

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**"ASOCIACIÓN ENTRE LA DOSIS DE RADIOTERAPIA Y EL DESARROLLO DE  
ALTERACIONES ENDÓCRINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
NEOPLASIA INTRACRANEAL ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER  
NIVEL EN MÉXICO"**

**Por:**

**DR. VICTOR HUGO MONSIVAIS ALMAGUER**

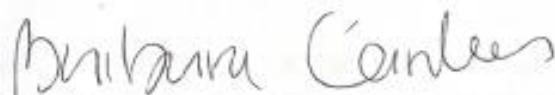
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

DICIEMBRE, 2025

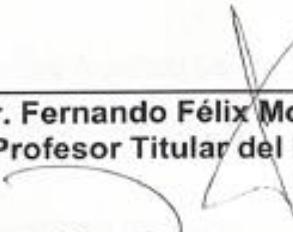
**"ASOCIACIÓN ENTRE LA DOSIS DE RADIOTERAPIA Y EL DESARROLLO DE  
ALTERACIONES ENDÓCRINAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
NEOPLASIA INTRACRANEAL ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER  
NIVEL EN MÉXICO"**

**Aprobación de la tesis:**

  
**Dra. Leonor Guadalupe Hinojosa Amaya**  
Director de la tesis

  
**Dra. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo**  
Coordinador de Enseñanza

  
**Dr. Fernando García Rodríguez**  
Coordinador de Investigación

  
**Dr. Fernando Félix Montes Tapia**  
Profesor Titular del Programa

  
**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

A mis padres y hermanos, por su gran amor incondicional y apoyo en cada etapa de mi vida. Son y seguirán siendo mi mayor fortaleza y motivación.

A mi abuelo Juan Almaguer, por su sabiduría, su amor y presencia; y a mi abuela Silvia Villarreal, cuya memoria vivirá en mi para toda la vida.

A mi novia y futura prometida, Mirka Segovia, gracias por cada palabra, abrazo, amor y confianza que hacen de mi vida una historia llena de alegrías. Esto es para ti, y por un futuro lleno de logros a tu lado

A mis amigos, por su compañía, sus palabras oportunas, y por todas las veces que lograron hacer más ligeros los días de la carrera.

Agradezco profundamente al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y a la Universidad Autónoma de Nuevo León por brindarme una formación sólida y por permitirme crecer como médico, académico y ser humano.

A mis profesores del Servicio de Pediatría, quienes forjaron su ejemplo, disciplina y vocación en mi formación clínica

A la Dra. Leonor Hinojosa mi director de tesis, por su guía y dedicación. Su conocimiento fue esencial para culminar este trabajo

A mis compañeros residentes, con quienes compartí parte de mi vida,  
A los pacientes y sus familias, con esfuerzo y gratitud forjaron cada paso de mi profesión.

Y finalmente, agradezco a Dios por brindarme fuerza, sabiduría y constancia para culminar esta hermosa profesión.

## **TABLA DE CONTENIDO**

	Página
Capítulo I	
1. RESUMEN .....	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN .....	8
Capítulo III	
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	13
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS .....	14
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	15
Capítulo VI	
6. RESULTADOS .....	23

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN .....	32
--------------------	----

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN .....	35
---------------------	----

Capítulo IX

10.BIBLIOGRAFÍA .....	36
-----------------------	----

Capítulo X

10.ÍNDICE DE TABLAS .....	40
---------------------------	----

## **Capítulo I**

### Resumen

La radioterapia craneal es una herramienta fundamental en el tratamiento de las neoplasias intracraneales pediátricas, brindando una supervivencia prolongada en estos pacientes, provocando en ellos, alteraciones endocrinológicas a largo plazo. A pesar de su relevancia clínica, en México existe poca información sobre la frecuencia y características de estas secuelas. Por ello, esta tesis tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la dosis de radioterapia craneal y el desarrollo de alteraciones endócrinas en una población pediátrica atendida en un hospital de tercer nivel, describiendo además los tipos de afectación hormonal y los factores relacionados.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes menores de 18 años con diagnóstico de neoplasia intracraneal que recibieron radioterapia craneal entre 2019 y 2024. Se recolectaron variables sociodemográficas, clínicas, oncológicas, de tratamiento y de laboratorio hormonal. El análisis estadístico fue descriptivo y analítico, comparando dos grupos según la dosis recibida (15 Gy vs. 24 Gy).

Se incluyeron 38 pacientes que cumplían con los criterios de selección. La mayoría eran de sexo masculino y la edad al inicio de la radioterapia tuvo una amplia variabilidad. Más del 55% presentó alguna alteración endocrina posterior al tratamiento, siendo la deficiencia de hormona de crecimiento la más común, seguida de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y alteraciones metabólicas. La comparación entre grupos mostró que recibir 24 Gy no se asoció de manera significativa con mayor riesgo de endocrinopatías en comparación con 15 Gy. Los niveles hormonales fueron similares entre ambos grupos, con excepción del cortisol, que mostró valores más elevados en el grupo de 24 Gy. En el análisis

multivariado, la dosis total de radiación no se relacionó con un incremento en el riesgo de alteración hormonal.

Los hallazgos evidencian que la radioterapia intracraneal, independientemente de la dosis empleada, constituye un factor de riesgo relevante para disfunciones endocrinas, lo que refuerza la necesidad de implementar programas de seguimiento a largo plazo. Asimismo, se evidencian limitaciones inherentes a estudios retrospectivos, como variaciones en la calidad del seguimiento endocrinológico y ausencia de datos completos en algunos ejes hormonales. A pesar de ello, este trabajo aporta evidencia local sobre la carga de secuelas endócrinas en esta población, destacando la importancia de evaluaciones sistemáticas y multidisciplinarias para mejorar la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer infantil.

Palabras clave: Radioterapia craneal, alteraciones endócrinas, pediatría, neoplasias intracraneales, deficiencia de hormona de crecimiento, seguimiento a largo plazo

## **Capítulo II**

### Introducción

El cáncer pediátrico constituye una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adolescentes a nivel mundial [1]. Aunque en las últimas décadas se han logrado avances importantes en su detección y tratamiento, los efectos secundarios de las terapias empleadas pueden manifestarse años después de finalizado el abordaje oncológico. Entre estas terapias, la radioterapia craneal se ha relacionado con diversas secuelas a largo plazo, siendo las alteraciones endocrinas una de las más frecuentes y clínicamente significativas [2].

