

Tesi doctoral presentada per En/Na

Itziar MARTÍN IBÁÑEZ

amb el títol

**"Evaluación de la pubertad y la función gonadal
en pacientes pediátricos supervivientes de un
cáncer infantil"**

per a l'obtenció del títol de Doctor/a en

MEDICINA

Barcelona, 6 de setembre del 2005.

Facultat de Medicina
Departament de Obstetrícia i Ginecologia,
Pediatria, Radiologia i Medicina Física



UNIVERSITAT DE BARCELONA



ÍNDICE

1. <u>Introducción</u>	1
1.1. El cáncer en Pediatría	2
1.2. Efectos secundarios del tratamiento antineoplásico	10
1.3. Efectos secundarios endocrinológicos	16
1.4. Evaluación de la función gonadal en niños supervivientes de un cáncer	29
1.5. Papel de la inhibina B como marcador de la función gonadal	43
1.6. Técnicas para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer	46
2. <u>Justificación</u>	50
3. <u>Hipótesis de trabajo</u>	53
4. <u>Objetivos</u>	55
5. <u>Pacientes y métodos</u>	58
5.1. Pacientes y descripción de la muestra	59

5.2. Métodos	63
5.3. Definiciones	73
5.4. Análisis estadístico	76
6. <u>Resultados</u>	78
6.1. Resultados en el grupo control	79
6.2. Resultados en el grupo de estudio	93
6.3. Comparaciones entre el grupo control y el grupo de estudio	110
6.4. Características de los pacientes afectados de insuficiencia gonadal	117
7. <u>Discusión</u>	127
8. <u>Conclusiones</u>	150
9. <u>Bibliografía</u>	154
10. <u>Anexos</u>	171

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. El cáncer en Pediatría

El cáncer en la edad pediátrica es raro y mucho menos frecuente que en el adulto, suponiendo en los países industrializados un 0,5% del total¹.

La incidencia anual del cáncer infantil varía ampliamente en diferentes regiones del mundo, según las zonas geográficas y los grupos étnicos considerados, situándose entre 70 y 160 casos/millón de niños menores de 15 años¹. Estas variaciones dependen en gran medida de los métodos de registro existentes en cada país, pero también ponen de manifiesto la etiología multifactorial del cáncer, en la que intervienen factores genéticos y ambientales, siendo estos últimos menos importantes en el niño que en el adulto¹⁻⁴. El cáncer es el resultado de una alteración genética, siendo el retinoblastoma un ejemplo clásico de un cáncer resultante de un trastorno genético heredado. Existe un amplio grupo de síndromes familiares y genéticos que se asocian con un riesgo aumentado de cáncer infantil¹ (Tabla 1). Los factores genéticos y familiares conocidos en la actualidad concurren en un 5-15% de casos de cáncer infantil². Por otro lado, hay pocos factores de riesgo ambientales o exógenos establecidos en la etiología del cáncer infantil, y ocurren en menos del 5-10% de casos², correspondiendo la mayoría de ellos a radiaciones ionizantes y agentes infecciosos^{1,2,5,6}, como el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano 8 (HVH-8), que se relacionan con linfomas, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma hepático y sarcoma de Kaposi.

En las poblaciones occidentales la incidencia anual del cáncer infantil es de 110-130 casos/millón de niños menores de 15 años⁷. Por tanto, aproximadamente 1 de cada 600 niños menores de 15 años sufrirá una enfermedad maligna⁷. A pesar de la mejoría espectacular en los índices de supervivencia del cáncer infantil, éste sigue siendo la segunda causa de muerte en los niños de edad comprendida entre 1 y 15 años en los

países industrializados, a continuación de los accidentes⁸. Los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) suponen la primera causa de muerte por cáncer infantil⁵.

Tabla 1. Síndromes familiares relacionados con cánceres infantiles.

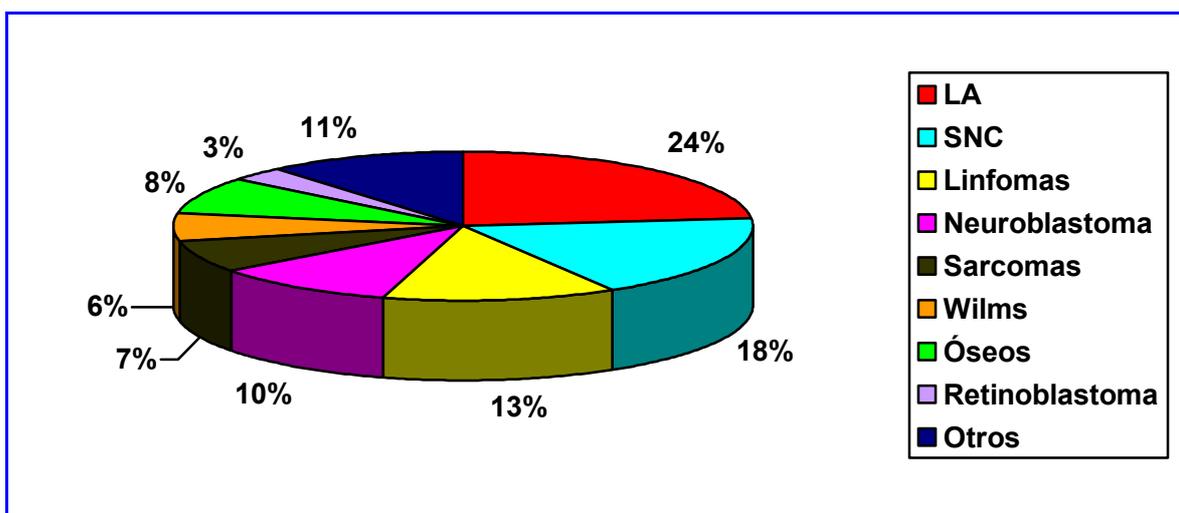
Síndrome	Herencia	Locus	Gen	Cánceres infantiles
Retinoblastoma familiar	AD	13q14	RB1	Retinoblastoma, osteosarcoma
Tumor Wilms familiar	AD	17q12-21	FWT1	Wilms
Tumor Wilms familiar 2	AD	19q13	FWT2	Wilms
Síndrome Li-Fraumeni	AD	17p13	TP53	Carcinoma adrenocortical
	AD	22q12	CHK2	Sarcoma tejido blando
	AD	22q11	SNF5	Osteosarcoma, tumores SNC
Poliposis adenomatoidea familiar	AD	5q21	APC	Meduloblastoma, hepatoblastoma
Neurofibromatosis tipo 1	AD	17q11	NF1	Astrocitoma, leucemia aguda linfoblástica, rabdomiosarcoma
Neurofibromatosis tipo 2	AD	22q12	NF2	Meningioma
Neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2B	AD	10q11	RET	Carcinoma medular de tiroides

AD: autosómica dominante.

Respecto a los tipos de cáncer más frecuentes en la infancia, mientras que en el adulto la mayoría de cánceres son carcinomas, los infantiles son histológicamente muy variados, predominando los hematopoyéticos y los embrionario-mesenquimales^{1,2,5,7}. Las leucemias agudas (LA) ocupan el primer lugar, significando aproximadamente un 30% del total. En segundo lugar, están los tumores del SNC, que suponen un 20-25%, siendo el grupo más frecuente el de los astrocitomas. En tercer lugar, se halla el grupo de los tumores embrionarios (15% del total), que engloba al neuroblastoma (6-7%), al tumor

de Wilms (4-6%), al retinoblastoma (2-3%) y al hepatoblastoma (0,5-1%). Después están los linfomas (11-15%), siendo más frecuente en la infancia el linfoma no Hodgkin (LNH, 6%) que el linfoma de Hodgkin (LH, 5%). Los sarcomas de partes blandas suponen un 6-7% del total y los tumores óseos un 5-6%. Según datos del Registro Nacional de Tumores de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (RNTI-SEOP)⁹, la distribución de los tipos de cáncer infantil en España entre 1980 y 2004 es similar a la citada y queda reflejada en la Figura 1.

Figura 1. Distribución de los tipos de cáncer infantil en España entre 1980 y 2004. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP). Informe estadístico, periodo 1980-2003. Toledo 2004.



El cáncer infantil habitualmente se presenta con signos y síntomas de fallo de la médula ósea, o como una masa palpable que aumenta de tamaño, provocando síntomas y signos por compresión local^{7,8}. Tras su detección es necesario establecer el diagnóstico histológico mediante biopsia, y después realizar el estudio de extensión para determinar el grado de diseminación.

El tratamiento del cáncer infantil combina cirugía, quimioterapia y radioterapia, en función del diagnóstico histológico y del estudio de extensión^{7,8}. La mayoría de los

niños con cáncer siguen protocolos terapéuticos nacionales o internacionales diseñados para mejorar la supervivencia y minimizar los efectos secundarios.

La cirugía es la base principal para el diagnóstico y el tratamiento de los tumores sólidos malignos. La exéresis tumoral, sobre todo si es total, constituye el mejor tratamiento de cualquier tumor maligno. Cuando no es posible la resección tumoral completa por no ser técnicamente posible o por comportar un alto riesgo vital y/o de mutilación, puede ser necesaria la reintervención quirúrgica después del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. La cirugía también tiene un papel importante en el caso de recidiva tumoral y en la resección de metástasis. Por otro lado, cada vez cobra más importancia la cirugía reparadora para recuperar la función y estética de la zona afecta.

La quimioterapia constituye la parte más importante del tratamiento en las leucemias y los linfomas. En el caso de los tumores sólidos, la quimioterapia preoperatoria disminuye el tamaño tumoral, haciendo que la cirugía sea más sencilla y menos agresiva. La quimioterapia adyuvante trata la enfermedad micrometastásica, y disminuye el riesgo de recaídas y metástasis tras la cirugía.

En el cáncer ocurre una proliferación anormal de células que han perdido el control de los mecanismos reguladores de la multiplicación y la diferenciación. Las células entran en el ciclo celular para reproducirse, y los agentes citostáticos interfieren en este ciclo, evitando la multiplicación celular y favoreciendo la muerte celular. Lógicamente, la eficacia de este tratamiento está limitada por la tolerancia del tejido sano a su acción, ya que células de vida media muy corta, como las de la médula ósea y el aparato digestivo, son también muy sensibles a la quimioterapia, requiriendo periodos de reposo y limitaciones en las dosis que dificultan el tratamiento antitumoral. En la Tabla 2 se presentan los agentes citotóxicos más utilizados en Pediatría⁸.

Tabla 2. Agentes citotóxicos más usados en Pediatría.

Grupo farmacológico	Fármacos más usados
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, melfalán, busulfán, cisplatino, mecloretamina (mostaza nitrogenada), nitrosoureas (BCNU, CCNU)
Derivados de la metilhidrazina	Procarbazina
Antimetabolitos - Antagonistas del ácido fólico - Análogos de las pirimidinas - Análogos de las purinas	Metotrexato Arabinósido de citosina (citarabina), hidroxiurea 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina
Antibióticos	Actinomicina D, adriamicina, bleomicina, daunomicina, epirrubicina, mitoxantrone
Alcaloides vegetales (inhibidores mitóticos)	Vinblastina, vincristina, VP 16 (etopósido), VM 26 (tenipósido)
Bloqueadores de la síntesis proteica	L-Asparraginasa

La radioterapia también tiene como finalidad la erradicación tumoral. Mediante la irradiación se generan moléculas con radicales libres altamente reactivas que alteran la estructura del ADN, llevando a una alteración en la proliferación celular. Se puede utilizar antes de la cirugía en un tumor inoperable, o con posterioridad a la misma para eliminar restos tumorales. También puede estar indicada en los síndromes dolorosos o compresivos producidos por el tumor o sus metástasis. Como las secuelas a largo plazo de la irradiación son dosis-dependientes, los niños que la precisan se tratan con la menor dosis eficaz. Sin embargo, la dosis de radioterapia, su fraccionamiento, la duración del tratamiento y el campo de irradiación dependerán del tipo de cáncer, la extensión de la enfermedad, la edad del paciente y su tolerancia al tratamiento. En general, los efectos adversos derivados de la radioterapia no aparecen de forma inmediata tras su administración, sino que se presentan después de un periodo de latencia más o menos

largo^{7,10,11}. En la Tabla 3 se presenta la diferente radiosensibilidad de las células del organismo¹².

Tabla 3. Tipos celulares según su radiosensibilidad.

Radiosensibilidad	Tipos celulares	Ejemplos
Alta	Células madre	Células madre hematopoyéticas, células criptas intestinales, células basales epidermis, linfocitos
Intermedia a alta	Células en diferenciación	Células hematopoyéticas en diferenciación, espermatogonias y espermatozoides
Intermedia	Células del tejido conectivo	Células endoteliales, fibroblastos
Baja a intermedia	Células diferenciadas con capacidad de división celular	Células ductales glándulas salivares, células renales, células hepáticas, células epiteliales, células músculo liso
Baja	Células diferenciadas, sin capacidad de división celular	Neuronas, células musculares, células hematopoyéticas maduras

En algunos casos, el tratamiento del cáncer incluye la realización de un trasplante de médula ósea (TMO), ya sea autólogo o alogénico. El TMO se usa en el tratamiento de ciertos pacientes afectados de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia aguda no linfoblástica y aplasia medular grave^{7,8,10,13}. Para ello, previamente se ha de preparar al receptor con regímenes de acondicionamiento que consisten en irradiación corporal total (ICT), o bien quimioterapia intensiva, por ejemplo, con busulfán y ciclofosfamida.

Los avances en la terapia antineoplásica han llevado a un significativo aumento de los índices de supervivencia en las últimas décadas, siendo actualmente el índice medio de curación del cáncer infantil del 70%^{13,14}. Durante los últimos años se han producido mejoras en los tratamientos de quimioterapia y radioterapia, en los medios para

diagnosticar y tratar efectos secundarios de esta terapia, y en el manejo de las complicaciones infecciosas, contribuyendo todos estos factores a dicho aumento.

Los índices de mortalidad del cáncer infantil han disminuido al 30%, lo que significa que, por ejemplo, en Estados Unidos 1 de cada 250 adultos jóvenes (15-45 años) será superviviente de un cáncer infantil en el año 2010¹⁵. En la Tabla 4 se describe la distribución de los supervivientes a largo plazo de un cáncer infantil en EEUU en base a los últimos datos de supervivencia¹³.

Tabla 4. Distribución de los diferentes tipos de cáncer infantil en el año 2000 y distribución estimada de los supervivientes a largo plazo en función de los índices de supervivencia de 1992 a 1999 en EEUU.

Tipo de cáncer	Distribución en % (año 2000)	Supervivencia en % a los 5 años (1992 a 1999)	Distribución estimada en % de los supervivientes a largo plazo
LA	24,4	67,9	21,3
SNC	18,5	70,8	16,8
LNH	7,7	79,0	7,9
Sarcomas	7,1	72,1	6,6
LH	6,5	94,2	7,9
Renales	4,8	74,2	4,5
Óseos	4,8	68,1	4,2
Otros	26,2	91,4	30,8

En España cada año se diagnostican aproximadamente 700 niños con cáncer, según datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles, documentándose una incidencia de 148 casos/millón de niños/año en menores de 15 años de edad, con una supervivencia a 5 años superior al 70% en el periodo 1995-1997 (Figuras 2a y 2b)^{9,16}. El aumento de la supervivencia en los últimos años hace que cada vez sea mayor la preocupación por el correcto seguimiento a largo plazo de estos pacientes, intentando profundizar en el conocimiento de su calidad de vida.

Figura 2a. Supervivencia a 5 años por cohortes de años de diagnóstico. Periodo 1980-1997. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP). Informe estadístico, periodo 1980-2003. Toledo 2004.

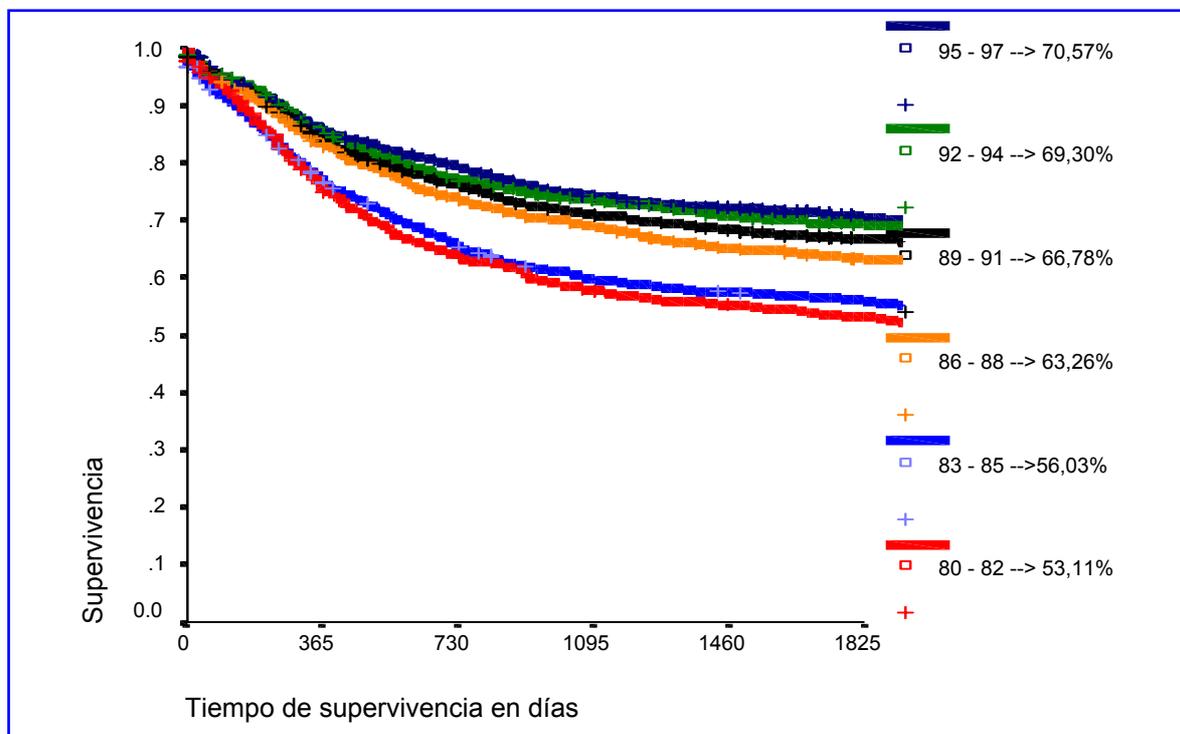
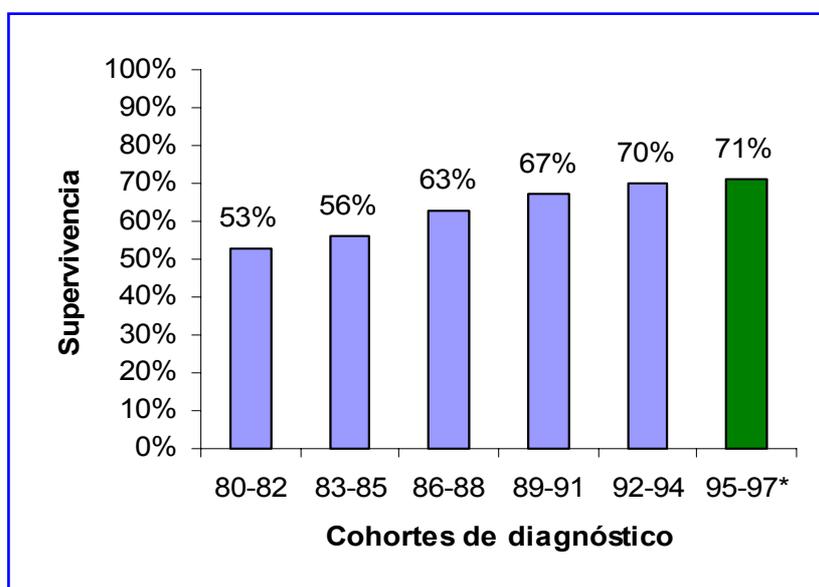


Figura 2b. Evolución de la supervivencia a 5 años por cohortes de años de diagnóstico. Periodo 1980-1997. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP). Informe estadístico, periodo 1980-2003. Toledo 2004.



En estos momentos ya no es suficiente la curación del cáncer a cualquier precio, sino que hay que ofrecer una recuperación completa y segura, que permita a los pacientes conseguir una aceptable calidad de vida y una reintegración completa en la sociedad¹⁰. Es necesario diferenciar entre el seguimiento precoz de estos niños, en quienes lo más importante es detectar las recaídas, y el de los supervivientes a largo plazo, en quienes se busca identificar los efectos tardíos del tratamiento¹⁰. Por este motivo, los países industrializados han comenzado en los últimos años a establecer grupos de estudio de efectos secundarios del tratamiento antineoplásico. En España, en el año 1993, la SEOP constituyó una Comisión Nacional para el Estudio y Seguimiento de los Efectos Secundarios observados en pacientes supervivientes de un cáncer infantil^{10,11}.

1.2. Efectos secundarios del tratamiento antineoplásico

Se estima que casi la mitad de los supervivientes de un cáncer infantil pueden desarrollar problemas que afecten a su calidad de vida^{10,11,13,15}. Aproximadamente dos tercios de los supervivientes tienen como mínimo un efecto tardío del tratamiento oncológico, y en un tercio de ellos las complicaciones que aparecen son graves¹³.

Se han descrito secuelas de la terapia antineoplásica a nivel de todos los órganos y sistemas, dependiendo de la terapia específica a la que se ha expuesto el paciente (cirugía, quimioterapia única o combinada, radioterapia, trasplante de médula ósea) y su edad al inicio de la misma^{10-13,15,17,18}. A pesar de que los niños toleran la toxicidad aguda del tratamiento mejor que los adultos, el niño puede ser más vulnerable a las secuelas de la terapia frente al cáncer, sobre todo, en cuanto a crecimiento, fertilidad y función neuropsicológica. La incidencia de la mayoría de efectos tardíos del tratamiento aumenta con la edad¹³.

1.2.1 Efectos secundarios neuropsicológicos

Se presentan especialmente en los dos tipos de cáncer más frecuentes en la edad pediátrica, la LLA y los tumores del SNC, en proporciones variables, que oscilan entre un 10 y un 50%. Las secuelas neurológicas han sido asociadas principalmente a la radioterapia craneal y la dosis recibida, pero también pueden intervenir otros factores, como la propia recaída o afectación del SNC, el tratamiento de la recaída, el tipo de neuroprofilaxis recibida, el protocolo terapéutico sistémico empleado, la extensión local del tumor, la presencia de hidrocefalia, la necesidad de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal y las complicaciones postoperatorias, tan frecuentes en estos tumores. El uso intratecal y sistémico de citarabina y metotrexato a altas dosis se ha relacionado con la aparición de secuelas neurológicas.

Entre estas secuelas destacan las dificultades en el aprendizaje, sobre todo, a nivel de la lectura, el lenguaje y las matemáticas, la leucoencefalopatía, la mielitis, los déficits focales, las neuropatías periféricas, las convulsiones y la ataxia. La leucoencefalopatía puede iniciarse a los 4 meses de la radiación craneal, y sus manifestaciones clínicas consisten en convulsiones, ataxia, letargia, alteraciones en el habla, espasticidad, disfagia, disminución del cociente intelectual, alteración de la memoria y confusión. En la TAC los hallazgos más frecuentes en los niños con secuelas neuropsicológicas son: dilatación ventricular, atrofia cerebral, hipodensidad de la sustancia blanca y calcificaciones intracraneales.

La edad parece ser un factor esencial a la hora de determinar el riesgo de presentar déficits neurológicos. Se considera que los niños menores de 8 años en el momento de recibir el tratamiento sobre el SNC tienen un riesgo mucho más elevado de padecer algún déficit neurocognitivo.

1.2.2 Efectos secundarios cardiovasculares

Suelen ser debidos a irradiación mediastínica y/o determinados agentes quimioterápicos, como las antraciclinas. Estos tratamientos pueden provocar derrames pericárdicos y pericarditis constrictiva. También pueden desencadenar una miocardiopatía y una insuficiencia cardíaca congestiva, con una mortalidad que puede llegar al 80%, así como enfermedad coronaria, defectos valvulares y arritmias. Debe prestarse una atención especial a estos efectos secundarios en etapas de la vida con un aumento del gasto cardíaco, como la pubertad, el embarazo y el parto.

1.2.3 Efectos secundarios gastrointestinales

Las secuelas digestivas más frecuentes en los niños supervivientes de un cáncer infantil son la enteritis y la fibrosis, siendo la radioterapia y la enfermedad injerto contra huésped crónica (EICH) los principales agentes etiológicos.

Las alteraciones digestivas secundarias a radioterapia abdominal se manifiestan de forma más común como obstrucción de intestino delgado, pudiendo ocasionar también úlceras, fístulas y síndromes de malabsorción. Los problemas relacionados con la EICH son las ulceraciones orales, con dificultad para la apertura de la boca y sequedad oral, la disfagia por afectación esofágica, acompañada de pérdida de peso, dolor retroesternal, aspiraciones del contenido gástrico, reflujo gastroesofágico y alteraciones de la motilidad, y, de forma más rara, la afectación intestinal en forma de diarrea, dolor abdominal y síndromes de malabsorción asociados a sobrecrecimiento bacteriano o fúngico.

Por último, no hay que olvidar la hepatitis viral, siendo la infección por VHB o VHC la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en los pacientes que han recibido transfusión de hemoderivados, con un alto riesgo de progresión a hepatopatía severa y cirrosis en el caso de la hepatitis C, también implicada en el desarrollo de hepatocarcinoma. Por otro lado, se ha detectado fibrosis hepática en los niños que han

recibido irradiación abdominal. El citostático que mejor se conoce como responsable de hepatopatía crónica en estos niños es el metotrexato, que, cuando es administrado de forma prolongada, puede inducir el desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática. Por otro lado, un 80% de los niños con EICH crónica presentan afectación hepática, con ictericia, anorexia, pérdida de peso y aumento del valor sérico de transaminasas y fosfatasa alcalina.

1.2.4 Efectos secundarios músculo-esqueléticos

Los niños supervivientes de tumores sólidos presentan alteraciones funcionales y/o estéticas de huesos, dientes, músculos y otros tejidos de sostén en una proporción elevada, que en algunas series alcanza el 40%. Los mayores problemas clínicos se corresponden con las alteraciones óseas, que se manifiestan como escoliosis, atrofia o hipoplasia muscular, necrosis avascular, discrepancia en la longitud de las extremidades y osteoporosis, tanto por efecto de la radiación como del tratamiento con corticoesteroides.

Como efectos secundarios de la quimioterapia a este nivel, podemos encontrar necrosis avascular, osteoporosis, y cicatrices y contracturas provocadas por la extravasación de fármacos.

1.2.5 Efectos secundarios nefro-urológicos

Pueden presentarse a lo largo de todo el tracto urinario y van a ser secundarios a cirugía, quimioterapia (ifosfamida, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino y metotrexato a altas dosis) y radioterapia. Los más frecuentes son la nefropatía, con aparición de proteinuria, hipertensión arterial, anemia e insuficiencia renal, y la cistitis hemorrágica. La nefrectomía en niños con tumor de Wilms provoca una hipertrofia compensadora en el otro riñón, que puede evolucionar hacia una insuficiencia renal progresiva motivada por glomeruloesclerosis y daño intersticial renal, y agravada por la sobrecarga renal, la

radioterapia y los fármacos citotóxicos. Estos trastornos pueden desencadenar una hipertensión arterial.

