



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EJE HIPOTÁLAMO-
HIPÓFISIS-GONADAL SECUNDARIAS A RADIOTERAPIA EN
PACIENTES SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2014 AL 2019.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ILSE ORDÓÑEZ ROJAS

TUTOR(A):

DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



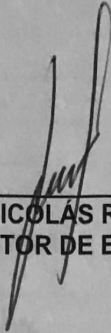
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

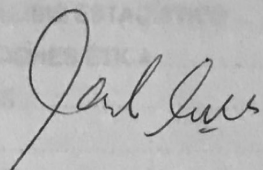
**FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-
GONADAL SECUNDARIAS A RADIOTERAPIA EN PACIENTES
SOBREVIVIENTES DE CÁNCER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DEL 2014 AL 2019.**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTORA DE TESIS**

INDICE

I. ANTECEDENTES	4
a) Definición del problema de salud a tratar.....	4
b) Epidemiología.....	5
c) Fisiopatología.....	6
d) Pubertad precoz.....	6
e) Hipogonadismo.....	7
f) Diagnóstico Clínico.....	8
g) Tratamiento.....	8
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
III. JUSTIFICACIÓN	10
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
V. HIPÓTESIS	11
VI. OBJETIVOS	11
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	12
VIII. CRITERIOS DE SELECCIÓN	12
IX. VARIABLES	13
X. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	17
XI. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
XII. CONSIDERACIONES ÉTICA	17
XIII. RESULTADOS	18
XIV. DISCUSIÓN	26
XV. CONCLUSIÓN	28
XVI. BIBLIOGRAFÍA	29
XVII. CRONOGRAMA	30

I. ANTECEDENTES

a) Definición del problema de salud a tratar.

Los padecimientos oncológicos han presentado un incremento en la incidencia en nuestro país entre los 5 y 14 años de vida. El cáncer de órganos hematopoyéticos es el más común en la edad pediátrica, representa aproximadamente el 52% del total de los casos, los linfomas en el 10%, seguido de los tumores del sistema nervioso central cercanos al 10% (1).

La sobrevida de los pacientes oncológicos ha incrementado significativamente, en los años setenta el pronóstico de vida a los 5 años se encontraba en un 58% para pacientes entre los 0 a 14 años de edad y 68% para los adolescentes (3). En la actualidad se dan cifras hasta en un 80% para los cánceres en general, reportándose hasta un 90% de supervivencia en leucemias y linfomas (2). Por lo que el número de adultos sobrevivientes de cáncer infantil va en aumento y con ello las patologías subyacentes al tratamiento oncológico brindado durante la infancia, pubertad y adolescencia.

Las secuelas que estos pacientes presenten dependen del tipo de cáncer, su localización, edad de diagnóstico y protocolo de tratamiento. Por lo que el objetivo actual es reducir las secuelas a mediano y largo plazo, siendo las alteraciones endocrinas unas de las principales.

La deficiencia de hormonas hipofisarias, principalmente de hipófisis anterior, representan las complicaciones más comunes de una terapia oncológica exitosa en niños y adultos. Estas deficiencias hormonales producen efectos negativos en la composición corporal, el crecimiento, la función sexual, la salud ósea y la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer. (4)

A finales del siglo XIX, se otorgaron tres premios Nobel por descubrimientos relacionados con la radiación ionizante, dando como consecuencia el inicio de un período prestigioso para la radioterapia. Para 1896 los primeros pacientes con cáncer fueron tratados con radiación (5) siendo este el inicio de las terapias mixtas para padecimientos oncológicos.

La radioterapia ha significado un incremento significativo en la tasa de curación de los pacientes con padecimientos onco-hematológicos (6) En el periodo de 1971 a 1975 la sobrevida a cinco años incremento de un 33% a un 80% con la administración de radioterapia y quimioterapia en pacientes con leucemia. De 1986 a 1990 se documentó un incremento en la sobrevida a cinco años en pacientes con Linfoma de Hodgkin tratados con radioterapia. (6) De igual forma, en el tratamiento de tumores sólidos y Linfoma no Hodgkin la radioterapia ha demostrado un incremento en las tasa de sobrevida, por lo que se ha convertido en parte fundamental de los protocolos de manejo para diversos padecimientos oncológicos.

La radiación ionizante tiene efectos adversos en la función gonadal en todas las edades, el daño y la persistencia del mismo dependen de la dosis, sitio de administración y edad del paciente durante la terapia.

El riesgo de secuelas por afectación del eje hipotálamo-hipofisario se incrementa significativamente con la radioterapia craneal. El impacto depende de la dosis total, del fraccionamiento de la dosis y del campo de irradiación. (2).

Los pacientes masculinos y femeninos que recibieron radioterapia con dosis entre 25 a 72 Gy, con tumores del sistema nervioso central fuera del eje hipotálamo-hipofisario tuvieron en promedio más probabilidades de comenzar la pubertad más de 1.5 años antes en comparación con las normas de población generales o de referencia para la etnia de cada paciente. (7).

Los sobrevivientes de cáncer infantil tanto varones como mujeres, tienen un mayor riesgo de hipogonadismo central y primario debido a la radiación y la quimioterapia (9). Por lo que el seguimiento endocrino de estos pacientes refuerza su importancia.

b) Epidemiología

En México se estima que existen anualmente entre 5 mil y 6 mil casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Se ha documentado que la incidencia es de 9 casos por 100 mil menores para población no derechohabiente en la República Mexicana y la sobrevida estimada es del 56% del diagnóstico. (1)

México coincide con la estadística mundial que reporta a las leucemias como el cáncer infantil más frecuente, de los 0 a los 14 años de edad, seguido de los tumores de sistema nervioso central, linfomas, sarcomas de tejidos blandos, neuroblastomas y tumores renales. Entre los adolescentes estadounidenses (de 15 a 19 años) se ha reportado con mayor frecuencia en tumores cerebrales, tumores de sistema nervioso central y linfomas, seguidos de leucemias y cáncer gonadal.

Los datos más recientes publicados en 2015 reportan aproximadamente 429,000 sobrevivientes de cáncer infantil en los Estados Unidos. Se espera que esta cifra siga aumentando dado que la incidencia de padecimientos oncológicos en la edad pediátrica también ha incrementado en las últimas décadas y que los índices de supervivencia en están mejorando.

Las secuelas endocrinas se encuentran entre las más frecuentes dentro de las alteraciones descritas, junto a la patología cardiovascular. En España se reporta que un 40-60% de los sobrevivientes tendrán una de estas secuelas. Los sobrevivientes de tumores del sistema nervioso central, leucemias y linfoma de Hodking son los que presentan mayor cantidad de secuelas (2).

Una serie de 519 pacientes descrita como parte de las más extensas, reporta tumores que no afectaban al sistema nervioso central, evaluados a una media de 7.2 años posteriores al diagnóstico; las secuelas endocrinas estaban presentes en el 57.6%. (2)

En los pacientes que tuvieron un trasplante hematopoyético, el riesgo de patología endocrina en estos pacientes es entre dos y tres veces superior. De forma muy frecuente presentan hipogonadismo (83%), hipotiroidismo (56%) y déficit de hormonal de crecimiento (50%). (2)

c) Fisiopatología

La naturaleza progresiva de los déficits hormonales detectados puede atribuirse a la atrofia hipofisaria secundaria que resulta de una falta de hormonas liberadoras de hormonas hipotalámicas y/o factores tróficos, especialmente después de una irradiación intensiva que sin duda provoca un daño hipotalámico (4).