Dicha radioterapia es ampliamente utilizada en el tratamiento de neoplasias del sistema nervioso central en la infancia, como el meduloblastoma, los gliomas y la leucemia linfoblástica aguda con infiltración meníngea [3,4]. Aunque es efectiva para mejorar la supervivencia y controlar la progresión tumoral, su aplicación no está exenta de consecuencias. Particularmente, las alteraciones endocrinas derivadas de la exposición a radiación representan un reto importante para la atención médica a largo plazo de estos pacientes [5,6].

Estas alteraciones ocurren principalmente por el daño que la radiación ocasiona en el eje hipotálamo-hipófisis, el cual es altamente susceptible a la radiación ionizante. Dado que estas estructuras se encuentran en la base del cráneo, suelen recibir dosis significativas durante el tratamiento, incluso con técnicas diseñadas para preservar tejidos sanos [5,6]. El impacto biológico incluye daño directo al ADN celular, cambios vasculares locales y procesos inflamatorios crónicos, lo que puede desencadenar múltiples disfunciones hormonales [4].

En el contexto mexicano, los datos epidemiológicos subrayan la relevancia de este problema. Según la Organización Panamericana de la Salud, las neoplasias intracraneales y del sistema nervioso central representaron el 9 % de todos los

cánceres en menores de 18 años entre 2008 y 2014, con una incidencia anual de entre 2.76 y 4.03 por cada 100,000 niños [7]. Además, el Registro Nacional de Cáncer en Niños y Adolescentes reportó que del total de 1,933 casos notificados, el 20.45 % correspondieron a tumores del SNC, siendo el meduloblastoma el tipo más frecuente (14.57 %), seguido por el astrocitoma pilocítico y el ependimoma [8,9].

En este escenario, las disfunciones endocrinas emergen como una de las secuelas crónicas más frecuentes y con mayor repercusión en la calidad de vida de los sobrevivientes. Estas pueden impactar negativamente el crecimiento, la pubertad, la fertilidad, el metabolismo y la salud ósea, incluso décadas después del tratamiento oncológico [3,17]. La prevalencia estimada de estas alteraciones varía entre el 40 % y el 80 %, dependiendo del tipo de tumor, la edad al diagnóstico, la dosis de radiación y el tiempo de seguimiento [10].

Entre las endocrinopatías más frecuentemente observadas se encuentran: 1) el déficit de hormona de crecimiento (GHD), con una incidencia creciente a mayor dosis de radiación (hasta 32.9 % para 24 Gy) [15]; 2) el hipotiroidismo central o primario, observado en cerca del 20 % de los pacientes expuestos a 22 Gy en el eje hipotálamo-hipofisario [15]; 3) la deficiencia de ACTH y subsecuente insuficiencia suprarrenal, especialmente a dosis  $\geq 34$  Gy [15]; 4) el hipogonadismo, tanto con pubertad precoz como retrasada; y 5) alteraciones metabólicas como obesidad, dislipidemias y resistencia a la insulina, en gran parte atribuibles a la disfunción hipotalámica [17].

Frente a este panorama, el diagnóstico temprano y el seguimiento continuo adquieren una importancia crucial. Las guías del Children's Oncology Group recomiendan evaluaciones periódicas con estudios hormonales específicos en todos los sobrevivientes de cáncer pediátrico que hayan recibido radioterapia craneal [11]. Esto no solo permite identificar oportunamente las alteraciones hormonales, sino también iniciar un tratamiento adecuado que contribuya a

mejorar el pronóstico funcional y la calidad de vida de estos pacientes a lo largo del tiempo.

## **ANTECEDENTES**

Varios estudios internacionales han documentado la prevalencia de disfunción endócrina en sobrevivientes de cáncer pediátrico. Un estudio realizado en Estados Unidos encontró que el 46% de los pacientes sometidos a radioterapia craneal desarrollaron al menos una alteración endócrina dentro de los primeros 10 años postratamiento [12]. En el Reino Unido, el estudio British Childhood Cancer Survivor Study reportó una prevalencia acumulada de disfunción hipofisaria del 52% en pacientes tratados con radioterapia craneal [13]. Sin embargo, existe una escasez de datos provenientes de países en vías de desarrollo, donde las características clínicas y los recursos disponibles para el manejo pueden diferir significativamente [14].

Este tema adquiere relevancia no solo por su impacto en la calidad de vida de los sobrevivientes, sino también por las implicaciones para los sistemas de salud. La supervivencia después de un diagnóstico de un tumor cerebral ha mejorado sustancialmente, con una probabilidad relativa de supervivencia a 5 años para todas las neoplasias malignas combinadas en niños de aproximadamente 65% (16). La identificación de prevalencias locales y patrones de alteración endócrina puede facilitar la creación de programas de vigilancia, mejorar el diagnóstico oportuno y promover intervenciones preventivas y terapéuticas adecuadas.

La radioterapia craneal, aunque indispensable para el tratamiento de ciertos cánceres pediátricos, representa un riesgo significativo para el desarrollo de alteraciones endócrinas a largo plazo [6]. La investigación de estas secuelas en contextos locales es fundamental para generar estrategias de manejo basadas en evidencia y garantizar el bienestar integral de los sobrevivientes [15]. Este estudio busca contribuir al conocimiento existente mediante un análisis retrospectivo en un

hospital de tercer nivel, aportando datos críticos para la práctica clínica y la política de salud.

El Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” es un hospital de tercer nivel en el noreste de México donde se atiende gran parte de la población del estado de Nuevo León, desde el inicio del control prenatal, durante el parto y posteriormente con el seguimiento del control de niño sano.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los últimos años, la prevalencia de alteraciones endócrinas en sobrevivientes pediátricos tratados con radioterapia craneal ha emergido como un problema de salud relevante, especialmente en instituciones de tercer nivel del noreste de México. La radioterapia, frecuentemente utilizada en el tratamiento de neoplasias como leucemia linfoblástica aguda y tumores cerebrales, ha demostrado ser efectiva en el control oncológico; sin embargo, su administración se asocia con efectos adversos a largo plazo, incluyendo disfunción tiroidea, hipopituitarismo y trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2 [6,10]. Se estima que entre el 30 % y el 50 % de los pacientes pediátricos expuestos a este tratamiento desarrollan alguna forma de alteración endócrina, porcentaje que podría ser aún mayor en centros hospitalarios que atienden casos clínicamente más complejos [10,12].

