

Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico en la infancia

Endocrine late effects of childhood cancer treatment

Nerea Itza Martín¹, Cristina Mora Palma¹, Isabel González-Casado²

¹Facultativo Especialista de Área. Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

²Jefe de Servicio. Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Resumen

La supervivencia de los pacientes oncológicos ha aumentado significativamente en las últimas décadas coincidiendo con la aparición nuevas opciones terapéuticas. Las secuelas endocrinológicas son los trastornos más comunes observados después de tratamientos oncológicos, afectando al 40-60% de los supervivientes de cánceres infantiles y pudiendo aparecer años después de finalizar el tratamiento.

La disfunción gonadal primaria, las alteraciones de la glándula tiroidea y del eje hipotálamo-hipofisario o las complicaciones óseas y metabólicas, son los trastornos que se observan con mayor frecuencia. El tratamiento con radioterapia constituye el factor de riesgo principal para el desarrollo de disfunción hormonal y para la aparición de neoplasias en la glándula irradiada.

Identificar a los pacientes de riesgo, así como realizar un seguimiento multidisciplinar, es esencial para asegurar un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

Abstract

The number of surviving patients after initial cancer diagnosis has increased during the last decades due to improvements in the treatment of oncological diseases. Endocrine disorders are the most common late effects of cytotoxic therapies affecting up to 40 to 60 percent of survivors of childhood cancers and may appear years after the end of treatment.

Primary gonadal dysfunction, thyroid gland abnormalities, hypothalamic-pituitary axis disorders, and bone and metabolic complications, are some of the most frequently observed late effects. Radiotherapy is the main risk factor for developing hormone dysfunction and neoplasms in the irradiated gland.

It is important to identify these patients, and continue with an interdisciplinary care in order to ensure an early diagnosis and treatment.

Introducción

Gracias al avance del tratamiento oncológico, la supervivencia del cáncer infantil se ha incrementado de manera significativa en los últimos años. El aumento de la esperanza de vida ha permitido identificar morbilidades que aparecen a largo plazo como consecuencia del tratamiento recibido (cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, etc.)⁽¹⁾.

Las alteraciones endocrinológicas se encuentran entre los efectos secundarios tardíos más comunes, afectando al 40-60% de los pacientes oncológicos que sobreviven a la enfermedad⁽²⁾. Principalmente se afecta el eje hipotalámico-hipofisario, la glándula tiroidea y la función gonadal, aunque se han descrito complicaciones metabólicas y óseas tardías en pacientes expuestos a ciertos regímenes de tratamiento⁽¹⁾.

Las directrices internacionales recomiendan una vigilancia de por vida de las funciones endocrinológicas en los supervivientes al cáncer infantil (Tabla 1 y Tabla 2). Se recomienda el seguimiento por un equipo multidisciplinar de oncólogos, endocrinólogos y otros especialistas con el fin de garantizar el diagnóstico y el tratamiento precoz de los posibles efectos tardíos^(1,2).

Mecanismo del daño inducido

Alteraciones secundarias a radioterapia

El daño inducido por la radiación en los órganos endocrinios es multifactorial. La susceptibilidad individual y otros factores como la dosis de radiación, la edad o el sexo del paciente determinan el grado de afectación en cada caso^(3,4).

Tabla 1. Alteración del eje hipotálamo-hipofisario en pacientes oncológicos.

Efecto secundario	Localización anatómica del daño	Tratamiento oncológico	Test de screening y frecuencia
Déficit de GH	Eje hipotálamo-hipofisario (HH)	RC (cualquier dosis) o RC > o igual a 18Gy. Cirugía en región HH.	Mediciones de talla según curvas de crecimiento cada 6 meses. Test de estímulo de GH.
Déficit de LH/FSH	HH	RC > o igual a 30-40 Gy. Cirugía en región HH. Todos los supervivientes.	Exploración física con estadio de Tanner. Niveles basales en niños a los 14 años de: LH,FSH y testosterona y en niñas a los 13 años: LH,FSH y estradiol.
Pubertad precoz	HH	RC (cualquier dosis) o RC > o igual a 18 Gy.	Exploración física con estadio de Tanner cada 6 meses.
Hiperprolactinemia	HH	RC (cualquier dosis) o RC > o igual a 140 Gy.	Extraer niveles de PRL en pacientes sintomáticos.
Déficit de TSH	HH	RC > o igual a 30-40 Gy. Cirugía en región HH.	Medición anual de TSH y T4. Considerar monitorizar cada 6 meses en periodos de rápido crecimiento.
Déficit de ACTH	HH	RC > o igual a 0-40 Gy. Terapia glucocorticoidea crónica.	Medición basal anual de cortisol a las 08:00 am o realizar test de ACTH/CRH.
Diabetes insípida	HH	Cirugía en región HH. Tumores que infiltran el área HH.	Si clínicamente está indicado: medición de Na en plasma y orina, osmolaridad plasmática. Test de privación de agua.

