



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EJE HIPOTÁLAMO-
HIPÓFISIS-TIROIDEO SECUNDARIO A RADIOTERAPIA EN
PACIENTES SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DEL 2014 AL 2019.”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA DOMÍNGUEZ CAMACHO

TUTORA:

DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA

CIUDAD DE MÉXICO.

2020





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

1.- ANTECEDENTES	
1.1 Epidemiología	3
1.2 Sobreviviente de cáncer	3
1.3 Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer infantil secundario a radioterapia.	4
1.4 Alteraciones tiroideas secundario al tratamiento con radioterapia	6
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3.- JUSTIFICACIÓN	9
4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
5.- OBJETIVOS	
5.1 Objetivo General	11
5.2 Objetivos Específicos	11
6.- MATERIAL Y MÉTODOS	
6.1 Tipo de estudio	12
6.2 Población	12
A. Población objetivo	12
B. Población elegible	12
6.3 Criterios de selección	
A. Criterios de inclusión	13
B. Criterios de Exclusión	13
6.4 Variables	14
6.5 Descripción del estudio	20
7.- PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
8.- CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
9.- RESULTADOS	23
10.- DISCUSIÓN	31
11.- CONCLUSIÓN	34
12.- BIBLIOGRAFÍA	35
13.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	38

1. ANTECEDENTES

Epidemiología

En México se estima, que cada año se diagnostican alrededor de 5,000 casos nuevos de cáncer en personas menores de 18 años, con una incidencia acumulada de 2008 a 2013 de 9.4 por cada 100,000 habitantes afiliados al seguro popular. La prevalencia aproximada para la enfermedad de este grupo de edad es de 18,000 casos anuales. (1,4).

De acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de Incidencia (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). 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 (2)

Los cánceres más frecuentes en la edad pediátrica son las leucemias, linfomas y tumores del sistema nervioso central (3).

Sobreviviente cáncer

Según la definición establecida por el Instituto Nacional de Cáncer (NIH, por sus siglas en inglés), al sobreviviente o superviviente, en lo referente al cáncer, se enfoca en la salud y la vida de una persona después del tratamiento de cáncer hasta el final de la vida. Incluye aspectos relacionados con los asuntos físicos, psicosociales y económicos relacionados con el cáncer, más allá de la fase de diagnóstico y tratamiento. La supervivencia incluye asuntos relacionados con la capacidad de obtener atención de salud y tratamiento de seguimiento, los efectos tardíos del tratamiento, los segundos cánceres y la calidad de vida. (5)

La sobrevida Nacional en niños y adolescentes registrados en el RCNA es de 57%, en comparación con la de países con altos ingresos donde la probabilidad de que una niña, niño o adolescente con cáncer sobreviva es del 90%. (2)

En el artículo reportado por la Dra. Castilla se reporta que un 57% de los sobrevivientes presenta al menos un trastorno endocrinológico y el 23% presenta más de uno. Se ha visto que los pacientes con mayor riesgo son aquellos que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas, debido a las altas dosis de radiación y quimioterapia a las que son sometidos (6)

Se describe que un 62% de adultos sobrevivientes tendrán alguna secuela médica y 40-60% tendrán patología endocrina. (3)

En el Estudio de Sobrevivientes de Cáncer Infantil de Norte América (CCSS, por sus siglas en inglés North American Childhood Cancer Survivr Study) se incluyeon 14 000 sobrevivientes a 5 años se estimó que dos tercios de todos los sobrevivientes de cáncer infantil experimentaban al menos un efecto tardío crónico, a menudo en el sistema endocrino, debido a la disfunción del eje hipotalámico-pituitario o daño directo a las glándulas endocrinas. (7)

En el estudio de Hudson y cols., llamado St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) el objetivo fue establecer una cohorte de sobrevivientes tratados en el Hospital de Investigación para Niños de St. Jude para facilitar la evaluación médica prospectiva de los resultados de salud entre los adultos sobrevivientes de neoplasias malignas pediátricas. Las alteraciones endocrinológicas reportadas fueron alteración de uno o más ejes hipotálamo-hipofisarios con antecedente de radiación a cráneo con dosis ≥ 18 Gy, diabetes mellitus, hipotiroidismo primario con antecedente de radioterapia a cuello, falla ovárica prematura o disfunción de célula germinal con antecedente de uso de agentes alquilantes y radioterapia. (8)

Para estimar el exceso de riesgo, algunas cohortes como Childhood Cancer Survivor Study que reporta un riesgo relativo (RR) de hipotiroidismo 14.3 (95% CI, 9.7 – 21), de déficit de hormona de crecimiento 277.8 (95% CI, 111.1-694.9), de inducción de pubertad 86.1 (p5% CI, 31-1 – 238.2) y de osteoporosis 24.7 (95% CI, 9.9 – 61.4). Otra cohorte como Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia, presenta un RR de patología endocrina de 4.8% (95% CI 4-6 - 5.0), siendo mayor en los menores de 20 años de edad. (3)

Por la presencia de estas complicaciones reportadas, se encuentran unas guías COG-LTFU publicadas para dar seguimiento a los sobrevivientes, creando un apartado para secuelas endocrinológicas. (3)

En el estudio publicado por Casano y cols. Se revisaron las secuelas endocrinas de 194 pacientes (incluyendo tumores al SNC), con edad de 0-14 años, encontrando que el 63% tenía una patología endócrina (3).

Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer infantil secundario a radioterapia.

Las secuelas dependerán del tipo de cáncer, localización, edad al diagnóstico y protocolo de tratamiento (quimioterápicos y radioterapia con dosis) (3)

Radioterapia craneal

El impacto depende de la dosis, el fraccionamiento y del campo de irradiación. El grado de afectación se ha correlacionado con el denominado biological effective dose (3).

Ejes alterados

Eje somatotropo, es la afección hipofisaria más frecuente y la que se presenta de manera más precoz es el déficit de GH, alteración que se ha visto se presenta posterior a dosis de 18 Gy. (3)

Eje corticotropo, el déficit de ACTH es más infrecuente y tardío. A largo plazo se ha descrito una afectación del eje corticotropo en un 19% de los pacientes. (3)

Eje tirotrópico, parece ser el menos afectado, sin embargo se reportan incidencias del 6% de hipotiroidismos centrales en algunos estudios, lo cual supone una subestimación en aquellos pacientes que cuenta con valores de T4L normales (3). Otros estudios reportan que el hipotiroidismo central es la segunda alteración más frecuente reportada secundario a tratamiento con radioterapia craneal, esto puede verse explicado por el daño por radiación que altera la regulación de somatostatina que puede resultar en un aumento del tono inhibitorio basal. Los niveles más altos de somatostatina pueden conducir tanto al hipotiroidismo como a la deficiencia de GH. (9)

Eje gonadotrópico, la radioterapia corporal total (RCT) con dosis mayores a 18 Gy predispone a pubertad precoz o retrasada, sin embargo dosis >40 Gy pueden producir hipogonadismo central en 11-15% de los pacientes (3).