Este fenómeno reviste una gran trascendencia para la salud pública, dado que dichas alteraciones impactan de manera directa el crecimiento, la fertilidad, el desarrollo puberal y el estado metabólico de los niños, comprometiendo su calidad de vida a corto, mediano y largo plazo [3,5,17]. La necesidad de un seguimiento endocrinológico prolongado se convierte, entonces, en una prioridad para optimizar el manejo clínico integral de estos pacientes. En este contexto, generar evidencia local resulta esencial no solo para adecuar los protocolos de atención en la región, sino también para informar decisiones en el diseño de políticas públicas enfocadas en mejorar el pronóstico funcional de los sobrevivientes de cáncer pediátrico [14].

Adicionalmente, esta población pediátrica representa un grupo altamente vulnerable, no solo por la inmadurez del sistema endocrino en etapa de crecimiento, que incrementa la susceptibilidad al daño inducido por radiación [6,16], sino también por factores sociales y económicos que limitan el acceso oportuno a servicios especializados [14]. La exposición temprana a dosis significativas de radiación puede provocar alteraciones irreversibles en glándulas como la hipófisis y la tiroides [5,17], lo que, aunado a barreras estructurales en la atención médica, incrementa el riesgo de diagnóstico tardío y complicaciones crónicas. Por lo tanto, es imperativo profundizar en el conocimiento de estas secuelas en contextos locales, con el fin de establecer estrategias de prevención, detección temprana y tratamiento oportuno.

## **JUSTIFICACIÓN**

La radioterapia craneal, utilizada en el tratamiento de diversos cánceres pediátricos, se asocia con un alto riesgo de alteraciones endocrinas debido a su impacto en el eje hipotálamo-hipófisis. Estas disfunciones pueden afectar el crecimiento, la pubertad y el metabolismo, comprometiendo la calidad de vida de los sobrevivientes. En países de ingresos medios, como México, los datos locales sobre la prevalencia de estas secuelas son escasos, lo que limita la planificación de estrategias de seguimiento. Este estudio permitirá identificar la frecuencia y los patrones de estas alteraciones en un hospital de tercer nivel, proporcionando evidencia para mejorar el manejo clínico integral.

## **Capítulo III**

### Pregunta de investigación

¿Existe una asociación significativa entre la dosis de radioterapia craneal recibida y el desarrollo de alteraciones endócrinas en pacientes pediátricos con neoplasias intracraneales?

## **Capítulo IV**

### Objetivos

#### **Objetivo general:**

Evaluar la asociación entre la dosis de radioterapia craneal recibida y el desarrollo de alteraciones endócrinas en pacientes pediátricos con neoplasias intracraneales.

#### **Objetivos específicos:**

1. Identificar los tipos más frecuentes de alteraciones endócrinas en pacientes pediátricos tratados con radioterapia craneal (déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal o disfunción gonadal).
2. Evaluar la influencia de la edad al momento del tratamiento con radioterapia sobre el riesgo de desarrollar disfunciones endocrinas.
3. Determinar la relación entre el tiempo transcurrido desde la radioterapia y la identificación de alteraciones endócrinas en el seguimiento clínico.

## **Capítulo V**

### Material y métodos

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Observacional, transversal, retrospectivo y analítico.

**POBLACION DE ESTUDIO:** Registros de pacientes pediátricos con diagnóstico de neoplasia intracraneal tratados con radioterapia craneal, atendidos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo del 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2024.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes de sexo masculino o femenino, con edad entre recién nacidos y 16 años al momento del diagnóstico.
2. Diagnóstico confirmado de neoplasia intracraneal mediante estudio histopatológico o imagenológico.
3. Haber recibido tratamiento con radioterapia craneal en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
4. Seguimiento clínico completo y continuo en dicho hospital en el periodo de enero de 2019 a diciembre de 2024.

#### **Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes referidos de otras instituciones fuera del estado o de nacionalidad extranjera.
2. Pacientes sin diagnóstico confirmado o cuya indicación de radioterapia haya sido extracraneal.
3. Registros con información errónea o ilógica, como datos incoherentes en edad, escolaridad u otros campos esenciales.
4. Registros de pacientes que no correspondan al periodo de estudio establecido.

### Criterios de Eliminación:

1. Expedientes clínicos incompletos que no incluyan información sobre la dosis de radioterapia, tipo de neoplasia o perfil endocrinológico.
2. Pacientes trasladados a otros centros antes de recibir el tratamiento o completar el seguimiento.
3. Casos con registros clínicos incongruentes o contradictorios que impidan su inclusión fiable en el análisis.
4. Cualquier expediente que presente anomalías que comprometan la calidad, integridad o validez del análisis.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño mínimo de muestra se tomó como base la hipótesis que plantea una diferencia significativa en la proporción de alteraciones endocrinas entre pacientes pediátricos que reciben distintas dosis de radioterapia craneal. En particular, se consideraron proporciones estimadas del **5 %** de alteraciones endocrinas en el grupo que recibe **15 Gy** y del **39 %** en el grupo que recibe **24 Gy**.

Con base en estas proporciones, se aplicó la fórmula para comparar dos proporciones independientes, considerando un **nivel de confianza del 95 %**, un **poder estadístico del 80 %**, y un **error alfa de 0.05**. El resultado del cálculo indicó que se requieren **17 pacientes por grupo**. Para compensar posibles pérdidas o exclusiones durante el proceso de análisis (estimadas en un 15 %), se incrementó el tamaño por grupo a **20 participantes**, dando como total **40 pacientes** a incluir en el estudio.

### DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Definición de la variable	Tipo de variable
Género	Característica biológica que	Masculino o femenino	Cualitativa nominal	Masculino, Femenino	Control

	diferencia a los individuos en masculino o femenino.	según el expediente clínico.		o	
Nacionalidad	Condición jurídica y política que reconoce a una persona como miembro oficial de un Estado.	País al que el participante declara pertenecer legalmente .	Cualitativa nominal	Mexicano , Extranjero	Control
Enfermedades concomitantes	Enfermedades adicionales presentes al momento del diagnóstico oncológico.	Presencia de enfermedades concomitantes registradas en el expediente .	Cualitativa nominal	Ausente, Presente (lista de patología s)	Control
Alteraciones endócrinas previas	Trastornos hormonales diagnosticados antes del diagnóstico oncológico.	Diagnóstico médico previo de alteraciones endócrinas	Cualitativa nominal	Ausente, Presente (lista de alteraciones)	Control