Selección de las últimas guías clínicas ⁽¹⁾. RC: radioterapia intracranal.

La radiación puede generar daño celular directo, produciendo disfunción o muerte celular, o inducir daño en el ADN, produciendo inestabilidad genómica, reordenamientos cromosómicos y transformación celular ⁽⁵⁾.

La radioterapia aumenta además los riesgos de neoplasia maligna secundaria (NMS). El riesgo de NMS inducida por radiación depende en gran medida el tipo de la radiación, la dosificación y precisión, siguiendo una curva acampanada con un riesgo decreciente a dosis muy altas debido a la atrofia completa del tejido ⁽⁶⁾.

Los niños son más sensibles a la radiación que los adultos y tienen un mayor riesgo relativo de cáncer debido a la mayor radiosensibilidad de los órganos en desarrollo y la mayor esperanza de vida posterior a la exposición ⁽⁷⁾.

Alteraciones secundarias a quimioterapia

Los agentes quimioterapéuticos están asociados a complicaciones endocrinológicas agudas y tardías. La eficacia terapéutica de la quimioterapia se logra, al menos en parte, a través del daño del ADN que afecta a

las células tumorales. Este daño también puede provocar la muerte o alteraciones en el tejido endocrino, provocando una disfunción glandular ⁽⁸⁾.

Factores como la tasa de división celular, la ruta biosintética dirigida, así como la distribución farmacológica del agente quimioterapéutico pueden determinar el grado de afectación o la gravedad del daño generado ⁽⁹⁾.

Secuelas endocrinológicas del tratamiento (Tabla 3)

1. Alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario

Los tratamientos oncológicos pueden provocar déficits en hormonas sintetizadas y/o liberadas por el hipotálamo o la hipófisis. Los pacientes que más frecuentemente presentan disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, son aquellos que han recibido radiotherapy craneal (RC) o se han sometido a cirugía del área hipotálamo hipofisaria. Por el contrario, no está claro si la quimioterapia es una causa importante de disfunción hipofisaria. Hay estudios que muestran una posible afectación de la hormona de crecimiento (GH)

Tabla 2. Cribado de posibles alteraciones endocrinológicas secundarias a tratamiento oncológico.

Efecto secundario	Localización anatómica del daño	Tratamiento oncológico	Test de screening y frecuencia
Disfunción tiroidea	Glándula tiroidea	Radiación sobre la glándula. (incluyendo I-131) Inhibidores de la tirosina quinasa.	Medición anual de TSH y T4L + ecografía tiroidea. Considerar monitorizar cada 6 meses en periodos de rápido crecimiento.
Disfunción ovárica	Ovarios	Radiación sobre la glándula. Efectos secundarios del tratamiento con: agentes alquilantes, cisplatino y nitrosoureas.	Exploración física con estadío de Tanner. Niveles basales de LH y FSH a los 13 años y posteriormente si indicación clínica.
Disfunción testicular	Testículos	Radiación sobre la glándula. Efectos secundarios del tratamiento con: agentes alquilantes, cisplatino y nitrosoureas.	Exploración física con estadío de Tanner. Niveles basales de LH y FSH a los 14 años y posteriormente si indicación clínica.
Osteoporosis	Otros	Radioterapia intracranal. Efectos secundarios del tratamiento con: metotrexato o glucocorticoides.	DXA basal y posteriormente en el seguimiento a largo plazo.
Diabetes mellitus	Otros	Radiación abdominal o corporal total.	Medición anual de la glucosa plasmática.