Existe controversia respecto al sitio predominante de daño por radiación, hipofisario versus hipotalámico, aún sin definir predominancia. Lo que sin duda se ha documentado es que la exposición a altas dosis de irradiación convencional fraccionada (más de 60 Gy), se inflige un daño en ambos sitios y da como resultado deficiencias de hormonas hipofisarias anteriores múltiples y precoces. (4)

Algunos estudios han sugerido que el hipotálamo podría verse afectado principalmente por el daño de la radiación con dosis de menos de 40 Gy, particularmente después de la irradiación craneal profiláctica para la leucemia (18-24 Gy), donde la deficiencia de hormona de crecimiento suele ser la única manifestación con el desarrollo progresivo de atrofia y disfunción somatotropas como resultado de la reducción de la liberación de gonadotropinas hipotalámicas (4).

La gonadotoxicidad de la irradiación gonadal depende del estado puberal y de la dosis y ubicación de la radioterapia (gonadal directa, irradiación total del cuerpo [TBI] o dispersión de la irradiación abdominal y/o pélvica. (10) La deficiencia de gonadotropinas varía desde anomalías sutiles que con un curso subclínico que solo pueden detectarse mediante la prueba de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hasta un deterioro grave asociado con la disminución de los niveles de hormona sexual en circulación (4).

Existen otros factores que contribuyen al daño gonadal en pacientes sobrevivientes de cáncer, como son las dosis acumuladas de quimioterápicos como los agentes alquilantes, dentro de los cuales se encuentran la ciclofosfamida, el protocolo mecloretamina, vincristina, procarbazona y busulfán, los cuales tienen un alto poder gonadotóxico (2); y el riesgo se multiplica si se añade radioterapia a nivel gonadal, pélvico o corporal total.

d) Pubertad precoz

La pubertad es el periodo del desarrollo humano en el cual los cambios biológicos y somáticos se presentan y marcan la diferencia entre la infancia y la edad adulta con la aparición de los caracteres sexuales secundarios. La variabilidad en el inicio de la pubertad está determinada por factores genéticos y medio-ambientales, estos últimos cobran gran relevancia en nuestro estudio.

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años de edad en las niñas y antes de los 9 años en los niños. (8) La pubertad precoz se clasifica en periférica y central, siendo esta última dependiente de gonadotropinas y la cual cobra importancia en los pacientes que han recibido radioterapia ya que se ha demostrado que es un factor activador del eje hipotálamo-hipófisis-gónada el cual promueve la secreción pulsátil de gonadotropinas, desencadenando la pubertad; lo anterior dosis dependiente.

La pubertad precoz inducida por radiación podría ser causada por el daño a las neuronas inhibitorias que actúan a través del ácido γ -aminobutrílico. Dicho daño conduce a la desinhibición y activación prematura de las neuronas GnRH hipotalámicas, con un aumento de la frecuencia y la amplitud de la secreción pulsátil de GnRH(4).

Las dosis de radiación inferiores a 50 Gy pueden causar la activación prematura del eje gonadal, y dar lugar a una pubertad precoz. En dosis bajas (18–24 Gy), la pubertad precoz se produce casi exclusivamente en las niñas; sin embargo, la pubertad precoz afecta a ambos sexos por igual en dosis de 25 a 50 Gy (4). La edad más joven en la exposición también se asoció con un inicio más temprano de la pubertad en ambos sexos. (7)

e) Hipogonadismo

La falla gonadal se clasifica en hipogonadismo central debido a la deficiencia de gonadotropina e hipogonadismo primario. Los sobrevivientes de cáncer infantil tienen un mayor riesgo de hipogonadismo central y primario debido a la radiación y la quimioterapia (9).

El hipogonadismo hipogonadotrópico (también llamado central) se define como función gonadal deficiente a consecuencia de un insuficiente estímulo debido a una escasa o nula secreción de gonadotropinas hipofisarias, en mujeres posterior a los 13 años y en varones posterior a los 14 años de edad.

En varones la insuficiencia gonadal primaria se define como la espermatogénesis alterada, la producción de testosterona o ambas. Sin embargo las células de Leydig tienen mayor resistencia a la quimio y radiotoxicidad en comparación con las células germinales espermatogoniales, por lo que los varones sobrevivientes de cáncer pueden tener niveles elevados de hormona estimulante del folículo (FSH), volumen testicular reducido y azoospermia; sin embargo, pueden mantener una producción adecuada de testosterona. Por lo tanto, el desarrollo normal de la pubertad y la función sexual pueden ser preservados. (10)

En mujeres, la insuficiencia gonadal primaria se caracteriza por amenorrea primaria (pre-puberal) o secundaria (por más de 4 meses), donde se presentaran niveles de FSH elevados con niveles de estradiol bajos, dando como resultado una capacidad reproductiva intermitente la cual puede preservarse, ya que la función ovárica se mantiene en casi el 50% de estas mujeres. (10)

La deficiencia de gonadotropina es inusual después de una terapia de radiación baja (por debajo de 40 Gy).(4) Sin embargo, los varones prepúberes tienen un mayor riesgo y la radioterapia testicular directa puede afectar la fertilidad en dosis bajas; 1–3 Gy se asocia con azoospermia reversible, y la azoospermia permanente puede ocurrir después de > 3–6 Gy. La producción de testosterona se conserva hasta exposiciones a dosis más altas, en pre púberes > 24 Gy y en etapa pos-puberal > 30 Gy. (10) A una edad más joven en el momento de la radiación se asocia con una mayor incidencia de insuficiencia de células de Leydig. (7)

En mujeres el riesgo aumenta en etapas pos-puberales ya que la reserva folicular es más pequeña, por lo que las supervivientes, aun con ciclos regulares, están en riesgo de tener menor reserva ovárica y por tanto una vida fértil más corta. Las dosis de radiación abdominal y pélvica asociadas con la infertilidad disminuyen con la edad: 20.3 Gy: nacimiento, 18.4 Gy: 10 años, 16.5 Gy: 20 años y 14.3 Gy: 30 años (10).

Los efectos gonadotóxicos del trasplante de médula ósea son secundarios a los regímenes de pre-acondicionamiento, en particular la radiación corporal total (TBI) y la gonadotoxicidad acumulativa de los protocolos multimodales. En las mujeres, * 50% –60% que reciben acondicionamiento quimioterapéutico y casi todos los que reciben además TBI desarrollan insuficiencia gonadal. En los varones, la mayoría que recibe TBI desarrolla Sertoli y daño leve de células de Leydig (10)

f) Diagnóstico Clínico

Las anomalías en la hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) se pueden demostrar en pruebas dinámicas incluso en el mes posterior a la administración de la radioterapia, sin embargo la deficiencia de gonadotropina clínicamente significativa suele ser una complicación tardía con una incidencia acumulada de 20 a 50% en seguimiento a largo plazo(4).

El diagnóstico de deficiencia de gonadotropina se realiza con niveles de (LH) basal normal o baja normal y/o niveles de hormona folículo estimulante (FSH), con disminución de las concentraciones de la hormona sexual en circulación y disminución de la fertilidad (4).