		.			
Diagnóstico oncológico inicial	Tipo específico de neoplasia diagnosticada.	Registro del diagnóstico oncológico en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Leucemia, Linfoma, Tumor cerebral, Otro	Control
Edad al momento del diagnóstico oncológico	Edad en la que se confirmó el diagnóstico de cáncer.	Edad en años al diagnóstico según expediente .	Cuantitativa discreta	Años, meses	Control
Edad de inicio de radioterapia	Edad en la que se comenzó el tratamiento con radioterapia.	Registro de la edad en el expediente .	Cuantitativa discreta	Años, meses	Independiente
Dosis total de radioterapia recibida (Gy)	Cantidad total de radiación administrada medida en Gray (Gy).	Registro en historia clínica.	Cuantitativa continua	Gy	Independiente
Fraccionamiento (dosis por sesión)	Distribución de la dosis total en sesiones de radioterapi	Cantidad de Gy por sesión de radioterapi	Cuantitativa continua	Gy/sesión	Independiente

	tratamiento.	a.			
Área de irradiación	Región del cuerpo expuesta a radiación.	Registro en la historia clínica.	Cualitativa nominal	Craneal, Craneoes- pinal, Otro	Control
Combinación con quimioterapia	Administraci ón simultánea de quimioterapi a junto con radioterapia.	Sí o no, según expediente médico.	Cualitativa dicotómica	Sí / No	Control
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Hormona que regula la función tiroidea.	Nivel sérico de TSH en mUI/L.	Cuantitativ a continua	mUI/L	Dependient e
T4 Libre (T4L)	Forma libre de tiroxina en sangre.	Nivel sérico en ng/dL.	Cuantitativ a continua	ng/dL	Dependient e
Prolactina	Hormona relacionada con la lactancia y otras funciones endocrinas.	Nivel sérico en ng/mL.	Cuantitativ a continua	ng/mL	Dependient e
Somatomedi na (IGF-1)	Factor de crecimiento insulínico tipo 1, regulador	Nivel sérico en ng/mL.	Cuantitativ a continua	ng/mL	Dependient e

	del crecimiento.				
ACTH	Hormona adrenocorticotropa que estimula la producción de cortisol.	Nivel sérico en pg/mL.	Cuantitativa continua	pg/mL	Dependiente
Cortisol	Hormona involucrada en la respuesta al estrés y metabolismo.	Nivel sérico en µg/dL.	Cuantitativa continua	µg/dL	Dependiente
FSH-LH-Estradiol-Testosterona	Hormonas relacionadas con la función gonadal y puberal.	Niveles séricos en UI/L o pg/mL según el análisis.	Cuantitativa continua	FSH: mUI/mL, Estradiol: pg/mL, Testosterona: ng/dL	Dependiente
Ultrasonido tiroideo (Presencia o ausencia de tumores secundarios)	Estudio de imagen para evaluar la glándula tiroides.	Informe de ultrasonido con hallazgos descriptivos.	Cualitativa ordinal	Normal, Con hallazgos patológicos	Dependiente
Hidrocefalia o derivación ventricular	Acumulación anormal de LCR en el	Presencia o ausencia en la	Cualitativa dicotómica	Presente, Ausente	Control

	cerebro o presencia de una derivación.	historia clínica.			
Manejo quirúrgico (Cirugía abierta o transesfenoidal)	Procedimientos quirúrgicos realizados para tratamiento de tumoración intracraneal.	Registro de cirugía en expediente .	Cualitativa dicotómica	Abierta / Transesfenoidal	Control
Otras terapias adyuvantes	Tratamientos adicionales utilizados junto con la radioterapia.	Registro en expediente médico.	Cualitativa nominal	Inmunoterapia, Hormonoterapia, Otro	Control

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará con el software SPSS versión 26.0. Se calcularán frecuencias, proporciones, medias y desviaciones estándar para la descripción de las variables. La distribución de los datos se evaluará mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para la comparación entre grupos (según dosis de radioterapia) se utilizarán pruebas t de Student o U de Mann-Whitney. Las asociaciones entre variables categóricas se analizarán con la prueba de chi-cuadrado. Finalmente, se aplicará regresión logística binaria para identificar predictores de alteraciones endocrinas. Se considerará un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## **METODOLOGÍA**

Se extrajeron de los expedientes clínicos las variables de interés de la población en estudio, con el fin de construir la base de datos y proceder a su análisis conforme al plan estadístico previamente establecido.

## **Capítulo VI**

### **Resultados**

Participaron un total de 82 pacientes pediátricos con antecedente de neoplasia intracraneal tratados con radioterapia craneal entre 2019 y 2024, de los cuales se excluyeron un total de 44 pacientes, por lo cual, para el análisis final se incluyeron un total de 38 paciente. El 65.8 % (n = 25) correspondió al sexo masculino. La mediana de edad al momento del diagnóstico oncológico fue de 77.5 meses (RIC: 34.75-139.75) y la edad al inicio de la radioterapia presentó una media de 105.9 meses (DE: 59.9). Ningún paciente tenía antecedentes documentados de alteraciones endócrinas previas al tratamiento oncológico. El diagnóstico oncológico más frecuente incluido fue la Leucemia Linfoblástica aguda con recaída a Sistema Nervioso Central (26.3%), mientras que la tumoración craneal más frecuente fueron el Meduloblastoma (15.7%) y Ependimoma (15.7%) (tabla 1). Tras la radioterapia, el 55.3 % de los pacientes desarrolló algún tipo de enfermedad endócrina, siendo la deficiencia de hormona de crecimiento la alteración más frecuente (tabla 2). La mayoría recibió quimioterapia adyuvante (86.8 %) y 57.9 % fue sometido a manejo quirúrgico. En cuanto a la dosis de radioterapia, 10 pacientes recibieron 15 Gy y 28 pacientes recibieron 24 Gy. La proporción de pacientes con estudios hormonales completos fue similar entre grupos (50.0 % en 15 Gy vs. 53.6 % en 24 Gy; p = 1.000, prueba exacta de Fisher).

### **Objetivo general**

**Evaluuar la asociación entre la dosis de radioterapia craneal (15 Gy vs 24 Gy) y el desarrollo de alteraciones endócrinas**

Globalmente, 21 de los 38 pacientes presentaron alguna enfermedad endócrina después de la radioterapia (55.3 %) (tabla 2). Al comparar por dosis (tabla 3), en el grupo de 15 Gy se observó enfermedad endócrina en 40.0 % (4/10) de los pacientes, mientras que en el grupo de 24 Gy la frecuencia fue de 60.7 % (17/28).