1.2.6 Efectos secundarios pulmonares

Se deben a la radioterapia, la cirugía, algunos agentes citostáticos (bleomicina, mitomicina, ciclofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas, busulfán, melfalán, carmustina, metotrexato, mercaptopurina, citarabina y procarbazona) y las infecciones pulmonares de repetición. Son secuelas poco frecuentes, pero graves, que pueden evolucionar de forma crónica y fatal, siendo la neumonitis intersticial difusa y la fibrosis pulmonar las formas clínicas más frecuentes. Se manifiestan con disnea de esfuerzo y alteraciones radiológicas.

1.2.7 Efectos secundarios sensoriales

Los oculares son debidos fundamentalmente a la radioterapia y la cirugía. Destacan las cataratas, que se manifiestan con opacidades del cristalino, el glaucoma, la retinopatía, la neuritis óptica, la hiposecreción lagrimal y la atrofia orbitaria o del globo ocular.

Entre los trastornos auditivos destacan la otitis crónica, asociada a radioterapia local superior a 40-50 Gy, y la sordera neurosensorial, relacionada también con el uso de cisplatino.

1.2.8 Efectos secundarios sobre el sistema inmunitario

El cáncer y su tratamiento son una causa importante de inmunodeficiencia secundaria en la infancia. Pueden producirse alteraciones en la inmunidad celular y humoral, de tipo cuantitativo (linfopenia, granulocitopenia, disminución en la síntesis de inmunoglobulinas) y cualitativo (deficiencias en la quimiotaxis, la fagocitosis y la actividad bactericida). Además, se asocian situaciones de asplenia anatómica o funcional, como las que se presentan en niños tratados de enfermedad de Hodgkin. La

esplenectomía y la irradiación esplénica condicionan un riesgo de bacteriemia, siendo los gérmenes más frecuentemente implicados *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae b*, y *E. coli*. La malnutrición también puede provocar inmunodeficiencia secundaria.

1.2.9 Segundos tumores

Los niños afectos de cáncer tienen un alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias. La incidencia de segundos tumores oscila entre 2 y 10% en los primeros 20 años transcurridos desde el momento del diagnóstico del primer tumor, siendo el factor más importante a considerar el tiempo de seguimiento^{10,12,17}. Estas cifras suponen un riesgo de 10 a 20 veces superior al de la población general.

En datos publicados por la Comisión Nacional de Efectos Secundarios de la SEOP¹⁰ destacan la leucemia aguda no linfoblástica (18%), los tumores del SNC (18%), los tumores óseos (13,5%), el carcinoma de tiroides (10%) y los sarcomas de partes blandas (9,5%). El 70% de las segundas neoplasias aparecen en un periodo inferior a 10 años, siendo el tiempo medio de latencia de 7 años y 11 meses (rango 6 meses y 23 años). La aparición de una segunda neoplasia constituye una complicación muy grave en el cáncer infantil, con una supervivencia global inferior al 50%^{10,17}.

La mayoría de los pacientes con segundas neoplasias, un 65%, han sido sometidos a quimioterapia y radioterapia¹⁰. Entre los agentes citotóxicos asociados a segundas neoplasias destacan los agentes alquilantes, relacionados con osteosarcomas y leucemias, y concretamente el BCNU, relacionado con tumores del SNC. Las epipodofilotoxinas, etopósido y tenipósido, son importantes leucemógenos. La aparición de segundas neoplasias secundarias a la radioterapia es conocida desde hace años, existiendo una relación entre la radioterapia previa y la aparición de osteosarcomas, tumores del SNC y carcinoma de tiroides. Por otro lado, cada día se da más importancia a los factores genéticos, siendo conocido, por ejemplo, el riesgo de segundos tumores (osteosarcomas) que presentan los pacientes afectos de retinoblastoma.

1.3. Efectos secundarios endocrinológicos

Entre los diferentes tipos de efectos tardíos del tratamiento contra el cáncer, destacan los que afectan al sistema endocrinológico, que pueden manifestarse muchos años después de finalizar la terapéutica. Puede haber afectación del crecimiento, la pubertad y futura fertilidad, el tiroides y la función adrenal, con todas sus consecuencias físicas y psicosociales^{7,10-15,19-21}.

Los efectos secundarios tardíos endocrinológicos son frecuentes y, en muchas ocasiones, son tributarios de un tratamiento hormonal sustitutivo. Su frecuencia es mayor en los tratamientos que incluyen radioterapia administrada a SNC, cabeza, cuello y pelvis, pero también aparecen tras la administración de ciertos agentes quimioterápicos.

1.3.1 Alteraciones del crecimiento

Los supervivientes de un cáncer infantil pueden presentar detención del crecimiento y talla baja en la edad adulta. Hay que recordar que la mayor parte del crecimiento tiene lugar antes de los 4 años y en la pubertad, periodos en los que la incidencia del cáncer infantil es mayor. El deterioro del crecimiento en estos pacientes constituye un problema frecuente y de gran importancia.

Los mecanismos implicados en la aparición de trastornos del crecimiento son variados: malnutrición, déficit de hormona de crecimiento (GH), déficit de hormona estimulante del tiroides (TSH), irradiación corporal total, radioterapia cráneo-espinal, quimioterapia intensiva, corticoides, recidiva tumoral y pubertad precoz o adelantada. Sin embargo, el factor más frecuentemente relacionado con el deterioro del crecimiento en estos niños es la alteración en el eje de la GH por un déficit aislado de secreción de GH secundario a una lesión de la hipófisis y/o del hipotálamo originada por la radioterapia administrada en los tumores de SNC, cabeza y cuello, y en las leucemias agudas como neuroprofilaxis.

El eje de la GH es el más sensible a la acción de la radioterapia craneal, por lo que su déficit es la anomalía endocrinológica más precoz en los niños supervivientes de un cáncer que han recibido este tipo de tratamiento, y, a menudo, es la única detectable. El déficit de gonadotropinas, TSH y hormona adrenocorticotropa (ACTH) son raros con una irradiación craneal inferior a 40 Gy¹³. Los pacientes afectados de LLA tratados con radioterapia craneal profiláctica a dosis de 18 a 24 Gy presentan en un 50% de casos déficit parcial de GH de instauración lenta y que, generalmente, sólo es observable durante el desarrollo puberal. La mayoría de estudios demuestran que todos los niños que han recibido más de 30 Gy de radiación a nivel del eje hipotálamo-hipofisario muestran una insuficiente secreción de GH entre 2 y 5 años después del tratamiento¹⁵. Aunque las anomalías en la secreción de GH no parecen repercutir sobre el crecimiento prepuberal, pueden suponer una incapacidad del eje de la GH para incrementar su producción y responder a los requerimientos fisiológicos de un crecimiento normal.

La intensidad de la afectación del crecimiento y la rapidez en su aparición están en relación con la dosis total de radiación recibida y la edad del paciente. La GH es la hormona hipofisaria más sensible a la radiación, y, cuanto más joven es el paciente, mayor el potencial para sufrir efectos tardíos del tratamiento sobre su crecimiento. Por otro lado, no hay que olvidar que el momento en el que aparece la pubertad es frecuentemente determinante de la talla final. Por tanto, la vigilancia de la pubertad es un elemento fundamental del pronóstico de crecimiento en estos niños, ya que un desarrollo puberal adelantado y/o rápido se acompaña de una aceleración de la maduración ósea y un cierre precoz de la epífisis de crecimiento de los huesos.

Los efectos secundarios sobre el crecimiento también pueden deberse a la acción de la radioterapia espinal y ósea, al déficit de hormonas tiroideas por radioterapia craneal y cervical, a los corticoides y, en menor grado, a los citostáticos. Los niños que reciben irradiación espinal y, en menor medida, aquéllos que la reciben en los huesos largos pueden experimentar una dramática falta de crecimiento secundaria a la destrucción de las placas de crecimiento de la columna y los huesos largos. Como la columna tiene un periodo de crecimiento rápido en la pubertad, el impacto de la radioterapia espinal puede no ser aparente hasta que el paciente alcanza la edad adolescente. Los corticoides

utilizados durante un tiempo prolongado suprimen el crecimiento en la infancia, ya que inhiben la secreción de GH y las concentraciones séricas del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I). Además, *in vitro* reducen la proliferación de los condrocitos en la placa de crecimiento de los huesos. Por otro lado, disminuyen la secreción de hormonas gonadales, lo que resulta en un aumento de la reabsorción ósea y una reducción de la masa ósea.

En los niños sometidos a TMO, destaca que aquéllos que reciben acondicionamiento con ciclofosfamida, sola o acompañada de busulfán, mantienen un crecimiento normal. En cambio, después del tratamiento con ICT, hasta un 63% de pacientes demuestran insuficiencia en la secreción de GH⁷. Otro factor de riesgo para la afectación del crecimiento en los niños trasplantados es la existencia de EICH.

En el seguimiento de los niños supervivientes de un cáncer infantil es muy importante monitorizar la talla y la velocidad de crecimiento para detectar precozmente cualquier insuficiencia en la secreción de GH^{7,15,20}. Hay que tener en cuenta la curva de crecimiento del paciente antes del diagnóstico y la talla de los padres. Los datos de crecimiento se trasladan a las curvas de talla y velocidad de crecimiento existentes en cada población en función de la edad y el sexo, ya que las mediciones periódicas y exactas del crecimiento permiten comparaciones con las distribuciones normales. Se debería medir la talla de pie y sentado, con una metodología adecuada, sobre todo, en los pacientes sometidos a radioterapia en columna, abdomen o pelvis. Los pacientes tratados con altas dosis de radiación espinal o abdominal pueden presentar una modesta reducción en la talla de pie, ya que la afectación del crecimiento se da en forma de pérdida de talla sentado y resulta en una talla baja desproporcionada.

Cuando se sospeche una alteración en el crecimiento de estos niños, serán necesarias la edad ósea, la determinación de la concentración sérica de IGF-I, y la práctica de estudios funcionales de secreción de GH, mediante estímulos fisiológicos (ejercicio, sueño) o farmacológicos (clonidina, L-dopa, hipoglucemia inducida por insulina)²⁰. Como el déficit de GH ocurre comúnmente en pacientes con pubertad precoz asociada a irradiación craneal, y, en estos casos, la atenuación del crecimiento puede ser menos

obvia, se deben practicar estudios detallados de GH en todos los pacientes con un desarrollo sexual prematuro.

El déficit de GH como efecto tardío del tratamiento antineoplásico puede beneficiarse del tratamiento sustitutivo, que mejora la talla final del paciente. Sin embargo, la respuesta al tratamiento con GH es menos brillante que en el niño con un déficit idiopático de esta hormona, sobre todo, si el paciente ha recibido radioterapia espinal. Hay médicos que tienen reticencias al tratamiento con GH en los niños con antecedentes de cáncer por el supuesto aumento de incidencia de leucemias y recidivas tumorales. Actualmente se acepta que el tratamiento con GH dos años después de finalizar el tratamiento antineoplásico, y siempre que el paciente esté en remisión completa o con restos tumorales estables, no aumenta el riesgo de recidiva tumoral ni de aparición de casos de leucemia aguda^{7,10-12}. En el supuesto de que coexista una pubertad precoz puede ser necesario el tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) para retrasar el cierre del cartílago de crecimiento, aumentando el tiempo disponible para el tratamiento sustitutivo con GH.

1.3.2 Alteraciones de la pubertad y la función gonadal

Tanto el cáncer como su tratamiento interfieren con las funciones sexual y reproductora normales²² (Tabla 5).

Tabla 5. Consecuencias reproductoras del cáncer y del tratamiento antineoplásico.

Tumor	Compromiso gonadal directo Compromiso del aparato reproductor Compromiso del eje hipotálamo-hipofisario
Cirugía	Extirpación gonadal Mutilación genital Ausencia de emisión de semen y eyaculación retrógrada Impotencia y falta de orgasmo
Radioterapia o quimioterapia	Depleción de células germinales Pérdida de hormonas gonadales Alteraciones mutagénicas en las células germinales Efectos teratógenos en el feto
Quimioterapia	Transmisión seminal del fármaco
Radioterapia (craneal)	Pérdida de hormonas gonadotróficas

Específicamente los niños supervivientes de un cáncer pueden presentar pubertad precoz o adelantada, sobre todo, en relación con la radioterapia del SNC, siendo más frecuente este problema en las niñas. También podemos observar retraso puberal, más frecuente en los varones^{10-12,15,20,23}. La pubertad precoz o adelantada provoca una aceleración excesiva de la edad ósea y mantiene cierto ritmo de crecimiento, pudiendo enmascarar un déficit de GH. Los glucocorticoides administrados a dosis altas y durante tratamientos prolongados pueden provocar un retraso del crecimiento y de la maduración puberal.

Respecto a las alteraciones de la función gonadal, destaca la esterilidad o la disminución de la fertilidad, que puede ser secundaria a la acción de cirugía, quimioterapia y radioterapia abdominal, gonadal y/o del eje hipotálamo-hipofisario. El fallo gonadal provoca un desarrollo sexual incompleto y un crecimiento deficitario en la pubertad, y esterilidad en la edad adulta. Las hormonas gonadales son necesarias para el desarrollo de las características sexuales secundarias y para la aceleración del crecimiento que normalmente ocurre en la pubertad.

En un estudio sobre fertilidad después del tratamiento de un cáncer durante la infancia o adolescencia realizado en EEUU se halló un déficit del 15% en la fertilidad global de los pacientes estudiados (los varones eran un 76% tan fértiles como los controles, y las mujeres tenían la misma fertilidad que los controles)^{14,24}. Los supervivientes de enfermedad de Hodgkin y cáncer genital masculino eran los que tenían los mayores déficits de fertilidad. En otro estudio sobre fertilidad probada (ser responsable de un embarazo) en varones supervivientes de LLA diagnosticada durante la infancia²⁵ se objetivó que en global no había diferencias significativas con respecto a los controles. Sin embargo, los hombres tratados antes de los 10 años con radioterapia craneal a dosis superiores a 18 Gy, sin radioterapia espinal, tenían sólo un 9% de la fertilidad de los controles. La explicación que se aporta a este dato es que la región hipotálamo-hipofisaria del cerebro en desarrollo es más sensible al daño de las dosis altas de radioterapia que la de niños más mayores.

El impacto de la quimioterapia en la función gonadal depende de la naturaleza y la dosis de los agentes citotóxicos utilizados. Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, inhiben la síntesis de ADN y dañan a las células de división rápida, como el epitelio germinal de los testículos, y así afectan, por ejemplo, la producción espermática y la fertilidad²⁶⁻²⁸. La radioterapia también puede tener efectos adversos en la maduración sexual y la fertilidad. Por ejemplo, la irradiación craneal puede afectar al eje hipotálamo-hipofisario y provocar un déficit en la producción de gonadotropinas. Si el campo de irradiación incluye el abdomen, la columna o las gónadas, se producirá una disfunción gonadal primaria. En los testículos el epitelio germinal es más sensible al efecto gonadotóxico del tratamiento que las células de Leydig, encargadas de la

producción de testosterona^{6,7}. Los ovarios son más resistentes a la quimioterapia que los testículos, pero también pueden sufrir una depleción de ovocitos con ciertos agentes citotóxicos, como los agentes alquilantes²⁹. La irradiación a los ovarios puede afectar al número de ovocitos y resultar en una menopausia precoz. Por otro lado, es importante señalar que el craneofaringioma es el tumor intracraneal que más frecuentemente afecta la secreción de gonadotropinas. Otros tumores de la región hipotálamo-supraselar que pueden interferir en la secreción de gonadotropinas son: germinomas, astrocitomas, gliomas, adenomas intraselares e histiocitosis de células de Langerhans.

- Niños

Las alteraciones testiculares se manifiestan en las células germinales y en las células de Sertoli, que son las células de soporte de las células germinales, en forma de reducción del volumen testicular, oligozoospermia, azoospermia y esterilidad. Estas lesiones podrían ser menos frecuentes en los niños tratados en la etapa prepuberal^{10,15}, aunque según la mayoría de referencias bibliográficas el epitelio germinativo del testículo prepúber en apariencia no es más resistente que el del adulto al tratamiento citotóxico^{13,14,18,20-22,24,26,30-33}. También puede haber afectación de las células de Leydig, que sintetizan testosterona, necesaria para el normal desarrollo puberal. En la mitad de varones afectados de enfermedad de Hodgkin se encuentra un fallo compensado de las células de Leydig ya en el momento del diagnóstico, antes de iniciar el tratamiento^{15,32}.

En referencia a los efectos de la cirugía, se incluyen impotencia y eyaculación retrógrada después de la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales. Después de cirugía retroperitoneal o radioterapia puede aparecer hidrocele. En pacientes con tumores primarios del SNC que afectan a hipotálamo y/o hipófisis, su resección quirúrgica puede ocasionar hipogonadismo secundario.

En general, los testículos son más sensibles que los ovarios a la acción de los agentes quimioterápicos^{10-12,15,17,20-22}. Los citostáticos que pueden producir lesiones en las gónadas son: agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mostaza nitrogenada, cisplatino, clorambucilo, nitrosoureas y procarbazona) y, con

menos frecuencia, vinblastina, metotrexato, corticoesteroides y arabinósido de citosina. En general, el potencial esterilizante de un determinado régimen terapéutico es consecuencia de los efectos aditivos de los diversos agentes citotóxicos utilizados y del uso adicional de radioterapia.

La radiación directa sobre los testículos ocasiona una reducción de la producción de espermatozoides, incluso con dosis muy bajas^{10,12-15,17} (Tabla 6), siendo muy conocido este efecto en los pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con radioterapia en Y invertida, en los que dosis acumuladas de 1,4 a 3 Gy en ambos testículos producen azoospermia en el 100%¹⁰. En los niños afectados de tumor de Wilms la irradiación abdominal puede generar irradiación dispersa a los testículos en dosis de 3 a 10 Gy, que pueden ocasionar oligozoospermia o azoospermia y aumento de hormona folículo-estimulante (FSH) en la edad adulta. Sin embargo, con dosis menores de 4 Gy el recuento de espermatozoides suele normalizarse con el transcurso del tiempo.

Por otro lado, la radioterapia es la única modalidad terapéutica asociada con una reducción permanente de la producción de testosterona en las células de Leydig²². Dosis de 27 a 30 Gy traen como consecuencia un descenso muy marcado del nivel de testosterona y la ausencia de desarrollo puberal espontáneo en los niños prepuberales. La disfunción en las células de Leydig se ha descrito con irradiación testicular superior a 20 Gy en niños prepuberales y 30 Gy en adultos, lo que indica que las células de Leydig de los niños son más radiosensibles^{13,22}. Una dosis de 24 Gy preserva las células de Leydig en un 25% de los niños, mientras que la administración de 7,5 Gy permite preservarlas en el 100%^{13,15,22}.

En el caso de detectar una ausencia o una detención del desarrollo puberal por afectación de las células de Leydig, está indicado iniciar el tratamiento sustitutivo con testosterona. Con este tratamiento se consigue un rápido aumento de la velocidad de crecimiento y claros signos de virilización (aumento de tamaño del pene, aparición de vello sexual y tono grave de la voz, entre otros). El objetivo del tratamiento con testosterona en los niños prepuberales es promover las características sexuales secundarias, el crecimiento y una composición corporal y una densidad ósea normales.

Tabla 6. Efecto de la irradiación testicular en la espermatogénesis y la función de las células de Leydig.

Irradiación testicular (Gy)	Efecto en la espermatogénesis	Efecto en las células de Leydig
< 0,1	No efecto	No efecto
0,1-0,3	Oligozoospermia temporal (recuperación completa en 12 meses)	No efecto
0,3-0,5	Azoospermia temporal (recuperación completa en 48 meses)	No efecto
0,5-1	100% azoospermia temporal (recuperación a partir de 8-26 meses)	No efecto
1-2	100% azoospermia temporal (recuperación a partir de 11-20 meses)	Aumento transitorio de LH Testosterona normal
2-3	100% azoospermia, a veces permanente (recuperación a partir de 12-14 meses)	Aumento discreto de LH Testosterona normal
3-4	100% azoospermia permanente (no se ha observado recuperación en el seguimiento hasta 40 meses) Volumen testicular disminuido	Aumento transitorio de LH Respuesta disminuida de testosterona al estímulo con HCG
12	Azoospermia permanente Volumen testicular disminuido	Aumento permanente de LH Testosterona disminuida Terapia con testosterona para asegurar cambios puberales en algunos pacientes
> 24	Azoospermia permanente Volumen testicular disminuido	Aumento permanente de LH Testosterona disminuida Terapia con testosterona en la mayoría de niños prepuberales

LH: hormona luteinizante. HCG: hormona gonadotrófica coriónica humana.

- Niñas

Es más difícil valorar la función hormonal y reproductora en las niñas que en los niños. Las alteraciones ováricas parecen ser menos frecuentes si las comparamos con las testiculares, tal vez por el hecho de que el diagnóstico es más complejo y resultan infravaloradas^{10,11,14,20,21}. Mientras que en los varones disponemos de la medición del volumen testicular y del análisis de semen para valorar los efectos secundarios, en las mujeres no existen pruebas tan asequibles y sencillas de realizar. Se manifiestan clínicamente como retraso puberal y oligomenorrea o amenorrea primaria o secundaria, que pueden evolucionar a esterilidad.

La quimioterapia es capaz de ocasionar insuficiencia ovárica. Los ovarios prepuberales parecen ser más resistentes a la acción de los agentes alquilantes que los postpuberales^{12,14,15,20,21,24}. El riesgo de menopausia precoz es mayor cuanto mayor es la edad de la niña en el momento de recibir la quimioterapia y, de forma muy especial, si la recibe en edad puberal^{14,22}. Los síntomas del fallo ovárico consisten en rubores, sudores nocturnos, insomnio, fluctuaciones del estado anímico, irritabilidad, sequedad vaginal, dispareunia y disminución de la libido. El estrés, la desnutrición y la pérdida de peso también pueden inducir una amenorrea transitoria al alterar la actividad hipotalámica y el metabolismo estrogénico²².

Dosis de radioterapia sobre ambos ovarios entre 4 y 7 Gy pueden provocar una insuficiencia ovárica, que puede ser irreversible dependiendo de la edad de la paciente^{10,15}. La radioterapia es la modalidad terapéutica más nociva para el ovario prepúber²². Cuando las dosis de radioterapia son bajas, la edad se muestra como el elemento de predicción de daño ovárico más importante, siendo éste más frecuente en mujeres de más de 40 años. Es decir, por el mayor número de folículos ováricos en reserva, los efectos gonadales son menores en las niñas prepuberales^{13,22}. Después de una irradiación ovárica de 2 Gy se describe una depleción del 50% de la reserva de ovocitos¹⁷. El descenso progresivo en el número de folículos que acompaña al paso del tiempo es el factor que contribuye a la mayor frecuencia de fallo ovárico en edades avanzadas. Cuando la radioterapia afecta al útero, lesionando su musculatura y sistema

vascular, puede comprometerse el crecimiento del útero, así como el crecimiento y la vascularización endometriales, necesarios para la implantación correcta del óvulo fecundado y para el mantenimiento del embarazo cuando éste se produce. Las pacientes tratadas con radioterapia abdominal a una edad más joven son las que tienen menor volumen uterino. Además, la irradiación del útero puede provocar un mayor porcentaje de partos prematuros. Las muertes perinatales y el retraso del crecimiento intrauterino son más frecuentes en estos casos. Sin embargo, el índice de defectos congénitos es igual que en la población general^{12,15,22,24,31}.

En la autopsia de niñas con tumores sólidos que fallecieron durante el tratamiento (quimioterapia con o sin radioterapia) se hallaron cambios patológicos en los ovarios, tanto prepuberales como puberales, tales como descenso en el número de folículos ováricos, fibrosis focal en el estroma y proliferación vascular con engrosamiento^{14,24,31}.

En ocasiones, puede ser necesario un tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos solos o acompañados de gestágenos para iniciar o mantener el progreso puberal, o inducir los caracteres sexuales secundarios. Este tratamiento también es necesario para aliviar los síntomas secundarios al déficit de estrógenos y reducir el riesgo de osteoporosis y enfermedad isquémica cardíaca.

En los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea se observa un mayor índice de secuelas en general y también de disfunción gonadal en su seguimiento a largo plazo, debido a la intensidad de los regímenes de acondicionamiento, que incluyen agentes quimioterápicos gonadotóxicos, como melfalán y ciclofosfamida, e irradiación corporal total³⁴⁻³⁷. En los varones la función de las células de Leydig suele estar conservada tanto en el acondicionamiento con ciclofosfamida como con ICT, pero en el caso de ICT se detecta una disfunción en las células germinales, con disminución del volumen testicular y aumento de la FSH en la mayoría de pacientes, sobre todo, si el tratamiento se realiza durante o después de la pubertad^{13,18}. En el caso de las niñas prepuberales, el 50% mantienen una función ovárica adecuada tras ICT, pero en niñas mayores de 10 años el fallo ovárico permanente es la norma^{13,14,17,18,34}.

Los efectos descritos sobre la pubertad y la función gonadal dependen de la edad del paciente en el momento del tratamiento y de las dosis de quimioterapia y/o radioterapia utilizadas, siendo su reversibilidad variable^{7,10-12,14,15}. Algunas situaciones son definitivas e irreversibles, tales como la esterilidad provocada por una irradiación gonadal a dosis elevadas, o la producida por agentes citostáticos alquilantes utilizados a altas dosis. En los varones la probabilidad de que la espermatogénesis se recupere es menor cuanto mayor sea la duración de la azoospermia, siendo el periodo crítico entre 2 y 4 años después del tratamiento³². Sin embargo, se han documentado algunos casos esporádicos de recuperación de la espermatogénesis después de hasta 20 años de azoospermia. Por otro lado, dado que la cantidad de ovocitos disminuye con el paso del tiempo, cabe suponer que las mujeres de mayor edad son más susceptibles a la insuficiencia ovárica.

1.3.3 Alteraciones tiroideas

La irradiación de cabeza y cuello puede dar lugar a alteraciones de la función tiroidea en forma de disfunción tiroidea a partir del primer año del tratamiento, y como un cáncer de tiroides después de un largo periodo de latencia. La alteración más frecuente es el hipotiroidismo clínico o subclínico por irradiación de la glándula tiroides, sobre todo, en pacientes con enfermedad de Hodgkin y en los niños sometidos a ICT y radioterapia craneal o cráneo-espinal. Otra complicación es la aparición de nódulos tiroideos benignos, que suelen aparecer 10 años después de la radioterapia. También podemos encontrar alteraciones de la morfología tiroidea en forma de hiperplasia focal, adenomas, fibrosis, nódulos coloideos y tiroiditis crónica linfocítica. La irradiación hace que el riesgo de aparición de nódulos tiroideos se multiplique por 27, y el de carcinoma de tiroides por 18¹³.