La hiperprolactinemia se relaciona con dosis altas (>40 Gy) (3)

Radioterapia cervical

Este tratamiento supone un mayor riesgo de afección tiroidea. Se ha descrito hipotiroidismo a dosis superiores a 10 Gy. Existe además mayor riesgo de nódulos tiroideo y/o cáncer de tiroides a dosis entre 20-29 Gy, dosis mayores a 30 Gy disminuyen el riesgo, secundario a el efecto de destrucción celular. (3, 9)

En una revisión reciente se describe que la detección de cáncer papilar de tiroides en estadios iniciales en niños se asocia a menor recurrencia y mortalidad; sin embargo, no se ha encontrado menor morbilidad a largo plazo. (3)

Radioterapia abdominal

El tejido testicular es altamente sensible a la radioterapia, en adultos se describe afección a dosis entre 0.2 – 0.7 Gy con aumento de la FSH y alteración en el seminograma. Se describe azoospermia con dosis de 6-10 Gy e insuficiencia de células de Leydig con dosis ≥ 20 Gy (3). En el caso del ovario se refiere que aproximadamente un 40% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin que reciben radioterapia sufren falla ovárica prematura.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las secuelas endocrinológicas posterior a un trasplante son las más frecuentemente presentadas ya que se origina por múltiples causas multifactoriales, como dosis acumulativas de la quimioterapia, dosis alta de la terapia esteoidea y la RCT. (3). El riesgo se reporta entre dos y tres veces superior (3), se reporta hipogonadismo 8%, hipotiroidismo 56% y déficit de GH en 50%.

Alteraciones tiroideas secundario al tratamiento con radioterapia

Se han podido detectar efectos adversos a largo plazo secundario al tratamiento. La disfunción tiroidea se reporta secundaria al tratamiento con radioterapia a cabeza y cuello (10). La alteración más frecuente reportada secundario a la radioterapia cervical es hipotiroidismo subclínico; otras reportadas son hipotiroidismo franco, enfermedad de Graves, nódulos benignos y neoplasias tiroideas (10)

La radiación al cuello con más de 10 Gy puede inducir hipotiroidismo o, con menor frecuencia, hipertiroidismo. Dosis mayores de 25 Gy predisponen al desarrollo de nódulos tiroideos. El riesgo de cáncer aumenta progresivamente hasta la dosis de 30 Gy, a partir de la cual disminuye con dosis más altas. (11)

De Fine y cols, en el estudio de ALiCCS, en el que se investigan las complicaciones tardías después del tratamiento del cáncer infantil. Se reportó la presencia de hipotiroidismo en cerca del 20% de los pacientes.

Se reporta un riesgo estimado similar entre los estudios de la CCSS y ALiCCS describiéndose un riesgo relativo (RR) para hipotiroidismo, de manera respectiva, en linfoma de Hodgkin del 17.1 (IC 95% 12.5 – 24.2) y 27.7 (IC 95%, 23.6 -32.6) y tumor en sistema nervioso central 14.3 (IC 95% 9.7 - 21) y 11.6 (10 – 13.5). En el mismo estudio se reporta que en el Estudio Sobrevivientes de Cancer Infantil Británico la frecuencia de hipotiroidismo se reporta de un 7.7% (7).

En un estudio de Çağlar et al. En Turquía se incluyeron 120 pacientes sobrevivientes libres de recaída de edad 6 – 30 años seguidos por 18 años. Se compararon dos grupos, aquellos que recibieron únicamente quimioterapia, y aquellos que recibieron tratamiento combinado (quimioterapia + radioterapia). El

66% de los sobrevivientes desarrollaron alteración tiroidea, de los cuales 27% desarrollaron hipotiroidismo franco, siendo más frecuente el hipotiroidismo primario, 22% nódulos tiroideos 22%, heterogeneidad del parénquima tiroideo 33%, tiroiditis 30%, y cáncer en 2%. La presencia de hipotiroidismo se reportó únicamente en grupo que recibió tratamiento combinado diagnosticándose a los 5 años de completado el tratamiento oncológico; el tiempo transcurrido para el desarrollo de nódulos tiroideos fue de 9 años y 11.5 años para el desarrollo de cáncer tiroideo. (10)

Se reporta una incidencia de anomalías morfológicas tiroideas del 54% - 89% en pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) que recibieron radiación en manto (12,13).

En el estudio reportado por Sklar y cols., se incluyeron 1791 pacientes sobrevivientes de Linfoma de Hodgkin, reportándose un 34% con al menos una alteración tiroidea, 5% con dos y 0.16% con tres alteraciones. Se reportó con mayor frecuencia 28% con actividad tiroidea baja, siendo mayor la incidencia en los pacientes a diferencia de los controles con un riesgo relativo (RR) 17.1 ($p < 0.0001$). Se describe una media de desarrollo de hipotiroidismo de 7 años posterior al diagnóstico de LH, siendo factores independientes estadísticamente significativos, la radiación a cuello, con un RR de 10.7 ($p < 0.0001$) con dosis de radiación ≥ 4500 cGy, tiempo transcurrido desde el diagnóstico menor a 5 años (RR 2.1, $p < 0.0001$), sexo femenino (RR 1.7, $p < 0.0001$) y edad al diagnóstico > 15 años (RR 1.5, $p < 0.0001$); mientras que para la presencia de hipertiroidismo se reportó un RR 8 ($p < 0.001$) con factores independientes estadísticamente significativos el tiempo transcurrido desde el diagnóstico < 3 años (RR 2.2, $p < 0.005$) y dosis de radiación ≥ 3500 cGy (RR 2.2, $p < 0.02$). (14)

La presencia de nódulos tiroideos se reportó con un RR 27, $p < 0.0001$, con una media al diagnóstico de 14 años desde el diagnóstico de LH. Se encontraron factores independientes para el desarrollo de esta entidad el sexo femenino (RR 4, IC 95% [2.5 – 6.7], $p < 0.0001$), dosis de radioterapia a tirodes ≥ 2500 cGy (RR 2.9, IC 95% [1.4 – 6.9], $p < 0.007$) y tiempo transcurrido desde el diagnóstico ≥ 10 años (RR 4.8, IC 95% [3.0 – 7.8], $p < 0.0001$). El RR para desarrollo de cáncer tiroideo se reporta de 18.3 a comparación de los controles. (14)

Se reporta que a mayor dosis de radiación es mayor el riesgo de desarrollo de nódulos tiroideos, siendo 8 veces mayor con dosis de 31-66 Gy (10)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mortalidad por cáncer en adolescentes residentes en países desarrollados presenta una tendencia hacia la disminución en forma general y específica, según los diferentes grupos de tumores, lo cual va unido a un incremento de la sobrevida por el avance en la efectividad de la quimioterapia y tratamientos que reciben (15).

Esto conlleva a un incremento de las complicaciones a largo plazo por dicho tratamiento oncológico, reportándose que un 57% de los sobrevivientes presenta al menos un trastorno endocrinológico y el 23% presenta más de uno. (6)

Los sobrevivientes de cáncer tratados con altas dosis de radioterapia a región craneal se reportan con presencia de hipotiroidismo central como la segunda alteración más frecuente, mientras que el hipotiroidismo primario, la alteración más frecuente de radioterapia cervical y espinal, llegándose a reportar un RR 17.1 para su desarrollo. (14, 9)

Por lo que es importante determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas que presentan los sobrevivientes de cáncer en nuestra población, ya que las estadísticas reportadas son las presentadas por los estudios internacionales CCSS, British CCSS, Swiss CCSS, AliCCs como los más representativos.