El hipogonadismo hipogonadotrópico se puede confirmar como la falta del aumento en el nivel de LH en suero > 0.8 IU/L después de la estimulación con GnRH exógena a la edad de >13 años en niñas y >14 años en niños concurrentes con niveles de hormonas sexuales en el rango prepuberal (estradiol en mujeres, testosterona en hombres) o niveles reducidos de estradiol corregidos en la etapa de la edad y la pubertad en mujeres adultas y testosterona en hombres adultos. (11)

El hipogonadismo secundario a la disfunción gonadal se definió como FSH basal > 5 IU/L o LH basal >10 IU/L junto con niveles reducidos de estradiol en las niñas y testosterona en los niños (interpretado de acuerdo con la etapa puberal). (11)

g) Tratamiento

Los sobrevivientes de cáncer infantil, especialmente aquellos que recibieron radioterapia a una edad temprana, deben ser monitoreados de cerca para detectar signos clínicos de desarrollo puberal temprano para poder realizar las intervenciones pertinentes que les permitan una progresión puberal adecuada.

Dentro de las terapias de tratamiento para pubertad precoz, el uso de análoga a GnRH podría detener la progresión de la pubertad y retrasar el cierre epifisario para extender el tiempo disponible para que se promueva el crecimiento lineal. Este enfoque ha sido beneficioso en algunos casos, pero tiende a exacerbar la desproporción esquelética en niños que tienen un deterioro del crecimiento espinal como consecuencia de la irradiación espinal. (4, 12)

Respecto al tratamiento de hipogonadismo y falla gonadal se han descrito diversos esquemas de inicio y seguimiento, los cuales se deberán individualizar, a favor de una adecuada progresión puberal, que indirectamente mejore la salud ósea y general de los pacientes, sin dejar de lado la importancia que tiene que durante la adolescencia tengan una adecuada integración social y mejor calidad de vida integral.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El incremento la incidencia de padecimientos onco-hematológicos, así como la sobrevivencia de estos pacientes gracias a las terapias combinadas de radioterapia y quimioterapia, y el actual aumento en los trasplantes hematopoyéticos, han hecho que cobre mayor importancia el seguimiento endocrino de estos pacientes. Ya que se ha descrito que las alteraciones endocrinas secundarias a los tratamientos oncológicos se presentan en un 40 a un 60% del total de las secuelas reportadas.

Respecto a las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal secundarias a la administración de radioterapia en la etapa pediátrica, se ha documentado pubertad precoz e hipogonadismo hipogonadotrópico, siendo menos documentada la falla gonadal primaria ya que esta última se presenta con mayor frecuencia durante la edad adulta.

La pubertad precoz tiene implicaciones en la talla final del paciente, la calidad ósea por falta de estímulo adecuado de los esteroides sexuales y el desarrollo psicosocial del paciente, lo anterior con una repercusión negativa en la calidad de vida del paciente no solo en la etapa puberal, también en la adultez.

III. JUSTIFICACIÓN

En México existen pocos reportes de las secuelas endocrinas en los pacientes sobrevivientes de cáncer, reportándose un 57% del total de secuelas, lo anterior descrito por Castilla Peón en 2014. Sin embargo, no existen reporte de la frecuencia específica en las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal posterior al tratamiento oncológico en pacientes mexicanos.

Dentro de las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal se encuentran el desarrollo de pubertad precoz y el hipogonadismo ya sea central o gonadal. Dichos padecimiento con repercusión negativa en el desarrollo normal de los pacientes.

En las alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal interviene diversos factores, sin embargo en este estudio se desea documentar frecuencia de acuerdo al sitio de radioterapia y dosis recibida de la misma lo cual nos orientará durante el seguimiento endocrino a buscar intencionadamente datos clínicos y/o bioquímicos de acuerdo al antecedente del paciente y así realizar diagnósticos y brindar tratamientos oportunos.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Con qué frecuencia se presentan alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada posterior a la administración de radioterapia en pacientes sobrevivientes de cáncer en Instituto Nacional de Pediatría en el período de 1 marzo de 2014 al 31 de marzo de 2019?

V. HIPÓTESIS

El 30% de los pacientes que recibieron radioterapia presentan alteraciones de eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

VI. OBJETIVO

A) Objetivo general.

- Identificar y describir la frecuencia de pubertad precoz e hipogonadismo en pacientes sobrevivientes de cáncer del Instituto Nacional de Pediatría que recibieron radioterapia durante su tratamiento oncológico del 1 de marzo de 2014 al 31 de marzo de 2019.

B) Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal a dosis altas de radioterapia.
2. Determinar la frecuencia de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal a dosis baja de radioterapia.
3. Definir el tiempo promedio en presentar pubertad precoz posterior a la administración de radioterapia.
4. Determinar cuál es la alteración más frecuente en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la edad pediátrica posterior a la administración de radioterapia.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño de estudio

Estudio transversal, retrospectivo, retrolectivo, observacional, concurrente.

- Intervención: Observacional
- Direccionalidad: No aplica
- Seguimiento: Transversal
- Fuente de datos: Retrolectivo
- Tipo de muestra: Heterodémica
- Asignación: No aplica
- Análisis: Descriptivo.
- Comparación: Concurrente
- Muestreo: No probabilístico
- Observación: No aplica

B. Población

a) Población Objeto:

Expedientes de pacientes de 0 a 18 años sobrevivientes de cáncer con antecedente de administración de radioterapia, con el diagnóstico de pubertad precoz o hipogonadismo.

b) Población elegible:

Expedientes de pacientes del servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría entre 1 de marzo del 2014 al 31 de marzo del 2019, que hayan presentado pubertad precoz o hipogonadismo posterior a la administración de radioterapia.

VIII. 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 31 de marzo del 2019, sobrevivientes de cáncer con diagnóstico de pubertad precoz o hipogonadismo secundarios a tratamiento con radioterapia, en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

B) Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes sin la información necesaria para el estudio.

C) Criterios de eliminación:

No aplica al ser un estudio transversal.

IX. VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Edad cronológica	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Se calculará según la fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua	Años
Edad al diagnóstico	Años cumplidos en momento que se realiza el diagnóstico	Se tomará la edad consignada en el expediente al momento del diagnóstico	Cuantitativa Continua	Años
Edad a la administración de radioterapia	Años cumplidos en el tiempo que se inicia administración de radioterapia	Se tomará la edad consignada en el expediente al momento de administración de radioterapia.	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue masculino de femenino, de acuerdo a características fenotípicas en los humanos.	Se definirá según los genitales externos del paciente.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Periodo libre de enfermedad	Período posterior al fin del 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	Meses
Exposición a radioterapia	Exposición de radiación de alta energía proveniente de rayos X, rayos gamma, neutrones, protones y otras fuentes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño tumoral.	Se definirá según lo consignado en el expediente	Cualitativa Nominal	Cráneo Neuroeje Pélvis Abdomen Corporal total
Dosis fraccionada radioterapia	Forma de dividir una dosis total de radiación en dosis separadas más grandes o más	Se definirá según la dosis consignada en el expediente.	Cuantitativa Continua	Dosis en Gy

	pequeñas de lo habitual.			
Tiempo entre administración de RT y progresión de Tanner	Periodo entre la administración de radioterapia y aparición de Tanner II mamario o genital.	Se definirá según lo consignado en el expediente de acuerdo a meses transcurridos.	Cuantitativa Continua	Meses
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 Hodgkin, y linfomas no Hodgkin	Se definirá según el diagnóstico consignado en el expediente	Cualitativa Nominal	Hodgkin 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