Todos los pacientes que hayan recibido 10 Gy o más en el cuello deben ser vigilados de forma rutinaria, anualmente, mediante palpación cervical, determinaciones periódicas de TSH y tiroxina (T4), y realización de una ecografía cervical^{7,10,11}. En los pacientes con hipotiroidismo será necesario el tratamiento sustitutivo con tiroxina a dosis mínimas

suficientes para suprimir la secreción de TSH. También debe plantearse este tratamiento en los pacientes con aumento de TSH a pesar de la normalidad de T4, con la finalidad de frenar la TSH y disminuir la estimulación del tiroides, que se ha relacionado con un aumento del riesgo de tumores locales^{11,12}. Además, el tratamiento del hipotiroidismo, aunque sea subclínico, es necesario para optimizar el crecimiento, el desarrollo psicomotor y la progresión puberal¹⁹.

1.3.4 Alteraciones suprarrenales

Suelen ser secundarias a un déficit de la secreción de ACTH por la adenohipófisis en relación con tumores de la región diencéfalo-hipofisaria (craneofaringioma), su tratamiento quirúrgico y radioterapia craneal. Por otro lado, no hay que olvidar que, tras la suspensión de una terapia corticoidea de larga evolución, puede producirse un déficit hipotálamo-hipofisario. En esta situación de insuficiencia suprarrenal secundaria, la producción mineralocorticoidea no suele estar afectada.

Se manifiestan con astenia, anorexia con adelgazamiento, trastornos digestivos como vómitos y dolor abdominal, una disminución en la resistencia, letargia, hipoglucemia en situación de ayuno e hipotensión. A pesar de que la insuficiencia suprarrenal franca es un hallazgo raro, podemos encontrar en estos niños fatiga o cansancio fácil por una secreción suprarrenal insuficiente^{23,38,39}. El diagnóstico se hace al objetivar una cifra baja de cortisol basal y una respuesta baja de cortisol a la hipoglucemia insulínica o tras la administración de factor liberador de corticotropina (CRF)²⁰. En estos casos se requiere tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.

1.4. Evaluación de la función gonadal en niños supervivientes de un cáncer

La evaluación endocrinológica de los pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer infantil debe incluir el estudio de la función gonadal mediante seguimiento periódico de su desarrollo puberal, incluyendo volumen testicular en los niños e historia menstrual en las niñas, y determinación sérica de las hormonas del eje hipófiso-gonadal^{7,10,11,14,20-22,24}.

Es importante hacer dos consideraciones en la evaluación endocrinológica de los niños supervivientes de un cáncer infantil. En primer lugar, en los niños y niñas prepuberales las mediciones de las concentraciones séricas de las hormonas del eje hipófiso-gonadal pueden resultar poco útiles en la evaluación de la función gonadal presente y futura^{18,30}. Por otra parte, en el caso de los niños con tumores del SNC es importante realizar una evaluación endocrinológica del eje hipotálamo-hipofisario basal, antes de iniciar el tratamiento, para detectar precozmente déficits hormonales, que pueden aumentar la morbimortalidad durante el tratamiento oncológico (por ejemplo, si existe una insuficiencia suprarrenal), y para facilitar la posterior interpretación de los resultados del seguimiento a largo plazo y su relación con el tipo de tumor y/o de tratamiento recibido³⁹.

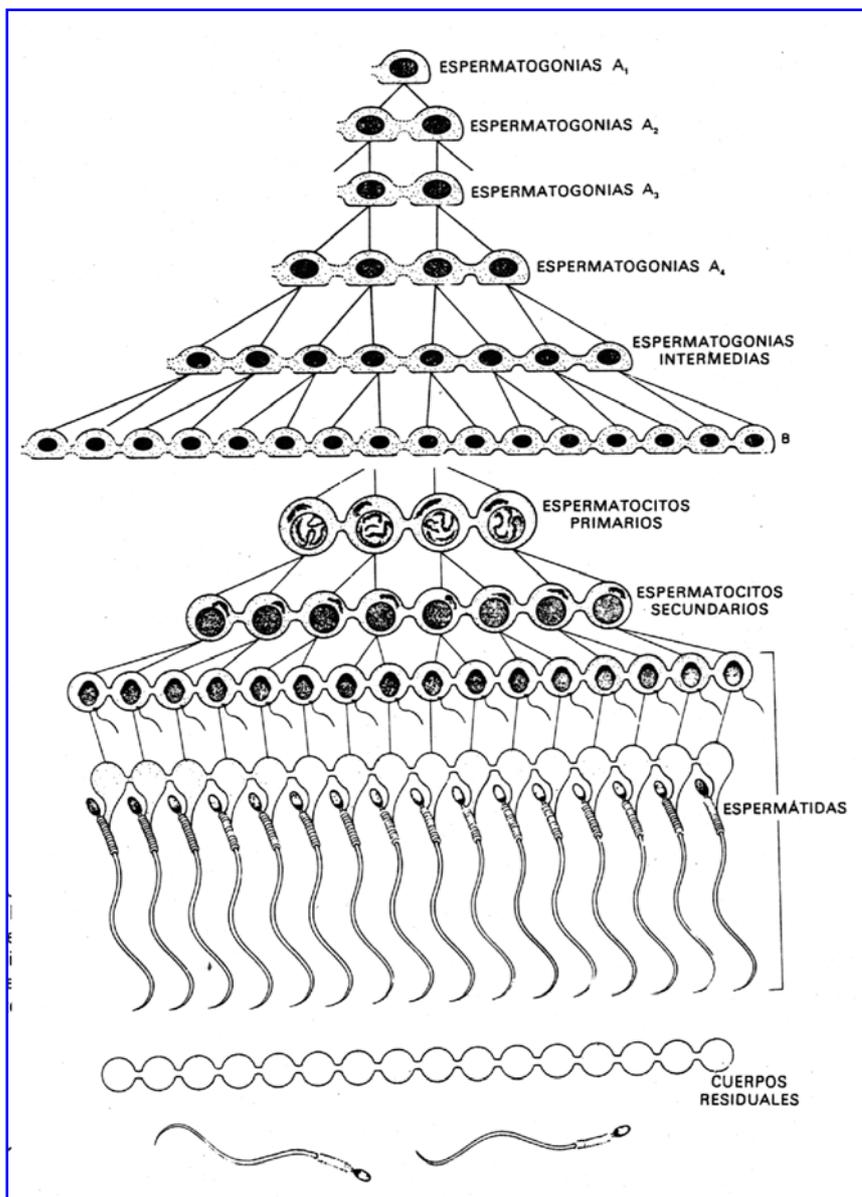
Seguidamente se comentan las características del testículo y el ovario, con las peculiaridades del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal en niños y niñas, y los medios para su correcta evaluación según la edad del paciente.

- Niños

En primer lugar, para poder evaluar la función testicular hay que conocer la estructura del testículo y las características de la gametogénesis masculina⁴⁰. El testículo está repleto de numerosos túbulos seminíferos revestidos por un epitelio estratificado que está formado por dos poblaciones celulares diferentes: células de la serie espermatogénica, que se encuentran en diversos estadios de la espermatogénesis, y

células de Sertoli, que sostienen y nutren a los espermatozoides en desarrollo. En los espacios intersticiales situados entre los túbulos se encuentran las células de Leydig, productoras de esteroides sexuales (testosterona).

En la Figura 3 se representa el proceso de la gametogénesis en el varón⁴¹. Las células germinales primitivas, las espermatogonias, se encuentran sólo en pequeñas cantidades en las gónadas masculinas antes de la época de madurez sexual. Después, las espermatogonias se multiplican continuamente por mitosis para proporcionar un suministro de células que entran en meiosis y forman gametos masculinos. La producción de gametos masculinos se denomina espermatogénesis, y el desarrollo posterior del gameto masculino hasta la fase de espermatozoide móvil se denomina espermiogénesis. Al final del segundo mes de vida embrionaria se encuentran unas 300.000 células germinales en cada gónada. Al llegar a la pubertad el número asciende a 600 millones y, con los cambios hormonales de la pubertad, se producen unos 100 millones de espermatozoides diariamente hasta la ancianidad.

Figura 3. Esquema de la espermatogénesis.

En segundo lugar, se comenta cómo funciona el eje hipotálamo-hipófiso-testicular⁴²⁻⁴⁴. La actividad hormonal hipotálamo-hipófiso-gonadal está presente desde la vida fetal y, conforme va madurando, pasa por periodos de mayor o menor actividad, siendo los cambios clínicos de la pubertad el resultado de dicha maduración.

A partir de las mismas neuronas de las que se origina el bulbo olfatorio se desarrollan las neuronas de la región hipotalámica productoras de GnRH. La GnRH es secretada de

manera pulsátil al sistema vascular portal hipofisario, por el que llega hasta la hipófisis anterior o adenohipófisis, donde estimula la secreción de las hormonas gonadotróficas, hormona folículo-estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Ambas gonadotropinas deben su nombre al efecto que ejercen sobre la actividad ovárica en la mujer antes de que se determinara su importancia en el control de la función testicular.

La respuesta hipofisaria a la GnRH varía según la edad y el estado hormonal. Antes de la pubertad se secreta más FSH en respuesta a la GnRH. Los pulsos poco frecuentes de GnRH favorecen la secreción de FSH, mientras que los pulsos frecuentes favorecen la secreción de LH.

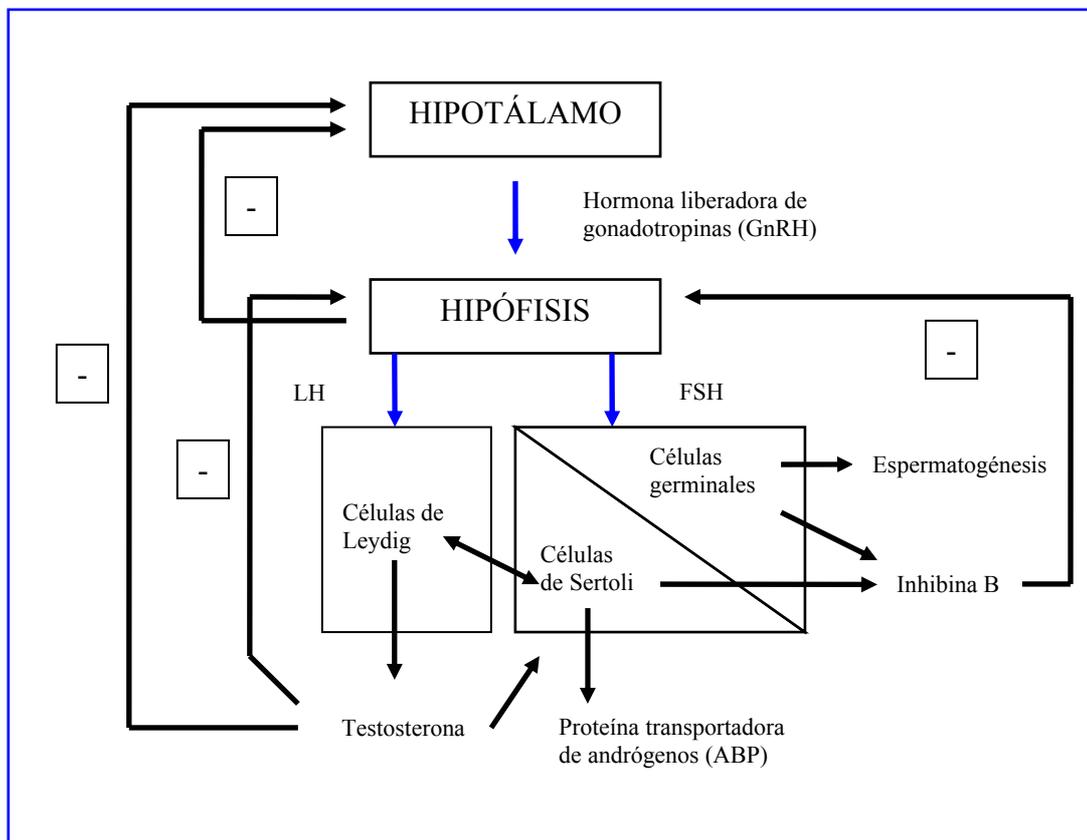
La FSH actúa sobre la célula de Sertoli en los túbulos seminíferos, promoviendo la espermatogénesis. Además, en estas células se producen proteínas, como la proteína transportadora de andrógenos (androgen binding protein, ABP), la aromatasa, que convierte la testosterona en estradiol, y activinas e inhibinas, que intervienen en la regulación de la actividad del eje. Por otro lado, la LH estimula las células de Leydig para producir testosterona.

Las funciones de la FSH y la LH sobre sus células diana están íntimamente relacionadas, ya que los andrógenos sintetizados en las células de Leydig son necesarios para que la espermatogénesis se lleve a cabo. Además, la FSH induce la maduración de las células de Leydig durante el desarrollo y aumenta el número de receptores de LH. Por otro lado, la FSH estimula la multiplicación de las células de Sertoli y promueve su maduración y el desarrollo de uniones estrechas entre ellas, que son fundamentales para mantener las células germinales en un microambiente enriquecido que les permite desarrollarse.

La estimulación de la secreción de GnRH depende de aferencias hipotalámicas desde otros centros neuronales por vías dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas. Sin embargo, el control de la secreción de GnRH lo ejercen fundamentalmente los mismos productos del eje mediante un sistema de retroalimentación o *feedback* negativo (Figura 4)⁷. Así, la FSH, la LH y la propia GnRH actúan inhibiendo la secreción de esta

última por medio de un asa de retroalimentación negativa corta y ultracorta, respectivamente. La testosterona y sus metabolitos frenan también la generación de pulsos hipotalámicos por medio de un asa larga de retroalimentación, e inhiben la síntesis hipofisaria de gonadotropinas. La secreción de LH se controla mediante la retroalimentación negativa que ejercen sobre la hipófisis los esteroides gonadales. La secreción de FSH está regulada igualmente por los esteroides gonadales, pero también intervienen en esta regulación hormonas peptídicas, como inhibinas (efecto inhibitor) y activinas (efecto estimulador), secretadas por la célula de Sertoli.

Figura 4. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipófiso-testicular.



Por último, hay que señalar que la actividad de este eje se va modificando a lo largo de la vida. Después del nacimiento, ante la caída de los estrógenos circulantes, las concentraciones séricas de gonadotropinas se elevan significativamente, y esto hace que aumente la secreción neonatal de testosterona. A partir de los 6 meses de edad, los

niveles de gonadotropinas y esteroides descienden a niveles bajos de aparente inactividad hormonal, que se mantienen hasta el comienzo de la pubertad. En esta fase, sin embargo, hay una actividad mínima del eje hipotálamo-hipófiso-testicular, que permanece funcionando. La secreción pulsátil de FSH y LH se mantiene durante la infancia, siendo los niveles de LH menores que los de FSH. Estos bajos niveles de gonadotropinas están sujetos a retroalimentación negativa por pequeñas cantidades de andrógenos testiculares.

Hacia los 6-7 años de edad se produce un incremento de andrógenos suprarrenales (dehidroepiandrosterona, DHEA; dehidroepiandrosterona sulfato, DHEAS; androstendiona), bajo control de la ACTH, que precede en varios años a la puesta en marcha del eje hipotálamo-hipófiso-testicular. Los factores determinantes del inicio puberal se desconocen, pero sí ha sido bien determinada la secuencia de la maduración puberal. Sucede un incremento en la secreción de GnRH, que se traduce en picos de secreción de LH y, en menor grado, picos de FSH, lo que provoca un aumento en la producción de esteroides sexuales e inhibina. La testosterona interviene en el estirón puberal, el aumento de la masa muscular, el desarrollo de los genitales, el tono grave de la voz, la aparición de acné y el desarrollo del vello sexual y de la barba. A nivel local, la testosterona facilita la acción de la FSH sobre la espermatogénesis, alcanzándose la capacidad reproductora a una edad promedio de 16-19 años.

Estudio de la función testicular en pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer infantil

Hay que empezar con una correcta anamnesis familiar y personal. Interesa conocer el patrón de crecimiento y maduración de los padres y hermanos: talla final y edad a la que la alcanzaron, edad de la menarquia materna, y cuándo empezó a afeitarse el padre. En la anamnesis personal hay que preguntar por los antecedentes perinatológicos (peso y talla de nacimiento) y por todo lo relacionado con el cáncer sufrido: edad al diagnóstico, tipo de cáncer, estudio de extensión, tipo de tratamiento antineoplásico recibido,

duración del tratamiento, tipo de remisión, existencia de recaídas y tiempo desde el fin del tratamiento. También hay que considerar la presencia de enfermedades crónicas, como por ejemplo la infección por el VIH, y el uso de tratamientos durante largos períodos de tiempo, tales como corticoesteroides.

Seguidamente, se ha de realizar una exploración física general, con determinación del peso, la talla, la velocidad de crecimiento, las proporciones corporales y la maduración ósea, y evaluar el desarrollo puberal del paciente, que incluye la valoración de los genitales externos y el vello pubiano y axilar. Es importante la palpación testicular, no sólo para determinar su volumen, sino también para valorar su consistencia.

Tras la exploración física solicitaremos una determinación basal de las hormonas del eje hipófiso-testicular y, a partir de la adolescencia, se planteará la realización de un seminograma para evaluar la gametogénesis^{7,10,11,15,45} (Tabla 7).

En cuanto a las determinaciones hormonales basales, la FSH es un dato valioso en el estudio hormonal de los trastornos de la espermatogénesis, ya que sus niveles se relacionan con la capacidad funcional del epitelio germinal, especialmente de las células de Sertoli. Los niveles de LH y la concentración sérica de testosterona guardan relación con la capacidad funcional de las células de Leydig.

En caso de fallo testicular global las gonadotropinas están elevadas. La existencia de valores séricos elevados de LH con cifras normales de FSH indica la sospecha de una alteración de las células de Leydig, mientras que, si sólo está aumentada la FSH, la alteración se localiza en los túbulos seminíferos, en cuyo caso se producirá una disminución en el volumen testicular. Cuando hay fallo a nivel hipotálamo-hipofisario, se detecta una disminución de gonadotropinas. En ocasiones pueden ser necesarios tests dinámicos para la localización del trastorno en el eje hipotálamo-hipófiso-testicular (prueba de estimulación con HCG, test de GnRH o test de Luforán®, test de estimulación con un análogo de GnRH, acetato de leuprolide, o test de Procrin®, y test de clomifeno)^{46,47}.

A partir de la adolescencia puede realizarse un seminograma. La obtención de la muestra se realiza por masturbación tras 3-5 días de abstinencia sexual, recogiendo la misma en un recipiente limpio. El examen debe realizarse como máximo 1-2 horas después de su recogida.

Tabla 7. Evaluación de la función testicular.

- Valoración del desarrollo puberal, incluyendo volumen testicular.
- Concentraciones séricas basales de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y testosterona total.
- Seminograma.

- Niñas

Los ovarios son los encargados de la ovogénesis, y tienen también una función endocrina, ya que segregan estrógenos y progesterona, que coordinan las actividades del aparato genital y de las mamas con el ciclo ovulatorio^{40,44,47-52}.

Durante las primeras fases del desarrollo fetal las células germinativas primordiales, denominadas ovogonias, emigran hacia la corteza ovárica, donde se multiplican por mitosis. Hacia el cuarto o quinto mes del desarrollo fetal algunas ovogonias crecen y adquieren potencial para convertirse en gametos maduros. En esta fase se denominan ovocitos primarios y comienzan la primera fase de la división meiótica (Figura 5a)⁴⁹. Hacia el séptimo mes del desarrollo fetal los ovocitos primarios son encapsulados por una capa única de células foliculares, constituyéndose los folículos primordiales (6 millones). Esta encapsulación detiene la meiosis y el folículo primordial frena su desarrollo hasta que la niña alcanza su madurez sexual. En cualquier estadio durante el desarrollo del ovocito puede suceder un proceso de atresia o degeneración folicular.

De esta forma, todas las células germinales femeninas están presentes al nacimiento (1-2 millones de folículos primordiales), y el proceso de la división meiótica se completa entre los 15 y los 50 años siguientes. Debido a la atresia folicular, en la pubertad existen menos de medio millón de folículos, de los que sólo unos 400 protagonizarán ovulaciones. En cada ciclo ovárico hay más de 20 folículos primordiales activados para iniciar el proceso de maduración. No obstante, en general, solamente un folículo alcanza la madurez y es ovulado, mientras los demás sufren atresia antes de ovular. La maduración folicular determina cambios en el ovocito, en las células foliculares y en el estroma que las rodea (Figura 5b)⁴⁹. La segunda división meiótica del ovocito no termina hasta que no hay penetración del ovocito por el espermatozoide. Puede verse que la gametogénesis femenina es muy diferente a la masculina, en la que la división meiótica comienza sólo después de la madurez sexual.

Figura 5a. Etapas de la ovogénesis.

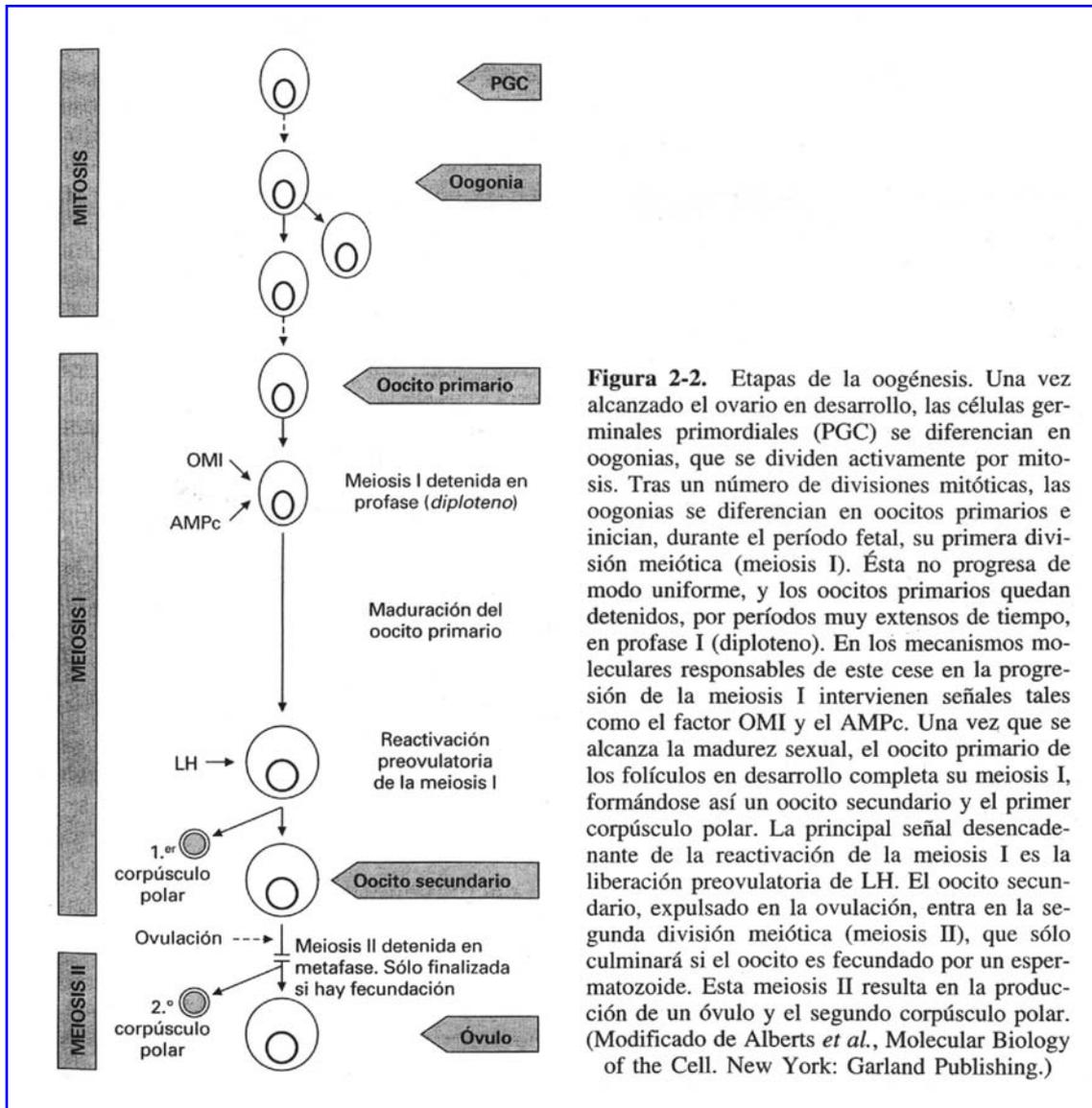
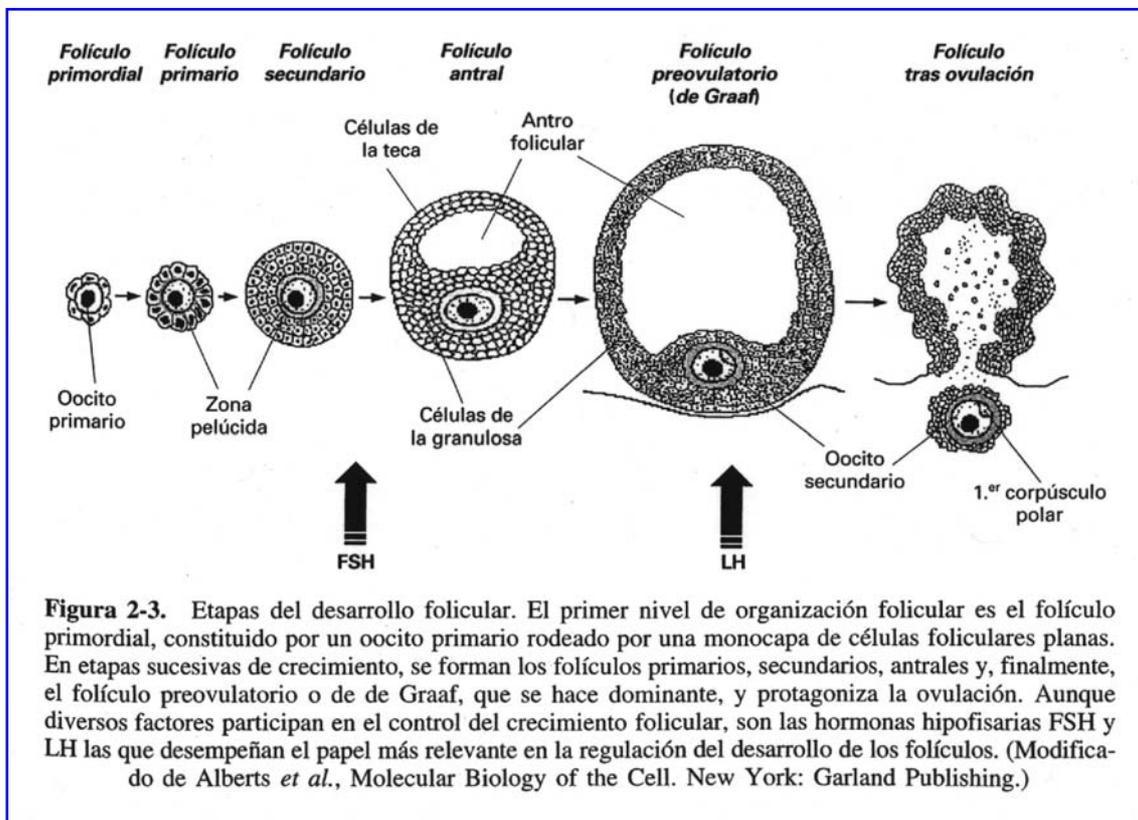
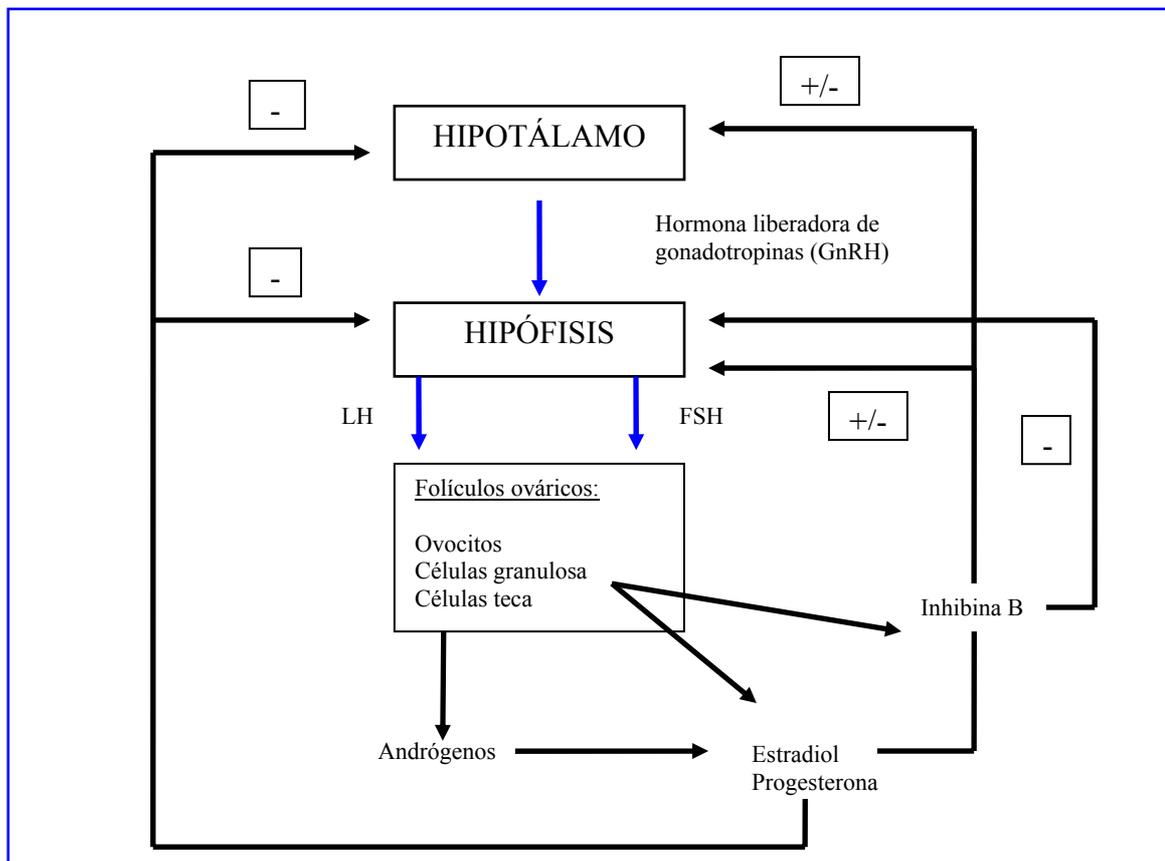