3. JUSTIFICACIÓN

La evaluación clínica de cohortes bien caracterizadas es importante para tener el conocimiento sobre la influencia del envejecimiento en la morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer y desarrollar recomendaciones de evaluación de la salud e intervenciones para preservar la salud. (8)

Se reporta en diversas publicaciones la importancia de vigilar y monitorizar el desarrollo de nuevas endocrinopatías, esperadas e inesperadas, durante los 10 a 15 años siguientes, o incluso más, después de terminado el tratamiento antineoplásico. (6)

La evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo es importante, ya que las hormonas tiroideas estimulan la calorígenes, incrementan la síntesis proteica, afectan metabolismo de lípidos y carbohidratos, regulan la síntesis y degradación de diversas enzimas. Por lo que la clínica varía según una función a la alta o a la baja que tiene complicaciones de manera general en el organismo (9). Por lo que la investigación de dichas alteraciones de manera periódica permitiría un hallazgo temprano para mejorar las morbilidades relacionadas.

La importancia de la evaluación del tratamiento de radioterapia radica en las complicaciones asociadas y la dosis y forma de administración. Se reporta que las dosis fraccionadas disminuyen la tasa de alteraciones tiroideas a diferencia de dar una única dosis de mayor dosis o menor frecuencia de fracciones, reportándose en pacientes que tiene un regimen de radioterapia de dosis única en pacientes en protocolo de trasplante de médula ósea del 21-42% de los pacientes a diferencia de pacientes que tienen dosis fraccionadas de radiación corporal total con reportes de 10-15% de los pacientes (9).

Es importante determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas secundarias al tratamiento con radioterapia para poder establecer alternativas de seguimiento y tratamiento según complicación de entidades y poder determinar si las estadísticas reportadas en el Instituto son similares a las internacionales.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones en eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo secundario a radioterapia en pacientes sobrevivientes de cáncer en el instituto nacional de pediatría del 2014 al 2019?

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

-Identificar la frecuencia de alteraciones en eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo secundario a radioterapia en pacientes sobrevivientes de cáncer en el instituto nacional de pediatría del 2014 al 2019.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Identificar la alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo secundario a radioterapia más frecuente en pacientes sobrevivientes de cáncer en el instituto nacional de pediatría del 2014 al 2019.

-Determinar la frecuencia de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo a dosis altas de radioterapia.

- Determinar la frecuencia de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo a dosis baja de radioterapia.

-Definir el tiempo promedio en presentar alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo posterior a la administración de radioterapia.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio Transversal

- a. Por Intervención: Observacional
- b. Por direccionalidad: NO aplica
- c. Por seguimiento: Transversal
- d. Por fuente de datos: Retrolectivo
- e. Por análisis: Descriptivo.
- f. Por comparación: Concurrente
- g. Por tipo de muestra: Heterodémica
- h. Por muestreo: NO aplica
- i. Por asignación: NO aplica
- j. Por observación: NO aplica

6.2 POBLACIÓN

A. Población Objetivo

Expedientes de pacientes sobrevivientes de cáncer con antecedente de administración de radioterapia, con el diagnóstico de hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, nódulo tiroideo o cáncer tiroideo.

B. Población Elegible

Expedientes de pacientes sobrevivientes de cáncer del servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría entre el 1 de marzo de 2014 al 1 de marzo de 2019, que hayan presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, nódulo tiroideo o cáncer tiroideo posterior a la administración de radioterapia.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de Inclusión

Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años, atendidos durante el periodo del 1 de marzo del 2014 al 1 de marzo del 2019, sobrevivientes de cáncer con diagnóstico de hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, nódulo tiroideo o cáncer tiroideo secundarios a tratamiento con radioterapia, en seguimiento por el servicio de Endocrinología

B. Criterios de Exclusión

- Expedientes de pacientes con antecedente de alteración tiroidea previa al tratamiento oncológico.
- Expedientes de pacientes con anomalías cromosómicas congénitas.
- Expedientes de pacientes sin la información necesaria para el estudio.
- Expedientes de pacientes que no continuaron el seguimiento en el servicio de Endocrinología.

6.4 VARIABLES

Las variables que se incluirán en el estudio se menciona en la siguiente tabla:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medición de la variable
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas.	Se definirá según los genitales externos del paciente.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad cronológica	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Se calculará según la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Edad al diagnóstico	Tiempo en que se realiza el diagnóstico	Se tomará la edad consignada en el expediente al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Periodo libre de enfermedad	Período después de terminar un tratamiento primario durante el que el paciente sobrevive sin signos ni síntomas de la enfermedad.	Se definirá según lo consignado en el expediente	Cuantitativa continua	Años
Exposición a radioterapia a cráneo, cuello,	Exposición de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma,	Se definirá según lo consignado en el expediente	Cualitativa nominal	Cráneo Cuello Columna cervical

columna cervical, corporal total	neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores.			Corporal total
Fraccionamiento dosis radioterapia	Forma de dividir una dosis total de radiación en dosis separadas que son más grandes o más pequeñas que lo habitual.	Se definirá según la dosis consignada en el expediente.	Cuantitativa continua	Dosis en Gy
Leucemia linfoblástica aguda	Tipo de leucemia que se presenta de modo instantáneo y crece rápidamente. En la leucemia linfoblástica aguda, hay demasiados linfoblastos en la sangre y la médula ósea.	Se definirá según el diagnóstico consignado en el expediente	Cualitativa nominal	Si No
Leucemia mieloide aguda	Enfermedad de evolución rápida por la que se encuentran demasiados mieloblastos en la médula ósea y la sangre.	Se definirá según el diagnóstico consignado en el expediente	Cualitativa nominal	Sí No
Linfoma	Cáncer que empieza en las células del sistema inmunitario. Hay dos categorías linfoma de	Se definirá según el diagnóstico consignado en el expediente	Cualitativa nominal	Hodgkin No Hodgkin

	Hodgkin, y linfomas no Hodgkin			
Tumor de sistema nervioso central	Crecimiento descontrolado de células derivadas de componentes cerebrales.	Se definirá según el diagnóstico consignado en el expediente	Cualitativa nominal	Astrocitoma o glioma Meduloblastoma Ependimoma Craneofaringioma Tumor germinal
Tumor embrionario	Masa de células que crecen rápidamente y que se origina en el tejido embrionario.	Se definirá según el diagnóstico consignado en el expediente	Cualitativa nominal	Tumor de wilms Neuroblastoma
Trasplante de células hematopoyéticas	Procedimiento por el que un paciente recibe células formadoras de sangre sanas para reemplazar sus propias células madre destruidas por enfermedad.	Se definirá según el diagnóstico consignado en el expediente	Cualitativa nominal	Sí No
Hipotiroidismo central	Entidad caracterizada por un déficit de hormonas tiroideas, consecuencia de un trastorno en el sistema hormona estimulante del tiroides (TSH) – hormona liberadora de tirotrópina (TRH)	Se definirá según el diagnóstico lo consiguiendo en el expediente con concentraciones bajas o normales de TSH y T4L bajas.	Cualitativa nominal	Sí No
Hipotiroidismo primario	Es una afección en la cual la glándula tiroides no	Se definirá según el diagnóstico lo consiguiendo	Cualitativa nominal	Sí No