Tabla 3. Efectos secundarios endocrinológicos de la terapia oncológica.

	RT intra-craneal	RT total	RT local: tiroides, gónadas	Agentes alquilantes	Metales pesados	Antimetabolitos	Corticoides	TMO
Déficit de GH	+	+						
Hipotiroidismo	+	+	+	+				
Hipertiroidismo			+	+				
Nódulo tiroideo/ cáncer	+	+	+	+				
Insuficiencia adrenal central	+							
Pubertad precoz	+			+				
Hipogonadismo	+	+	+	+	+			
Infertilidad	+	+	+	+	+			
Baja DMO Osteoporosis						+	+	+
Obesidad	+	+		+				
Síndrome metabólico	+			+				

RT: radioterapia, TMO: trasplante de progenitores hematopoyéticos. *La RT local en la glándula tiroidea, incluye RT intracranal, orbitaria, infratemporal y nasofaríngea. La RT local en gónadas incluye región espinal lumbosacra, abdomen y pelvis (mujeres y pelvis y testículos en varones).

y hormona tirotropa (TSH), pero rara vez induce pan-hipopituitarismo⁽¹⁰⁾.

La radioterapia craneal es el factor de riesgo principal para la aparición de alteraciones tardías de la función hipotálamo-hipofisaria⁽⁵⁾. Décadas después del tratamiento, se pueden observar imágenes en RMN cerebral compatibles con silla turca vacía con atrofia o hipoplasia hipofisaria, pudiendo asociar deficiencias hormonales. Más de la mitad de los pacientes expuestos a RC están afectados por al menos una deficiencia a los 25 años tras recibir el tratamiento^(11,12).

Eje somatotropo

El eje somatotropo es el más vulnerable al daño por radiación, siendo el déficit de GH el trastorno más frecuente y precoz en pacientes tratados con RC. En los supervivientes de cáncer infantil, la irradiación craneal produce déficit de hormona de crecimiento del 51% al 100% de los pacientes⁽¹³⁾. Se observa tras dosis superiores a 18 Gy y puede aparecer ya en los 12 meses posteriores al tratamiento.

Se debe sospechar déficit de GH en niños y niñas con una velocidad de crecimiento disminuida. En los pacientes con antecedente de tumor del SNC y RC los niveles de IGF1 y BP3 no son buenos indicadores del estado de GH⁽¹⁴⁾.

El tratamiento para el déficit de GH consiste en la administración de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH). Estudios recientes no describen un mayor riesgo de recurrencia del tumor primario en los pacientes que han recibido este tratamiento, aunque parece existir un riesgo aumentado de segundas neoplasias en relación posiblemente al antecedente de RC más que al tratamiento con rhGH⁽¹⁵⁾. Actualmente, los documentos de consenso, recomiendan un tiempo de espera mínimo de un año entre la remisión de la enfermedad y el inicio de la terapia con rhGH para confirmar que no existe una recurrencia temprana⁽¹⁾.

Eje corticotropo

La deficiencia de ACTH aparece hasta en el 30% de los pacientes con antecedente de RC, pudiendo ocurrir hasta décadas después de la irradiación. Se asocia con dosis de radiación superiores a 30 Gy. El riesgo se incrementa si existen otros déficits hormonales hipotalámicos-hipofisarios.

Los pacientes con déficit de ACTH pueden presentar síntomas de fatiga, disminución de la ganancia ponderal y/o hipoglucemias. Los niveles plasmáticos altos o normales de cortisol por la mañana (08:00 am) pueden ayudar a excluir un déficit de ACTH, siendo necesario un test de estímulo para el diagnóstico definitivo⁽¹⁾.

En casos de déficit de ACTH, es necesario iniciar tratamiento con hidrocortisona a dosis de 8-10 mg/m²/d.

Eje gonadotropo

En la infancia, la afectación de las gonadotropinas tras la RC puede manifestarse como un hipogonadismo central (déficit de FSH y LH) dando lugar a una pubertad retrasada o detenida; o como una activación precoz del eje produciendo una pubertad precoz central.