Figura 2-2. Etapas de la ovogénesis. Una vez alcanzado el ovario en desarrollo, las células germinales primordiales (PGC) se diferencian en oogonias, que se dividen activamente por mitosis. Tras un número de divisiones mitóticas, las oogonias se diferencian en oocitos primarios e inician, durante el período fetal, su primera división meiótica (meiosis I). Ésta no progresa de modo uniforme, y los oocitos primarios quedan detenidos, por períodos muy extensos de tiempo, en profase I (diploteno). En los mecanismos moleculares responsables de este cese en la progresión de la meiosis I intervienen señales tales como el factor OMI y el AMPc. Una vez que se alcanza la madurez sexual, el oocito primario de los folículos en desarrollo completa su meiosis I, formándose así un oocito secundario y el primer corpúsculo polar. La principal señal desencadenante de la reactivación de la meiosis I es la liberación preovulatoria de LH. El oocito secundario, expulsado en la ovulación, entra en la segunda división meiótica (meiosis II), que sólo culminará si el oocito es fecundado por un espermatozoide. Esta meiosis II resulta en la producción de un óvulo y el segundo corpúsculo polar. (Modificado de Alberts *et al.*, Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Publishing.)

Figura 5b. Etapas del desarrollo folicular.

En cuanto al eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (Figura 6)⁷, la secreción pulsátil de GnRH estimula la secreción de gonadotropinas, FSH y LH, en la adenohipófisis. La FSH estimula el desarrollo folicular, y la LH induce la ovulación. La FSH contribuye al desarrollo del folículo, pero no en sus estadios más iniciales, ya que la puesta en marcha del crecimiento folicular es autónoma, inherente al propio ovario.

El eje hipotálamo-hipófiso-ovárico se encuentra completamente estructurado desde el momento del nacimiento. En los primeros meses de vida se detectan niveles circulantes de FSH, que inducen un cierto grado de desarrollo folicular posiblemente como respuesta al descenso de los niveles de esteroides de origen placentario. Antes de finalizar el primer año de vida, se entra en una fase de reposo que dura hasta alrededor de los 8-9 años.

Figura 6. Representación esquemática del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico.

El ovario produce fundamentalmente 17β -estradiol en las células de la granulosa, así como andrógenos en las células de la teca y progesterona en las células luteínicas. La producción de estrógenos por las células de la granulosa exige el aporte de andrógenos desde las células teca. La LH estimula las células de la teca, lo que incrementa la síntesis y secreción de andrógenos, y la FSH estimula la proliferación de células de la granulosa, la síntesis de receptores para LH y la actividad aromatasa que transforma la androstendiona de origen tecal en estradiol. El estradiol activa la proliferación de la granulosa, y el desarrollo folicular continúa.

En definitiva, el ovario produce estrógenos, andrógenos y gestágenos. El cuerpo lúteo es el responsable de la síntesis de progesterona, aunque también sintetiza estrógenos. Y el

estroma ovárico sintetiza básicamente andrógenos junto con una cantidad pequeña de estrógenos y progesterona.

Entre los productos estrógenos destacan la estrona, el 17 β -estradiol y el estriol. Los estrógenos en el ovario tienen un efecto proliferativo sobre las células de la granulosa, estimulando el crecimiento folicular y posiblemente también el del ovocito.

En la mayoría de las mujeres no se produce ovulación hasta 6 meses después de la menarquia ni se establecen ovulaciones cíclicas hasta varios años después. Entre el 5° y el 7° día del ciclo se inicia la selección del folículo dominante, destinado a ovular. El aumento de estrógenos frena la secreción de FSH, y el descenso gonadotropo frena el crecimiento de los folículos menos desarrollados, que se ven abocados a la atresia. El folículo dominante escapa de las consecuencias de la disminución de FSH gracias a su mayor contenido en receptores de FSH y a su mayor vascularización, que facilita la llegada y la acción de la FSH en las células de la granulosa. La ovulación es desencadenada por el propio folículo maduro, ya que su creciente producción de estradiol provoca a nivel hipofisario el pico de LH, y a nivel local favorece la producción de receptores de LH en la granulosa.

Tras la ovulación se forma el cuerpo lúteo, por luteinización de las células de la granulosa y de la teca. La ovulación divide el ciclo ovárico en dos fases: la fase folicular, y la fase lútea, o postovulatoria. Si no hay fecundación, el descenso brusco de estrógenos y progesterona al regresar el cuerpo lúteo provoca la menstruación, o descamación endometrial.

Estudio de la función ovárica en pacientes pediátricas supervivientes de un cáncer infantil

Debe iniciarse con la anamnesis familiar y personal, como ya se ha comentado en los niños. A nivel personal en las niñas postmenarquia es importante preguntar por las características del ciclo menstrual: edad de la menarquia, regularidad y duración de los ciclos, duración de la regla y presencia de dismenorrea. El primer indicador de “normalidad” del ciclo ovulatorio es su regularidad, de forma que, en principio, se supone que una mujer con un patrón menstrual regular está ovulando.

En la exploración física es fundamental, además de lo que ya se ha indicado para el varón, valorar el desarrollo mamario bilateral.

Después, se realiza una analítica de sangre para determinación basal de la concentración de las hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico^{7,10,11,15} (Tabla 8). El estrógeno que se determina para valorar la función ovárica es el 17 β -estradiol. Hay que decir que antes de la pubertad sus determinaciones basales tienen poco valor diagnóstico por limitaciones de la técnica, que tiene una baja sensibilidad³⁴. La determinación de progesterona en la adolescente como parámetro de ovulación es poco fiable, ya que un porcentaje de ciclos es anovulatorio. A veces son necesarias pruebas dinámicas de la función ovárica^{46,47}, como el test de estimulación con GnRH o test de Luforán®, y el test del análogo de GnRH, acetato de leuprolide, o test de Procrin®.

Como estudio anatómico y morfológico se utiliza la ecografía abdominopélvica. Se valoran las características del útero (topografía, tamaño y morfología) y los ovarios (topografía, tamaño, ecoestructura y presencia de folículos). El crecimiento del útero y los ovarios es proporcional a la edad cronológica, la edad ósea y el estadio puberal. Es importante señalar que en condiciones normales tanto el ovario inmaduro como el maduro tienen folículos en diferentes fases de desarrollo y en atresia⁵³⁻⁵⁵. En las niñas sometidas a radioterapia por debajo del diafragma (por ejemplo, ICT en el régimen de acondicionamiento de un TMO y radioterapia abdominal en el tumor de Wilms) puede

haber afectación del crecimiento uterino y de su flujo sanguíneo, y a nivel del ovario puede observarse un volumen disminuido y una reducción en el número y el tamaño de los folículos antrales^{56,57}.

Tabla 8. Evaluación de la función ovárica.

- Valoración del desarrollo puberal.
- Historia menstrual.
- Concentraciones séricas basales de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol.
- Ecografía abdominopélvica.

1.5. Papel de la inhibina B como marcador de la función gonadal

Debido a la creciente preocupación por los efectos secundarios del tratamiento oncológico sobre la función gonadal de los pacientes supervivientes de un cáncer infantil, se están buscando marcadores directos del funcionamiento del testículo y el ovario, que sean útiles desde etapas precoces de la maduración puberal. Así, en los últimos años se está investigando el papel de la inhibina como marcador de la función gonadal en estos pacientes^{33,34,58-62}.

La inhibina es una glicoproteína producida por las células de Sertoli del testículo en el varón y por las células de la granulosa del ovario en la mujer^{63,64}. En su forma biológicamente activa es un dímero consistente en una subunidad alfa unida a una subunidad betaA (inhibina A) o betaB (inhibina B). La inhibina A está presente sólo en la mujer, es la forma de inhibina característica de la fase lútea, y es indetectable de los 6 meses a los 8 años, mientras que la inhibina B es la forma de inhibina característica de

la fase folicular del ciclo, es detectable a todas las edades, y es la forma presente en el varón⁶³⁻⁶⁵.

- Niños

La estimulación testicular por parte de las gonadotropinas durante los primeros meses de vida es importante para el desarrollo y la proliferación de las células de Sertoli, las células germinales y las células de Leydig⁶⁶. Bajo la influencia de la FSH se produce inhibina B en las células de Sertoli, siendo su concentración elevada y similar a las cifras del adulto durante los primeros 15-24 meses de vida, con un pico a los 3 meses^{64,66}. Después disminuye su secreción hasta que se acerca la pubertad, cuando experimenta un aumento progresivo, alcanzando un pico en etapas tempranas del desarrollo⁶⁷⁻⁶⁹. En los niños prepuberales las subunidades α y β se producen en las células de Sertoli, mientras que en los postpuberales la subunidad α sigue dependiendo de las células de Sertoli, pero la subunidad β se produce en ciertas células germinales^{70,71}. Por otro lado, factores dependientes de las células de Leydig pueden jugar un papel importante en la maduración y estimulación de las células de Sertoli⁶⁶⁻⁶⁹.

En definitiva, la concentración de inhibina B durante la infancia es un marcador directo de la presencia y función de las células de Sertoli, y no hay que olvidar que se ha sugerido que el número total de las células de Sertoli es importante para el posterior potencial espermatogénico del hombre^{64,66}. En contraste, su producción en la edad adulta depende de la presencia de ciertas células germinales en los túbulos seminíferos, sobre todo espermatocitos y espermátides^{70,71}. Por tanto, en el adulto los niveles séricos de inhibina B están muy relacionados con la espermatogénesis, hallándose una fuerte correlación positiva entre dichos niveles, el volumen testicular y la concentración espermática⁷²⁻⁷⁵.

La inhibina B tiene un papel clave en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-testicular durante la infancia y la pubertad. Se ha detectado una correlación negativa de la misma con la FSH del estadio puberal III en adelante^{58-60,66-69,72,73,75}. El papel diagnóstico de la inhibina B varía con la edad, de forma que antes de la pubertad una

concentración normal refleja la presencia de células de Sertoli y no de células germinales, mientras que después de la pubertad la inhibina B se correlaciona con la presencia de células germinales^{70,71,75-77}. Este hecho sería particularmente útil en situaciones en las que es difícil el análisis del semen, por ejemplo antes de los 18 años^{34,60,73}. Por otro lado, tiene la ventaja de ser detectable a cualquier edad, a diferencia de la testosterona, resultando ser un marcador más sensible de la función testicular, ya desde edades pre y peripuberales^{69,78}.

- Niñas

La inhibina B es un marcador periférico del desarrollo folicular ovárico, ya que refleja la función de las células de la granulosa de los pequeños folículos antrales en respuesta al estímulo por la FSH^{65,79-83}. La subunidad α es producida en los folículos ováricos de cualquier tamaño, mientras que la subunidad β se produce a nivel de los pequeños folículos antrales. La subunidad β de la inhibina A se produce en los folículos grandes y en el cuerpo lúteo, siendo característica su secreción en la fase lútea del ciclo ovárico^{65,79}. Los niveles séricos son bajos o indetectables en la edad prepuberal, aumentando a lo largo del desarrollo puberal.

La inhibina B parece tener un importante papel paracrino, potenciando en las células de la teca la síntesis de andrógenos, que posteriormente serán transformados en estradiol. También interviene en el crecimiento y la maduración folicular, y en la maduración del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico^{79,82}. A diferencia de lo comentado en los varones, no se ha hallado una correlación negativa entre inhibina B y FSH antes de la edad adulta, tal vez porque sus concentraciones séricas son inferiores^{63,79}. En resumen, el aumento global en el número de folículos antrales durante la mitad de la pubertad contribuiría al aumento de las concentraciones de este producto en niñas puberales.

Hasta ahora el aumento en los niveles de FSH se consideraba el marcador más importante de disfunción gonadal en los supervivientes de un cáncer. Sin embargo, los niveles de FSH son sólo un signo indirecto de la función gonadal, y recientes investigaciones han demostrado el papel de la inhibina B en la regulación de la

producción hipofisaria de FSH y su utilidad como marcador de la función gonadal en ambos sexos^{33,34,58-62,72,73,77}.

1.6. Técnicas para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer

Todos los pacientes tratados por una enfermedad maligna, especialmente los que tienen alteraciones gonadales, deben ser evaluados e informados sobre estos efectos secundarios para poder recibir información sobre medidas terapéuticas, así como un apoyo psicológico adecuado. Además, es posible que la misma enfermedad y/o su tratamiento ejerzan efectos psíquicos y físicos sobre la libido, la función eréctil y la capacidad de llegar al orgasmo²².

Actualmente la prevención de la infertilidad se basa en la protección de las gónadas de la irradiación dispersa, salvo en aquellos casos en los que deben ser irradiadas debido a un compromiso neoplásico, y en el desarrollo de regímenes quimioterapéuticos menos gonadotóxicos, ya que a veces es posible optar entre regímenes de eficacia curativa similar²². Un ejemplo clásico consiste en utilizar el régimen ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) en lugar del MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin^{10,14,15,30,84}.

Además, se están estudiando mecanismos para preservar material germinal antes de iniciar el tratamiento antineoplásico, para después poder conseguir un embarazo si éste es el deseo del paciente^{14,15,22,24,85}.

Así, en los niños prepuberales se ha practicado la translocación de los testículos al muslo o al abdomen durante la radioterapia. En niños postpuberales puede plantearse la recogida de semen antes de iniciar el tratamiento antineoplásico y su conservación en un banco de esperma. Hay que recordar que los pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin, tumores testiculares primarios y diversos cánceres metastáticos pueden tener una disminución de la concentración espermática y de la movilidad de los espermatozoides ya en el momento del diagnóstico de su enfermedad maligna^{30-32,84,85}.

En estos pacientes podría ser útil la obtención de semen mediante la técnica de extracción testicular de esperma para asegurar la obtención de espermatozoides^{86,87}. Incluso cuando la calidad del semen está conservada, el coste de los bancos de esperma, los controles de calidad en estos bancos, las lagunas legales y la preocupación respecto a la viabilidad e integridad del esperma criopreservado durante largos periodos de tiempo hacen esta técnica controvertida. La congelación y descongelación del semen reduce su calidad porque muchas células espermáticas no sobreviven o tienen una menor habilidad para fertilizar un ovocito. Por ello, a veces se ha de recurrir a la inseminación artificial, la inducción de superovulación en la pareja, o la inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI), que ofrece la posibilidad de aumentar el rendimiento de las muestras de pacientes oligospermicos^{22,85}. Es importante comentar a los pacientes que no se ha objetivado un aumento de los defectos congénitos en la descendencia concebida con esperma criopreservado^{22,85}.

En las niñas la ooforopexia o transposición de los ovarios antes de la radioterapia reduce la dosis de irradiación en los mismos en un 90%, y se ha demostrado que reduce la incidencia de disfunción ovárica^{14,88}. El blindaje ovárico y, sobre todo, la transposición de ovarios por vía laparoscópica se han demostrado eficaces para reducir la toxicidad provocada por la radioterapia. A diferencia de lo que ocurre con el esperma, la congelación de los ovocitos no se considera un método práctico en la actualidad, ya que el índice de éxito es bajo por limitaciones técnicas y, además, los procedimientos utilizados para el congelamiento de ovocitos maduros se asocian con un riesgo aumentado de aberraciones cromosómicas⁸⁹. Un método que se está investigando consiste en la extirpación quirúrgica de tejido ovárico, la criopreservación de cortes titulares y el injerto de estos cortes en los vasos sanguíneos remanentes después de la quimioterapia^{22,89-92}.

Tanto en hombres como en mujeres, la criopreservación de tejido gonadal antes de iniciar el tratamiento antineoplásico para una posterior reimplantación puede ser una opción en el futuro para preservar tanto la fertilidad como la actividad de las hormonas gonadales. La estimulación de los ovarios en las mujeres postpuberales puede permitir en el futuro la obtención de ovocitos para su criopreservación^{14,22,89}. El éxito de estas

técnicas en las mujeres supervivientes depende en parte de la habilidad del útero para mantener el embarazo. Todas las mujeres que han recibido radioterapia abdominal deberían ser consideradas de alto riesgo durante la gestación^{13,14,24}.

La existencia de temas médicos, legales y éticos no resueltos obliga a desarrollar unas guías de actuación para asegurar una correcta práctica clínica en este campo.

Por otro lado, se ha sugerido que la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, por ejemplo, con agonistas de la GnRH durante el tratamiento quimioterápico reduciría el índice de espermatogénesis y ovogénesis, y mantendría el epitelio germinal en reposo, haciéndolo menos susceptible a los efectos de la quimioterapia^{89,93,94}. Hay varios estudios en varones en los que el tratamiento con agonistas de GnRH durante la quimioterapia no ha mejorado los resultados de la función germinal testicular^{89,93,95}. Sin embargo, en mujeres hay trabajos que describen que aquéllas sometidas a este tratamiento hormonal durante la quimioterapia recuperan con mayor frecuencia los ciclos menstruales, aumentando su ventana de fertilidad en 10 años^{89,93,94}. El uso de agonistas de GnRH acelera la recuperación del daño gonadal en modelos animales, pero no se ha demostrado su beneficio en humanos¹⁴.

Debe tenerse en cuenta que a veces algunos pacientes recuperan su fertilidad muchos años después del fin del tratamiento. Por eso, si una pareja no desea tener hijos, debe usar métodos anticonceptivos, incluso si parece existir un déficit de fertilidad²².

Cuando los pacientes fértiles consideran el deseo del embarazo, pueden experimentar una gran preocupación por el miedo de tener un hijo enfermo^{22,85}. En los varones se debe insistir en que, a pesar de que el tratamiento oncológico puede alterar las características del esperma, no se han detectado alteraciones cromosómicas en los espermatozoides de estos pacientes^{33,85}. A la hora de aconsejar, uno debe considerar en primer lugar si el paciente tenía un cáncer de tipo hereditario, como el retinoblastoma bilateral o el tumor de Wilms familiar. También puede estar indicado el estudio cromosómico de los dos miembros de la pareja en estos casos. Por otro lado, será necesario un seguimiento obstétrico estricto durante toda la gestación, lo cual no

siempre implica la práctica de métodos diagnósticos prenatales invasivos, como la amniocentesis, ya que no se ha demostrado un aumento del riesgo de enfermedades genéticas en la descendencia de los pacientes supervivientes de un cáncer^{13-15,22,24,33,85}. Por otro lado, en el caso de parejas en las que sea la mujer la superviviente de un cáncer, es importante informar sobre la posibilidad de un acortamiento de la ventana de fertilidad.

En la práctica, para procrear con máxima seguridad, se recomienda esperar un mínimo de 6 meses en los varones y 3 meses en las mujeres después de finalizar el tratamiento²². Durante el tratamiento citotóxico pueden continuar las relaciones sexuales, pero es importante recurrir a un método anticonceptivo fiable, y resaltar el riesgo de alteraciones genéticas y efectos teratógenos.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Se han descrito numerosos efectos secundarios del tratamiento antineoplásico con quimioterapia y radioterapia a nivel de la pubertad y la función gonadal en los pacientes supervivientes de un cáncer infantil, pero existen pocos trabajos que hagan referencia al grupo de pacientes en edad pediátrica, ya que la mayoría se refieren a adultos jóvenes.

Es importante que en el seguimiento de los supervivientes de un cáncer infantil se vigile la evolución de la maduración puberal y se profundice en el estudio de la función gonadal. Para ello es necesario saber si las lesiones gonadales secundarias al propio cáncer y/o al tratamiento oncológico son detectables de forma temprana, antes de que el niño complete su desarrollo puberal. No hay que olvidar que el diagnóstico temprano de problemas en la pubertad y la función gonadal puede facilitar la instauración de tratamientos hormonales sustitutivos, necesarios para mejorar el crecimiento, el desarrollo puberal e, incluso, la futura fertilidad de estos pacientes.

Por tanto, es imprescindible ampliar el conocimiento del desarrollo puberal normal y patológico, y conocer cómo se van modificando los valores de las hormonas del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal a lo largo de la maduración puberal. De esta forma, puede saberse qué pruebas de laboratorio son más sensibles para detectar de forma precoz alteraciones, aunque sean sutiles, a nivel de la función de las gónadas.

Además, hay temas controvertidos, tales como si el estado prepuberal de los pacientes les protege frente a los efectos gonadotóxicos de la quimioterapia y la radioterapia sobre la base de que los testes y los ovarios prepuberales se hallan en un relativo reposo funcional.

Dada la creciente población de supervivientes a largo plazo de un cáncer infantil todavía en edad pediátrica, es importante un mayor conocimiento de las secuelas de la terapia antineoplásica para poder ofrecer a estos niños un mejor seguimiento. No olvidemos que las secuelas endocrinológicas y, sobre todo, las que hacen referencia a la pubertad y

la función reproductora tienen una gran repercusión en la calidad de vida de estos pacientes.

Con un mayor conocimiento de los efectos secundarios del tratamiento oncológico podemos identificar las modalidades terapéuticas más gonadotóxicas y modificar ciertas terapias con el objetivo de dar el tratamiento menos tóxico sin sacrificar la duración ni la calidad de la supervivencia a largo plazo. Además, esto permitirá poder ofrecer más información a los pacientes sobre su futura fertilidad y sobre medidas correctoras cuando sea posible.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. El tratamiento antineoplásico provoca alteraciones de la pubertad y la función gonadal en los pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer infantil, independientemente de su edad al inicio del mismo.
2. La inhibina B, junto a los niveles de FSH, LH y testosterona en los niños o estradiol en las niñas, constituye un marcador de la función gonadal útil para evaluar a estos pacientes a cualquier edad.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivos generales

1. Ampliar el conocimiento de los efectos tardíos del tratamiento oncológico sobre la pubertad y la función gonadal de los pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer infantil.
2. Definir marcadores de la función gonadal en niños y niñas en edades prepuberales, intrapuberales y postpuberales.

Objetivos concretos

1. Determinar la incidencia de alteraciones de la pubertad (pubertad precoz o aparición de signos puberales antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños, pubertad adelantada o aparición de signos puberales entre los 8 y 9 años en las niñas y entre los 9 y 10 años en los niños, y pubertad retrasada o aparición de signos puberales después de los 13 años en las niñas y después de los 14 años en los niños) en un grupo de pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer infantil.
2. Estudiar la función gonadal en los pacientes seleccionados y determinar la incidencia de insuficiencia gonadal primaria (origen testicular/ovárico) e insuficiencia gonadal secundario-terciaria (origen hipotálamo-hipofisario).
3. Valorar el papel de la inhibina B como marcador de daño gonadal después del tratamiento del cáncer infantil en diferentes estadios del desarrollo puberal.

4. Analizar cuáles son las modalidades terapéuticas más gonadotóxicas.
5. Determinar si el estado prepuberal durante el tratamiento protege las gónadas de los efectos tardíos de la quimioterapia y/o la radioterapia.
6. Analizar la evolución de las hormonas del eje hipófiso-gonadal (FSH, LH, testosterona, estradiol e inhibina B) a lo largo del desarrollo puberal en un grupo control de niños y niñas sanos de Barcelona.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. Pacientes y descripción de la muestra

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat, Barcelona, el 5 de Septiembre de 2002 (Anexo 1). La muestra incluía un grupo de estudio y un grupo control. Todos los niños de ambos grupos y sus padres fueron informados de las características del trabajo y firmaron un consentimiento informado para participar voluntariamente en el mismo (Anexos 2 y 3).

La realización de esta tesis ha sido financiada por la Beca Mutual Mèdica 2002, la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (Ayuda a Trabajo de Investigación 2002) y la 6ª Beca de la Fundació Rius i Virgili de la Universidad de Barcelona.

5.1.1 Grupo de estudio

Se llevó a cabo una revisión de las Bases de Datos de la Sección de Hematología y Oncología del Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat (Barcelona) para seleccionar a los pacientes en edad pediátrica supervivientes de un cáncer infantil tratados en el hospital, y estudiar en ellos la pubertad y la función gonadal.