Escala de Tanner	Valoración de la maduración sexual a través la descripción de cambios físicos observados en genitales, mamas y vello púbico.	Se definirá de acuerdo a las características de pezón y areola para Tanner mamario en mujeres y las características del glande para varones. Y la cantidad de vello púbico y características del mismo para ambos sexos.	Cualitativa Nominal	Tanner I Tanner II Tanner III Tanner IV
Edad ósea	Los huesos de la radiografía de la mano no dominante se comparan con imágenes radiográficas de un atlas estándar del desarrollo óseo.	Se definirá por medio de la escala Greulich y Pyle	Cualitativa Nominal	Años Meses
Velocidad de crecimiento	Promedio de la cantidad de centímetros que incrementa en estatura un niño un año de vida.	Se definirá calculando los centímetros ganados en un mínimo de 4 meses y se extrapolara a 12 meses.	Cuantitativa Continua	Centímetros /año (cm/año)
Pubertad precoz	Aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en mujeres y antes de los 9 años en hombres	Se definirá de acuerdo a escala de Tanner, también se tomará en cuenta incremento de la velocidad de crecimiento y la edad ósea adelantada.	Cualitativa Nominal	Sí No
Hipogonadismo	Ausencia de caracteres sexuales secundarios posterior a los 8 años en mujeres y a los 9 años en hombres.	Se definirá de acuerdo a escala de Tanner y se tomarán en cuenta niveles bajos de gonadotropinas.	Cualitativa Nominal	Sí No
Hormona luteinizante	Hormona producida por el lóbulo anterior de la hipófisis.	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Valor de acuerdo a Tanner medida en Miliunidades Internacionales/ Litro (mUI/l)
Hormona folículo estimulante	Hormona producida por el lóbulo anterior de la hipófisis.	Determinada por laboratorio.	Cuantitativa Continua	Valor de acuerdo a Tanner medida en Miliunidades

				Internacionales/ Litro (mUI/l)
Estradiol	17 β -estradiol es una hormona esteroidea sexual femenina	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Nanogramos/D ecilitro (ng/dl)
Testoste- rona	Hormona esteroidea sexual masculina	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Nanogramos/D ecilitro (ng/dl)

X. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Se solicitará la base de datos de los pacientes registrados en el servicio de medicina nuclear del Instituto nacional de Pediatría del 1 de marzo 2014 al 31 de marzo de 2019; los cuales sean sobrevivientes de su padecimiento oncológico y hayan presentado alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes que reúnan los criterios de inclusión.
- Se hará una búsqueda intencionada de expedientes de pacientes que hayan presentado pubertad precoz o hipogonadismo secundario a tratamiento médico con radioterapia.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, género, dosis de radioterapia, edad de administración, etc).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico SPSS v 2.1.

XI. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos de toda la información en Microsoft Office Excel, misma que posteriormente se exportará a SPSS v.21. En dicho programa se realizará 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 realizará 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 realizará 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-gonadal por administración de radioterapia y el tiempo de presentación posterior a la administración de la misma.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICA

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. De igual forma el presente trabajo es un estudio retrospectivo, sin más consideraciones éticas.

XIII. RESULTADOS

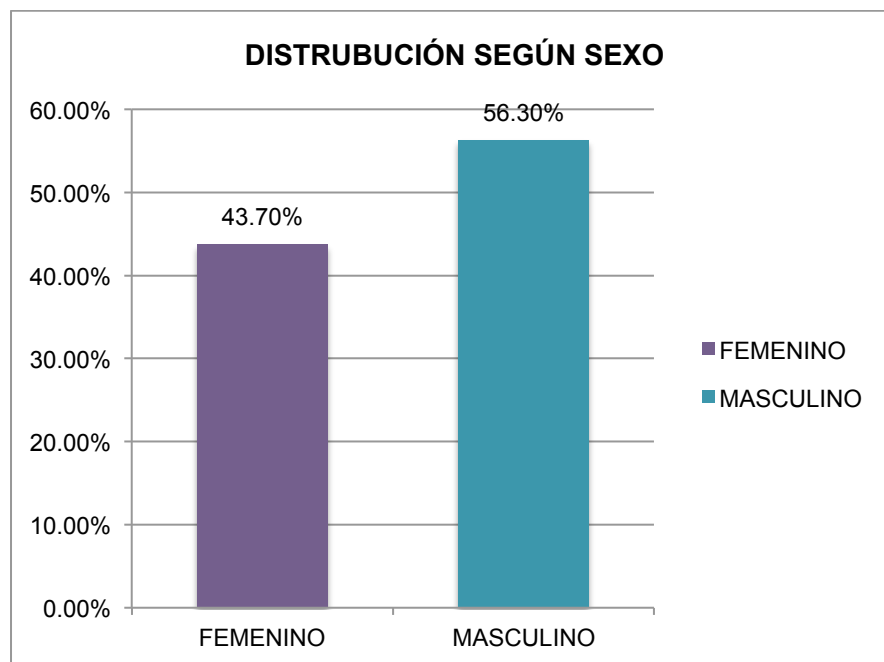
De acuerdo con lo establecido en el protocolo de estudio, la población objetivo fueron 101 expedientes clínicos de pacientes sobrevivientes de cáncer del Instituto Nacional de Pediatría de los cuales 48 expedientes tuvieron consignado el antecedente de administración de radioterapia y cumplieron con los criterios de inclusión y no de exclusión establecidos.

De los pacientes sobrevivientes de neoplasia entre 0 y 18 años de edad con antecedente de administración de radioterapia a los cuales se les brindo atención médica en el Instituto Nacional de Pediatría entre 1 de marzo del 2014 al 31 de marzo del 2019, el 43.7% (21 pacientes) eran del sexo femenino y 56.3% (27 pacientes) de sexo masculino.

Tabla 2. Distribución de población según sexo.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FEMENINO	21	43.7%
MASCULINO	27	56.3%
TOTAL	48	100 %

Gráfica 1. Distribución de la población según sexo.