	produce suficiente hormona tiroidea.	en el expediente con concentraciones bajas de T4L y TSH elevada.		
Hipotiroidismo subclínico	Afección caracterizada por aumento de las concentraciones séricas de TSH en pacientes sin síntomas o mínimos de hipotiroidismo y con concentraciones séricas normales de T4 libre.	Se definirá según el diagnóstico lo consiguiendo en el expediente con elevadas concentraciones de TSH y valores normales de T4L.	Cualitativa nominal	Sí No
Hipertiroidismo	Enfermedad que se caracteriza por el aumento de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el exceso de secreción de hormonas tiroideas.	Se definirá según el diagnóstico lo consiguiendo en el expediente con concentraciones suprimidas de TSH y valores altos de T4L y T3T	Cualitativa nominal	Sí No
Tiroiditis	Inflamación de la glándula tiroidea. A veces, la tiroiditis es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la glándula tiroidea.	Se definirá según el diagnóstico lo consiguiendo en el expediente con presencia de anticuerpos positivos.	Cualitativa nominal	Sí No
Nódulo tiroideo	Lesiones descritas dentro de la glándula tiroidea, radiológicamente	Se definirá según el resultado de ultrasonido de cuello.	Cualitativa nominal	Solitario Múltiple

	distinguibles del tejido circundante.			
Cáncer de tiroides	Cáncer que se forma en la glándula tiroidea.	Se definirá según el diagnóstico lo consigando en el expediente.	Cualitativa nominal	Papilar Folicular Medular Anaplásico
Hormona Estimulante de Tiroides (TSH)	Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0.4-4.0mUI/l)	Cuantitativa Continua	Miliunidades Internacionales/Litro (mUI/l)
Tiroxina Total (T4T)	Principal hormona producida por la glándula tiroides. T4 unida a proteínas transportadoras, lo que previene que entre en los tejidos. Es considerada la pro-hormona de la T3.	Determinada por laboratorio (4.5-12.5mcg/dl)	Cuantitativa Continua	Microgramos/Decilitro (mcg/dl)
Tiroxina Libre (T4L)	Forma activa de la tiroxina. T4 no unida a proteínas, lo que ocasiona que entre a los tejidos para ejercer sus funciones. Los niveles de T4L reflejan la calidad de la función tiroidea.	Determinada por laboratorio (0.8-1.9ng/dl)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)
Tiyodotironina Total (T3T)	Hormona tiroidea que es varias veces más potente que la T4. T3 unida a proteínas.	Determinada por laboratorio (70-180ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)

Tiyodotironina Libre (T3L)	Forma activa del triyodotironina. T3 no unida a proteínas. Aumenta la termogénesis, el metabolismo, el crecimiento y es permisiva para la producción de otras hormonas. Es la que, en definitiva, ejerce la función biológica.	Determinada por laboratorio (1.8-6pg/ml)	Cuantitativa Continua	Picogramos/Mililitro (pg./ml)
Anticuerpos Anti-Tiroglobulina (AcTg)	Inmunoglobulina de tipo G (IgG) en contra de la proteína tiroglobulina, molécula precursora de las hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0-40UI/ml)	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales/Mililitro (UI/ml)
Anticuerpos Anti-Peroxidasa (AcTPO)	Inmunoglobulina de tipo G (IgG) en contra de la peroxidasa tiroidea, enzima que cataliza la reacción de oxidación del ion yoduro a yodo necesario para la síntesis de hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0-35UI/ml)	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales/Mililitro (UI/ml)
Inmunoglobulina Estimuladora de Tiroides (TSI)	Anticuerpos que actúan en el receptor de TSH y le ordenan a la glándula tiroides que se vuelva más activa y libere cantidades excesivas de hormona tiroidea en la sangre.	Determinada por laboratorio (<130% de actividad basal)	Cuantitativa Continua	Porcentaje

6.5 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Con la ayuda del servicio de archivo clínico, el registro de pacientes del servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Pediatría del 01 de marzo de 2014 al 01 de marzo de 2019, los cuales sean sobrevivientes de su padecimiento oncológico y hayan presentado alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo.

Se hizo revisión de los expedientes y recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, género, dosis de radioterapia, edad de administración, etc).

Se creó una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribió toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS v 2.1.

7. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos de toda la información en Microsoft Office Excel, misma que posteriormente se exportó a SPSS v.21. En dicho programa se realizó el análisis descriptivo de las variables (según el tipo de variable: nominal, continua o de intervalo), para poder presentarlas en cuadros y gráficos.

En este estudio se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; para las variables categóricas se obtendrán proporciones.

Se realizó una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace, lo anterior con la finalidad de reportar la frecuencia de complicaciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo por administración de radioterapia y el tiempo de presentación posterior a la administración de la misma.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

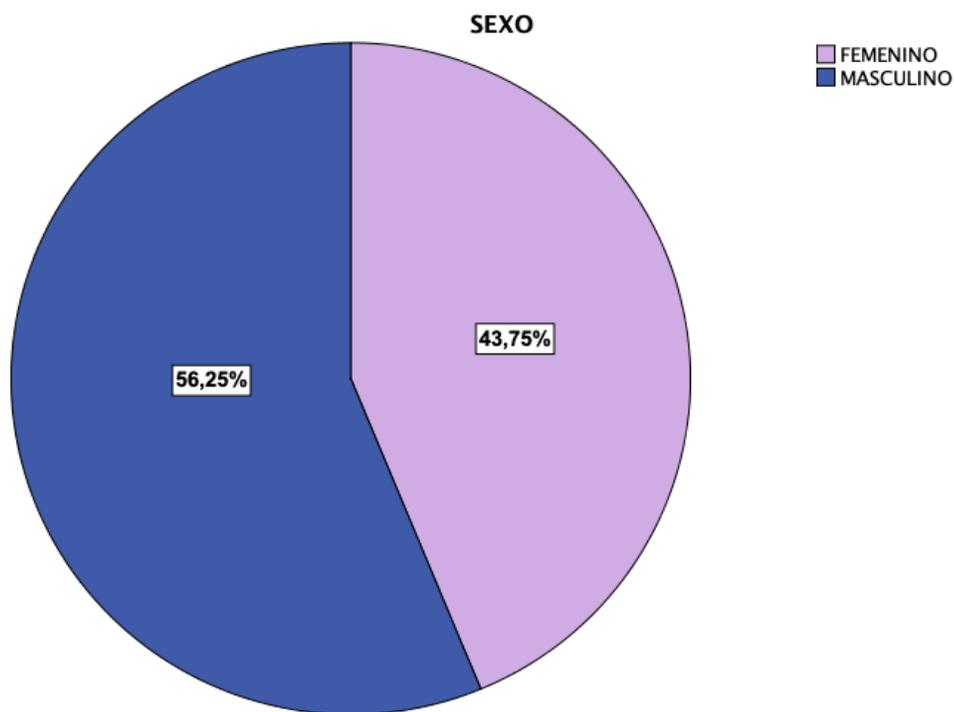
La Ley General de Salud en materia de investigación define en el Artículo 17, las investigaciones sin riesgo, por lo cual este trabajo se puede clasificar como “sin riesgo”. Así mismo se tomaron las medidas correspondientes para asegurar la confidencialidad y evitar que información confidencial fuera manejada con personas no relacionadas a la investigación.