Los criterios de inclusión fueron:

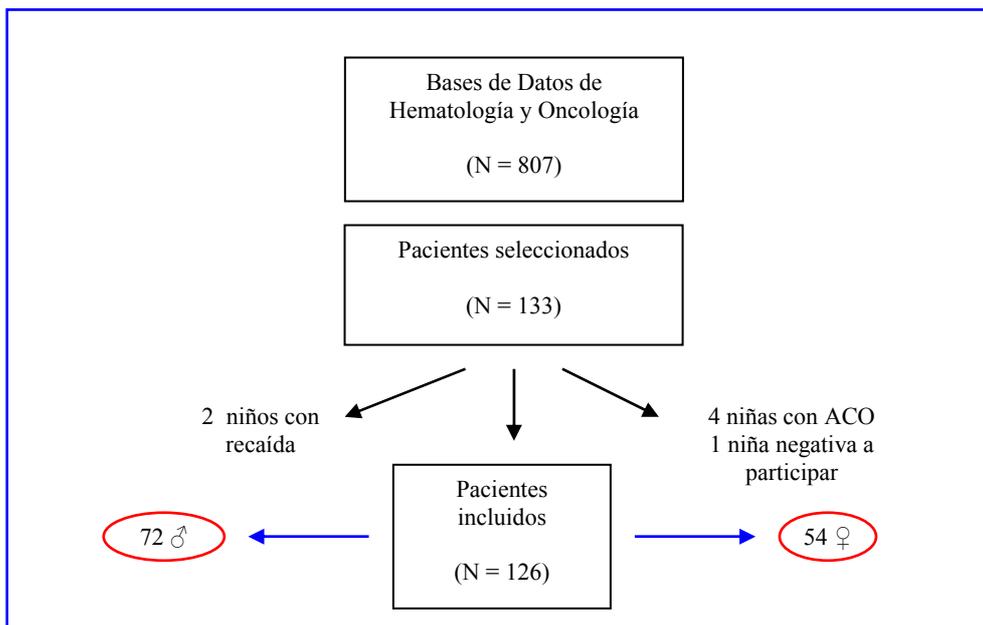
- pacientes con edad comprendida entre 7 y 18 años,
- que llevaran 2 o más años libres de enfermedad (remisión completa) y 2 o más años sin tratamiento antineoplásico.

Se definieron los siguientes criterios de exclusión:

- pacientes sometidos únicamente a tratamiento quirúrgico.
- pacientes con tumores gonadales.
- pacientes con diseminación gonadal de su neoplasia primaria.

Fueron seleccionados 133 pacientes, de los cuales 2 varones sufrieron recaída de su enfermedad durante el estudio, 4 niñas estaban en tratamiento con anticonceptivos orales (ACO) y una niña se negó a realizar las pruebas necesarias para el estudio de la función gonadal, por lo que se incluyeron en el grupo de estudio 126 pacientes (72 niños y 54 niñas), como puede observarse en las Figuras 7 y 8.

Figura 7. Pacientes incluidos en el grupo de estudio.



ACO: anticonceptivos orales.

Los niños seleccionados eran incluidos en el estudio cuando acudían a su visita de seguimiento a Consultas Externas de la Sección de Hematología y Oncología. Se daba información a los padres y al propio paciente sobre este trabajo de investigación y, tras firmar el consentimiento informado, eran remitidos a una primera visita en Consultas

Externas de Endocrinología. Aquellos pacientes que ya eran visitados periódicamente en Consultas Externas de la Sección de Endocrinología eran incluidos en una de sus visitas programadas. En un pequeño número de casos los pacientes seleccionados ya habían sido dados de alta de la Sección de Hematología y Oncología. Entonces se les llamaba por teléfono, se explicaba a los padres el trabajo que se estaba llevando a cabo y, si no tenían inconveniente, se les programaba una primera visita en la Sección de Endocrinología.

5.1.2 Grupo control

Debido a la gran variabilidad interindividual que existe en el desarrollo puberal en niños del mismo sexo y de la misma edad cronológica y a la dificultad para interpretar en ocasiones los valores de las pruebas de laboratorio en referencia al eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, se consideró necesario recoger las características clínicas y de laboratorio de niños sanos pertenecientes a la misma zona geográfica que los pacientes, definiéndose un grupo control.

Se definieron los siguientes criterios de inclusión:

- niños sanos desde un punto de vista nutricional y endocrinológico,
- con edad comprendida entre 7 y 18 años,
- y con un desarrollo auxológico dentro de la normalidad, según las curvas utilizadas en la Sección de Endocrinología del Hospital para ambos sexos (Anexos 4 y 5).

Los criterios de exclusión fueron:

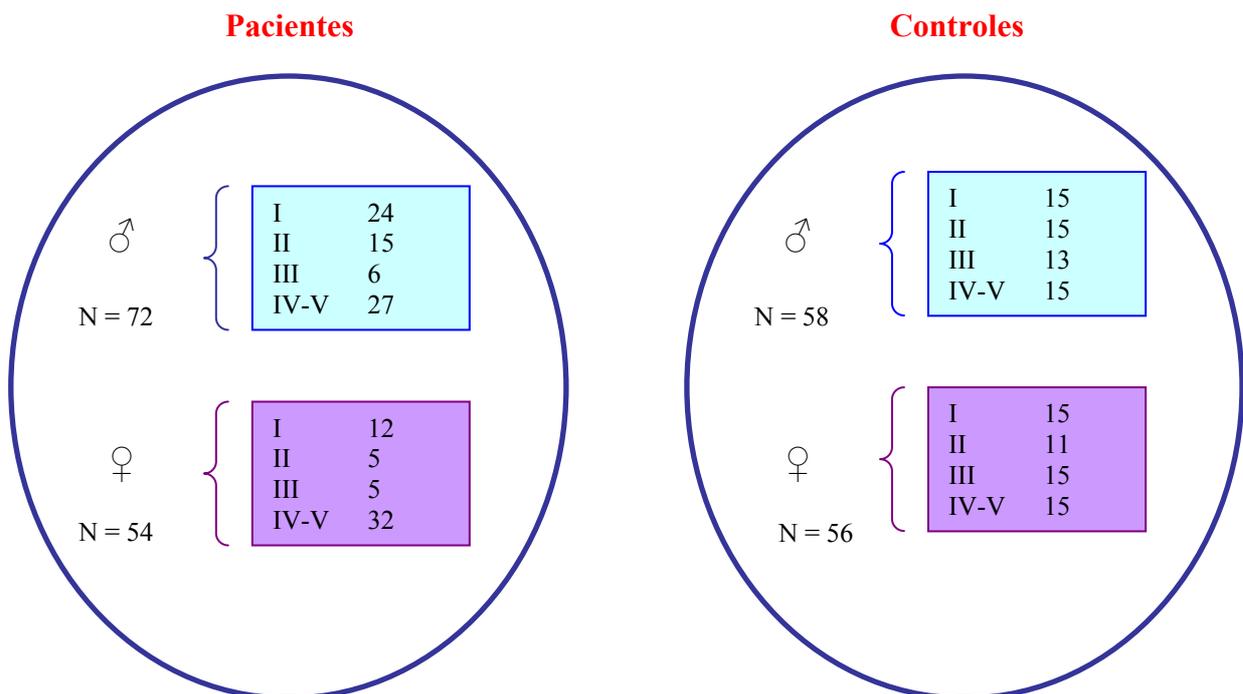
- niños con antecedentes de prematuridad y/o bajo peso para la edad gestacional.
- niños afectados de una enfermedad endocrinológica o constitucional con repercusión endocrinológica (por ejemplo, déficit de GH e hipotiroidismo).
- niños con tratamiento hormonal (por ejemplo, corticoides).

- niños con antecedentes familiares de enfermedades endocrinológicas (por ejemplo, talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo).

Los niños de este grupo eran seleccionados cuando acudían a las Consultas Externas de los Servicios de Cirugía Pediátrica y Anestesia para una valoración preoperatoria de cirugía menor programada. Dada la dificultad para encontrar niños y niñas puberales en estadios II y III de Tanner en estos Servicios, se incluyeron niños que acudían al Servicio de Urgencias del Hospital con enfermedades leves sin repercusión sistémica, tales como dolor abdominal inespecífico. También se realizó una reunión informativa en las clases de 1º y 2º curso del ciclo superior de Primaria y 1º y 2º curso de Enseñanza Secundaria Obligatoria (ESO) del colegio Mare de Déu de les Escoles Pies de Barcelona, obteniendo la colaboración desinteresada de 9 niños (2 varones y 7 niñas).

El objetivo era incluir en este grupo 120 niños con una distribución homogénea por sexo y estadios puberales. Ante las dificultades comentadas, finalmente se incluyeron 114 controles cuya distribución por sexo y desarrollo puberal queda ilustrada en la Figura 8.

Figura 8. Distribución de los pacientes y los controles por sexo y estadio puberal.



5.2. Métodos

5.2.1 Examen clínico de los pacientes

Todos los niños incluidos en el estudio eran valorados por la doctoranda (I. Martín Ibáñez).

Los pacientes del grupo de estudio eran valorados en las Consultas Externas de la Sección de Endocrinología junto a un endocrinólogo pediátrico. En primer lugar, se realizaba una revisión exhaustiva de la historia clínica y se rellenaba una hoja de recogida de datos (Anexo 6) con las siguientes informaciones:

- datos de filiación: nombre, número de historia clínica, sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico del cáncer, fecha de inclusión en el estudio e historia puberal de padres y hermanos.
- características del cáncer y su tratamiento: tipo de cáncer, estadio, fecha de inicio y fin del tratamiento, tipo de tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia, corticoides, trasplante de médula ósea) y duración del mismo.

Después se realizaba la exploración física del paciente con especial atención a la determinación de su estado nutricional:

- peso (kg). También se recogía el peso de nacimiento (g).
- talla (cm).
- índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$, Kg/m²).
- analítica reciente con proteínas, albúmina, colesterol, triglicéridos y glucosa.
- curva de crecimiento.

Los pacientes con una talla situada entre la media y ± 2 desviaciones estándar (SD), según las curvas de talla que se utilizan en el Hospital en función de la edad y el sexo del paciente (Anexos 4 y 5), eran considerados niños con una talla normal, aquéllos con una talla por debajo de la media $- 2SD$, es decir, por debajo del percentil 3, eran

considerados niños de talla baja, y aquéllos con una talla por encima de la media + 2SD, es decir, por encima del percentil 97, eran clasificados como niños de talla alta. También se anotaban aquellos casos en los que se objetivaba un escaso “estirón puberal”, y aquéllos que presentaban una velocidad de crecimiento inferior a la media - 1SD para edad y sexo.

Tras la evaluación del crecimiento, se determinaba el estadio puberal del paciente de acuerdo a Tanner⁹⁶ (Anexos 7 y 8), valorando el desarrollo genital en los niños, el desarrollo mamario en las niñas y el vello pubiano en ambos (Tablas 9 y 10). Después se clasificaba al paciente en uno de los siguientes cuatro grupos: prepuberal o estadio I, estadio II, estadio III y estadio IV-V, dando mayor importancia para la determinación del estadio puberal al desarrollo testicular en los varones y al desarrollo mamario en las niñas.

Tabla 9. Evaluación del desarrollo puberal según los estadios de Tanner en el varón.

Estadios	Desarrollo genital	Desarrollo del vello pubiano
I	Pene, escroto y testículos infantiles (< 4 mL).	Ligera vellosoidad infantil.
II	Agrandamiento de escroto y testículos. Piel escrotal más roja, delgada y arrugada.	Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, arraigado al pene.
III	Agrandamiento del pene, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal.	Vello rizado, pigmentado, arraigado al pene.
IV	Aumento de tamaño del pene, con crecimiento de diámetro y desarrollo del glande. Continuación del desarrollo de testículo y escroto. Pigmentación escrotal.	Vello pubiano tipo adulto, pero no con respecto a la distribución.
V	Genitales de tipo y tamaño adulto.	Desarrollo de la vellosoidad adulta con respecto a tipo y cantidad (patrón horizontal).

Tabla 10. Evaluación del desarrollo puberal según los estadios de Tanner en la niña.

Estadios	Desarrollo mamario	Desarrollo del vello pubiano
I	Mamas infantiles. Pezón ligeramente sobreelevado.	Ligera vellosoidad infantil.
II	Botón mamario. Areolas y pezones sobresalen como un cono.	Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, a lo largo de los labios.
III	Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano.	Vello rizado, pigmentado, sobre los labios.
IV	La areola y el pezón se distinguen como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.	Vello pubiano tipo adulto, pero no con respecto a la distribución.
V	Desarrollo mamario total. Areola a nivel de la piel, sólo sobresale el pezón.	Desarrollo de la vellosoidad adulta con respecto a tipo y cantidad (patrón horizontal).

En los varones se procedía a la medición del volumen testicular (mL) mediante orquidómetro de Prader (Figura 9) y se anotaba la media del volumen de ambos testículos. Hay que recordar que el volumen testicular refleja sobre todo la función de los túbulos seminíferos.

Las niñas postmenarquia eran evaluadas en la fase folicular del ciclo ovulatorio (días 1-12), y en ellas se preguntaba por la historia menstrual: menarquia, regularidad de los ciclos y duración de la regla.

Figura 9. Orquidómetro de Prader.



Los niños del grupo control eran valorados en las Consultas Externas de Cirugía Pediátrica y Anestesia, en el Servicio de Urgencias o en la enfermería del colegio mencionado anteriormente. Tras una breve anamnesis con los padres en referencia a datos de filiación, peso de nacimiento, antecedentes personales y familiares, y antecedentes terapéuticos, se procedía a la exploración física del sujeto, que incluía peso, talla y estadio puberal según Tanner. En los varones se medía el volumen testicular como ya se ha indicado, y en las niñas postmenarquia se preguntaba por las características del ciclo menstrual.

5.2.2 Determinaciones hormonales

Cada paciente del grupo de estudio y cada niño del grupo control era sometido a una punción venosa en el Laboratorio del Hospital entre las 8 y las 14 horas. Para las determinaciones hormonales se extraía un volumen de sangre de 1,5-3,0 mL. Las muestras eran centrifugadas y posteriormente se determinaban las concentraciones séricas basales de FSH, LH, testosterona en los niños y estradiol en las niñas. En todos los pacientes del grupo de estudio también se determinaban las concentraciones séricas de TSH y T4 para descartar afectación de la glándula tiroides. Después, las muestras eran congeladas a -20°C hasta la determinación de la concentración sérica basal de inhibina B. Las muestras de las niñas con regla se obtenían en la fase folicular del ciclo (días 1-12).

- FSH, LH y testosterona total

Se determinaban mediante quimioinmunoluminiscencia automatizada en analizador Immulite 2000® (Diagnostic Products Corporation, 5700 West 96th Street, Los Ángeles, CA 90045-5597 EEUU). La sensibilidad era de 0,1 UI/L para FSH, de 0,1 UI/L para LH, y de 0,9 nmol/L para testosterona total. Los coeficientes de variación (CV) intra e interensayo para dos concentraciones distintas de cada analito se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Media, desviación estándar (SD) y coeficientes de variación (CV) intra e interensayo para dos concentraciones distintas de FSH, LH y testosterona total (Tt).

	Media	SD	CV intraensayo (%)	CV interensayo (%)
FSH	6,8	0,36	2,9	4,1
FSH	22,9	0,88	3,4	4,8
LH	1,9	0,20	3,7	6,2
LH	20,0	1,52	3,4	7,0
Tt	1,97	0,73	16,0	19,0
Tt	20,6	2,48	4,9	7,2

- Estradiol

Se determinó mediante radioinmunoensayo directo sin extracción previa, en fase sólida y por duplicado, según el kit comercial Coat-a-Count Estradiol® (Diagnostic Products Corporation, 5700 West 96th Street, Los Ángeles, CA 90045-5597 EEUU) con una sensibilidad de 36 pmol/L. La imprecisión intra e interensayo fue de 7,0% y 8,1% para una muestra de 180 pmol/L, y de 4,3% y 6,8% para una muestra de 646 pmol/L, respectivamente.

- TSH y T4

Se valoraban por quimioinmunoluminiscencia automatizada en analizador Immulite 2000® (Diagnostic Products Corporation, 5700 West 96th Street, Los Ángeles, CA 90045-5597 EEUU). La sensibilidad era de 0,002 mU/L para la TSH y de 2,6 pmol/L para la T4. La imprecisión intra e interensayo para la TSH fue de 5,0% y 5,8% para un valor de 0,32 mU/L, respectivamente. Para la T4 la imprecisión intra e interensayo fue de 7,5% y 9,0% para un valor de 8,6 pmol/L, respectivamente.

- Inhibina B

Se cuantificó por duplicado según protocolo del kit Active® Inhibina B Elisa DSL-10-84100i (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Corporate Headquarters, 445 Medical Center Blvd, Webster, Texas 77598-4217 EEUU).

Este equipo consiste en un inmunoensayo de tipo “sandwich” en dos pasos con dos lugares de unión, amplificado mediante enzimas. En el ensayo los estándares, controles y muestras problema se incuban en pocillos de microtitulación que han sido recubiertos con un anticuerpo específico frente a la subunidad $\beta\beta$ de la inhibina. Tras la incubación y el lavado, los pocillos se incuban con anticuerpos de detección frente a la subunidad α de la inhibina conjugados con biotina. La inmunoreacción se monitoriza mediante la adición posterior de estreptavidina marcada con la enzima peroxidasa de rábano picante. Tras una tercera incubación y el subsiguiente lavado, los pocillos se incuban con el sustrato tetrametilbenzidina (TMB). A continuación, se añade una solución ácida de parada y el grado de producción mediada por enzimas del sustrato se determina mediante una doble medición de la absorbancia a dos longitudes de onda, 450 y 620 nm. La absorbancia medida es directamente proporcional a la concentración de inhibina B presente. Se emplea un conjunto de estándares de inhibina B para construir una curva estándar de absorbancias frente a la concentración de inhibina B. A partir de dicha curva se pueden calcular las concentraciones de inhibina B de las muestras.

La sensibilidad de la técnica era de 10 pg/mL. La imprecisión intra e interensayo fue de 3,5% y 7,6% para una muestra de 60 pg/mL, y de 5,6% y 6,2% para una muestra de 415 pg/mL, respectivamente. En la Figura 10 se muestra una de las curvas estándar obtenidas.

5.2.3 Seminograma

A los niños del grupo de estudio de edad superior a 15 años ($n = 18$) se les ofrecía la posibilidad de hacer un seminograma. La muestra era recogida por masturbación en una habitación cercana al Laboratorio del Hospital tras un período de abstinencia de 3-5 días. La muestra se recogía en un recipiente estéril y era entregada en el Laboratorio en menos de una hora después de su recogida. A continuación se exponen los parámetros analizados con los valores de normalidad definidos según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁹⁷:

- volumen del eyaculado (normal 2-6 mL).
- concentración de espermatozoides (normal ≥ 20 millones/mL o ≥ 40 millones en el eyaculado).
- movilidad de los espermatozoides (normal si $\geq 50\%$ de espermatozoides móviles o $\geq 25\%$ de espermatozoides tipo A, con movilidad rápida, progresiva y lineal).
- morfología de los espermatozoides (normal si $\geq 15\%$ de formas normales).

La OMS⁹⁷ define normozoospermia como una concentración espermática ≥ 20 millones/mL, oligozoospermia como una concentración < 20 millones/mL, y azoospermia cuando hay ausencia de espermatozoides en la muestra de semen analizada. Por otro lado, la OMS define aspermia cuando hay ausencia de eyaculado, astenozoospermia cuando hay $> 50\%$ de espermatozoides con movimientos lentos, irregulares, no progresivos o circulares en la muestra, y teratozoospermia cuando hay $< 15\%$ de formas normales.

5.2.4 Ecografía pélvica

A las niñas del grupo de estudio que habían empezado su desarrollo puberal ($n = 42$) se les realizaba una ecografía pélvica transabdominal. El ecógrafo utilizado era un Toshiba Sonolayer SSH-140A con transductor convexo de 3,5 MHz. Se practicaba medición del volumen del útero y de ambos ovarios, con búsqueda de la presencia de folículos

ováricos. La ecografía se realizaba con la vejiga urinaria llena, indicando a las pacientes bebida de líquidos y retención urinaria voluntaria antes de su realización. El volumen del útero y de los ovarios se calculaba en mL mediante la fórmula para el volumen de una elipse, $(D1 \times D2 \times D3) \times 0,5233$, en la que D1, D2 y D3 son los diámetros máximos longitudinal, anteroposterior y transversal. En las Tablas 12 y 13 se indican los valores de referencia hallados en la bibliografía^{54,55} para el volumen uterino y ovárico, según el estadio puberal.

Tabla 12. Volumen uterino y ovárico en relación al desarrollo puberal. Los resultados se expresan con la media (SD)⁵⁴.

Estadio puberal	Volumen uterino (mL)	Volumen ovárico (mL)
II	7,03 (4,04)	2,45 (1,00)
III	8,27 (3,45)	1,80 (0,49)
IV	16,92 (7,46)	4,58 (1,40)
V	22,46	7,47

Tabla 13. Características ecográficas de los genitales internos femeninos en relación al desarrollo puberal. Los resultados se expresan con la mediana (rango)⁵⁵.

Estadio puberal	Volumen uterino (mL)	Volumen ovárico (mL)	Tamaño folicular mayor (mm)
I	1,6 (0,7-7,9)	1,2 (0,5-5,1)	4,0 (2,0-8,0)
II	2,8 (1,3-8,1)	2,2 (1,0-4,6)	5,0 (3,0-8,0)
III	8,0 (2,0-18)	4,1 (1,9-8,6)	5,0 (4,0-10)
IV	37 (11-56)	6,2 (1,3-28)	7,0 (3,0-38)
V	43 (12-82)	7,3 (1,9-23)	6,0 (3,0-36)
Adulto (≥ 19 años)	61 (37-130)	7,6 (2,9-37)	8,0 (3,0-36)

5.3. Definiciones

5.3.1 Función gonadal normal

La función gonadal normal se define por la presencia de un desarrollo puberal espontáneo y adecuado a la edad, y valores séricos normales de FSH, LH y hormonas de producción gonadal, según valores de referencia existentes en la bibliografía en función del sexo y el estadio puberal^{69,78,79,82,98}, indicados en las Tablas 14 y 15.

Tabla 14. Valores de referencia para las concentraciones séricas basales de FSH, LH, testosterona total e inhibina B en niños. Los resultados vienen expresados con la mediana (rango).

Estadio puberal	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	Testosterona total (nmol/L)	Inhibina B (pg/mL)
I	0,85 (0,25-2,55)	0,08 (<0,05-0,99)	<0,2 (<0,2-0,9)	78 (35-182) ⁶⁹
	1,2 (<1,0-2,1)		< 0,3 (<0,3-0,5)	70 (54-94) ⁷⁸
	0,5 (1,0-5,7)	2,0 (1,7-6,1)	0,4 (0,2-5,2) ⁹⁸	
II	1,95 (0,07-4,39)	0,88 (0,11-2,97)	1,9 (<0,2-13,4)	195 (62-338) ⁶⁹
	2,2 (1,6-2,9)		0,9 (0,5-1,7)	150 (106-220) ⁷⁸
	2,3 (1,0-5,0)	2,7 (1,5-6,4)	1,8 (0,2-11,0) ⁹⁸	
III	3,50 (0,94-9,68)	2,03 (0,51-5,42)	8,4 (0,9-21,2)	163 (78-323) ⁶⁹
	2,7 (1,9-3,3)		6,2 (3,0-11,2)	220 (171-236) ⁷⁸
	2,5 (2,0-5,5)	3,7 (2,0-8,8)	10,0 (1,9-24,5) ⁹⁸	
IV	3,61 (1,98-6,88)	2,89 (1,11-5,89)	17,2 (7,7-26,5)	188 (67-304) ⁶⁹
	3,5 (2,7-5,0)		15,5 (10,2-21,0)	176 (143-191) ⁷⁸
	3,5 (1,5-6,5)	3,2 (1,9-11,2)	11,2 (4,6-27,0) ⁹⁸	
V	3,10 (1,38-7,52)	3,40 (1,53-6,33)	21,0 (11,3-32,3)	187 (95-323) ⁶⁹
	4,2 (3,7-5,1)		18,4 (15,8-20,0)	172 (138-196) ⁷⁸
	4,3 (1,0-6,6)	5,2 (2,6-10,3)	15,6 (3,8-27,0) ⁹⁸	

Tabla 15. Valores de referencia para las concentraciones séricas basales de FSH, LH, estradiol e inhibina B en niñas. Los resultados vienen expresados con la mediana (rango).

Estadio puberal	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	Estradiol (pmol/L)	Inhibina B (pg/mL)
I	1,7 (1,4-2,3)		<50	20,3 (12,0-36,4) ⁷⁹
	1,43 (0,31-4,75)	<0,05 (<0,05-0,68)	22 (<18-52)	26,5 (<20-100) ⁸²
	2,3 (0,7-6,3)	1,0 (0,6-4,2)	51 (18-125) ⁹⁸	
II	1,8 (1,2-2,5)		<50 (<50-62)	27,5 (19,9-34,4) ⁷⁹
	2,98 (0,61-6,84)	0,275 (<0,05-4,31)	40,5 (<18-290)	51 (<20-240) ⁸²
	3,6 (1,0-14,8)	1,8 (0,7-11,1)	72 (22-283) ⁹⁸	
III-V	5,2 (4,7-6,1)		113 (98-127)	79,3 (60,8-126,9) ⁷⁹
III	4,61 (2,91-8,79)	2,16 (0,61-9,8)	128,5 (<18-1379)	84 (28-227) ⁸²
	4,4 (1,8-13,1)	2,6 (0,7-7,4)	106 (37-246) ⁹⁸	
IV	5,07 (0,14-8,78)	4,11 (<0,05-20,02)	162 (<18-1094)	94 (<20-205) ⁸²
	5,4 (1,0-13,3)	7,1 (3,0-11,2)	182 (40-591) ⁹⁸	
V	4,45 (0,19-9,2)	3,77 (<0,05-20)	182 (27-1108)	75 (<20-177) ⁸²
	7,2 (0,5-10,2)	4,8 (0,6-12,4)	136 (55-426) ⁹⁸	

5.3.2 Insuficiencia gonadal en niños

El fallo tubular se define por una ausencia parcial o completa de aumento en el volumen testicular durante la pubertad, y/o una concentración sérica basal de FSH elevada y/o una concentración sérica basal de inhibina B baja y/o una alteración en la concentración espermática del seminograma (oligozoospermia o azoospermia).

El fallo parcial de las células de Leydig se define por una concentración sérica basal normal de testosterona total, pero con elevación de la concentración sérica basal de LH,

y el fallo completo por una baja concentración basal de testosterona total con aumento de LH basal.

Se considera que existe un hipogonadismo secundario o terciario cuando se objetiva un déficit de FSH y/o LH (hipogonadismo hipogonadotropo).

5.3.3 Insuficiencia gonadal en niñas

El fallo gonadal completo se define por la ausencia de inicio o progresión del desarrollo puberal, estradiol sérico basal bajo y concentraciones séricas basales de gonadotropinas elevadas. El fallo gonadal parcial se define por la presencia de un desarrollo puberal espontáneo con estradiol normal, pero aumento de la concentración basal de gonadotropinas.