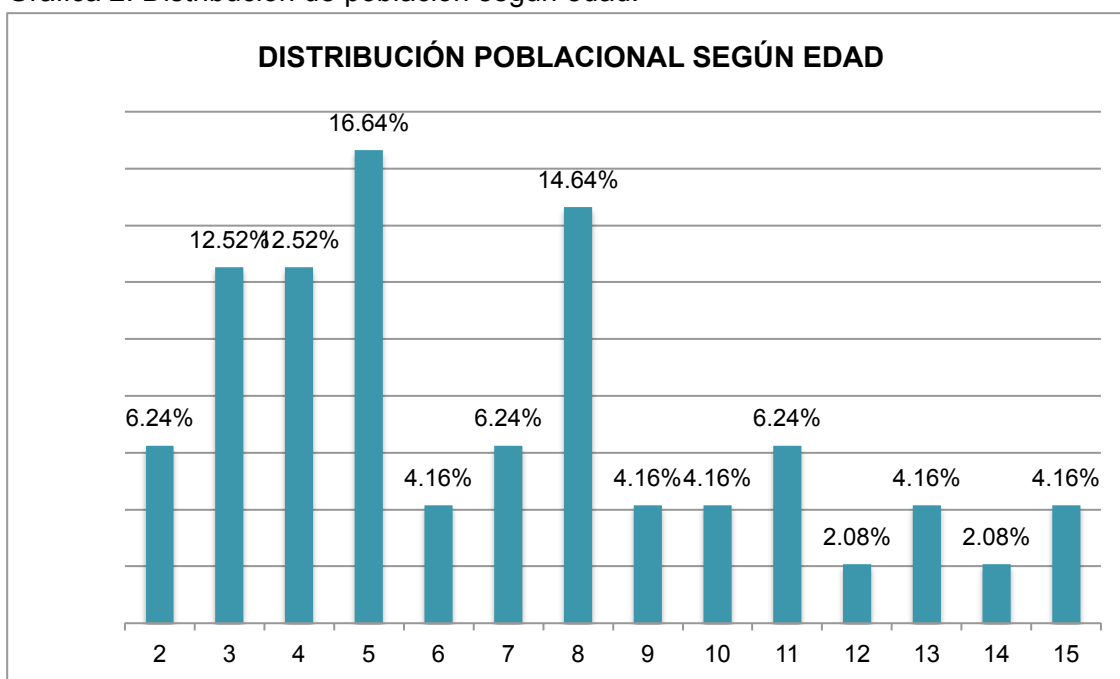


De los 48 pacientes estudiados entre los 0 y 18 años, la mediana en edad de administración de radioterapia fue de 6 años, el mínimo de 2 años y el máximo de 15 años y la edad más frecuente a la cual estos pacientes estuvieron expuestos a radioterapia fue a los 5 años de edad con un porcentaje del 16.7 como se muestra en el gráfico 2.

Tabla 3. Distribución de población en edades.

EDAD (años)	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
2	3	6.24
3	6	12.52
4	6	12.52
5	8	16.64
6	2	4.16
7	3	6.24
8	7	14.64
9	2	4.16
10	2	4.16
11	3	6.24
12	1	2.08
13	2	4.16
14	1	2.08
15	2	4.16
TOTAL	48	100

Gráfica 2. Distribución de población según edad.



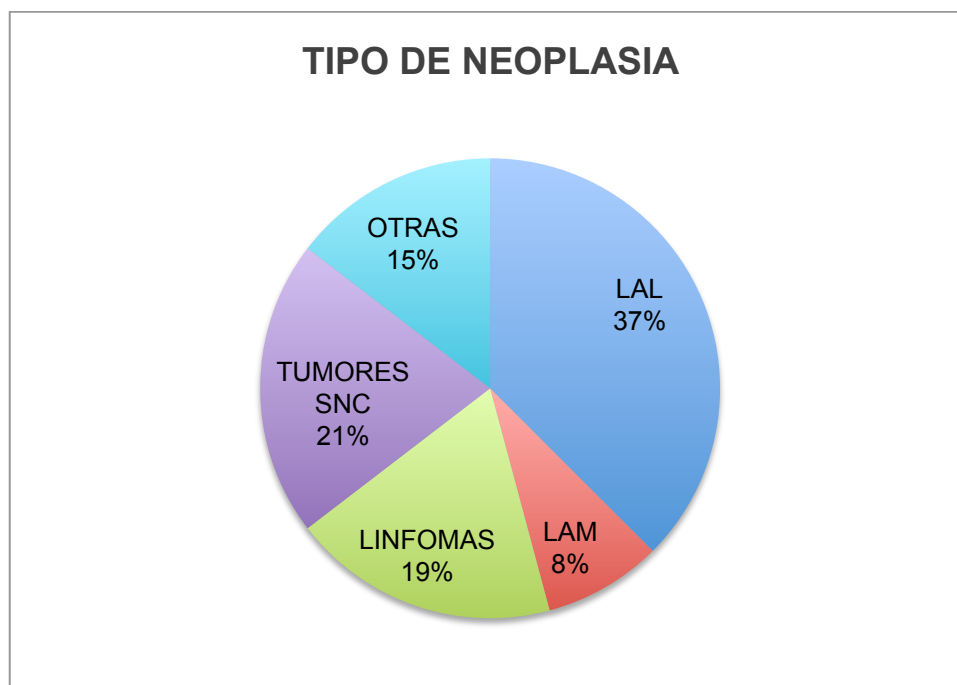
La distribución de los pacientes que recibieron radioterapia era diversa, con un predominio en frecuencia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda 37.5%, seguidos de los tumores de sistema nervioso central con un 14.58% y los linfomas en un 18.75%. En la siguiente tabla y gráfica se muestra la frecuencia y porcentaje de las neoplasias reportadas las cuales recibieron radioterapia como parte de su tratamiento.

Tabla 4. Distribución de la población que recibió radioterapia de acuerdo a tipo de neoplasia.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LAL	18	37.5
LAM	4	8.33
Linfomas	9	18.75
Tumores SNC	10	20.83
Otras neoplasia	7	14.58
TOTAL	48	100%

*LAL: Leucemia linfoblástica aguda; LAM: Leucemia mieloblástica aguda; SNC: Sistema nervioso central.

Gráfica 3. Distribución de la población que recibió radioterapia según neoplasia.



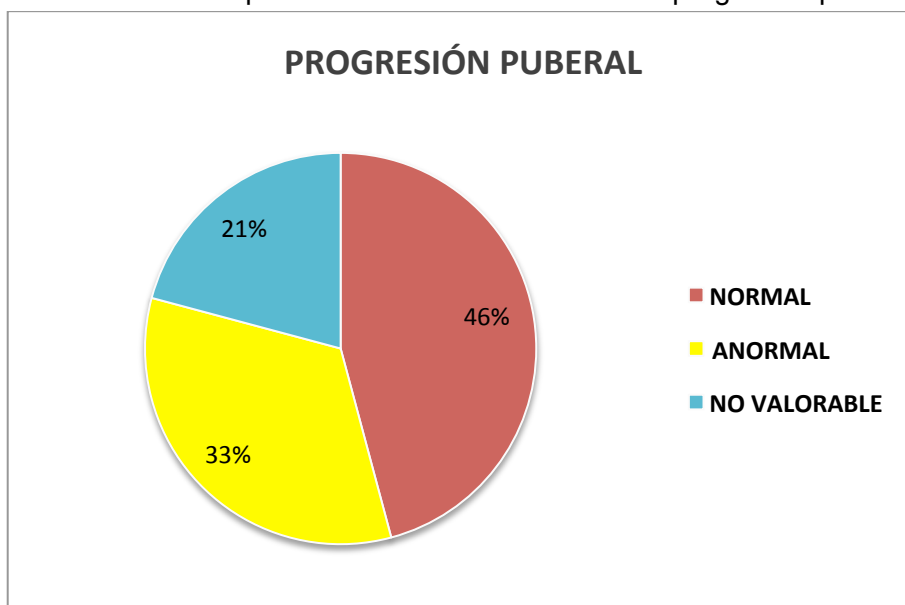
*LAL: Leucemia linfoblástica aguda; LAM: Leucemia mieloblástica aguda; SNC: Sistema nervioso central.

De todos los pacientes a los cuales se les administro radioterapia solamente 38 (79.2%) contaban con la información necesaria para evaluar la porgresión puberal completa, de esos pacientes 22 (45.8%) presentaron una progresión normal y 16 (33.3%) tuvieron alguna alteración en la progresión puberal.

Tabla 5. Distribución de las alteraciones en la progresión puberal.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Normal	22	45.8%
Anormal	16	33.3%
No valorable	10	20.9%
TOTAL	48	100%

Gráfica 4. Distribución de la población con alteraciones en la progresión puberal.



Del total de pacientes que recibieron radioterapia y se pudo evaluar el eje gonadal completo, 17 (77.3%) recibieron dosis media de radioterapia y tuvieron un desarrollo puberal normal; 5 (22.7%) con la misma dosis presentaron alguna alteración en el eje gonadal.