La hoja de recolección de datos no incluyó los nombres de los pacientes, únicamente el número de expediente, lo cual asegura la confidencialidad de los datos obtenidos, mismos que fueron utilizados solo con fines científicos.

9. RESULTADOS

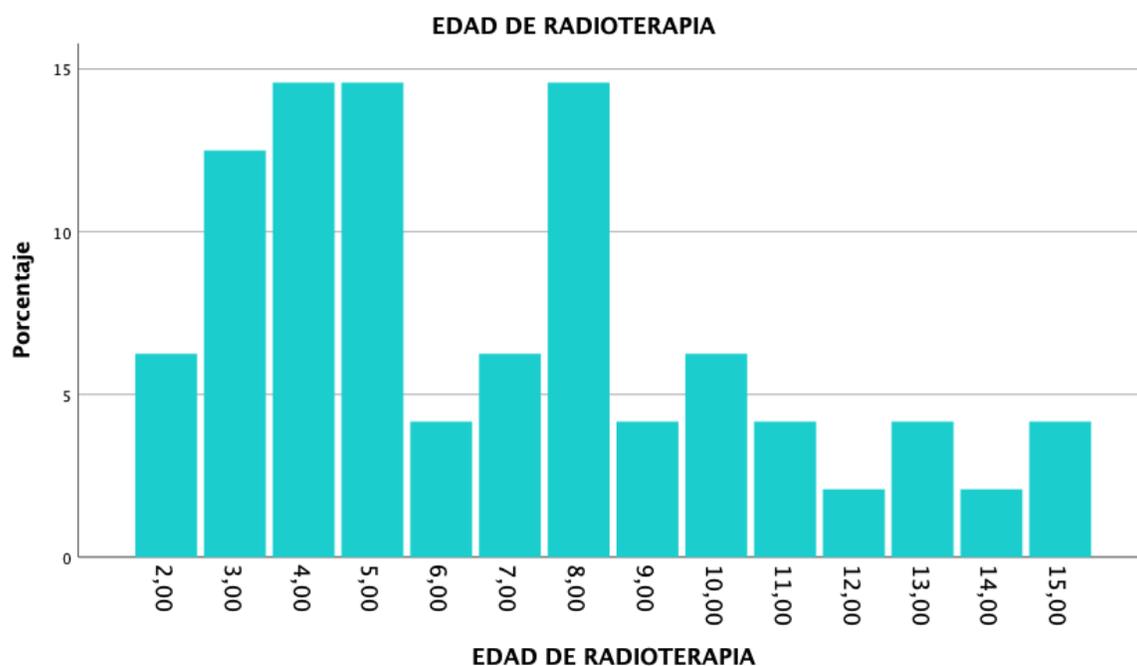
Se incluyeron 48 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. En cuanto a las características demográficas de la población, en cuanto al género se reportó un 43.8% del sexo femenino, y 56.3% del sexo masculino (tabla 1, figura 2).

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	21	43.8
Masculino	27	56.3
Total	48	100.0



Se obtuvo una distribución no paramétrica, con una mediana de edad de administración de radioterapia de 6 años (mínimo 2 años– máximo 13 años), se reporta la frecuencia por edades en la tabla 2, figura 2.

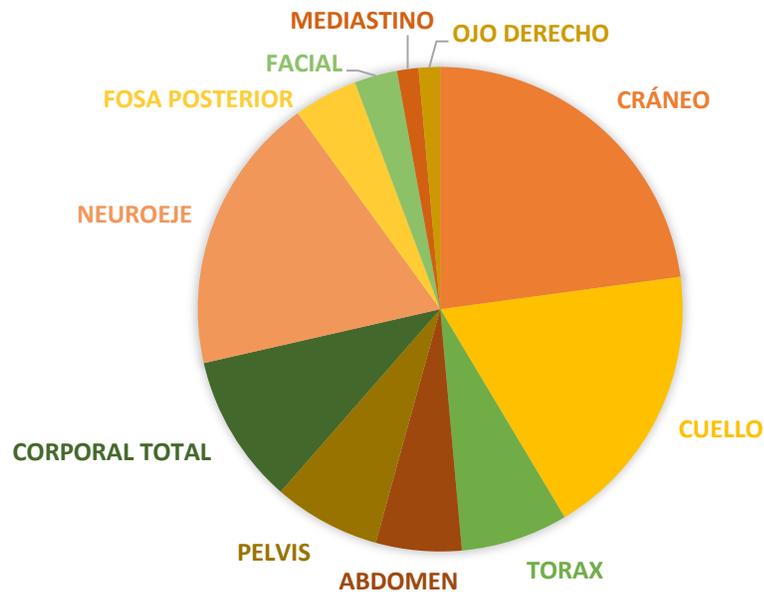
Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje (%)
2	3	6.3
3	6	12.5
4	7	14.6
5	7	14.6
6	2	4.2
7	3	6.3
8	7	14,6
9	2	4.2
10	3	6.3
11	2	4.2
12	1	2.1
13	2	4.2
14	1	2.1
15	2	4.2
Total	48	100%



En cuanto al sitio de localización de radioterapia, el lugar más frecuente fue cráneo con un 33.3% y en segundo lugar cuello y neuro-eje, ambos con un 27.1% como se observa en la tabla 3, figura 3.

Tabla 3. LOCALIZACIÓN RADIOTERAPIA	
SITIO	PORCENTAJE(%)
CRÁNEO	33.3
CUELLO	27.1
TORAX	10.4
ABDOMEN	8.3
PELVIS	10.4
CORPORAL TOTAL	14.6
NEUROEJE	27.1
FOSA POSTERIOR	6.3
FACIAL	4.2
MEDIASTINO	2.1
OJO DERECHO	2.1

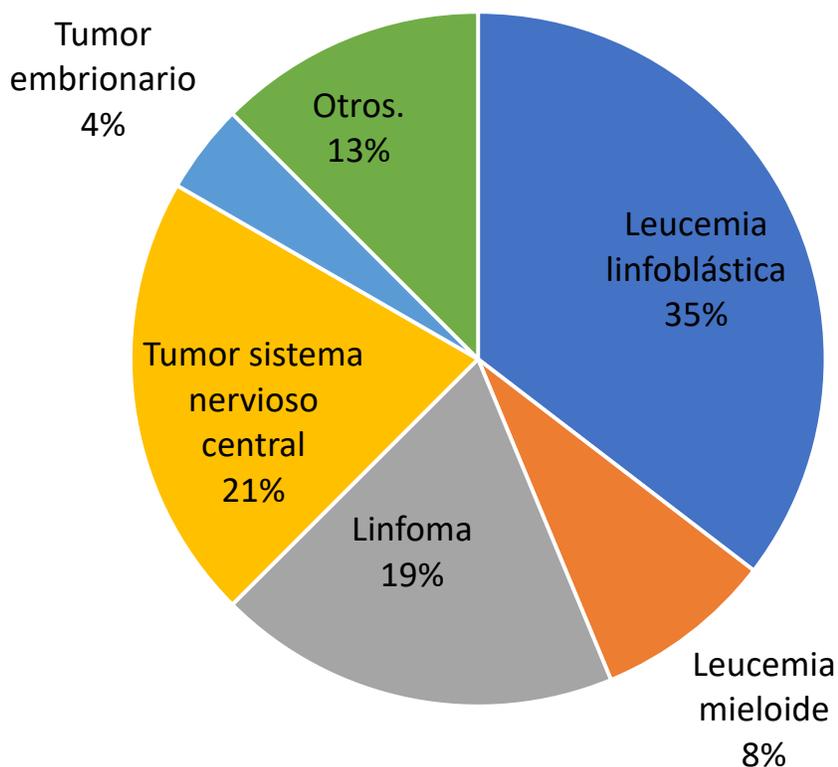
LOCALIZACIÓN RADIOTERAPIA



En cuanto a los padecimientos que se encontró con más frecuencia que recibieron radioterapia fue Leucemia Linfoblástica en el primer lugar con un 35.42% y en segundo lugar tumores del Sistema Nervioso Central con un 20.83%, los cuales se muestran en la tabla 4, figura 4.