Esta diferencia no alcanzó significancia estadística (prueba exacta de Fisher,  $p = 0.2932$ ), por lo que no se demostró una asociación entre recibir 24 Gy frente a 15 Gy y una mayor probabilidad de presentar alteraciones endócrinas.

En el análisis de laboratorio hormonal, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en los niveles de TSH, T4 libre, prolactina, IGF-1 ni ACTH. Pero, los niveles de cortisol sérico fueron significativamente mayores en el grupo 24 Gy (media 13.03  $\mu\text{g/dL}$ , DE 6.55) en comparación con el grupo 15 Gy (media 8.20  $\mu\text{g/dL}$ , DE 2.88), con una diferencia estadísticamente significativa ( $t$  de Student,  $p = 0.0131$ ) (tabla 3).

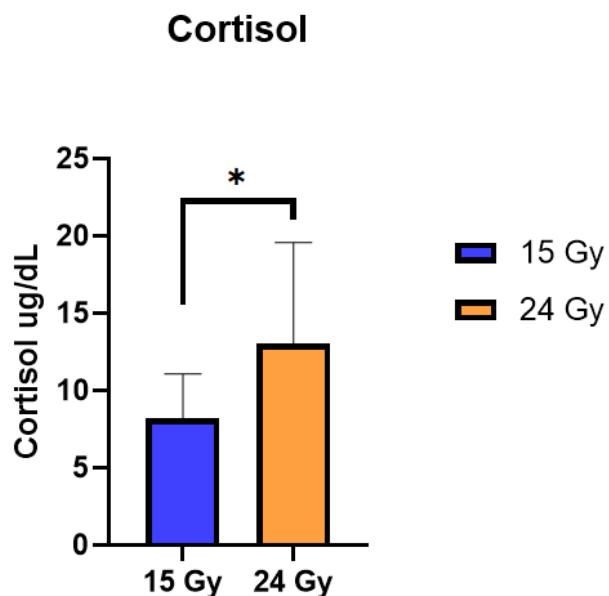
El análisis de otras variables clínicas mostró que el grupo de 24 Gy presentó con mayor frecuencia radioterapia craneal combinada con cono (39.3 % vs. 0 % en 15 Gy;  $p = 0.0372$ , prueba exacta de Fisher) y una distribución diferente del riesgo oncológico: los pacientes con 15 Gy se concentraron predominantemente en riesgo alto (90.0 %), mientras que en el grupo de 24 Gy hubo una mayor proporción de casos en riesgo bajo y moderado ( $p = 0.0215$ , chi-cuadrada). Estas diferencias reflejan variaciones en el contexto oncológico y en las estrategias terapéuticas, pero no se tradujeron en una mayor frecuencia de endocrinopatías atribuible únicamente a la dosis de radiación.

En el modelo de regresión logística binaria (tabla 4) con enfermedad endócrina como desenlace, la dosis total de radioterapia (en Gy) no se asoció de forma significativa con la presencia de alteraciones endócrinas (OR 0.886; IC 95 %: 0.748-1.050;  $p = 0.163$ ). El modelo global mostró un pseudo  $R^2$  de 0.1689 y un  $p$  global de 0.0655, lo que indica una capacidad explicativa limitada y ausencia de significancia estadística global.

En conjunto, tanto la comparación bivariada como el modelo multivariado no respaldan la hipótesis de una mayor frecuencia de alteraciones endócrinas en

pacientes que recibieron 24 Gy en comparación con aquellos tratados con 15 Gy de radioterapia craneal.

**Figura 1. Niveles de Cortisol entre pacientes que recibieron 15 Gy y 24 Gy.**



**Comparación de los niveles de cortisol entre los pacientes que recibieron 15 Gy y 24 Gy. Media ± DE. Prueba T de Student. \* = p < 0.05.**

**Tabla 1.**

<i>Diagnóstico oncológico</i>	<i>n (%)</i>
<i>Leucemia Linfoblástica Aguda con recaída a Sistema nervioso Central</i>	10 (26.3 %)
<i>Meduloblastoma</i>	6 (15.7 %)
<i>Ependimoma</i>	6 (15.7 %)
<i>Sarcoma de tejidos blandos</i>	5 (13.1 %)
<i>Tumores Gliales y Astrogliales</i>	4 (10.5 %)
<i>Tumores Embrionarios y Neuroectodérmicos Primitivos (PNET)</i>	4 (10.5 %)

<b>Tumores de estructuras específicas (ocular)</b>	2 (5.2%)
<b>Tumores de Células germinales</b>	1 (2.6%)

**Tabla 2.**

**Alteración endocrina** *n (%)*

<i>Deficiencia de hormona de crecimiento</i>	13 (34.2 %)
<i>Hipotiroidismo secundario</i>	7 (18.4 %)
<i>Pubertad precoz</i>	1 (2.6 %)
<i>Insuficiencia suprarrenal secundaria</i>	2 (5.3 %)
<i>Resistencia a la insulina</i>	3 (7.9 %)
<i>Sin alteración endocrina registrada</i>	5 (13.2 %)
<i>No estudiado</i>	9 (23.7 %)

**Tabla 3.** Comparación entre grupos de radioterapia (15 Gy vs 24 Gy) para variables clínicas, hormonales y categóricas

Variable	Descripción	Grupo 15 Gy	Grupo 24 Gy	Valor p	Prueba
<b>Resultados de laboratorio</b>					
TSH (tsh_ui-ml)	Hormona estimulante de tiroides (TSH), media (DE)	n = 7; 2.79 (DE 1.38)	n = 22; 2.53 (DE 1.60)	0.692	t de Student
T4 libre (t4l_ng-dl)	T4 libre (T4L), mediana (RIC)	n = 7; 1.20 (RIC 1.05-1.45)	n = 22; 1.20 (RIC 1.12-1.50)	0.8781	U de Mann-Whitney

Prolactina (prolactina_ng- ml)	Prolactina, media (DE)	n = 5; 14.42 (DE 2.94)	n = 15; 12.95 (DE 3.94)	0.3985	t de Student
IGF-1 (somatomedinaG F1_nl-ml)	Somatomedina mediana (RIC)	n = 6; 140.45 (RIC 52.48- 172.25)	n = 17; 37.60 (RIC 20.50- 54.40)	0.1009	U de Mann- Whitney
ACTH (acth_pg- ml)	ACTH, media (DE)	n = 5; 33.94 (DE 5.92)	n = 16; 28.20 (DE 12.90)	0.1888	t de Student
Cortisol (cortisol10-3_ug- dl)	Cortisol, media (DE)	n = 7; 8.20 (DE 2.88)	n = 21; 13.03 (DE 6.55)	<b>0.0131</b>	t de Student