Existe un hipogonadismo secundario o terciario cuando se objetiva un déficit de FSH y/o LH (hipogonadismo hipogonadotropo).

En realidad, en este trabajo sería más correcto hablar de riesgo de insuficiencia gonadal, ya que, por sus características, sólo se cuenta con una determinación sérica basal de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en cada paciente. Para hablar de insuficiencia gonadal es necesario el seguimiento de los pacientes en el tiempo con determinaciones hormonales seriadas, sobre todo, en aquellos niños prepuberales o que no han completado el desarrollo puberal.

5.4. Análisis estadístico

Se llevó a cabo en el Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona (sede Hospital Clínico y Provincial, Barcelona).

Se estudió la distribución de los datos con los coeficientes de asimetría y curtosis, y se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de las variables de estudio. Aquellas variables que tenían una distribución normal fueron descritas con la media y la desviación estándar. Las variables que eran asimétricas o no se ajustaban a una distribución normal fueron descritas con la mediana y el rango (o los cuartiles 2,5 y 97,5 si era posible calcularlos).

Las concentraciones hormonales que eran inferiores a la sensibilidad del método utilizado para su medición se expresaban con el límite de detección del ensayo. Para comparar las concentraciones séricas hormonales entre los diferentes estadios puberales en cada grupo se utilizó el test de Kruskal-Wallis, y, posteriormente, se realizaron comparaciones dos a dos mediante el test U de Mann-Whitney, ajustándose el nivel de significación para pruebas múltiples según la corrección de Bonferroni ($p < 0,017$).

En cada estadio puberal se compararon las concentraciones hormonales de los niños del grupo control con las de los pacientes del grupo de estudio mediante el test U de Mann-Whitney. Las variables de perfil se compararon mediante la prueba t de Student y el análisis de la covarianza, incluyendo como covariable la edad.

La relación entre las hormonas analizadas en cada estadio puberal y en cada grupo se testó con la correlación de Spearman.

Para definir qué niños del grupo de estudio tenían riesgo de insuficiencia gonadal fue preciso establecer valores críticos de cada hormona por encima o por debajo de los cuales se consideraría que los valores eran patológicos. Para ello se utilizó 1,5 veces el rango intercuartil ($1,5*RI$). Es decir, se calculó en niños y niñas el rango intercuartil de cada hormona en cada estadio puberal del grupo control y el valor que estaba a una

distancia de $1,5 \cdot RI$ por encima del percentil 75, o a una distancia de $1,5 \cdot RI$ por debajo del percentil 25, dependiendo de la hormona analizada. Los valores así obtenidos fueron los que sirvieron para definir el riesgo de fallo gonadal en el grupo de estudio.

Para evaluar qué variables estaban asociadas a insuficiencia gonadal se utilizó el test de chi-cuadrado para las asociaciones bivariantes y una regresión logística para el modelo multivariante. Las variables independientes que se tuvieron en cuenta fueron: edad al inicio del tratamiento, tipo de cáncer, tipo de quimioterapia, uso de radioterapia, trasplante de médula ósea y tratamiento coadyuvante con corticoides.

El nivel de significación de las pruebas fue del 5%. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 12.0.

RESULTADOS

RESULTADOS

En primer lugar, se hace referencia a los resultados del grupo control, ya que constituyen una representación de las características clínicas y analíticas de los niños y niñas sanos de nuestra área de acción durante el desarrollo puberal.

Seguidamente se exponen los resultados obtenidos en el grupo de estudio siguiendo el protocolo de trabajo descrito en el apartado de Pacientes y Métodos. Después se realiza una comparación entre los resultados del grupo control y los del grupo de estudio, y, finalmente, se describen las características de los pacientes del grupo de estudio con riesgo de presentar insuficiencia gonadal.

6.1. Resultados en el grupo control

En total se obtuvo la participación de 114 controles (58 niños y 56 niñas). Los varones tenían una media de edad de 12,35 años en el momento de ser incluidos en el estudio, y las niñas de 11,46 años. Todos los niños tenían un peso de nacimiento entre 2500 y 4000 gramos, y tenían un peso, una talla y un IMC en el momento de su evaluación situados entre la media y $\pm 2SD$, de acuerdo a las curvas antropométricas de normalidad utilizadas en el Hospital en función de la edad y el sexo (Anexos 4 y 5), como queda reflejado en la Tabla 16. Todas estas variables (peso de nacimiento, edad, peso, talla e IMC en el momento de la evaluación) seguían una distribución normal.

La distribución de los participantes por estadios puberales fue la siguiente:

- grupo I con 15 niños y 15 niñas.
- grupo II con 15 niños y 11 niñas.
- grupo III con 13 niños y 15 niñas.
- grupo IV-V con 15 niños y 15 niñas.

Tabla 16. Características antropométricas de los niños del grupo control. Variables expresadas con la media \pm SD.

	Niños	Niñas
Edad (años)	12,35 \pm 2,99	11,46 \pm 2,45
Peso de nacimiento (g)	3310,00 \pm 351,09	3277,86 \pm 332,55
Peso (kg)	44,75 \pm 14,67	38,06 \pm 10,62
Talla (cm)	151,59 \pm 17,12	145,84 \pm 12,89
IMC (kg/m ²)	18,86 \pm 2,83	17,51 \pm 2,53

- Resultados en los niños del grupo control

En cuanto al volumen testicular, medido en todos los varones participantes en el estudio, la mediana fue de 3 mL en el estadio I (rango 2-3 mL), 6 mL en el estadio II (4-10 mL), 12 mL en el estadio III (12-14 mL) y 15 mL en el estadio IV-V (15-20 mL). El aumento del volumen testicular a lo largo de la maduración puberal era significativo entre todos los estadios puberales ($p < 0,01$).

En referencia a las pruebas de laboratorio, las concentraciones séricas basales de las hormonas FSH, LH, testosterona total e inhibina B por estadio puberal están detalladas en la Tabla 17.

Los niveles basales de FSH aumentaban a lo largo del desarrollo puberal, siendo el aumento significativo entre los estadios prepuberal y II, y entre los estadios II y III (Figura 11). De la misma forma, también aumentaban a lo largo de la pubertad los valores basales de LH, siendo el aumento significativo entre los estadios prepuberal y II, y entre los estadios III y IV-V (Figura 12). Los niveles de testosterona total aumentaban significativamente en todos los estadios puberales (Figura 13). Finalmente, las concentraciones séricas basales de inhibina B aumentaban de forma significativa entre el estadio prepuberal y el II, manteniéndose después estables (Figura 14).

Tabla 17. Características puberales y concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en los varones del grupo control. La edad se expresa con la media \pm SD (rango), y el resto de variables con la mediana (rango).

	Estadio I (n = 15)	Estadio II (n = 15)	Estadio III (n = 13)	Estadio IV-V (n = 15)
Edad (años)	8,27 \pm 0,85 (7,16-9,86)	12,18 \pm 0,98 (10,53-14,12)	13,38 \pm 0,79 (12,19-14,89)	15,71 \pm 1,79 (13,03-18,64)
Volumen testicular (mL)	3,00 (2,00-3,00)	6,00* (4,00-10,00)	12,00* (12,00-14,00)	15,00* (15,00-20,00)
FSH (UI/L)	0,83 (0,35-1,57)	1,55* (0,81-5,85)	2,78* (0,79-7,62)	3,66 (0,80-7,14)
LH (UI/L)	< 0,1 (< 0,1-0,20)	0,90* (0,20-3,20)	1,68 (0,60-3,80)	2,70 ^x (1,40-5,60)
Testosterona total (nmol/L)	< 0,9	1,6* (< 0,9-6,5)	4,7* (1,8-12,0)	14,6* (13,0-32,0)
Inhibina B (pg/mL)	80 (30-205)	198* (29-384)	160 (102-344)	232 (86-420)

Comparación de medianas entre estadios puberales mediante Kruskal-Wallis.

* $p < 0,01$. ^x $p < 0,017$.

Figura 11. Evolución de las concentraciones séricas basales de FSH (UI/L) durante el desarrollo puberal en los varones del grupo control.

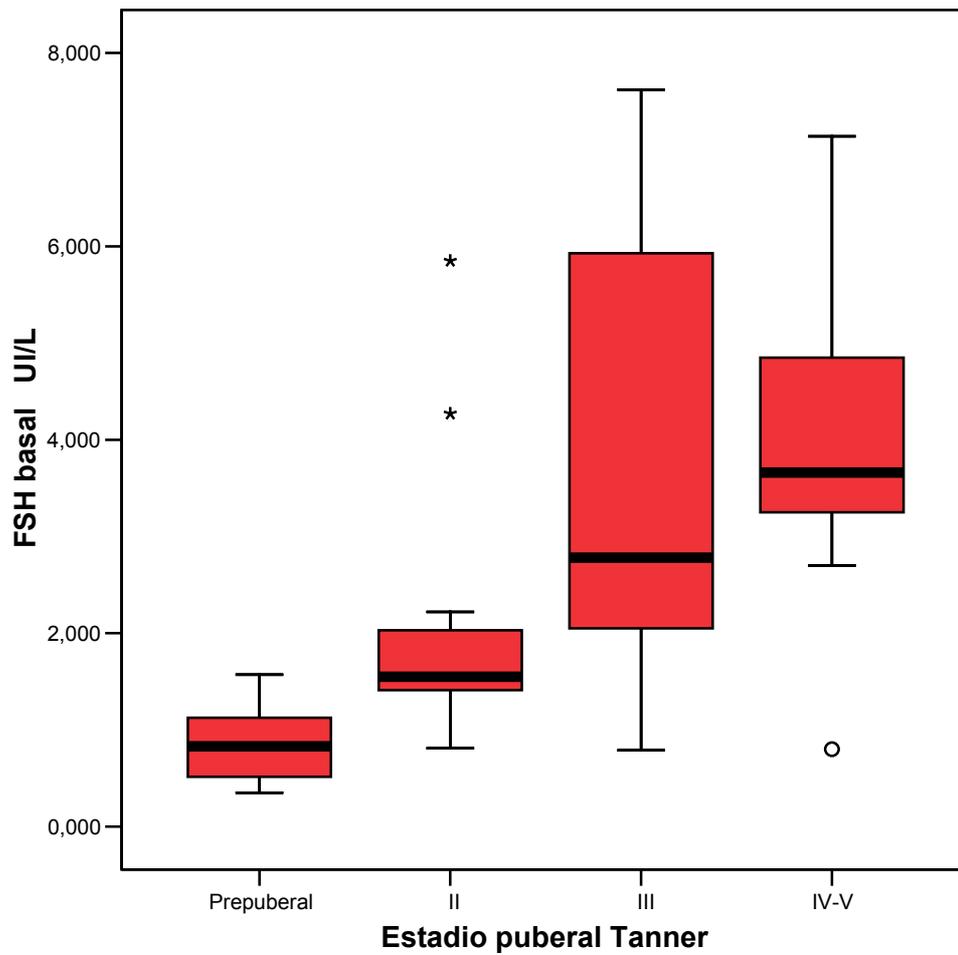


Figura 12. Evolución de las concentraciones séricas basales de LH (UI/L) durante el desarrollo puberal en los varones del grupo control.

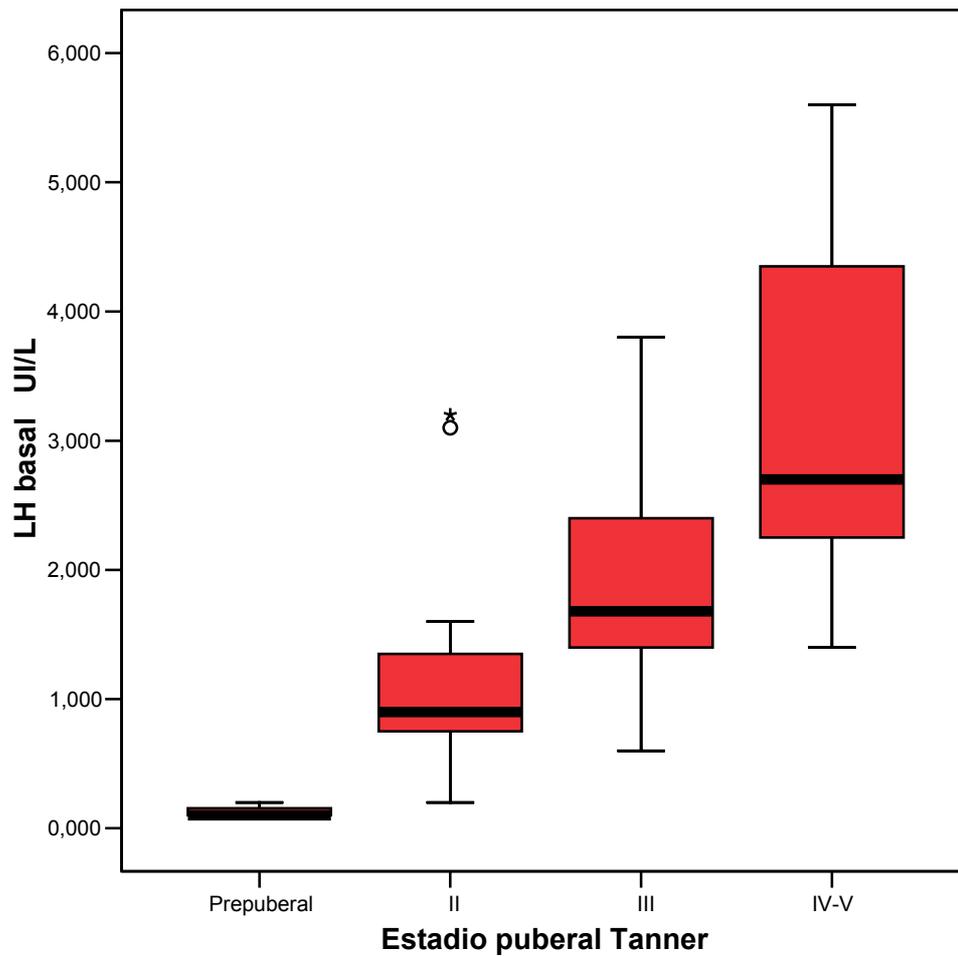


Figura 13. Evolución de las concentraciones séricas basales de testosterona total (nmol/L) durante el desarrollo puberal en los varones del grupo control.

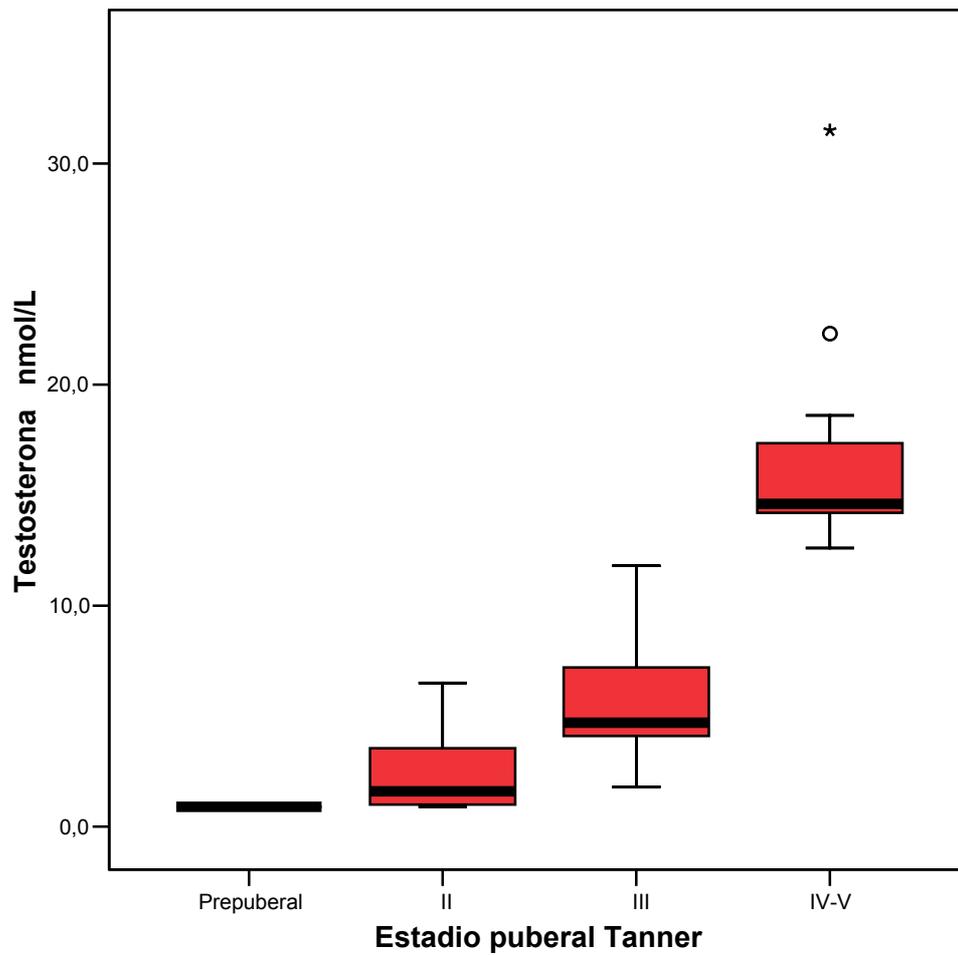
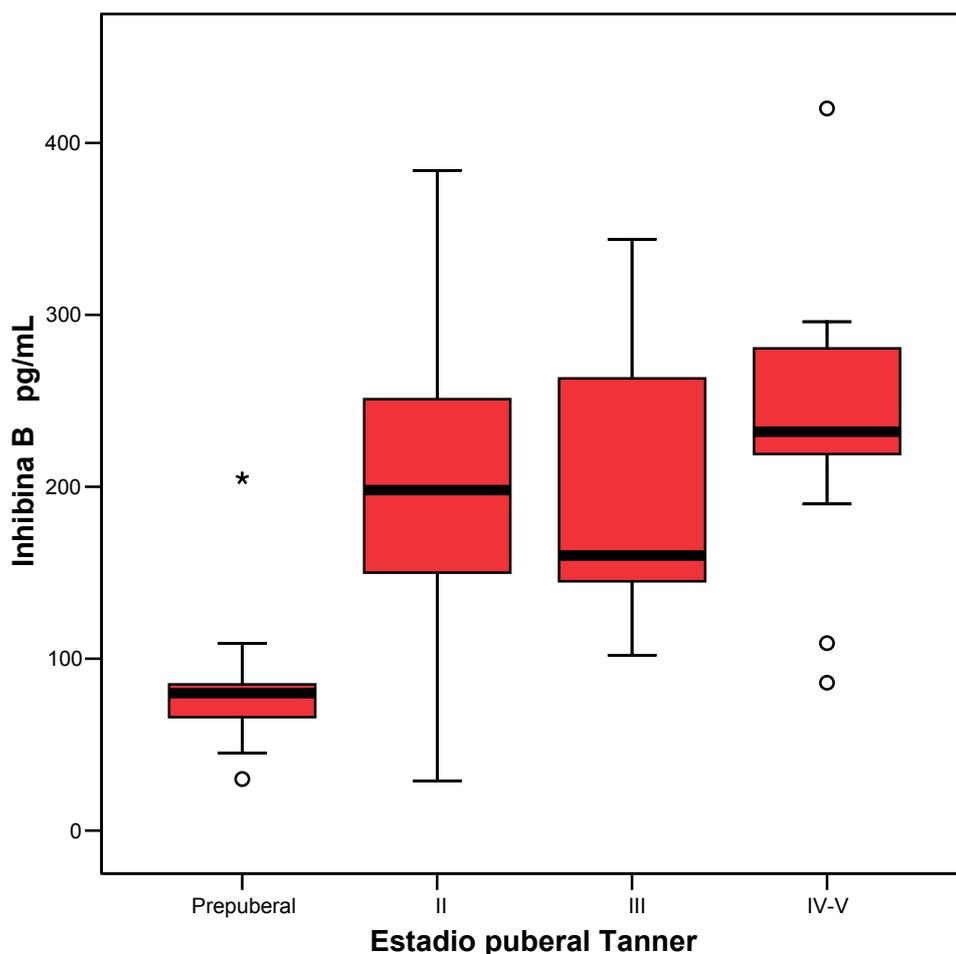


Figura 14. Evolución de las concentraciones séricas basales de inhibina B (pg/mL) durante el desarrollo puberal en los varones del grupo control.



En cuanto a las correlaciones existentes entre las diferentes hormonas del eje hipófiso-testicular durante el desarrollo puberal (Tabla 18), no se encontró ningún tipo de correlación significativa en el estadio prepuberal. Sin embargo, en el estadio II apareció ya una correlación negativa significativa entre FSH e inhibina B ($r = -0,595$; $p < 0,05$), que se mantuvo en los estadios III ($r = -0,769$; $p < 0,01$) y IV-V ($r = -0,320$), aunque en este último sin significación estadística. También en el estadio II se objetivó una correlación positiva significativa entre LH y testosterona ($r = 0,694$; $p < 0,01$), que se mantuvo en los estadios III ($r = 0,559$; $p < 0,05$) y IV-V ($r = 0,447$), sin ser significativa

en el último, y una correlación positiva significativa entre testosterona e inhibina B ($r = 0,598$; $p < 0,05$), que después desapareció en el resto de estadios. Por último, hay que señalar que en el estadio II había una correlación positiva en el límite de significación entre LH e inhibina B ($r = 0,511$; $p = 0,051$). No se evidenció una correlación significativa entre el volumen testicular y las hormonas analizadas en ningún estadio puberal.

Tabla 18. Coeficientes de correlación entre inhibina B y FSH, LH y testosterona en los varones del grupo control en los diferentes estadios puberales.

Inhibina B	FSH	LH	Testosterona
Estadio I	-0,039 (0,889)	-0,167 (0,553)	-
Estadio II	-0,595 (0,019)*	0,511 (0,051)	0,598 (0,019)*
Estadio III	-0,769 (0,002) ^x	-0,358 (0,230)	-0,344 (0,250)
Estadio IV-V	-0,320 (0,245)	-0,145 (0,607)	0,038 (0,894)

Correlación de Spearman. Entre paréntesis se indica la significación bilateral.

* $p < 0,05$. ^x $p < 0,01$.

No se halla correlación en el estadio I porque todos los niños prepuberales tenían valores de testosterona por debajo de la sensibilidad del método de determinación.

- Resultados en las niñas del grupo control

Entre las niñas en estadio IV-V ($n = 15$), 12 tenían la regla, con una media de edad para la menarquia de $12 \pm 0,85$ años (11-14 años). Todas excepto una tenían ciclos regulares. La media de años transcurridos desde la menarquia hasta el momento de la evaluación de estas niñas era aproximadamente de 3 años. Las niñas postmenarquia eran siempre valoradas en la fase folicular del ciclo (días 2-10 postmenstruación).

Se midieron las concentraciones séricas basales de FSH, LH, estradiol e inhibina B. Los valores están expuestos por estadio puberal en la Tabla 19.

Tabla 19. Características puberales y concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en las niñas del grupo control. La edad se expresa con la media \pm SD (rango), y el resto de variables con la mediana (rango).

	Estadio I (n = 15)	Estadio II (n = 11)	Estadio III (n = 15)	Estadio IV-V (n = 15)
Edad (años)	9,04 \pm 1,46 (7,02-10,85)	10,87 \pm 0,34 (10,40-11,43)	11,26 \pm 0,74 (10,14-12,70)	14,52 \pm 2,05 (12,02-18,25)
FSH (UI/L)	2,00 (0,43-3,62)	2,04 (0,11-3,96)	4,66* (0,34-7,36)	6,07 (1,63-7,90)
LH (UI/L)	<0,1 (<0,1-0,40)	0,30 (<0,1-0,60)	1,92* (<0,1-4,80)	3,80* (1,10-9,30)
Estradiol (pmol/L)	44 (<36-88)	70 (<36-96)	113* (69-172)	129 (51-203)
Inhibina B (pg/mL)	21 (<10-54)	22 (<10-158)	55 ^x (<10-200)	98 (<10-287)

Comparación de medianas entre estadios puberales mediante Kruskal-Wallis.

* $p < 0,01$. ^x $p = 0,018$.

No se observó un aumento significativo en los niveles hormonales del eje hipófiso-ovárico entre los estadios prepuberal y II. Sin embargo, la FSH aumentó de forma significativa entre los estadios II y III, aumentando sin significación entre los estadios III y IV-V (Figura 15). La LH aumentó de forma significativa entre los estadios II y III, y entre el III y el IV-V (Figura 16). El estradiol tuvo tendencia a aumentar a lo largo de la pubertad, con significación estadística entre los estadios II y III (Figura 17). Y, por último, la inhibina B también tuvo tendencia a aumentar durante la pubertad, pero sin significación estadística (Figura 18).

Figura 15. Evolución de las concentraciones séricas basales de FSH (UI/L) durante el desarrollo puberal en las niñas del grupo control.

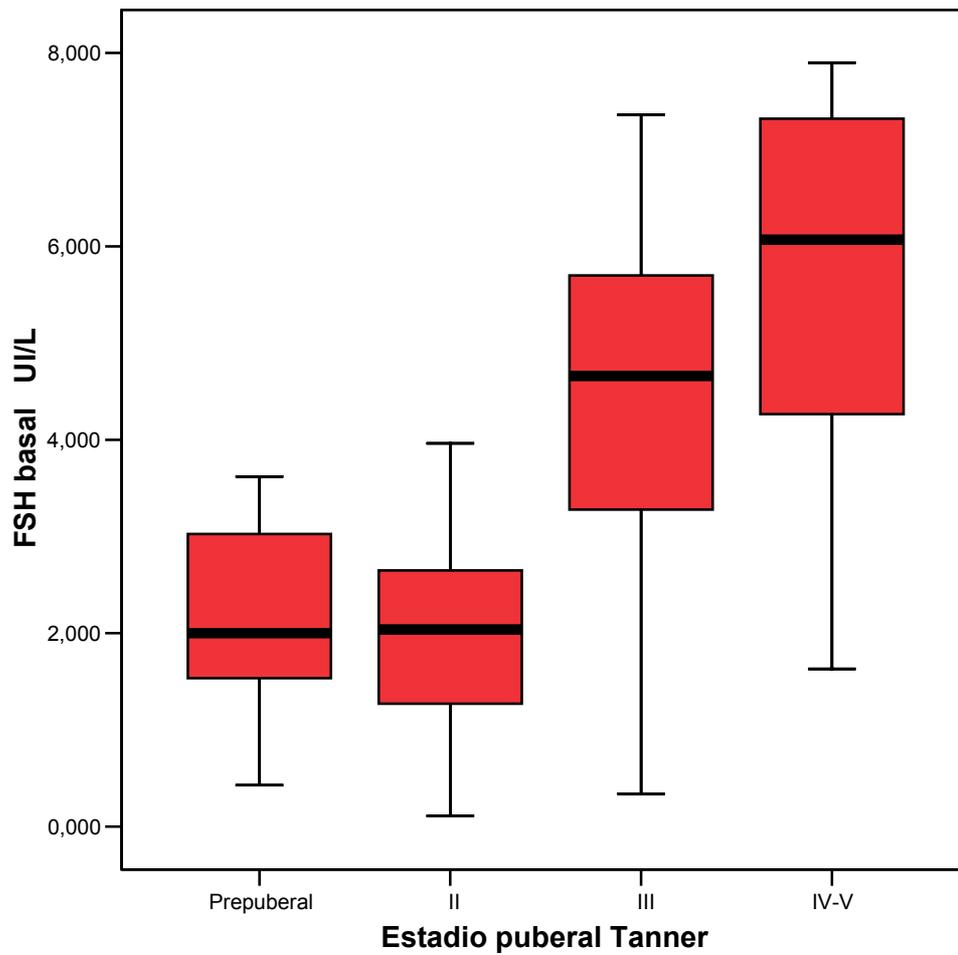


Figura 16. Evolución de las concentraciones séricas basales de LH (UI/L) durante el desarrollo puberal en las niñas del grupo control.