El 35% de los pacientes con antecedente de RC pueden presentar hipogonadismo central hasta décadas después de finalizar el tratamiento⁽¹⁶⁾, principalmente si recibieron dosis de RC superiores a 30-40 Gy⁽¹⁷⁾. Así mismo, hay un porcentaje de casos que pueden cursar con pubertad precoz (hasta el 12% de supervivientes de tumores cerebrales según un estudio reciente⁽¹⁷⁾).

La pubertad precoz central se debe sospechar en niñas que han iniciado del desarrollo puberal antes de los 8 años y en niños antes de los 9 años. Por el contrario, se debe descartar deficiencia de FSH/LH en niñas que no han iniciado la telarquia con 13 años y niños con un volumen testicular inferior a 4 cc con 14 años.

Los adultos que han alcanzado la madurez sexual, pueden desarrollar también alteraciones secundarias al tratamiento oncológico en la infancia por déficit de LH/FSH. En las mujeres, puede aparecer amenorrea secundaria, y en varones disminución de la libido o disfunción eréctil. El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotropo debe sospecharse en pacientes adultos de riesgo con niveles disminuidos de testosterona (<200 ng/dL) y niveles bajos o normales de LH y FSH, así como en mujeres con amenorrea secundaria y niveles de estradiol bajos con FSH normal o disminuida. Los pacientes que han recibido radiación intracranal mayor de 30 Gy precisan controles de por vida.

El tratamiento en los casos de pubertad precoz consiste en bloquear la pubertad mediante la administración de análogos de la GnRH de forma IM cada 28 días.

En casos de hipogonadismo hipogonadotropo, el tratamiento se basa en administrar la terapia hormonal sustitutiva con esteroides sexuales.

Eje tirotropo

La afectación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo es la que aparece en menor frecuencia. El hipotiroidismo central (producido por déficit de TSH) se suele presentar como parte de otras deficiencias hipofisarias⁽¹⁾.

Se diagnostica en aproximadamente el 10% de pacientes después de la irradiación craneal ⁽¹⁸⁾, sobre todo tras dosis de radiación superiores a los 30-40 Gy y se establece por la presencia de una T4L baja con niveles bajos o normales de TSH ⁽¹⁷⁾.

En los casos en los que se detecte déficit de TSH, es necesario iniciar tratamiento con Levotiroxina a dosis sustitutiva en función de los niveles de T4 libre.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia responde a una liberación hipotalámica reducida de dopamina y se observa con mayor frecuencia en adultos con antecedente de RC a dosis altas (>40 Gy) ⁽¹⁵⁾.

Se recomienda realizar medición de prolactina ante sospecha clínica (aparición de galactorrea, alteraciones menstruales...).

Déficit ADH

La deficiencia de hormona antidiurética o diabetes insípida central es infrecuente en estos pacientes. Está asociada generalmente a lesiones tumorales infiltrantes, o al trauma secundario a las intervenciones quirúrgicas en el área hipotálamo-hipofisaria, más que al tratamiento con radioterapia o quimioterapia ⁽¹⁾.

Los pacientes con diabetes insípida, pueden presentar poliuria, nicturia, enuresis y secundariamente polidipsia. No se recomienda realizar test de cribado en pacientes asintomáticos, aunque si existe sospecha clínica, se debe realizar un test diagnóstico y determinar la concentración plasmática de sodio junto con osmolaridad en plasma y orina ⁽²⁾.

En casos de déficit de ADH, es necesario iniciar tratamiento con desmopresina.

2. Alteraciones tiroideas

La irradiación directa de la glándula tiroidea puede inducir lesiones agudas y/o cambios funcionales crónicos como se describe a continuación.

Hipotiroidismo primario (HP)

Es la alteración tiroidea que aparece con mayor frecuencia. Los pacientes que han recibido radiación directamente sobre la cabeza y/o el cuello, o sobre la región supraclavicular o torácica, tienen riesgo de padecer HP y disfunción tiroidea secundaria ⁽¹⁾.

El principal factor de riesgo lo constituye la radiación corporal total, intracraneal o cervical a dosis superiores a 10 Gy ⁽¹⁹⁾. El riesgo se incrementa a mayor dosis de radiación recibida y cuanto más tiempo pasa después de acabar el tratamiento.