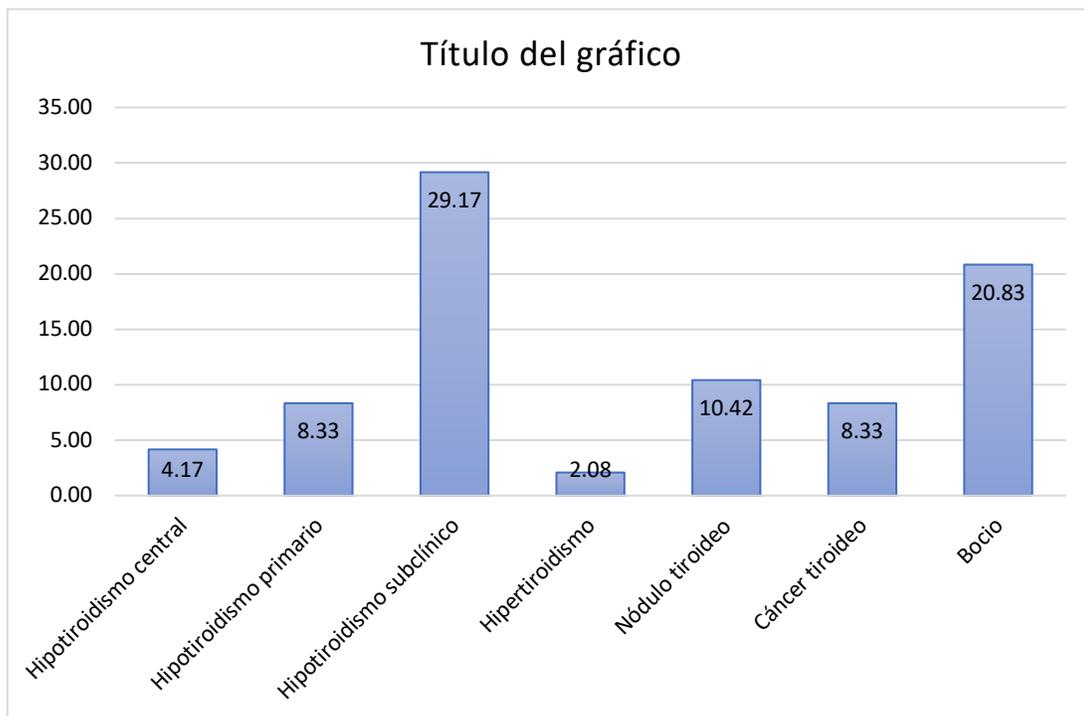
Tabla 4. Padecimiento que recibieron radioterapia		
Padecimiento	Frecuencia	Porcentaje (%)
Leucemia linfoblástica	17	35.42
Leucemia mieloide	4	8.33
Linfoma	9	18.75
Tumor sistema nervioso central	10	20.83
Tumor embrionario	2	4.17
Otros.	6	12.50
Total	48	100

Padecimiento que recibieron radioterapia



Al analizar las alteraciones tiroideas presentadas en los pacientes que recibieron radioterapia, se encontró en primer lugar, con un 29.17% hipotiroidismo subclínico, en un segundo lugar bocio con 20.83% y en tercer lugar nódulo tiroideo con un 10.42%, se reportan las demás frecuencias en la tabla y figura 5.

Tabla 5. ALTERACIÓN TIROIDEA		
Alteración	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hipotiroidismo central	2	4.17
Hipotiroidismo primario	4	8.33
Hipotiroidismo subclínico	14	29.17
Hipertiroidismo	1	2.08
Nódulo tiroideo	5	10.42
Cáncer tiroideo	4	8.33
Bocio	10	20.83



Se analizó la dosis total de radioterapia que recibieron los 48 pacientes estudiados, datos que mostraron una distribución no paramétrica, con una mediana de 30.5 Gy (mínimo 2Gy – máximo 180 Gy) (tabla 6), con una mediana de edad entre el tiempo de administración de radioterapia al primer momento de alteración del perfil tiroideo de 4 años (0 – 11 años), se describen las frecuencias de tiempo en la tabla 7.

Tabla 6. DOSIS TOTAL DE RADIOTERAPIA (Gy.)		
Dosis (Gy.)	Frecuencia	Porcentaje
2,0	1	2.1
6,0	4	8.3
20,0	3	6.3
21,0	3	6.3
21,6	7	14.6
24,0	5	10.4
25,0	1	2.1
36,0	1	2.1
40,0	2	4.2
42,0	4	8.3
45,0	1	2.1
46,0	1	2.1
47,0	1	2.1
50,4	1	2.1
52,0	1	2.1
55,0	6	12.5
63,2	1	2.1
68,0	1	2.1
100,0	2	4.2
147,5	1	2.1
180,0	1	2.1
Total	48	100.0

Tabla 7. TIEMPO ENTRE RADIOTERAPIA Y PFT ALTERADO		
Tiempo (años)	Frecuencia (n=33)	Porcentaje
,00	3	9.1
1,00	2	6.1
1,50	1	3.0
2,00	3	9.1
3,00	3	9.1
3,50	2	6.1
4,00	4	12.1
5,00	3	9.1
5,70	1	3.0
6,00	2	6.1
7,00	3	9.1
7,84	1	3.0
9,00	2	6.1
10,00	2	6.1
11,00	1	3.0
No valorables	15/48 px.	31.25

Se realizaron distintos cortes en la dosis de radioterapia para determinar la frecuencia de alteraciones tiroideas (se puede observar el resumen de la dosis en la tabla 8).

Tabla 8. RELACIÓN ENTRE DISTINTOS CORTES DE DOSIS DE RADIOTERAPIA Y PRESENCIA DE ALTERACIÓN EN EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDES.												
Alteración	<20 Gy (%)	p	>20 Gy (%)	p	>25 Gy (%)	p	>35 Gy (%)	p	>45 Gy	p	>100 Gy	p
HC	0	0.6	4.7	0.62	8	0.16	8.3	0.14	5.9	0.66	25%	0.02
HP	0	0.47	9.3	0.47	8	0.93	4.2	0.29	5.9	0.64	0	0.52
HS	40	0.57	27.9	0.57	28	0.85	29.2	1	17.6	0.19	0	0.18
HiperT	0	0.73	2.3	0.73	0	0.29	0	0.31	0	0.45	0	0.76
Nódulo	0	0.42	11.5	0.42	4	0.12	4.2	0.15	5.9	0.44	0	0.57
Cáncer	0	0.47	9.3	0.47	0	0.02	0	0.03	0	0.12	0	0.52
Bocio	0	0.22	23.3	0.22	4	0.03	4.2	0.004	0	0.008	0	0.82

HC: hipotirodismo central, HP: hipotiroidismo primario, HS: hipotiroidismo subclínico, HiperT: hipertirodismo.