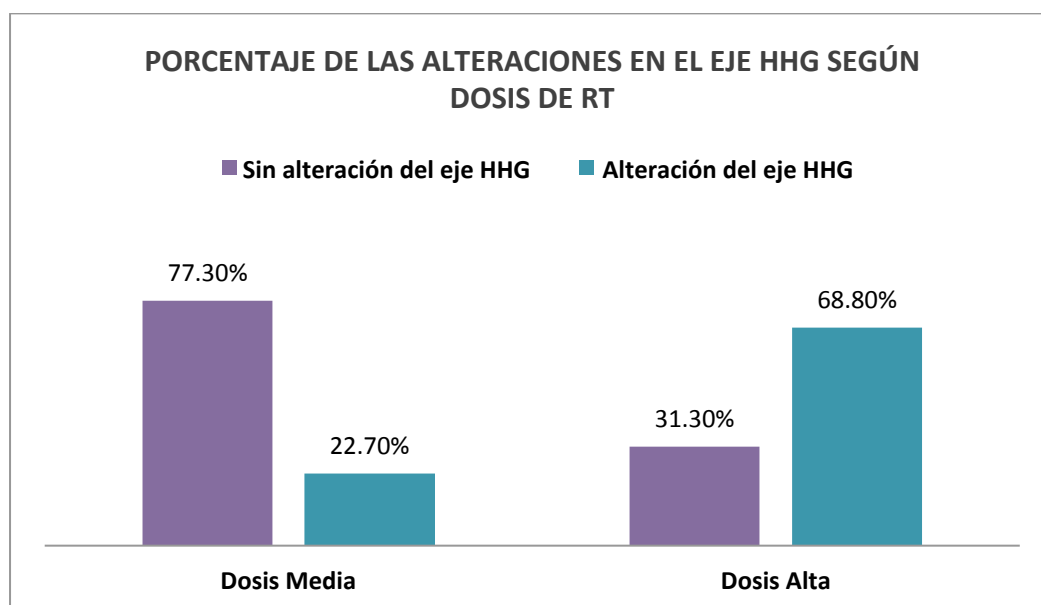
De los 16 pacientes que recibieron dosis altas de radioterapia 5 (31.3%) progresaron normalmente y 11 (68.8%) presentaron alteraciones del eje gonadal, con una significancia estadística adecuada de 0.005.

Tabla 6. Distribución de alteraciones en el eje HHG según dosis de radioterapia.

	Sin alteración del eje HHG	Alteración del eje HHG
Dosis Media	77.30%	22.70%
Dosis Alta	31.30%	68.80%

*HHG: Hipotálamo-hipófisis-gónada.

Gráfica 5. Distribución de alteraciones en el eje HHG según dosis de radioterapia.



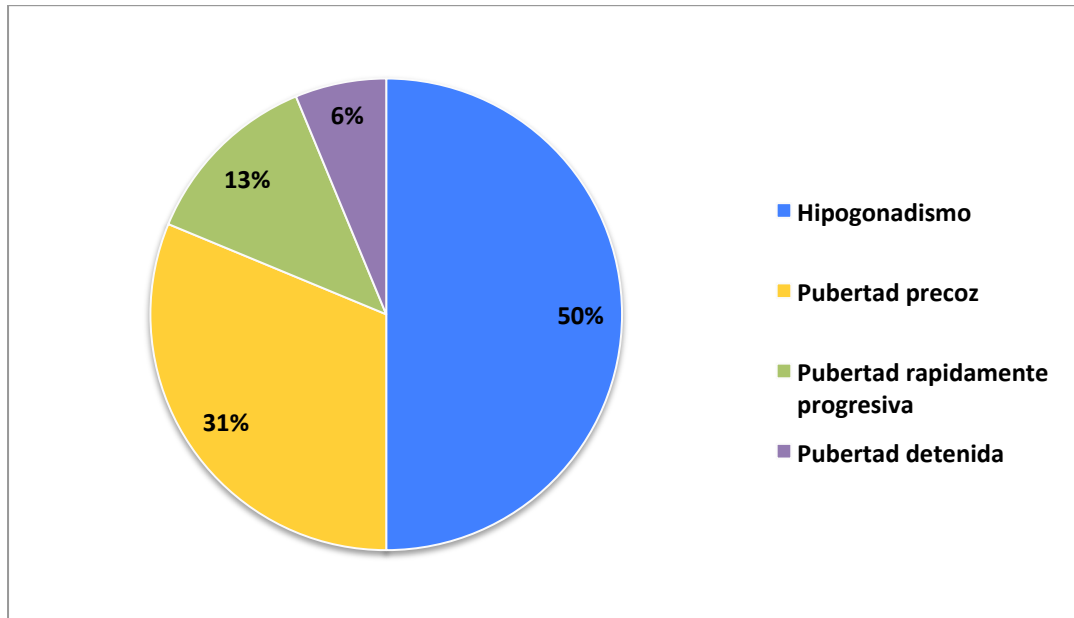
*HHG: Hipotálamo-hipófisis-gónada; RT: Radioterapia.

De los 48 pacientes que se estudiaron, 16 (33.33%) presentaron alteraciones en el eje gonadal. Del total de afectados 8 presentaron hipogonadismo (50%), 5 pubertad precoz (31.25%), 2 pubertad rápidamente progresiva (12.5%) y 1 (6.25%) detuvo su pubertad.

Tabla 7. Distribución de las alteración del eje hipotalamo-hipófisis-gonadal.

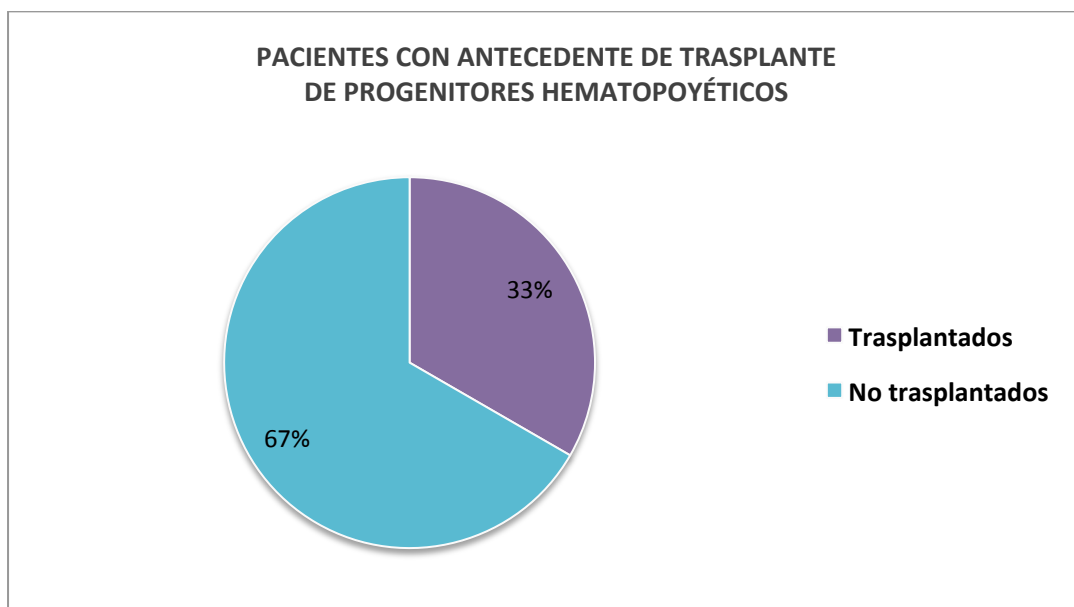
ALTERACIÓN DEL EJE HHG	PORCENTAJE
Hipogonadismo	50%
Pubertad precoz	31.25%
Pubertad rápidamente progresiva	12.50%
Pubertad detenida	6.25%

Gráfica 6. Distribución de la población con alteraciones del eje hipotalamo-hipófisis-gonadal relacionadas con radioterapia.