Otros factores de riesgo incluyen radiomarcadores, inhibidores de la tirosina quinasa, tratamientos de quimioterapia adyuvante, sexo femenino, raza blanca y mayor edad al diagnóstico.

Se han descrito latencias de hasta 7-8 años para la aparición de HP, por lo que es necesario realizar, a largo plazo, niveles de TSH y T4L anualmente en el grupo de pacientes de riesgo.

Hipertiroidismo

Alteración mucho menos frecuente que el hipotiroidismo primario en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos. El factor de riesgo principal es la radiación de la glándula tiroidea.

Nódulos tiroideos

Los pacientes tratados con radioterapia corporal total, cráneo-espinal o localizada en cabeza y cuello, tienen más riesgo de desarrollar nódulos tiroideos, tanto benignos como malignos.

La aparición de nódulos tiroideos y/o cáncer de tiroides se asocia con dosis de 20 a 29 Gy, disminuyendo el riesgo con dosis superiores a 30 Gy debido al efecto de destrucción celular. El riesgo es mayor para los niños menores de 5 años ⁽¹⁾.

Los nódulos tiroideos pueden aparecer hasta 10-20 años después del tratamiento con radioterapia, por lo que el seguimiento de estos pacientes debe realizarse a largo plazo. No existe un consenso bien establecido, pero se recomienda realizar un examen físico anual con palpación cuidadosa de la glándula tiroidea y ecografía cervical en los casos en los que la exploración física sea dudosa o esté alterada ⁽¹⁾.

3. Disfunción gonadal primaria

De manera independiente a la alteración de la síntesis de gonadotropinas secundaria al daño hipotálamo-hipofisario, los niños/as supervivientes de cáncer en la infancia pueden presentar disfunción gonadal primaria por disfunción testicular u ovárica.

Disfunción testicular

La mayoría de las insuficiencias gonadales primarias en varones se deben al tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia ⁽²⁰⁾, pudiéndose afectar las células de Leydig, de Sertoli o ambas.

Disfunción de las células de Leydig

El daño a las células de Leydig produce deficiencia de andrógenos y afecta a la inducción y al mantenimiento de la pubertad en la infancia, impidiendo el desarrollo

de los caracteres sexuales masculinos y alterando la función sexual⁽¹⁾.

Las células de Leydig son propensas al daño por radiación (aunque toleran dosis más altas que las células de Sertoli). El riesgo de afectación está directamente relacionado con la dosis de radiación recibida y es inversamente proporcional a la edad de inicio del tratamiento.

La función de la célula de Leydig generalmente no se afecta después de la exposición a quimioterapia gonadotóxica (ciclofosfamida, procarbazina, clorambucilo o cisplatino)⁽²¹⁾. Sin embargo, puede aparecer deficiencia subclínica leve de testosterona tras dosis altas de ciertos tratamientos, o afectación más frecuente tras el tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia⁽¹⁾.

Disfunción de las células de Sertoli

El daño de estas células puede producir oligospermia o azoospermia debido a la alteración en el soporte estructural y metabólico que ejercen durante la espermatogénesis.

La sensibilidad de las células de Sertoli a la radioterapia es muy alta por lo que pueden generarse alteraciones de la espermatogénesis con dosis bajas de radiación testicular (0,1 Gy).

La toxicidad de las células de Sertoli inducida por la quimioterapia se debe especialmente al uso de agentes alquilantes en la etapa puberal, principalmente: mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, procarbazine, busulfan, melfalán y cisplatino⁽¹⁾.

En los niños supervivientes que recibieron tratamiento antes de la pubertad, se recomienda la evaluación (cada 6-12 meses) del desarrollo puberal hasta su madurez sexual, mediante la estadificación de Tanner y la determinación del volumen testicular⁽¹⁾.

La disfunción testicular se debe sospechar en niños con pubertad retrasada, enlentecimiento puberal o en adultos si aparece disminución de la libido, disfunción eréctil, disminución de la densidad mineral ósea y/o de la masa muscular. Se deben realizar análisis de testosterona, LH y FSH en los casos de sospecha clínica y al inicio de la pubertad en todos los varones que han recibido dosis de radioterapia testicular y en regiones próximas, superiores a 20 Gy.