Para dosis <20 Gy no se encontró estadísticamente significativo los 2 casos (40%) con hipotiroidismo subclínico (p=0.57), ningún caso para hipotiroidismo central (p=0.6), hipotiroidismo primario (p=0.47), hipertirodismo (p=0.73), presencia de nódulo tiroideo (P=0.42), bocio (p=0.22), ni presencia de cáncer tiroideo (p=0.47).

Se reportó sin significancia estadística con dosis ≥ 20 Gy los casos de hipotiroidismo central (2 [4.7%], p=0.62), 4 casos (9.3%) hipotiroidismo primario (p=0.47), 12 casos (27.9%) hipotiroidismo subclínico (p=0.57), 1 caso (2.3%) de hipertirodismo (p=0.73), 5 casos (11.5%) de nódulo tiroideo (p=0.42), 4 casos (9.3%) de cáncer tiroideo (p=0.47), 10 casos (23.3%) de bocio (p=0.22).

Las dosis ≥ 25 se encontró significancia estadística en los siguientes escenarios; en el caso de cáncer tiroideo, no se encontró ningún caso, siendo estadísticamente significativo con una p=0.02 (IC 95% 1.04 -1.46) y para la presencia de bocio con 1 caso (4%) con una p=0.03 (IC 95% 0.007 - 0.56). Sin reportarse estadísticamente significativa con 2 casos de hipotiroidismo central (8%), hipotiroidismo primario 2 casos (8%), hipotiroidismo subclínico 7 casos (28%), 1 caso de nódulo tiroideo (4%), y ningún caso para hipertirodismo.

Al evaluar el corte de dosis ≥ 35 Gy, se reportó nuevamente estadísticamente significativo la ausencia de casos de cáncer tiroideo con una $p=0.03$ (IC 95% 1.003 – 1.045) y la presencia de bocio en 1 caso (4.2%) con una $p= 0.004$ (IC 95% 0.008 – 0.632). Sin significancia estadística 2 casos de hipotiroidismo central (8.3%), 1 caso (4.2%) de hipotiroidismo primario, 7 casos (29.2%) hipotiroidismo subclínico, no se encontró ningún caso de hipertiroidismo, 1 caso (4.2%) de nódulo tiroideo.

Se decidió buscar un punto de corte de dosis media-alta ≥ 45 Gy en el que se encontró significancia estadística en la ausencia de casos de bocio con una $p=0.008$ (IC 95% 1.15 -1.88) y se reportó sin significancia estadística los casos de hipotiroidismo central (1, 5.9%), 1 caso (5.9%) de hipotiroidismo primario, 3 casos (17.6%) hipotiroidismo subclínico, ningún caso de hipertiroidismo, 1 caso (5.9%) de nódulo tiroideo y cáncer tiroideo, sin presencia de casos.

Como último punto de corte, para dosis alta, en el caso de ≥ 100 Gy se encontró significancia estadística en el caso de hipotiroidismo central (25%) con una $p=0.02$ (IC 95% 0.70 - 290), y sin significancia estadística ningún caso de hipotiroidismo primario, hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo, nódulo tiroideo, cáncer tiroideo y bocio.

10. DISCUSIÓN

Se han podido detectar efectos adversos a largo plazo secundario al tratamiento. La disfunción tiroidea se reporta secundaria al tratamiento con radioterapia a cabeza y cuello (10). La alteración más frecuente reportada secundario a la radioterapia cervical es hipotiroidismo subclínico; otras reportadas son hipotiroidismo franco, enfermedad de Graves, nódulos benignos y neoplasias tiroideas (10).

La exposición de la glándula tiroides a la radiación ionizante es un factor de riesgo importante y muy conocido para el desarrollo tanto de la disfunción tiroidea como de las segundas neoplasias primarias. (16)

El riesgo para el desarrollo de enfermedad tiroidea inducida por radiación depende de varios factores, como la edad del niño al momento del tratamiento, la dosis de radiación y el tiempo transcurrido desde la radiación. En este estudio se reportó una mediana de edad entre el tiempo de administración de radioterapia al primer momento de alteración del perfil tiroideo de 4 años, lo cual es similar al estudio reportado por Paulino y colaboradores reportan una media de 3 años y en el de Laughton y cols., una mediana de 1.8 (rango 1.1- 3.7), sin embargo se considera importante para un siguiente estudio buscar el tiempo para la presencia de cada alteración tiroidea según el tipo de padecimiento oncológico y el sitio de radiación. (17, 18)

Al realizar el análisis de este estudio se reportó con mayor frecuencia la presencia de hipotiroidismo subclínico con un 29.17%, en segundo lugar la presencia de bocio en un 20.83% de los cuales algunos fueron secundarios a la presencia de nódulos tiroideos (reportándose una frecuencia de 10.42%) y cáncer presente en el 8.33%, la presencia de hipotiroidismo central fue del 4.17% y de hipotiroidismo primario de 8.33%. En el artículo reportado por Waguespack se reporta como la secuela tiroidea más común la presencia de hipotiroidismo subclínico asintomático, lo cual concuerda con el hallazgo de este estudio, cuadro clínico que puede variar hasta un hipotiroidismo clínico. En el artículo de Gleeson y cols., se reporta en una mediana de 12 años la presencia de 6% de hipotiroidismo central (19); en el estudio de Jude Lifetime Cohort se reportó una tasa baja, con un punto de prevalencia estimada para deficiencia de TSH de 7.5% (20) y otros consideran la presencia de hipotiroidismo hasta en un 65%.

La presencia de hipertiroidismo se ha reportado de 0.3 – 4.6% y con una dosis de radiación de > 35Gy; en este estudio se encontró un 2% de los pacientes pero se reporta con dosis de 21.6 Gy. (21).

Para evaluar la relación de alteraciones tiroideas y las dosis de radioterapia se realizaron distintos puntos de cortes, dentro de los cuales los que fueron estadísticamente significativos fueron dosis ≥ 25 y 35 Gy sin presencia de cáncer tiroideo, lo cual es similar a lo reportado en la literatura donde se reporta disminución de riesgo de cáncer tiroideo con dosis mayores a 30 Gy por la destrucción celular de la radioterapia (3), evento que podría verse relacionado con la ausencia de casos de bocio con dosis ≥ 45 Gy con significancia estadística; en otros estudios se reporta un riesgo para cáncer tiroideo con dosis < 20 Gy (16); no fue posible encontrar significancia estadística para la presencia de cáncer con dicha dosis, lo cual se asocia a los pocos casos presentes en el tamaño de muestra pequeño.

El siguiente hallazgo significativo fue la presencia de hipotiroidismo central con punto de corte de dosis ≥ 100 Gy, encontrándose reporte para esta alteración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides ≥ 30 Gy (16) y en por otros autores con dosis ≥ 45 Gy (21).