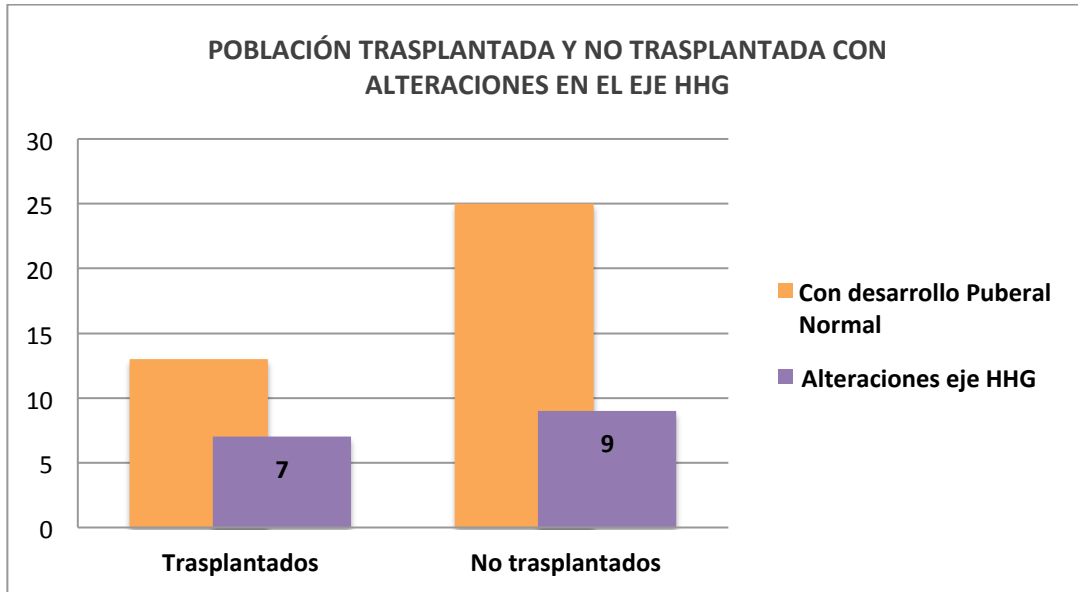
De lo 48 pacientes estudiados 25 (66.67%) recibió radioterapia para no tuvo antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos y 13 (33.3%) tuvieron antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos y radioterapia.

Gráfica 7. Distribución de los pacientes con antecedente de trasplante y radioterapia.



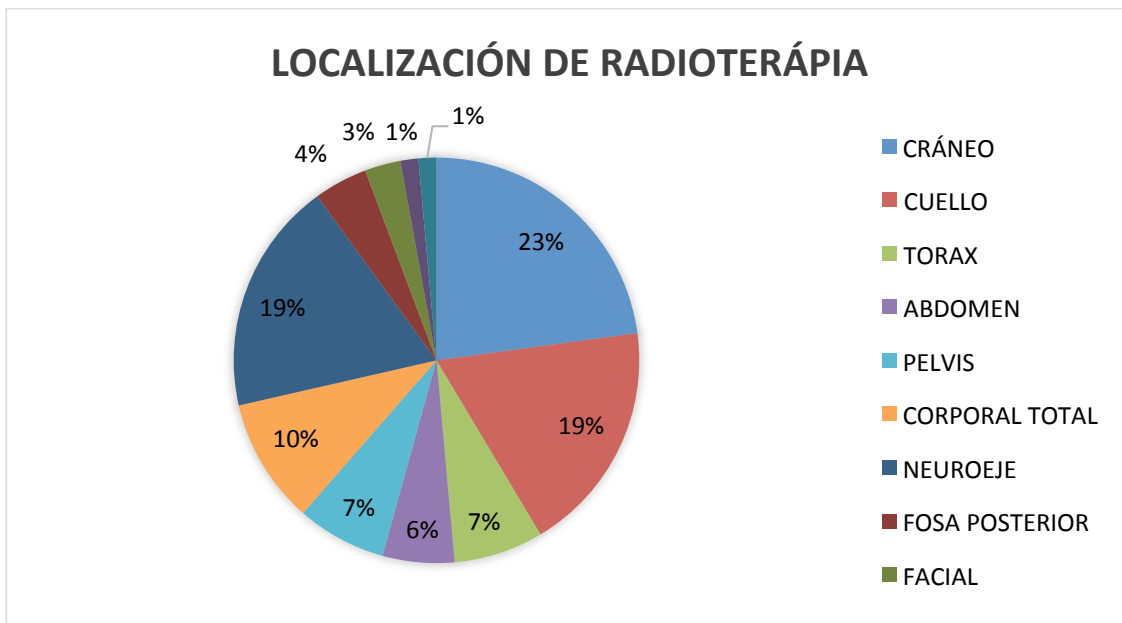
De los pacientes que 13 fueron trasplantados, 7 (53.8%) hicieron alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonada.

Gráfica 8. Distribución de población trasplantada con alteraciones del eje HHG.



De los 48 pacientes a los cuales se les estudio, la sitio con mayor porcentaje de administración de radioterapia fue cráneo con un 23% y cuello con un 19% a la par de neuroeje con 19%.

Gráfica 9. Distribución de sitios de administración de radioterapia.



De los pacientes que tuvieron alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonada, independientemente de la dosis, los pacientes que fueron radiados a cráneo y neuroeje (18.75%), aquellos que recibieron radioterapia corporal total (18.75%) y los que recibieron radiación exclusiva a pelvis (18.75%) fueron en los que predominó la afección del eje gonadal

Tabla 7. Distribución de sitios de radioterapia.

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

XIV. DISCUSIÓN

El avance médico en las terapias oncológicas ha tenido como consecuencia un incremento en la sobrevivencia de los pacientes oncológicos. Se ha descrito que al rededor del 62% de los sobrevivientes de cáncer tendrá alguna secuela en la vida adulta y un 40 a 60% presentarán alguna alteración endócrina. (2)

Como bien menciona la literatura la frecuencia de padecimientos oncológicos en la edad pediátrica se encuentra en predominio las leucemias, seguida de los tumores de sistema nervioso central y finalmente los linfomas (1). Dicha relación se refleja en nuestro estudio, con un porcentaje de leucemias del 38.5%, tumores de sistema nervioso central de 20.83% y linfomas en un 18.75%.

Las diferentes alteraciones en el desarrollo puberal tienen relación con el sitio, dosis y edad de administración de la radioterapia. En nuestro estudio observamos que la edad más frecuente de administración de radioterapia fue a los 5 años. Lo anterior cobra importancia ya que algunos autores como Casano han mencionado la edad temprana como factor de riesgo para hacer alteraciones en la progresión puberal, independientemente de la dosis y sitio de aplicación de radioterapia.

En este estudio la población afectada posterior a la radioterapia fue 33.3%, porcentaje cercano a lo reportado por Casano (2) que refiere alteraciones en un 40%.