### Enfermedad endócrina

Enfermedad endócrina (enfEndocrina) Sí	Presencia de alteración endócrina, n (%)	4 (40.0 %)	17 (60.7 %)	0.2932	Prueba exacta de Fisher
Enfermedad endócrina (enfEndocrina) No	Ausencia de alteración endócrina, n (%)	6 (60.0 %)	11 (39.3 %)		

### Riesgo oncológico

Riesgo BAJO	Categoría de riesgo, n (%)	0 (0.0 %)	4 (14.3 %)	0.0215 *	Chi- cuadrada
Riesgo MODERADO	Categoría de riesgo, n (%)	1 (10.0 %)	13 (46.4 %)		

Riesgo ALTO	Categoría de riesgo, n (%)	9 (90.0 %)	11 (39.3 %)		
<b>Radioterapia craneal combinada con cono</b>					
RT combinada con cono - Sí	Radioterapia craneal combinada con cono, n (%)	0 (0.0 %)	11 (39.3 %)	<b>0.0372</b>	Prueba exacta de Fisher
RT combinada con cono - No	Radioterapia craneal combinada con cono, n (%)	10 (100.0 %)	17 (60.7 %)		
<b>Estudios hormonales completos</b>					
Estudios completos - Sí (estudios_completos)	Presencia de panel hormonal completo, n (%)	5 (50.0 %)	15 (53.6 %)	1.0000	Prueba exacta de Fisher
Estudios completos - No (estudios_completos)	Ausencia de panel hormonal completo, n (%)	5 (50.0 %)	13 (46.4 %)		

**Tabla 4. Resultados del modelo de regresión logística binaria para predictores de enfermedad endócrina**

Variable	OR	IC 95 %	Valor p	Interpretación
Edad al momento de la radioterapia (meses)	0.986	0.971-1.001	0.071	Tendencia a menor riesgo de enfermedad endócrina con mayor edad al inicio de RT (no significativo).
Dosis total de	0.886	0.748-	0.163	No se observó asociación significativa

radioterapia (Gy)		1.050			entre la dosis total (en Gy) y la presencia de enfermedad endócrina.
Número de sesiones de radioterapia	de 1.368	0.977-1.917	0.068		Tendencia a mayor probabilidad de alteraciones endócrinas con mayor número de sesiones (no significativo).
Riesgo oncológico (ordinal)	1.304	0.386-4.402	0.669		Sin asociación significativa entre la categoría de riesgo oncológico y la presencia de enfermedad endócrina.

### **Objetivo específico 1:**

#### **Identificar los tipos más frecuentes de alteraciones endócrinas en pacientes pediátricos tratados con radioterapia craneal**

Durante el seguimiento endocrinológico, más de la mitad de los pacientes presentó al menos una alteración endócrina posterior a la radioterapia (55.3 %). Dentro de este grupo, la deficiencia de hormona de crecimiento fue la endocrinopatía más reportada en la cohorte (tabla 1), mientras que otras alteraciones (tiroideas, suprarrenales o gonadales) se observaron en menor frecuencia.

Aunque la proporción global de enfermedad endócrina fue elevada en ambos grupos de dosis, el análisis específico de tipos de endocrinopatía se vio limitado por la cantidad de estudios hormonales disponibles y por la presencia de datos faltantes en algunos ejes hormonales, lo que restringe la estimación precisa de la frecuencia relativa de cada entidad. No obstante, los hallazgos confirman que la afectación del eje somatotrópico constituye la complicación endocrina predominante en esta población de sobrevivientes de neoplasias intracraneales tratadas con radioterapia craneal.

### **Objetivo específico 2:**

#### **Evaluar la influencia de la edad al momento del tratamiento con radioterapia sobre el riesgo de desarrollar disfunciones endocrinas**

La edad al inicio de la radioterapia se incorporó como variable continua (en meses) en el modelo de regresión logística binaria. En este análisis, una mayor edad al momento del tratamiento mostró una tendencia no significativa hacia menor probabilidad de presentar enfermedad endócrina (OR 0.986 por cada mes adicional de edad; IC 95 %: 0.971-1.001; p = 0.071)

Aunque esta tendencia sugiere que los pacientes más pequeños podrían ser más vulnerables a las secuelas endocrinas de la radiación, la asociación no alcanzó significancia estadística en este estudio, posiblemente debido al tamaño reducido de la muestra y a la variabilidad en la edad de exposición. Por ello, la influencia de la edad debe interpretarse con cautela y considerarse como un hallazgo exploratorio que requiere confirmación en cohortes más grandes.

### **Objetivo específico 3:**

#### **Determinar la relación entre el tiempo transcurrido desde la radioterapia y la identificación de alteraciones endócrinas en el seguimiento clínico**

El seguimiento endocrinológico de los pacientes fue heterogéneo y se vio limitado por la disponibilidad de estudios hormonales completos. En el análisis actual no se contó con un registro sistemático y completo del tiempo desde la finalización de la radioterapia hasta el diagnóstico de cada alteración endócrina, por lo que no fue posible modelar de manera robusta esta relación ni estimar riesgos en función del tiempo.

Esta limitación, junto al tamaño muestral y a la pérdida de datos en varios ejes hormonales, reduce la capacidad del estudio para caracterizar la cinética temporal de aparición de las endocrinopatías. No obstante, la elevada frecuencia global de enfermedad endócrina observada respalda la necesidad de un seguimiento prolongado y sistemático, así como de estudios posteriores que incorporen de forma explícita el tiempo de evolución como variable central de análisis.