Disfunción ovárica

En las niñas, la función ovárica y reproductiva puede afectarse tras la cirugía (ovorectomía), aunque la mayor afectación aparece tras los efectos tóxicos de la radioterapia, la quimioterapia o su combinación⁽¹⁾. Como consecuencia, pueden aparecer trastornos del

desarrollo puberal, fallo ovárico prematuro (FOP), infertilidad y/o afectación de la función uterina a largo plazo.

El fallo ovárico primario (FOP) resulta en un fracaso en la producción de estrógenos y en la alteración de la síntesis de ovocitos. La incidencia acumulada del FOP en supervivientes a los 40 años es del 8%⁽¹⁵⁾.

El tratamiento con fármacos citotóxicos inhibe el crecimiento de los folículos ováricos⁽²²⁾ e incluso se describe en algunos estudios una disminución del número de folículos tras tratamiento con quimioterapia⁽²³⁾.

La radioterapia ovárica o en regiones próximas como médula, pelvis, abdomen, vagina, vejiga o ganglios linfáticos inguinales, incrementa el riesgo de FOP. El posible daño también es mayor dependiendo de la dosis y edad en la que se recibe la terapia inicial (en prepúberes, dosis tan bajas como 5 Gy pueden afectar a la función ovárica a largo plazo)⁽¹⁾.

Es preciso monitorizar los niveles de estradiol, LH y FSH durante el periodo puberal, así como la progresión de los estadios de Tanner en todas las niñas que han recibido tratamientos oncológicos susceptibles de producir disfunción ovárica. En adolescentes y adultas, la medición de los niveles de progesterona en la fase lútea permite la evaluación de los ciclos ovulatorios.

Se debe sospechar disfunción ovárica en casos de retraso puberal, amenorrea primaria o secundaria o ciclos irregulares. En estos casos, los estudios analíticos (estradiol, LH y FSH) son necesarios para confirmar el diagnóstico.

3. Alteraciones del crecimiento

El crecimiento lineal de los niños que han tenido neoplasias en la infancia, está condicionado por una serie de factores.

Factores de riesgo no endocrinológicos

La radioterapia induce un daño directo sobre el cartílago de crecimiento, sobre todo en el cartílago vertebral⁽¹⁹⁾. Los pacientes que han recibido radioterapia abdominal, espinal o corporal total presentan un crecimiento vertebral anómalo, que se hace más manifiesto en el periodo puberal. Así mismo, varios estudios constatan, una disminución del crecimiento durante el tratamiento quimioterápico con talla final disminuida, en los pacientes con antecedente de leucemia linfoblástica aguda^(1,15).

Factores de riesgo endocrinológicos

Entre las causas endocrinológicas de talla baja se encuentran el déficit de GH, la pubertad precoz central no tratada y el hipotiroidismo.

Se recomienda controlar el peso y la talla cada 6 meses en todos los pacientes que han recibido tratamiento oncológico en la infancia, teniendo en cuenta las gráficas de crecimiento de referencia⁽²⁴⁾.

4. Alteraciones en el metabolismo fosfocalcico

Los tratamientos oncológicos generan habitualmente una disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Los factores de riesgo más frecuentes son la infiltración tumoral ósea, el tratamiento con glucocorticoides o metotrexato, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el déficit de GH u hormonas sexuales, la mayor edad, el estilo de vida sedentario y la malnutrición^(15,25).

En los pacientes con riesgo de presentar baja DMO, deben realizarse estudios densitométricos (DEXA: *Dual energy x-ray absorptiometry*), interpretando los resultados teniendo en cuenta la edad, talla, estadio puberal y z-scores, aunque no existe un acuerdo que determine los valores de z-scores en los estándar indicado el tratamiento médico⁽¹⁵⁾.

En la mayoría de los niños, la densidad mineral ósea (DMO) se normaliza sin intervenciones específicas. La actividad física regular, la optimización de la ingesta de calcio y de los valores de vitamina D son suficientes en pacientes con DMO límite o baja.

5. Sobre peso, obesidad y alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado

La obesidad se asocia a un incremento de recurrencia de tumores primarios y a un aumento de mortalidad en los supervivientes de neoplasias en la infancia.