Si bien para el resto de las variables estudiadas no hubo resultados significativos encontramos semejanza a lo reportado en la literatura, ya que se observa el mayor número de casos de hipotiroidismo primario 9.3% con dosis ≥ 25 Gy y para hipertiroidismo con dosis mayor de 20 Gy, resultados reportados por Waguespack con dosis ≥ 25 Gy y ≥ 35 Gy respectivamente. (16); evento que se ve presente también para la presencia de nódulos tiroideo con dosis ≥ 25 Gy (6).

En este estudio no encontramos ningún caso de tiroiditis, diversos estudios reportan el efecto de quimioterapia como protector para desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune. (22)

En cuanto al sitio de localización de radioterapia, el lugar más frecuente fue cráneo con un 33.3% y en segundo lugar cuello y neuro-eje, ambos con un 27.1% . Lo cual es considerado por diversos autores que la radioterapia cráneo espinal confiere mayor riesgo a diferencia del tratamiento únicamente dirigido a cráneo (16).

Dentro de las limitaciones de este estudio es el tamaño de muestra pequeño probablemente debido al corto periodo de tiempo para analizar, por lo que se propone para un siguiente estudio ampliar el tiempo de estudio que permita dar mayor tiempo de seguimiento y mayor oportunidad de encontrar oportunamente alteraciones del eje (23).

Un punto que sigue siendo controversia es si la presencia de agentes de quimioterapia causa alteraciones tiroideas por lo que se propone como continuación a este estudio el poder realizar distintos grupos (grupo con único tratamiento de

quimioterapia y otro grupo que reciba quimioterapia y radioterapia) para evaluar si se encuentra mayor alteración en uno de dichos grupos.

11. CONCLUSIÓN

Las alteraciones del eje hipotálamo – hipófisis - tiroides predisponen a problemas que afectan la calidad de vida (6).

Se reportó con mayor número de frecuencia de alteración la presencia de hipotiroidismo subclínico y se observó significancia estadística que a dosis ≥ 25 Gy el riesgo de cáncer tiroideo disminuye por lo que es importante mantener la vigilancia estrecha en paciente con dosis inferiores por el mayor riesgo de desarrollo de cáncer que tienen.

Es importante realizar una evaluación anual para descartar alteraciones en el eje hipotálamo – hipófisis – gonadal sin importar la dosis de radiación, ya que el riesgo de presentar cáncer tiroideo es menor a menor dosis de radioterapia. Si bien no se ha reportado un consenso si mantener evaluación anual con control ultrasonográfico y por laboratorio o únicamente clínica (24), es importante siempre mantenernos alerta sobre la posible alteración del eje, por lo que podría también ser de utilidad contar con un perfil tiroideo previo a tratamiento oncológico, para poder contar con información más clara sobre el inicio de alteración del perfil tiroideo.

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Programa Sectorial de Salud 2013-2018. Cáncer en la Infancia y la Adolescencia. [en línea]. México, [fecha de acceso 05 de mayo de 2019]. URL disponible: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf
- 2.- Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Cancer Infantil en México. [en línea]. México, [Fecha de acceso 05 de mayo de 2019]. URL disponible: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
- 3.- Casano –Sancho, P., Carvallo, F., Rives, S., Catala, A., Cruz, O., Parareda, A.. Endocrine sequelae in childhood cancer survivors. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017 Nov;64(9):498-505. doi: 10.1016/j.endinu.2017.06.006. Epub 2017 Oct 4.
- 4.- Sistema de Información Social en Salud, Informe de Resultados 2007. [en línea]. México: Comisión Nacional de Proyección Social en Salud. [Fecha de acceso 04 de mayo de 2019]. URL disponible en: http://www.seguro-popular.salud.gob.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=339&Itemid=388
- 5.- Instituto Nacional de Cáncer. Diccionario de cáncer. [en línea, fecha de acceso 05 de mayo de 2019]. URL disponible: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/buscar?contains=false&q=supervivencia>
- 6.- Castilla, Perón. M.F., Secuelas endocrinológicas en sobrevivientes de cáncer en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014;71(3):180-187.
- 7.- De Fine Licht, S., Winther, J. F., Gudmundsdottir, T., Holmqvist, A. S., Bonnesen, T. G., Asdahl, P. H., ... Olsen, J. H. (2014). Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study. *The Lancet*, 383(9933), 1981–1989. doi:10.1016/s0140-6736(13)62564-7
- 8.-Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, Green DM, Armstrong GT, et. al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013 Jun 12;309(22):2371-2381. doi: 10.1001/jama.2013.6296.

9.- Meacham L. Endocrine late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003; 33: 217–42.

10.- Çağlar AA, Oğuz A, Pınarlı FG, Karadeniz C, Okur A, Bideci A, Koçak Ü, Bora H. Thyroid abnormalities in survivors of childhood cancer. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Sep;6(3):144-51. doi: 10.4274/Jcrpe.1326.

11.- Madanat LM, Lähteenmäki PM, Alin J, Salmi TT. The natural history of thyroid function abnormalities after treatment for childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43:1161-70.

12.- Solt I, Gaitini D, Pery M, Hochberg Z, Stein M, Arush MW. Comparing thyroid ultrasonography to thyroid function in long- term survivors of childhood lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:35-40.

13.- Soberman N, Leonidas JC, Cherrick I, Schiff R, Karayalcin G. Sonographic abnormalities of the thyroid gland in long term survivors of Hodgkin disease. *Pediatr Radiol* 1991;21:250-253.

14.- Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3227–32.

15.- Cuevas-Urióstegui María Luisa, Villasís-Keever Miguel Angel, Fajardo-Gutiérrez Arturo. Epidemiología del cáncer en adolescentes. *Salud pública Méx [revista en la Internet]*. 2003 Ene [citado 2019 Mayo 08] ; 45(Suppl 1): s115-s123. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342003000700015&lng=es.

16.- Waguespack S, G: Thyroid Sequelae of Pediatric Cancer Therapy. *Horm Res Paediatr* 2019;91(suppl 2):104-117. doi: 10.1159/000495040

17.- Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jul;53(3):543–7.

18.- Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, Kun LE, Fouladi M, Broniscer A, et al. Endocrine out- comes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol*. 2008 Mar; 26(7):1112–8.

- 19.- Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004 Dec;11(4):589–602.
- 20.- Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol*. 2015 Feb;33(5):492–500
- 21.- Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Aug;103(8): 2761–84.
- 22.- Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer*. 1981 Jun; 47(11):2704–11.
- 23.- American Academy of Pediatrics Section on Hematology/ Oncology Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics*. 2009;123:906-15.
- 24.- Gan HW, Spoudeas HA. Long-term follow-up of survivors of childhood cancer (SIGN Clinical Guideline 132). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014 Aug;99(4):138–43.

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla - Cronograma de Actividades															
Actividad	2019										2020				
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Búsqueda Bibliográfica	x	x													
Marco Teórico - Antecedentes	X	X													
Planteamiento del Problema	X	X													
Justificación	X	X													
Objetivos	X	X													
Material y Métodos	X	X													
Análisis Estadístico	X	X													
Revisión por Tutor			X												
Entrega de Protocolo			X												
Realización de Base de datos			x	x											
Procesamiento de información				X											
Análisis de Resultados				X											
Discusión				X											
Conclusiones				x											
Presentación de Tesis					X										