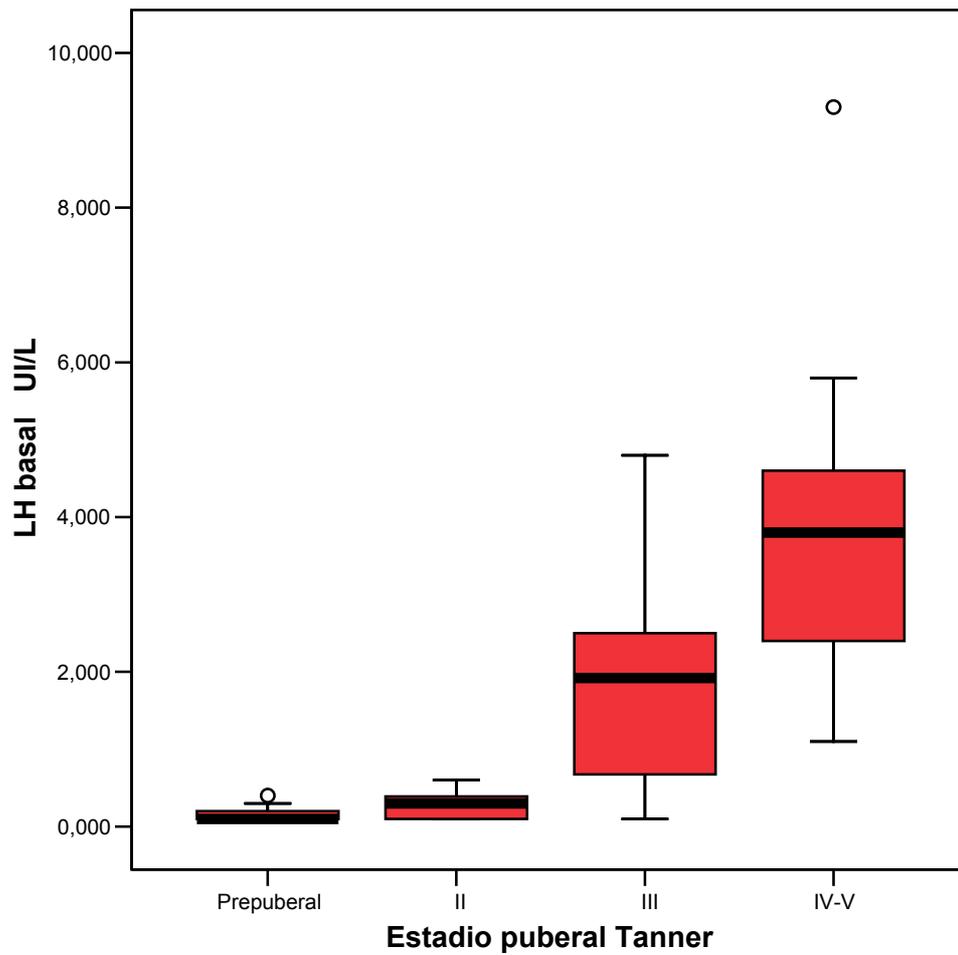


Figura 17. Evolución de las concentraciones séricas basales de estradiol (pmol/L) durante el desarrollo puberal en las niñas del grupo control.

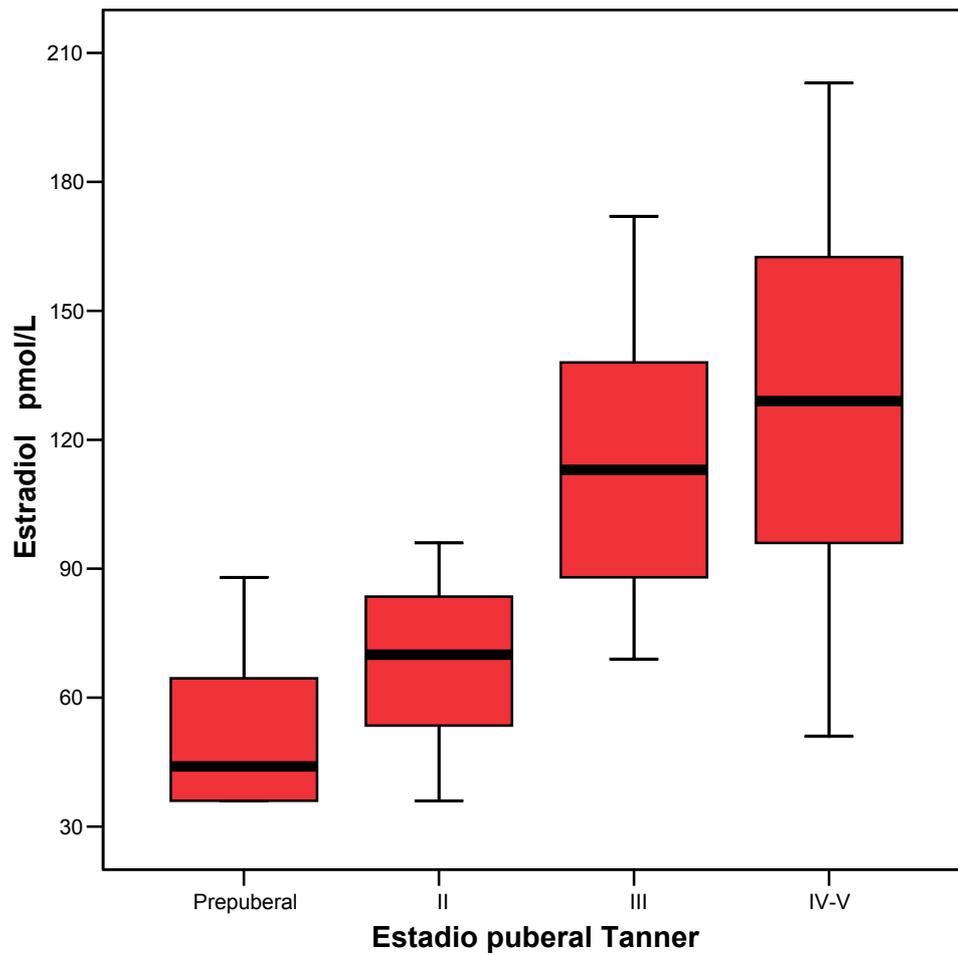
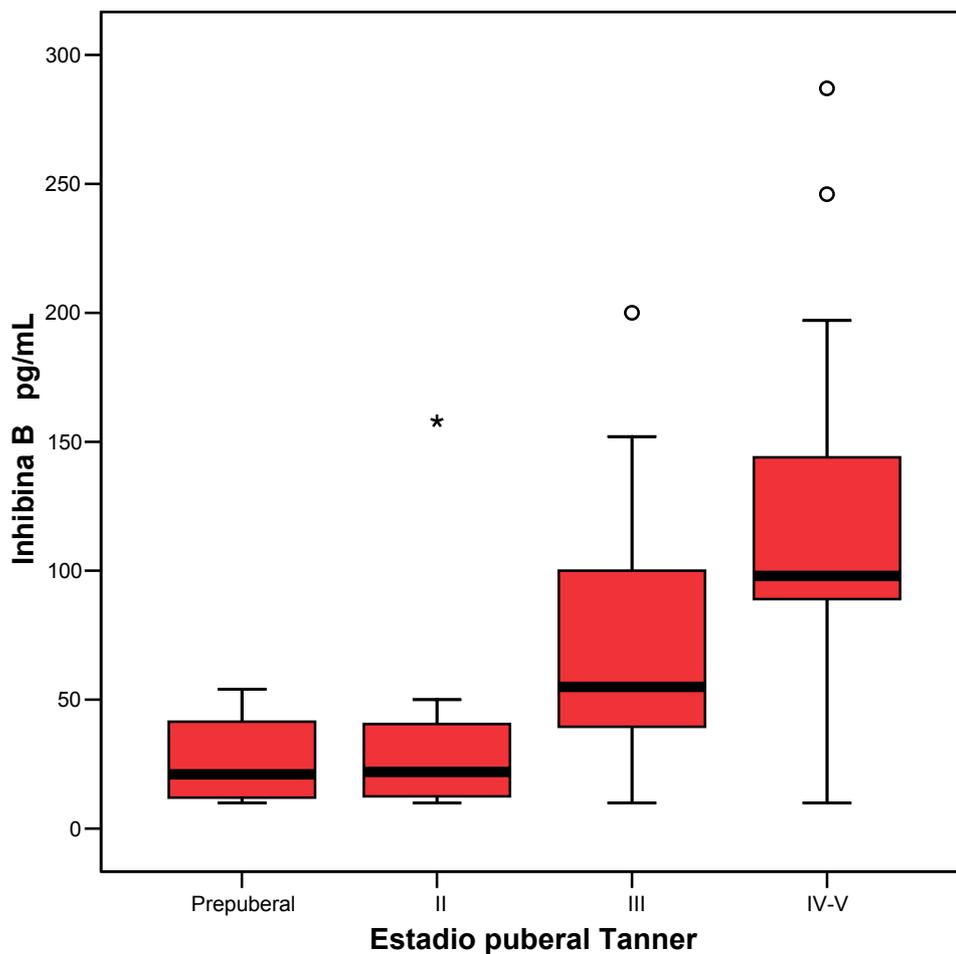


Figura 18. Evolución de las concentraciones séricas basales de inhibina B (pg/mL) durante el desarrollo puberal en las niñas del grupo control.



En referencia a las correlaciones entre hormonas del eje hipófiso-ovárico durante el desarrollo puberal (Tabla 20), en el estadio I se encontró una correlación positiva significativa entre FSH y LH ($r = 0,669$; $p < 0,01$), que se mantuvo en los estadios II ($r = 0,884$; $p < 0,01$) y III ($r = 0,761$; $p < 0,01$), y entre LH y estradiol ($r = 0,804$; $p < 0,01$), que también se observó en los estadios III ($r = 0,658$; $p < 0,01$) y IV-V ($r = 0,594$; $p < 0,05$). En el estadio III destacó la correlación positiva significativa entre FSH

y LH, estradiol ($r = 0,644$; $p = 0,01$) e inhibina B ($r = 0,583$; $p < 0,05$), y entre LH y estradiol e inhibina B ($r = 0,740$; $p < 0,01$).

Tabla 20. Coeficientes de correlación entre inhibina B y FSH, LH y estradiol en las niñas del grupo control en los diferentes estadios puberales.

Inhibina B	FSH	LH	Estradiol
Estadio I	0,300 (0,297)	0,241 (0,406)	0,136 (0,690)
Estadio II	0,282 (0,400)	0,476 (0,139)	0,096 (0,780)
Estadio III	0,583 (0,023)*	0,740 (0,002) ^x	0,355 (0,195)
Estadio IV-V	0,195 (0,487)	0,474 (0,074)	0,351 (0,200)

Correlación de Spearman. Entre paréntesis se indica la significación bilateral.

* $p < 0,05$. ^x $p < 0,01$.

6.2. Resultados en el grupo de estudio

Participaron 126 niños (72 varones y 54 niñas), con una media de edad en el momento de inclusión en el estudio de 13,06 años (13,20 años en los varones y 12,89 años en las niñas). La media de edad al diagnóstico de su enfermedad fue de $4,93 \pm 3,18$ años (0,08-14,48 años).

En 82 casos (65%) no había antecedentes familiares ni personales de interés para el estudio. Sin embargo, 10 pacientes habían nacido con bajo peso para la edad gestacional, y 7 habían sido prematuros con peso adecuado para la edad gestacional. Había 14 niños con antecedentes familiares de interés: 7 tenían antecedentes familiares de talla baja, 4 de pubertad tardía y 3 de pubertad precoz. Uno de los niños incluidos en el estudio tenía síndrome de Down. Por último, dos de los pacientes tenían infección por el VIH.

En la Tabla 21 están descritas las características antropométricas de los pacientes en cuanto a edad, peso de nacimiento, y peso, talla e IMC en el momento de su evaluación, variables que seguían una distribución normal.

Tabla 21. Características antropométricas de los pacientes. Variables expresadas con la media \pm SD.

	Niños	Niñas
Edad (años)	13,20 \pm 3,13	12,89 \pm 3,11
Peso de nacimiento (g)	3213,54 \pm 621,23	3121,11 \pm 472,74
Peso (kg)	49,77 \pm 15,61	44,00 \pm 12,61
Talla (cm)	155,17 \pm 16,36	149,98 \pm 15,00
IMC (kg/m ²)	20,15 \pm 3,78	19,18 \pm 3,01

Respecto al diagnóstico de los pacientes (Tabla 22), el más frecuente fue la leucemia aguda (42,9%), seguido de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL, 10,3%), incluida en el estudio porque comporta administración de quimioterapia, el linfoma no Hodgkin (7,9%) y los tumores renales (7,1%). Los tumores del SNC representaban el 6,3% del total.

Tabla 22. Diagnósticos de los pacientes del grupo de estudio.

	Número de casos	Porcentaje
Leucemia aguda	54	42,9%
Histiocitosis Langerhans	13	10,3%
Linfoma no Hodgkin	10	7,9%
Tumor de Wilms	9	7,1%
SNC	8	6,3%
Mesenquimal	8	6,3%
Neuroblastoma	8	6,3%
Linfoma de Hodgkin	7	5,6%
Óseo	7	5,6%
Germinal	1	0,8%
Hepático	1	0,8%
Total	126	100%

Analizando el tipo de tratamiento recibido por estos pacientes (Tabla 23), en la mayoría de casos (97,6%) se incluía el tratamiento quimioterápico. Es de destacar que 95 pacientes (75,4%) recibieron tratamiento coadyuvante con corticoides. Respecto al empleo de radioterapia, 93 pacientes (73,8%) no precisaron esta modalidad terapéutica.

Tabla 23. Tipos de tratamiento recibidos por los pacientes del estudio.

	Número de casos (%)
Quimioterapia	123 (97,6%)
- alto efecto gonadotóxico	80 (63,5%)
- bajo efecto gonadotóxico	43 (34,1%)
Corticoides	95 (75,4%)
Radioterapia (rango dosis)	33 (26,2%)
- cérvico-torácica (16-43,2 Gy)	7 (5,6%)
- craneal (18-54 Gy)	6 (4,8%)
- cráneo-espinal (craneal máxima 40-55 Gy y espinal 25-30 Gy)	6 (4,8%)
- ICT (13-13,5 Gy)	4 (3,2%)
- abdominal (20-47 Gy)	3 (2,4%)
- espinal (56 Gy)	1 (0,8%)
- otra (24-61,2 Gy)	6 (4,8%)
Cirugía	69 (54,7%)
- neurocirugía	8 (6,3%)
TMO	11 (8,7%)
- autólogo	9 (7,1%)
- alogénico	2 (1,6%)

De los pacientes estudiados, 13 (10,3%) habían sufrido una recaída local de su neoplasia y 6 (4,8%) recaída en forma de metástasis, hallándose todos en remisión completa de su enfermedad en el momento de ser incluidos en el trabajo y durante la duración del mismo (2 años).

Los pacientes habían iniciado el tratamiento oncológico entre los años 1988 y 2001. La duración media del tratamiento fue de $16,14 \pm 9,64$ meses (2-62 meses). La media de tiempo transcurrido desde la remisión hasta la evaluación fue de $7,44 \pm 3,31$ años (1,69-15,40 años), y la media de tiempo desde el fin del tratamiento fue de $6,53 \pm 3,09$ años (1,93-13,68 años).

La distribución de los pacientes por estadio puberal fue la siguiente:

- grupo I con 24 niños y 12 niñas.
- grupo II con 15 niños y 5 niñas.
- grupo III con 6 niños y 5 niñas.
- grupo IV-V con 27 niños y 32 niñas.

En cuanto a la evaluación endocrinológica de los pacientes, 85 (67,5%) tenían una curva de crecimiento normal para su edad, y 101 (80,2%) presentaban un desarrollo puberal dentro de la normalidad en el momento de su inclusión en el estudio, como queda reflejado en la Tabla 24. Al relacionar la aparición de trastornos del crecimiento con factores como la edad al inicio del tratamiento antineoplásico, el tipo de cáncer, el tipo de quimioterapia, el uso de radioterapia, el TMO y el empleo de corticoides, no se encontró ninguna asociación significativa ni en niños ni en niñas. En cambio, los trastornos puberales en los niños se asociaban significativamente con el antecedente de haber sido sometido a TMO ($p = 0,01$), y en las niñas se relacionaban significativamente con el empleo coadyuvante de corticoides ($p = 0,01$).

Tabla 24. Características del crecimiento y la pubertad en los pacientes estudiados.

Crecimiento	Niños	Niñas
Normal	56 (77,8%)	29 (53,7%)
Talla baja	2 (2,8%)	4 (7,4%)
Talla alta	5 (6,9%)	7 (13%)
Disminución velocidad de crecimiento	2 (2,8%)	3 (5,6%)
Escaso estirón puberal	7 (9,7%)	11 (20,4%)
Pubertad		
Normal	60 (83,3%)	41 (75,9%)
Pubertad precoz	-	1 (1,9%)
Pubertad adelantada	3 (4,2%)	7 (13%)
Retraso puberal	4 (5,6%)	1 (1,9%)
Desarrollo puberal incompleto	5 (6,9%)	3 (5,6%)
Amenorrea	-	1 (1,9%)
Total	72	54

Destaca que había 10 niños con tratamientos hormonales sustitutivos. Entre los varones, 3 niños estaban en tratamiento con tiroxina por hipotiroidismo primario (antecedentes de LLA y tratamiento exclusivo con poliquimioterapia, LH y radioterapia cervice-torácica, y meduloblastoma y radioterapia cráneo-espinal), uno con hormona antidiurética (ADH) por antecedente de HCL con afectación ósea y diabetes insípida, y uno con GH, tiroxina, ADH y corticoides por afectación de la región hipotálamo-hipofisaria secundaria a tumor pineal, habiendo recibido tratamiento neuroquirúrgico y radioterapia cráneo-espinal.

Entre las niñas, 2 llevaban tratamiento con GH y tiroxina por déficit de GH e hipotiroidismo primario (antecedentes de pinealoma y meduloblastoma, con neurocirugía y radioterapia cráneo-espinal). Había una en tratamiento sustitutivo con

GH y análogos de la GnRH por talla baja y pubertad adelantada (antecedente de condrosarcoma de cávum y radioterapia local), una con ADH por antecedente de HCL con afectación ósea y diabetes insípida, y otra con ACO por hiperandrogenismo ovárico.

- Resultados en los niños del grupo de estudio

En cuanto al volumen testicular, la mediana en el estadio I fue de 2,75 mL (rango 2-3 mL), en el estadio II de 6 mL (4-10 mL), en el estadio III de 12,5 mL (11-13,5 mL) y en el estadio IV-V de 15 mL (12-25 mL), siendo el aumento significativo entre todos los estadios puberales ($p < 0,01$).

Las pruebas de laboratorio incluían, en primer lugar, la determinación de las concentraciones séricas basales de FSH, LH, testosterona total e inhibina B, que se muestran en la Tabla 25.

Todas las hormonas estudiadas aumentaban de forma significativa entre el estadio prepuberal y el estadio II (Figuras 19, 20, 21 y 22). Entre los estadios puberales II y III sólo aumentaba de forma significativa la concentración sérica de testosterona. No había diferencias significativas en las concentraciones hormonales entre los estadios III y IV-V.

Tabla 25. Características puberales y concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en los varones del grupo de estudio. La edad se expresa con la media \pm SD (rango), y el resto de variables con la mediana (rango).

	Estadio I (n = 24)	Estadio II (n = 15)	Estadio III (n = 6)	Estadio IV-V (n = 27)
Edad (años)	9,81 \pm 1,74 (7,05-13,53)	13,46 \pm 1,23 (11,80-16,41)	13,44 \pm 1,77 (10,99-15,11)	16,00 \pm 1,95 (12,43-18,87)
Volumen testicular (mL)	2,75 (2,00-3,00)	6,00* (4,00-10,00)	12,50* (11,00-13,50)	15,00* (12,00-25,00)
FSH (UI/L)	1,05 (0,26-3,58)	2,71* (0,95-14,00)	2,01 (1,68-20,40)	3,70 (1,13-33,10)
LH (UI/L)	0,15 (<0,1-1,70)	2,00* (0,60-5,20)	3,20 (1,70-7,20)	3,10 (1,10-21,00)
Testosterona (nmol/L)	<0,9 (<0,9-2,9)	6,2* (1,2-11,6)	12,8* (7,1-23,6)	17,9 (7,1-35,4)
Inhibina B (pg/mL)	93 (32-230)	208* (<10-356)	281 (15-367)	214 (<10-390)

Comparación de medianas entre estadios puberales mediante Kruskal-Wallis.

* $p < 0,01$.

Figura 19. Evolución de las concentraciones séricas basales de FSH (UI/L) durante el desarrollo puberal en los varones del grupo de estudio.

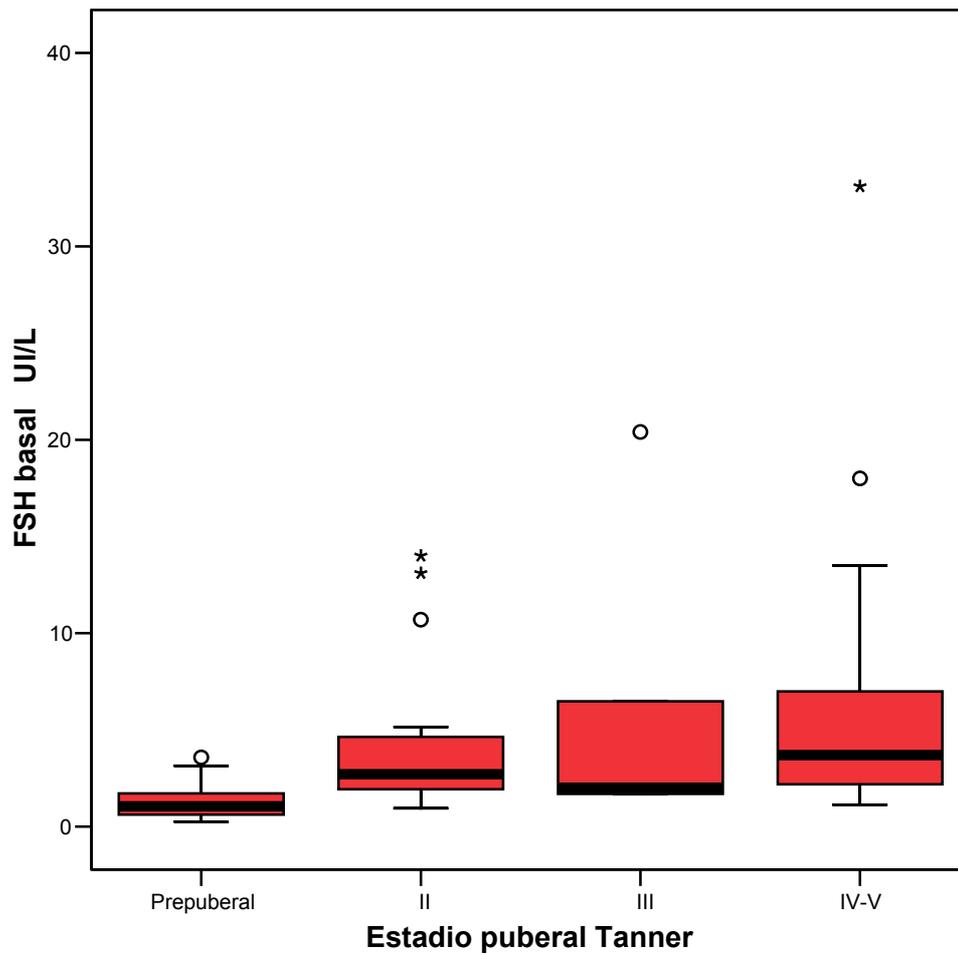


Figura 20. Evolución de las concentraciones séricas basales de LH (UI/L) durante el desarrollo puberal en los varones del grupo de estudio.

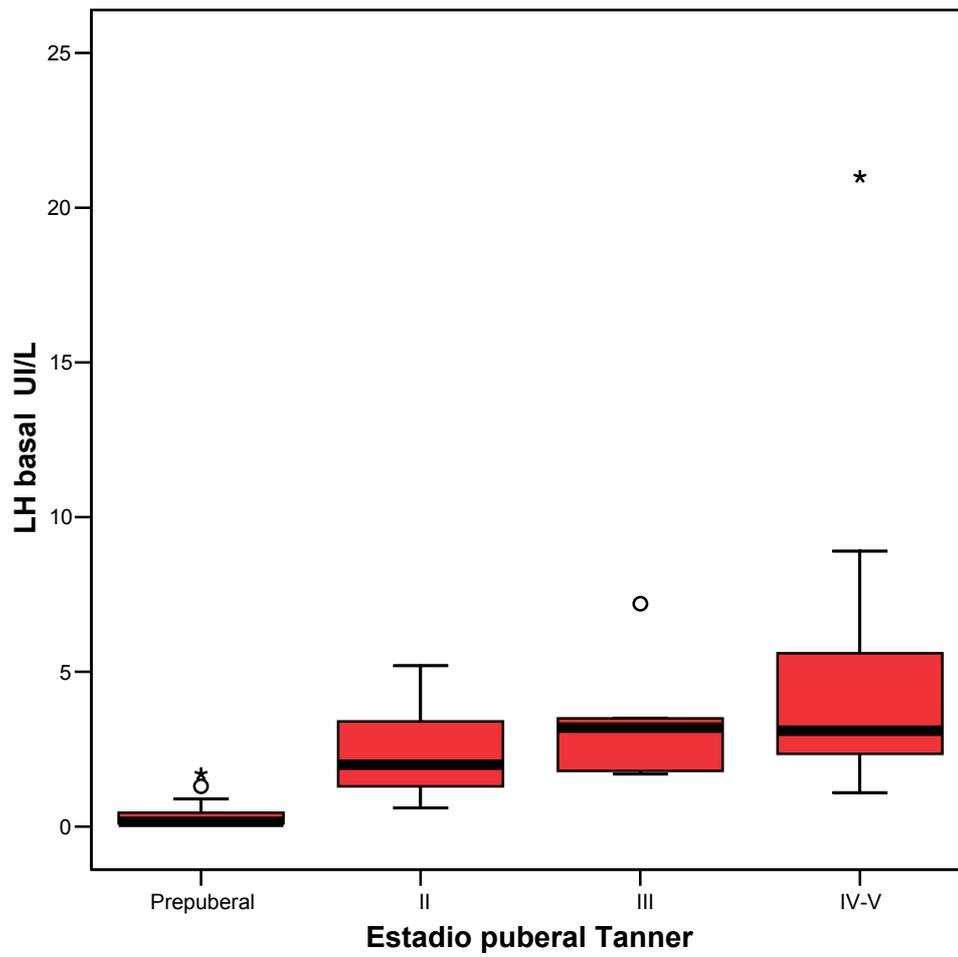


Figura 21. Evolución de las concentraciones séricas basales de testosterona total (nmol/L) durante el desarrollo puberal en los varones del grupo de estudio.