Su causa es multifactorial y su prevalencia variable. Tienen más riesgo de presentar obesidad los pacientes que han recibido RC a dosis >20 Gy, las mujeres o los pacientes menores de 4 años de edad que han sido irradiados⁽¹⁵⁾.

El déficit de GH y la radioterapia total, intracraneal o abdominal, predisponen a presentar un síndrome metabólico (hipertensión, dislipemia y obesidad central), lo que a su vez incrementa el riesgo de diabetes tipo 2 y ateroesclerosis.

Las guías clínicas de seguimiento a largo plazo de los pacientes pediátricos oncológicos, recomiendan evaluar la glucemia en ayunas y el perfil lipoproteico cada dos años en los pacientes que han recibido tratamientos con radioterapia⁽²⁶⁾.

El tratamiento se basa modificar el estilo de vida incrementando la actividad física y realizando una dieta hipocalórica. La terapia farmacológica, está reservada, para casos de resistencia a la insulina o diabetes tipo 2.

Conclusiones

- a. Las alteraciones endocrinológicas son los efectos secundarios más frecuentes que se observan después de tratamientos oncológicos, afectando al 40-60% de los supervivientes de cánceres infantiles y pudiendo aparecer años después de finalizar el tratamiento.
- b. La radioterapia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones hormonales y neoplasias en la glándula irradiada.
- c. La disfunción gonadal, tiroidea y las alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario son los trastornos más frecuentemente observados.
- d. El abordaje multidisciplinar de estos pacientes, así como la realización de un correcto cribado para detectar posibles efectos secundarios tardíos, confieren gran importancia para el diagnóstico y tratamiento de estas alteraciones.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocrine Reviews*. 2019; 40(3):711-767. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00092>.
2. De Fine Licht S, Winther JF, Gudmundsdottir T, et al. Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALICCS): a population-based cohort study. *Lancet* 2014; 383:1981.
3. Carter Y, Sippel RS, Chen H. Hypothyroidism after a cancer diagnosis: etiology, diagnosis, complications, and management. *Oncologist*. 2014;19(1):34-43.
4. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev*. 2009;15:1-24.
5. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl. *Oncogene*. 2008;27 Suppl 2:S9-18. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2009.349>.
6. Shim G, Ricoul M, Hempel WM, Azzam EI, Sabatier L. Crosstalk between telomere maintenance and radiation effects: a key player in the process of radiation-induced carcinogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014;S1383-5742(14)00002-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.01.001>.

7. Kutanzi KR, Lumen A, Koturbash I, Miousse IR. Pediatric exposures to ionizing radiation: carcinogenic considerations. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(11):E1057.
8. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(3):192-201.
9. Yeung SC, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev.* 1998;19(2):144-172.
10. Gan HW, Phipps K, Aquilina K, Gaze MN, Hayward R, Spoudeas HA. Neuroendocrine morbidity after pediatric optic gliomas: a longitudinal analysis of 166 children over 30 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3787-3799.
11. Chemaitley W, Li Z, Huang S, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):492-500.
12. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309(22):2371-2381.
13. Velentza L, Tolia M, Christakou C, et al. Addressing the postirradiation hypothalamic-pituitary endocrine abnormalities of brain tumors in pediatric patients. *J BUON.* 2017;22(5):1240-1245.
14. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol* 2001; 19:480.
15. Casano Sancho P. Secuelas endocrinológicas en supervivientes de cáncer infantil. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(9):498-505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.006>.
16. Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, et al. Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(3):372-379.
17. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328:87.
18. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;107(6):1303-1312.
19. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:432.
20. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al. Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3408-3416.
21. Tromp K, Claessens JJ, Knijnenburg SL, et al. Reproductive status in adult male longterm survivors of childhood cancer. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1775-1783.
22. Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell.* 2005;122(2):303-315.
23. Larsen EC, M'uller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in longterm survivors of radiation- and chemotherapy treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5307-5314.
24. Chemaitley W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:R141.
25. Mäkitie O, Heikkinen R, Toivainen-Salo S, Henriksson M, Puukko-Viertomies LR, Jahnukainen K. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168:281.
26. Van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Aart-Jan, Pieters Rob, van den Heuvel-Eibrink, Marry M. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32:171.