La dosis de radioterapia también es un factor que influye en el desarrollo de alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. En nuestro estudio denominamos dosis baja menor a 10 Gy, dosis media de 10 a 30 Gy y dosis alta mayores de 30 Gy. Se observó que los pacientes que recibieron dosis media 22.7% presentaron alguna alteración en el eje gonadal así como el 68.8% de que recibieron dosis altas.

Los oocitos son células con gran sensibilidad a la radiación, se estima que menos de 2 Gy son necesarios para destruir el 50% de los primordios foliculares (12), lo cual correlaciona ya que el total de pacientes radiados a pelvis (10.4% de l total) presentaron el alteraciones en la pubertad, específicamente hipogonadismo un 50% de ellos , todos habiendo recibido dosis mayor a 2 Gy.

De igual forma se ha descrito que la radioterapia a cráneo en dosis mayores o iguales de 30 Gy según Casano (2) y mayores a 40 Gy según Darzy (4) se relacionan con hipogonadismo central. Comparado con lo estudiado por nosotros 18.5% de los pacientes que recibieron radioterapia a cráneo y neuroeje presentaron alteraciones en el desarrollo puberal, con predominio de hipogonadismo.

La pubertad precoz se ha reportado con dosis a sistema nervioso central entre 18 y 24 Gy (2, 4), en nuestra casuística se presentó en un 31.35% con dosis entre 25 y 30 Gy, lo cual queda por arriba de lo reportado por Casano y Darzy, sin embargo no llega a la dosis reportada para hipogonadismo central. De igual forma llama la atención que los paciente con pubertad rápidamente progresiva lo cuales son un 12.5%, las dosis de radioterapia administrada tuvieron una amplia variabilidad yendo de un 3 a 37Gy lo cual no tiene significancia estadística ya que esto se pudo relacionar con una alteración propia del

paciente sin relacionarse con la dosis de radioterapia, ya que lo reporta son dosis mayores de 20Gy y menores de 30 Gy (4).

El retraso en el desarrollo puberal puede ser una variante normal del desarrollo o estar relacionado con el estado de enfermedad crónico, la desnutrición y depresión; en nuestro estudio ningún paciente presentó dicha variante, ya que se documentó que todos los que inicialmente presentaron retraso puberal concluyeron en hipogonadismo central.

Respecto a la pubertad detenida, se presentó en 6.25% y tal como lo describe la literatura la dosis administrada de radioterapia fue entre 18-24 Gy.

Es importante mencionar que los pacientes trasplantados suelen tener mayores complicaciones endócrinas, de las cuales el eje gonadal forma parte de los más afectados reportándose hasta un 83% de hipogonadismo (2). Por nuestra parte el 33% de los pacientes estudiados tenía antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos de los cuales un 53.8% presentó alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, esta cifra menos a la reportada.

XV. CONCLUSIÓN

La sobrevivencia de los pacientes con patología oncológica ha ido en aumento y de la mano las alteraciones secundarias al manejo médico otorgado. En el presente estudio analizamos las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada de los pacientes que recibieron radioterapia ya que este como marca la literatura internacional ocupa uno de los tres primeros lugares en frecuencia.

Respecto a la frecuencia del tipo de neoplasia encontramos la misma frecuencia que lo reportado por autores tanto nacionales e internacionales, y esto cobra importancia por la relación que existe con los sitios de administración de radioterapia.

Encontramos que los factores que predisponen a la afección del eje gonadal son, la edad temprana y los pacientes prepuberales a la administración de radioterapia, las dosis medias y altas de la misma, el sitio de administración siendo cráneo y neuroeje los que se relacionan con mayores alteraciones.

En cuanto a la frecuencia de las alteraciones, el hipogonadismo fue el más frecuentemente reportado (50%), seguido de la pubertad precoz con un porcentaje importante (31.25%). Lo anterior, relacionado directamente con la dosis de radioterapia administrada con significancia estadística con una $p= 0.005$, lo cual nos lleva a buscar estrategias para administrar con mayor precisión la radioterapia con el fin de brindar menores dosis.

En la actualidad el trasplante de progenitores hematopoyéticos ha incrementado y con él las alteraciones endocrinas, en algunos estudios se reporta el eje gonadal el más afectado de este grupo, sin embargo en nuestro estudio aunque el porcentaje fue discretamente mayor al 50% no coincide con lo reportado por otros autores (83%), lo anterior lo atribuimos a los años de seguimiento de estos pacientes, la no administración de radioterapia pre-trasplante lo cual era un criterio de exclusión del estudio debido a la diversidad diagnóstica de los pacientes, ya que en nuestra institución el trasplante de progenitores hematopoyéticos no solo se realiza a pacientes oncológicos, un porcentaje importante incluye pacientes con patología inmunológica y puramente hematológica, lo anterior por ser un centro nacional de referencia para estas patologías.

Finalmente, debemos mencionar que la realización de este estudio cobra importancia para el seguimiento integral de los pacientes oncológicos, ya que la detección temprana de alteraciones en el eje gonadal así como los factores de riesgo para presentarlas nos permitirá intervenciones terapéuticas tempranas que les brinden una mejor calidad de vida a mediano y largo plazo.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaria de salud México [Internet] 24 de Agosto 2015. Cáncer Infantil en México [Consultado 01 de Abril 2019] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/cancer-infantil-en-mexico>
2. Casano Sancho Paula. Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer infantil. *Endocrinolo Diabetes Nutr.* 2017; 64(9): 498-505
3. Noone AM, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute. [https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/]: November 2017 [Última actualización web site April 2018].
4. Darzy Ken. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nature clinical practice endocrinology & metabolism*; February 2009; 5(2): 88-99
5. Thariat, J. et al. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012.Nov.27; 10: 52–60.
6. Meirou D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproduction Update.* 2001; 7 (6): 535-543.
7. Armstrong G.T. Endocrinopathy after Childhood Cancer Treatment. *Endocr Dev. Basel.* Chow E, et al. Washinton DC: Kager; 2009(15): 25–39.
8. Pozo R.J. Pubertad precoz y retraso puberal. *Rev. Pediatría Integral.* 2015; 19 (6): 389 – 410.
9. Yoon Y.J. et.al. Gonadal and Sexual Dysfunction in Childhood Cancer Survivors. *Cancer Res Treat.* 2017;49(4):1057-1064.
10. Harriet M.G, et. al. Gonadal Insufficiency in Male and Female Childhood Cancer Survivors in a Long-Term Follow-Up Clinic. *Journal of adolescent and young adult oncology.* 2016; 0(00): 1-7
11. Shalitin S et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatrcs.* 2018 January 19; DOI: 10.1159/000486034
12. Van Santen H, et al. Hypogonadism in Children with a Previous History of Cancer: Endocrine Management and Follow-Up. *Horm Res Paediatr* 2019. doi: 10.1159/000495943

XVII. CRONOGRAMA

Actividad	2018-2019							
	Dic	Ene	Feb	Marz	Abr	May	Jun	Jul
Búsqueda Bibliográfica	x	x						
Marco Teórico - Antecedentes		x	x					
Planteamiento del Problema			x					
Justificación			x					
Objetivos			x					
Material y Métodos			x					
Análisis Estadístico			x					
Revisión por Tutor				x				
Entrega de Protocolo				x				
Realización de base de datos				x	x	x		
Procesamiento de la información						x		
Análisis de datos						x	x	
Discusión							x	
Conclusiones							x	x
Revisión por tutor								x
Presentación tesis								x