## **Capítulo VII**

## **Capítulo VII**

### Discusión

En estos 38 pacientes pediátricos con neoplasia intracraneal tratados con radioterapia craneal, más de la mitad desarrolló alguna alteración endocrina durante el seguimiento (55.3 %), con predominio de la deficiencia de hormona de crecimiento (34.2 %), seguida de alteraciones tiroideas, suprarrenales y metabólicas. Esta frecuencia está dentro del rango en la literatura para sobrevivientes de cáncer infantil expuestos a radioterapia craneal, donde las secuelas endocrinas afectan aproximadamente al 40–60 % de los pacientes, siendo la deficiencia de hormona de crecimiento la complicación hormonal más frecuente, seguida de disfunción tiroidea, trastornos gonadales y, en menor medida, alteraciones corticotropas y metabólicas.<sup>18-20</sup>

Un hallazgo relevante del presente estudio es que no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la dosis de radioterapia y la presencia global de enfermedad endocrina, ni en el análisis bivariado ni en el modelo de regresión logística, principalmente porque se ha documentado en otros estudios una relación dosis respuesta entre alteraciones endocrinológicas con la radiación recibida.<sup>20-22</sup>

Varios estudios han demostrado que dosis >18 Gy se asocian con mayor probabilidad de baja talla y deficiencia de GH, especialmente en pacientes tratados a edades tempranas.<sup>23,24</sup> La ausencia de una diferencia significativa entre 15 y 24 Gy en nuestro estudio podría explicarse por el tamaño muestral limitado, el tiempo de seguimiento heterogéneo y la presencia de factores de confusión relevantes, como el riesgo oncológico, la combinación con cono craneal y la exposición a otros tratamientos, que pueden hacer que se pierda la relación clara entre la dosis y la alteración.

Es importante destacar que el grupo de 24 Gy concentró una mayor proporción de pacientes con radioterapia craneal combinada con cono y con categorías de riesgo

oncológico bajo y moderado, mientras que el grupo de 15 Gy se conformó predominantemente por pacientes de riesgo alto. Estas diferencias reflejan decisiones terapéuticas complejas, en las que se ponderan esquemas de intensificación o desescalada según riesgo, que dificultan poder atribuirle las endocrinopatías solamente al valor de la dosis de radiación craneal. Además de la dosis total, otros factores que son influyentes es el volumen irradiado (craneal aislado vs craneoespinal o refuerzos focales), la técnica de radioterapia y la combinación con quimioterapia neurotóxica, factores que no siempre pueden estudiarse detalladamente en estudios retrospectivos.<sup>25,26</sup>

Al estudiar niveles hormonales entre grupos, no pudimos encontrar diferencias significativas entre grupos de dosis en TSH, T4 libre, prolactina, IGF-1 o ACTH; la única hormona que encontramos alterada por la dosificación fueron los niveles de cortisol sérico los cuales fueron mayores en el grupo de 24 Gy (figura 1). Muchos factores pueden confundir este hallazgo, en particular porque el cortisol basal está influido por el horario de toma, el estrés agudo e incluso por factores psicológicos, y no necesariamente refleja de forma directa una insuficiencia suprarrenal establecida. Estudios previos han mostrado que la insuficiencia corticótropa secundaria suele aparecer más tarde y con menor frecuencia que la deficiencia de GH o la disfunción tiroidea.<sup>20,25,27</sup>

Aunque no alcanzo una significancia estadística, el análisis multivariado de nuestro estudio sugiere que una mayor edad al momento de la radioterapia y un menor número de sesiones podrían asociarse con un menor riesgo de alteraciones endocrinas. Se ha visto que los pacientes irradiados a edades más tempranas presentan mayor riesgo de secuelas hipotalámico-hipofisarias y de alteraciones del crecimiento debido a la mayor radiosensibilidad del tejido en desarrollo y al mayor tiempo de exposición a las consecuencias de la deficiencia hormonal.<sup>19,25</sup>

La principal limitación metodológica de este trabajo son la cohorte pequeña procedente de un solo centro, lo que limita la potencia estadística de nuestros

análisis y disminuye la capacidad para detectar asociaciones entre la dosis de radiación y las diferentes endocrinopatías. Una segunda limitación fue que el seguimiento endocrinológico fue heterogéneo, con una proporción importante de pacientes sin panel hormonal completo o sin exploración de todos los ejes lo que introduce sesgo de clasificación y puede subestimar la verdadera carga de enfermedad. Y, por último, la falta de información sobre el tiempo transcurrido entre la radioterapia y el diagnóstico de cada alteración impide analizar la cinética de aparición de las secuelas, pese a que diversos estudios han demostrado que algunas deficiencias pueden manifestarse varios años después del tratamiento.<sup>19,24,27,28</sup>

Sin embargo, nuestros hallazgos son valiosos, pudimos confirmar que en nuestros pacientes, la carga de enfermedad endócrina en sobrevivientes pediátricos con neoplasias intracraneales tratados con radioterapia craneal es elevada, independientemente de la dosis, ya sea recibir 15 o 24 Gy, lo que apoya las recomendaciones internacionales de implementar programas de vigilancia endocrinológica sistemática y de larga duración en este grupo de pacientes.<sup>29</sup> También pudimos observar que la deficiencia de GH es la alteración dominante, lo que obliga a un seguimiento cuidadoso del crecimiento lineal y del desarrollo puberal, con acceso oportuno a evaluación endocrina y tratamiento sustitutivo cuando esté indicado.<sup>20,23,30</sup>

## **Capítulo VIII**

### Conclusión

En esta cohorte de pacientes pediátricos con neoplasia intracraneal tratados con radioterapia craneal se observó una alta frecuencia de alteraciones endócrinas, principalmente deficiencia de hormona de crecimiento, sin diferencias significativas entre los esquemas de 15 y 24 Gy, lo que indica que cualquier dosis de irradiación craneal en la infancia constituye un factor de riesgo clínicamente relevante para daño hipotalámico-hipofisario. Hay una necesidad de incorporar de forma sistemática el tamizaje y seguimiento endocrinológico a mediano y largo plazo en los programas de atención del sobreviviente de cáncer infantil.

