se me ha dicho que me puedo negar a participar, sin que eso tenga alguna repercusión para los servicios que me pueda brindar el hospital, ya que esta participación es completamente voluntaria, y no representa ningún riesgo a la salud del niño.

Morelia, Michoacán a _____ de _____ del 2019.

Nombre y Firma quien autoriza
responsable

Nombre y firma del investigador

Nombre y Firma testigo 1

Nombre y Firma testigo 2

14.GLOSARIO.

μU: miliunidades

AGENTE ALQUILANTE: medicamento que se utiliza para el tratamiento de cáncer. Interfiere con el ADN de las células e impide formación de células cancerosas.

ALCALOIDE VEGETAL: antineoplásico específico del ciclo celular, derivados de la planta vinca rosea.

ANTINEOPLÁSICO GLUCOPEPTÍDICO: Complejo de antibióticos glicopeptídicos obtenidos del streptomyces verticillus, inhibe el ADN.

ANTROPOMETRÍA: Estudio de las proporciones y las medidas del cuerpo humano.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes Mellitus

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HOMA-IR: Homeostatic model assessment

IMC: índice de masa corporal

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

LDH: Deshidrogenasa láctica

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

MMHG: Milímetros de mercurio

NEOADYUVANTE: Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor.

P/T: Peso/talla

QUICKI: Quantitative Insuline Sensitivity Check Index

REMISIÓN: La desaparición de los signos y los síntomas del cáncer, pero no necesariamente de la enfermedad por completo. La desaparición puede ser temporal o permanente.

RECAÍDA: Recaída se define como la aparición de células leucémicas en algún compartimento anatómico posterior a una remisión completa. La recaída a médula

ósea (MO) requiere de encontrar más de 25% de blastos de MO. Esto debe ser confirmado con inmunofenotipo.

SOBREVIVENCIA: Este término tiene diferentes significados para diferentes personas. Dos definiciones comunes incluyen no tener ninguna enfermedad después de la finalización del tratamiento y el proceso de vivir con cáncer, soportar el cáncer y sobrevivir a la enfermedad.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (DISEASE-FREE SURVIVAL, DFS):

El tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer. Este término se puede usar para describir a una persona o un grupo de personas que participan en un estudio. Este término suele usarse en el contexto de investigaciones científicas.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS (EVENT-FREE SURVIVAL, EFS):

El tiempo que se mide después del tratamiento en el que un grupo de personas en un ensayo clínico no ha tenido recurrencia del cáncer o este no ha empeorado. Este término suele usarse en el contexto de investigaciones científicas.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (PROGRESSION-FREE SURVIVAL, PFS):

El tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el que el cáncer no crece ni se disemina aún más.

SUPERVIVENCIA RELATIVA: La cantidad de tiempo después del tratamiento durante la cual una persona con cáncer vive, excluidas todas las otras causas de muerte, menos el cáncer. (“Términos relativos al cáncer: después del tratamiento.” n.d.)

VLDL: Proteínas de muy baja densidad.