Los resultados de este trabajo destacan la importancia de establecer estudios de seguimiento para todos los pacientes pediátricos con neoplasias intracraneales que recibirán radioterapia. La alta prevalencia de alteraciones endócrinas observadas en este estudio respalda la necesidad de protocolizar dicho seguimiento, garantizando una vigilancia íntegra, que permita la detección oportuna de estas secuelas, un manejo médico oportuno e integral, y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

## Capítulo IX

### Bibliografia

1. De Salud, S. (s. f.). *Cáncer infantil en México*. gob.mx. <https://www.gob.mx/salud/articulos/cancer-infantil-en-mexico>
2. Campos, L. M., Pérez-Albert, P., Ramis, L. F., Rincón-López, E. M., Mendoza-Palomar, N., Soler-Palacín, P., & Aguilera-Alonso, D. (2023). Documento de consenso de manejo de neutropenia febril en el paciente Pediátrico Oncohematológico de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) Y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). *Anales de Pediatría*, 98(6), 446-459. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.03.012>
3. Sonia, S. O. (2017, 1 noviembre). *Fiebre*. Farmacia Profesional. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-fiebre-X0213932417620584#:~:text=La%20fiebre%20es%20una%20respuesta,por%20encima%20del%20valor%20normal>.
4. Llamas, J. R. R. (2016). Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(4), 212-221. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.005>
5. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. (1988, 1 diciembre). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3196123/>
6. Bodey, G. P. (1966). Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of Internal Medicine*, 64(2), 328. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-64-2-328>
7. Paganini, H. (s. f.). *Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre*. <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325->

00752007000300009&script=sci\_arttext&tlang=pt#:~:text=Los%20pacientes%20neutrop%C3%A9nicos%20febriles%20deben,costo%2C%20que%20debe%20administrarse%20r%C3%A1pidamente.&text=En%20este%20tipo%20de%20pacientes,un%20betalact%C3%A1mico%20y%20un%20aminogluc%C3%B3sido.

8. Durán-Pérez, E. G. (2010b, julio 1). *Enterocolitis neutropénica*. Revista Médica del Hospital General de México. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-enterocolitis-neutropenica-X0185106310902851>
9. Santolaya, M. E., Álvarez, A. M. A., Becker, A., Cofré, J., Enriquez, N., O’Ryan, M., Payá, E., Pilarget, J., Salgado, C., Tordecilla, J., Varas, M., Villarroel, M., Viviani, T., & Zubieta, M. (2001). Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *Journal of Clinical Oncology*, 19(14), 3415-3421. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.14.3415>
10. Paganini, H., Bologna, R., Debbag, R., Casimir, L., Gómez, S., Rosanova, M. T., & Scopinaro, M. (1998). Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. *Pediatric Hematology and Oncology*, 15(5), 405-413. <https://doi.org/10.3109/08880019809016568>
11. Rackoff, W., Gonin, R., Robinson, C. O., Kreissman, S. G., & Breitfeld, P. (1996). Predicting the risk of bacteremia in Children with fever and neutropenia. *Journal of Clinical Oncology*, 14(3), 919-924. <https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.3.919>
12. Zecha, J. A. E. M., Raber-Durlacher, J. E., Laheij, A. M. G. A., Westermann, A. M., De Lange, J., & Smeele, L. E. (2022). The potential contribution of dental foci and oral mucositis to febrile neutropenia in patients treated with myelosuppressive chemotherapy for solid tumors and lymphoma. *Frontiers in oral health*, 3. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.940044>

13. Campos, L. M., Pérez-Albert, P., et al. (2023). *Documento de consenso de manejo de neutropenia febril en el paciente pediátrico oncohematológico. Anales de Pediatría*, 98(6), 446–459.
14. Durán-Pérez, E. G. (2010). *Enterocolitis neutropénica. Revista Médica del Hospital General de México*, 73(3), 179–184.
15. Babakhanlou, R., Ravandi-Kashani, F., & Kontoyiannis, D. P. (2023). *Neutropenic enterocolitis: A rare but serious complication in children with leukemia*. Journal of Hematology, 12(2), 59–65.
16. Lehrnbecher, T., Robinson, P. D., et al. (2023). *Guidelines for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2023 update*. Journal of Clinical Oncology, 41(9), 1774–1785.
17. Santolaya, M. E., Álvarez, A. M. A., et al. (2001). *Risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever*. Journal of Clinical Oncology, 19(14), 3415–3421.
18. George SA, Effinger KE, Meacham LR. Endocrine Sequelae in Childhood Cancer Survivors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(4):565-587. doi:10.1016/j.ecl.2020.07.001
19. Casano-Sancho P, Izurieta-Pacheco AC. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *Cancers*. 2022;14(11):2630. doi:10.3390/cancers14112630
20. Rappaport R, Brauner R. Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res*. 1989;25(6):561-567. doi:10.1203/00006450-198906000-00001
21. Paulino AC, Jhaveri P, Dreyer Z, Teh BS, Okcu MF. Height impairment after lower dose cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(2):279-281. doi:10.1002/pbc.22781
22. Mirouliae M, Shabani M, Bakhshi F, Ordouei M. Radiation-induced hypopituitarism in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2013;34(1):8-10. doi:10.4103/0971-5851.113396

23. Pollock NI, Cohen LE. Growth Hormone Deficiency and Treatment in Childhood Cancer Survivors. *Front Endocrinol.* 2021;12:745932. doi:10.3389/fendo.2021.745932
24. Chemaitylly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(21):2153-2159. doi:10.1200/JCO.2017.76.3268
25. Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(9):50. doi:10.1007/s11864-016-0426-0
26. Rose SR, Carlsson M, Grimberg A, et al. Response to GH Treatment After Radiation Therapy Depends on Location of Irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):e3730-3741. doi:10.1210/clinem/dgaa478
27. Rohrer TR, Beck JD, Grabenbauer GG, Fahlbusch R, Buchfelder M, Dörr HG. Late endocrine sequelae after radiotherapy of pediatric brain tumors are independent of tumor location. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(4):294-297. doi:10.1007/BF03345714
28. Hidalgo Santos AD, de Mingo Alemany MDC, Moreno Macián F, León Cariñena S, Collado Ballesteros E, Cañete Nieto A. Endocrinological late effects of oncologic treatment on survivors of medulloblastoma. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(6):598-605. doi:10.32641/rchped.v90i6.994
29. Tonorezos ES, Hudson MM, Edgar AB, et al. Screening and management of adverse endocrine outcomes in adult survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):545-555. doi:10.1016/S2213-8587(15)00038-8
30. Tselovalnikova T, Ponvilawan B, Pavlova MG, Flanagan C, Rakhra SS, Drees BM. Prevalence of growth hormone deficiency in brain tumor survivors: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Oncol Bristol Engl.* 2025;5(1):e250025. doi:10.1530/EO-25-0025

## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Frecuencia de Diagnóstico oncológico .....	25
2. Frecuencia de Alteraciones endócrinas .....	26
3. Comparación entre grupos de radioterapia (15 Gy vs 24 Gy) para variables clínicas, hormonales y categóricas .....	26
4. Resultados del modelo de regresión logística binaria para predictores de enfermedad endócrina .....	28

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Niveles de Cortisol entre pacientes que recibieron 15 Gy y 24 Gy.....	25