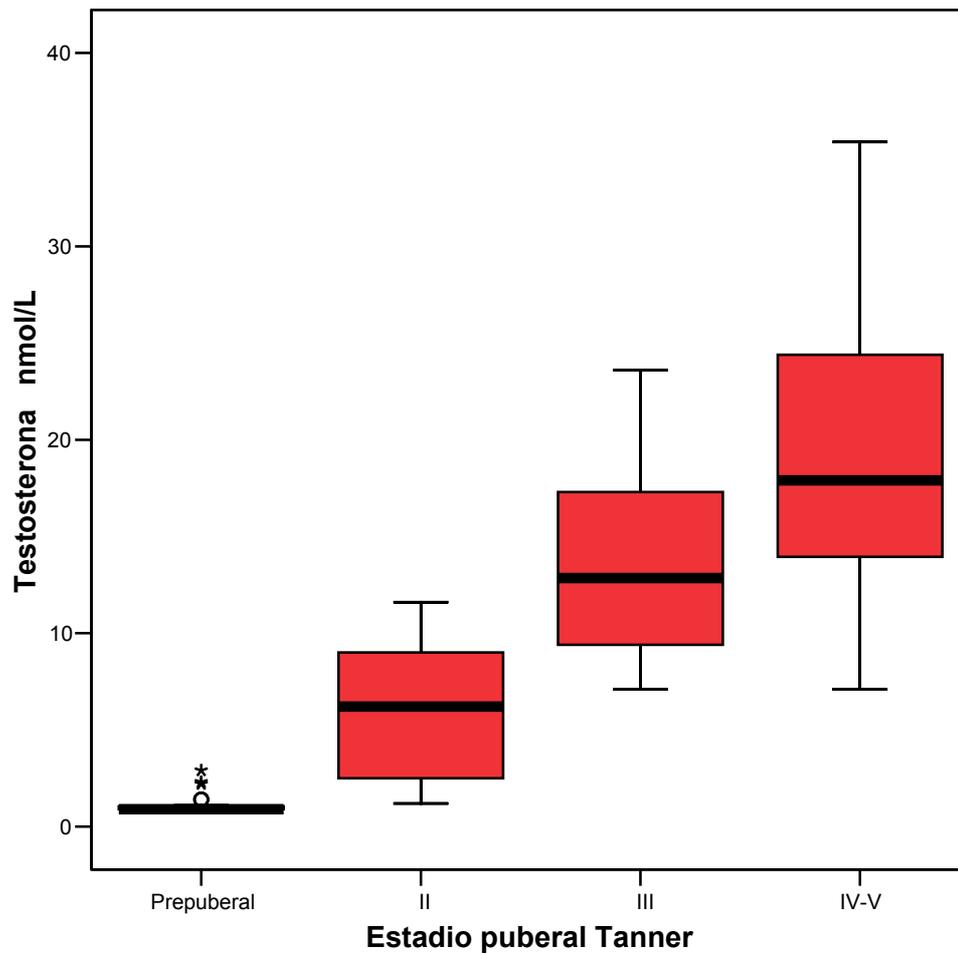
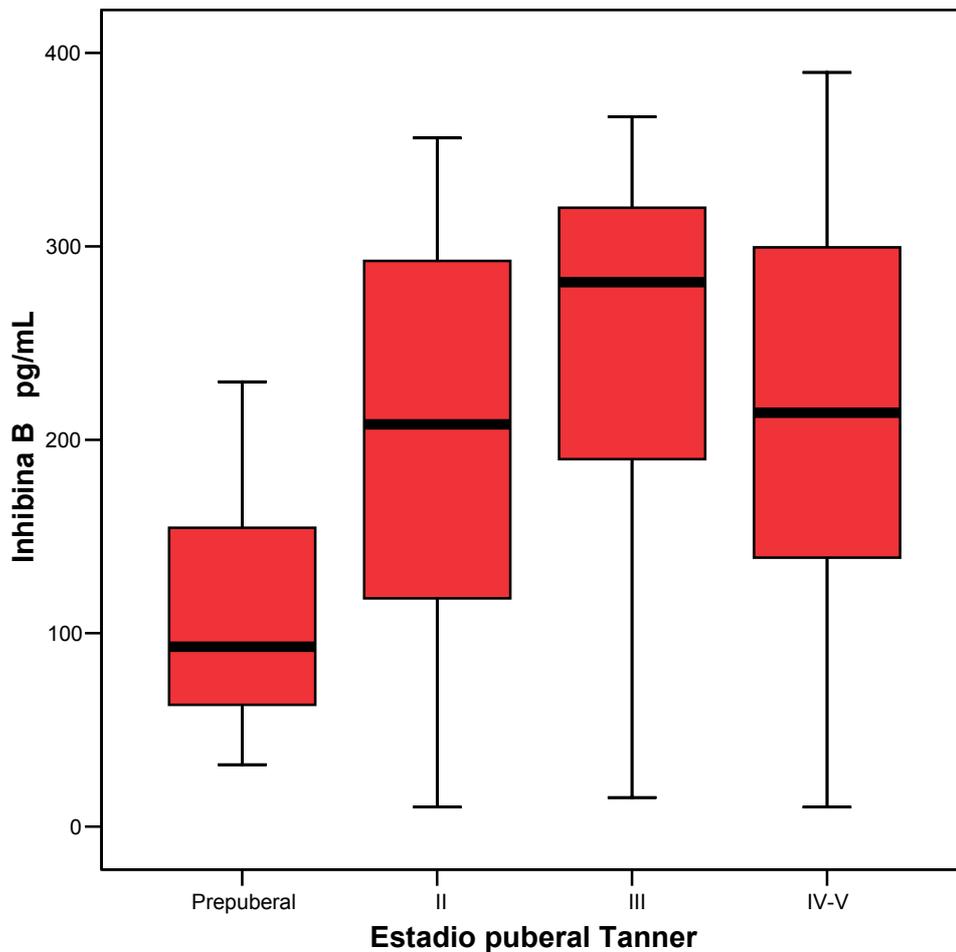


Figura 22. Evolución de las concentraciones séricas basales de inhibina B (pg/mL) durante el desarrollo puberal en los varones del grupo de estudio.



En cuanto a las correlaciones existentes entre las hormonas del eje hipófiso-testicular (Tabla 26), se objetivó una correlación positiva significativa entre FSH y LH en el estadio prepuberal ($r = 0,704$; $p < 0,01$), que se mantuvo en los estadios II ($r = 0,745$; $p < 0,01$), III ($r = 0,943$; $p < 0,01$) y IV-V ($r = 0,708$; $p < 0,01$). En el estadio II apareció una correlación negativa significativa entre FSH e inhibina B ($r = -0,776$; $p < 0,01$), que se vio también en el estadio IV-V ($r = -0,739$; $p < 0,01$). En el estadio III se objetivó una correlación positiva significativa entre LH y testosterona ($r = 0,943$; $p < 0,01$), que

se mantuvo en el estadio IV-V ($r = 0,554$; $p < 0,01$). En ningún estadio puberal se evidenció correlación significativa del volumen testicular con las hormonas estudiadas.

Tabla 26. Coeficientes de correlación entre inhibina B y FSH, LH y testosterona en los varones del grupo de estudio en los diferentes estadios puberales.

Inhibina B	FSH	LH	Testosterona
Estadio I	0,090 (0,676)	0,141 (0,510)	-0,099 (0,645)
Estadio II	-0,776 (0,001) ^x	-0,581 (0,023)*	-0,520 (0,047)*
Estadio III	-0,429 (0,397)	-0,543 (0,266)	-0,429 (0,397)
Estadio IV-V	-0,739 (0,000) ^x	-0,528 (0,005) ^x	-0,217 (0,277)

Correlación de Spearman. Entre paréntesis se indica la significación bilateral.

* $p < 0,05$. ^x $p < 0,01$.

Respecto al seminograma, se propuso su realización a todos los pacientes de edad superior a 15 años en el momento de ser incluidos en el estudio. 8 pacientes manifestaron que no querían hacerse esta prueba. Del resto, 5 resultaron normales, 2 pacientes mostraron azoospermia, otros 2 pacientes tenían astenozoospermia, y en otro de ellos no se obtuvo eyaculado (aspermia).

- Resultados en las niñas del grupo de estudio

29 de las 32 pacientes en estadio IV-V habían tenido la regla en el momento de ser incluidas en el estudio. La media de edad de la menarquia fue de $12,02 \pm 1,28$ años (9-15 años). 24 pacientes tenían reglas regulares, 4 tenían ciclos irregulares, y una paciente presentó amenorrea un año después de la menarquia. La media de años transcurridos desde la menarquia hasta la evaluación de estas niñas era aproximadamente de 3 años. Las niñas postmenarquia eran siempre valoradas en la fase folicular del ciclo (días 1-12 postmenstruación).

Los resultados de las concentraciones séricas basales de FSH, LH, estradiol e inhibina B están detallados en la Tabla 27.

Tabla 27. Características puberales y concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en las niñas del grupo de estudio. La edad se expresa con la media \pm SD (rango), y el resto de variables con la mediana (rango).

	Estadio I (n = 12)	Estadio II (n = 5)	Estadio III (n = 5)	Estadio IV-V (n = 32)
Edad (años)	9,25 \pm 1,79 (7,19-12,13)	10,64 \pm 1,53 (8,60-12,20)	11,39 \pm 1,17 (10,18-13,24)	14,84 \pm 2,17 (10,25-18,85)
FSH (UI/L)	2,66 (0,18-114,00)	3,00 (1,84-6,31)	5,10 (4,17-10,00)	6,18 (1,95-41,30)
LH (UI/L)	<0,1 (<0,1-26,40)	0,30 (0,10-2,50)	1,75 (0,40-4,30)	4,50* (1,60-21,80)
Estradiol (pmol/L)	49 (<36-111)	56 (<36-107)	100 (54-205)	134 (69-287)
Inhibina B (pg/mL)	<10 (<10-20)	32 (<10-110)	20 (<10-62)	83 (<10-179)

Comparación de medianas entre estadios puberales mediante Kruskal-Wallis.

* $p < 0,01$.

Las variaciones de las concentraciones hormonales estudiadas a lo largo de la pubertad no eran significativas, con excepción del aumento de LH entre los estadios III y IV-V (Figuras 23, 24, 25 y 26). En cuanto a las correlaciones entre las hormonas estudiadas (Tabla 28), se objetivó una correlación positiva significativa entre FSH y LH en el estadio prepuberal ($r = 0,889$; $p < 0,01$), que reapareció en el estadio IV-V ($r = 0,354$; $p < 0,05$). No se hallaron correlaciones significativas en los estadios II y III. En el estadio IV-V se observó una correlación positiva significativa entre estradiol e inhibina B ($r = 0,575$; $p < 0,01$).

Figura 23. Evolución de las concentraciones séricas basales de FSH (UI/L) durante el desarrollo puberal en las niñas del grupo de estudio.

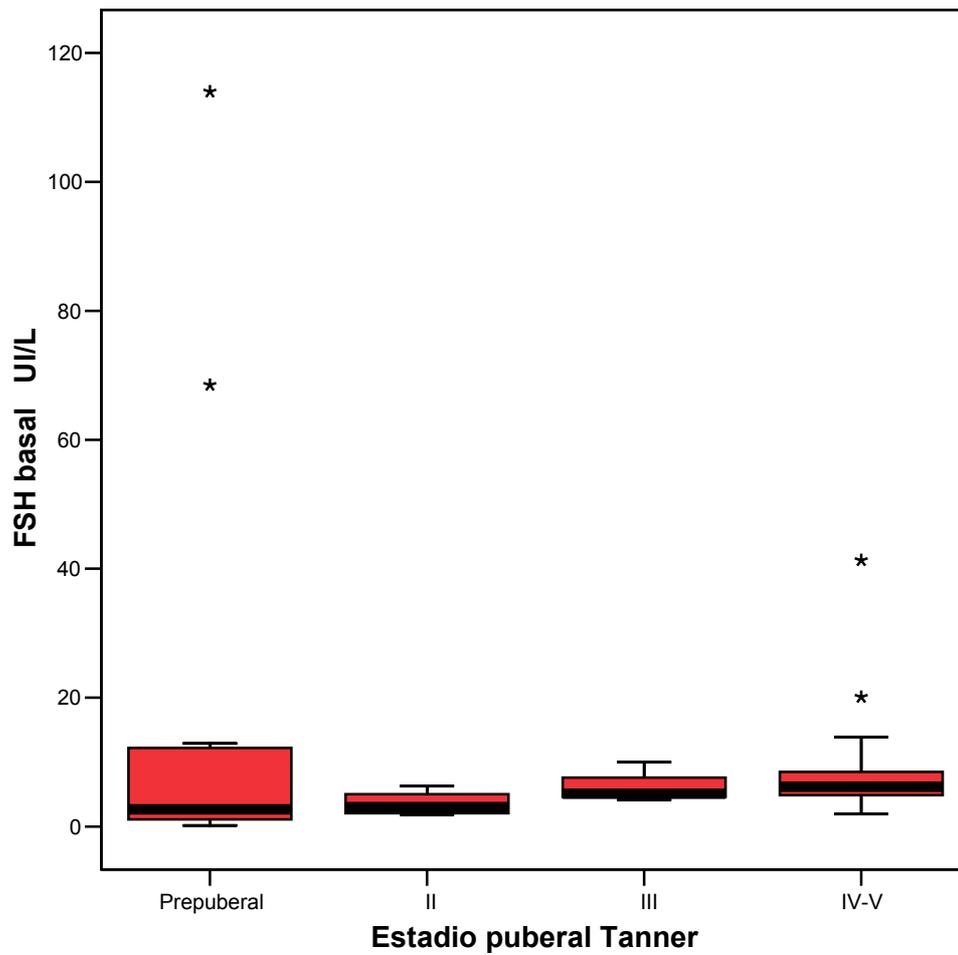


Figura 24. Evolución de las concentraciones séricas basales de LH (UI/L) durante el desarrollo puberal en las niñas del grupo de estudio.

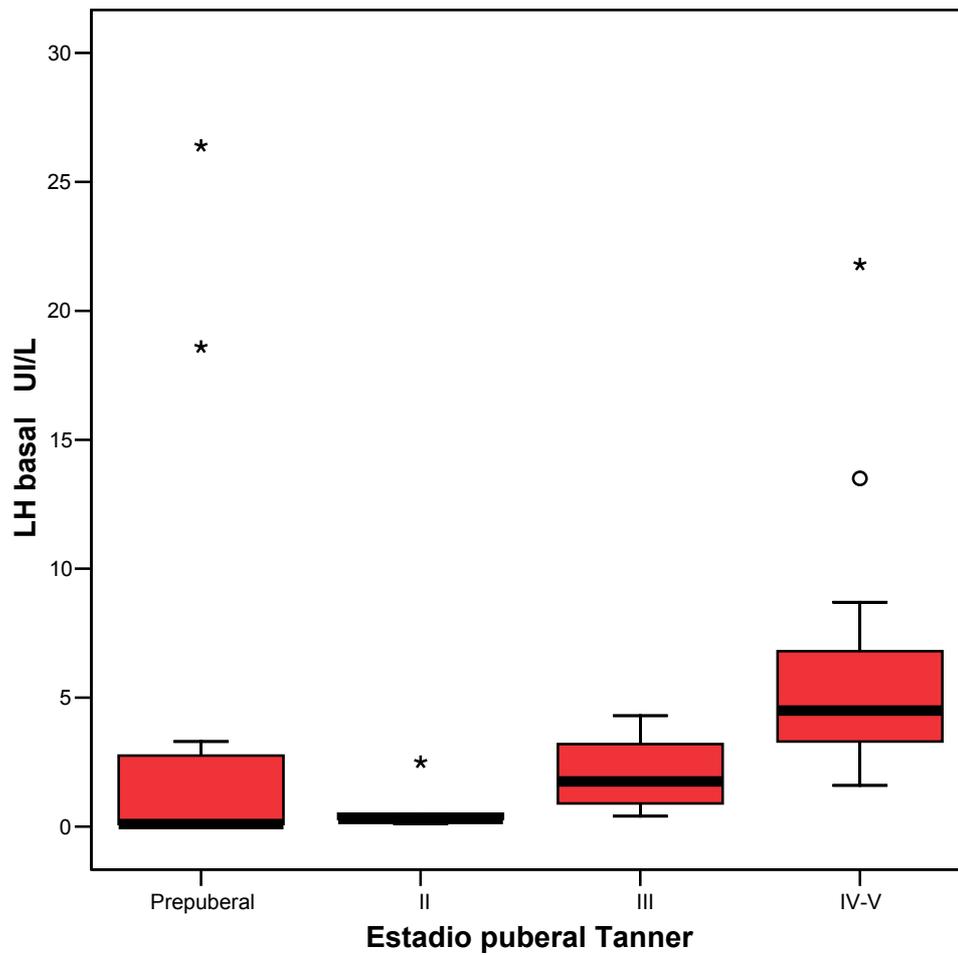


Figura 25. Evolución de las concentraciones séricas basales de estradiol (pmol/L) durante el desarrollo puberal en las niñas del grupo de estudio.

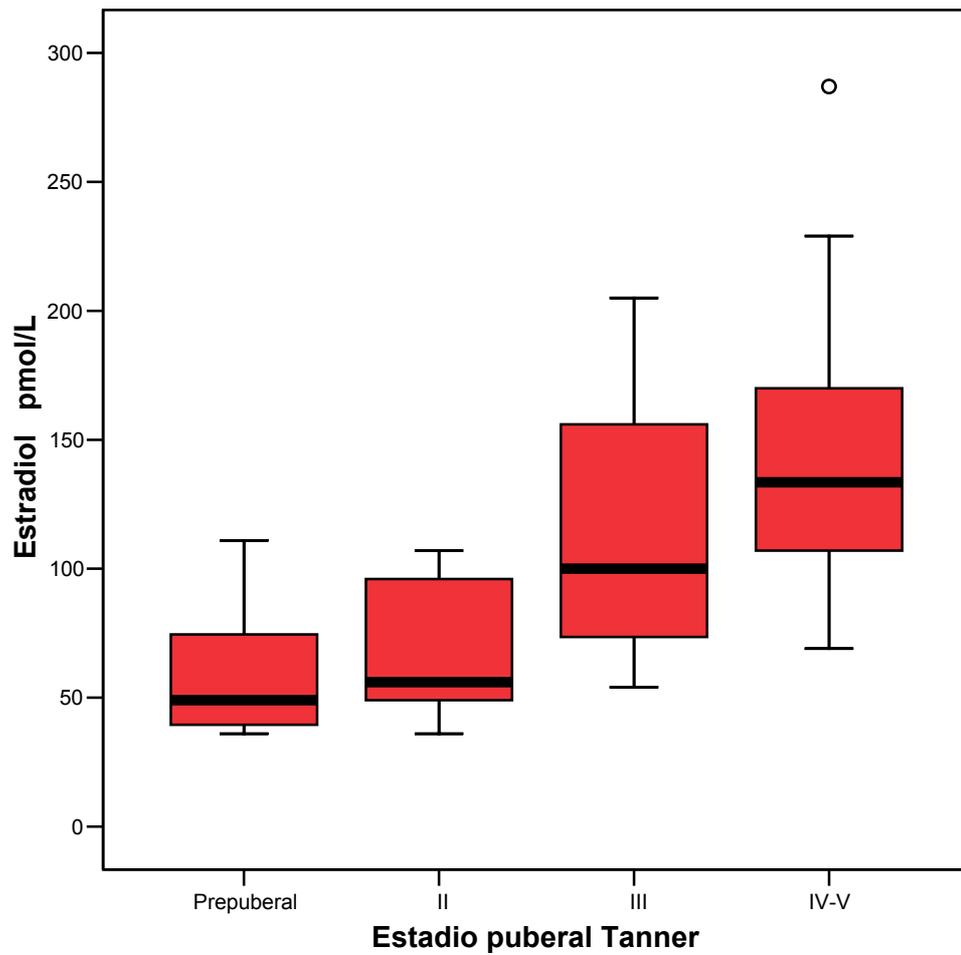


Figura 26. Evolución de las concentraciones séricas basales de inhibina B (pg/mL) durante el desarrollo puberal en las niñas del grupo de estudio.

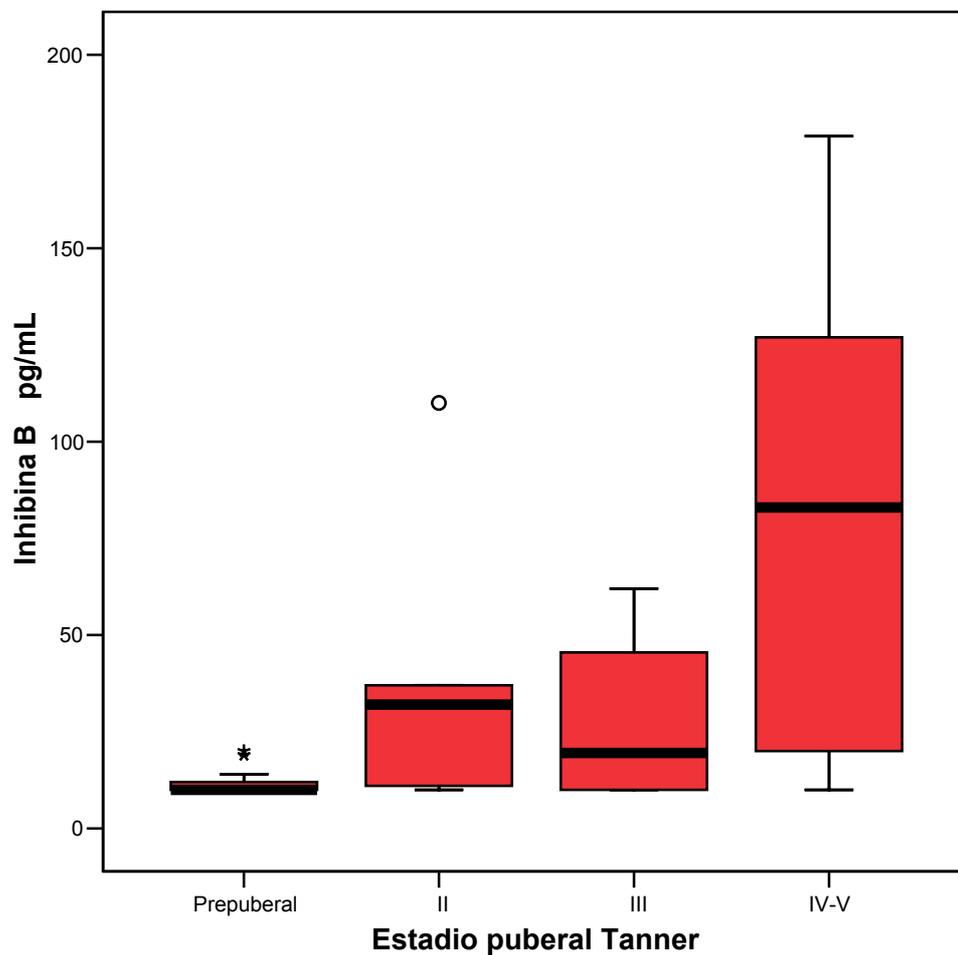


Tabla 28. Coeficientes de correlación entre inhibina B y FSH, LH y estradiol en las niñas del grupo de estudio en los diferentes estadios puberales.

Inhibina B	FSH	LH	Estradiol
Estadio I	-0,430 (0,163)	-0,353 (0,260)	-0,064 (0,852)
Estadio II	0,000 (1,000)	-0,462 (0,434)	0,200 (0,747)
Estadio III	-0,154 (0,805)	0,462 (0,434)	0,949 (0,051)
Estadio IV-V	-0,042 (0,821)	-0,028 (0,878)	0,575 (0,001) ^x

Correlación de Spearman. Entre paréntesis se indica la significación bilateral.

^x $p < 0,01$.

En relación con el resultado de la ecografía pélvica, 4 pacientes no quisieron hacerse la prueba. De las restantes, 35 tenían una ecografía normal, una presentaba ovarios significativamente pequeños para su edad y su estadio puberal (10 años, estadio III, ovario derecho 1,2 mL y ovario izquierdo 0,7 mL, ambos con pequeños folículos), una tenía un útero de tamaño significativamente pequeño para su edad y desarrollo puberal a pesar de no haber recibido radioterapia abdominal (13 años, estadio III, útero 0,72 mL), y otra presentaba ausencia de folículos visibles en ovario derecho, con un volumen uterino y ovárico en el límite bajo de la normalidad.

6.3. Comparaciones entre el grupo control y el grupo de estudio

No debe hacerse una comparación global de los resultados entre pacientes y controles, ya que los controles presentan una distribución homogénea entre estadios puberales, pero esto no sucede en los pacientes. Concretamente entre los pacientes varones la mayoría estaban incluidos en los estadios prepuberal (33,3%) y IV-V (37,5%), y en el caso de las niñas la mayoría pertenecían al estadio IV-V (59,2%), por lo que los resultados antropométricos y de laboratorio de ambos grupos se han de analizar y comparar por sexo, edad y estadio puberal.

- Comparaciones entre niños

Respecto a los datos antropométricos (Tabla 29), en la etapa prepuberal la edad de los pacientes era significativamente mayor que la de los controles, habiendo diferencias significativas en cuanto a peso, talla e IMC a favor de los pacientes. Estas diferencias desaparecían al tener en cuenta la edad mediante un análisis de la covariancia. Sucedió lo mismo con los niños incluidos en el estadio puberal II. En cambio, en el estadio III no había diferencias significativas en la edad de los pacientes y los controles, pudiéndose afirmar que los pacientes tenían un IMC significativamente inferior al de los controles ($p = 0,028$). En el estadio IV-V no había diferencias significativas entre ambos grupos.

No se hallaron diferencias significativas en el volumen testicular por estadio puberal entre los niños del grupo control y los del grupo de estudio.

En cuanto a las determinaciones hormonales del eje hipófiso-gonadal (Tabla 30), se encontraron diferencias significativas en el estadio II, en el que los valores de FSH, LH y testosterona eran significativamente superiores para los pacientes que para los controles. También en el estadio III los valores de LH y testosterona fueron significativamente mayores en los pacientes. No se encontraron diferencias significativas en los estadios I y IV-V.

Tabla 29. Comparación de los datos antropométricos entre pacientes y controles de sexo masculino. Valores expresados con la media \pm SD.

Niños	Pacientes (n = 72)	Controles (n = 58)	<i>p</i>
Estadio I	24	15	
Edad (años)	9,81 \pm 1,74	8,27 \pm 0,85	0,001
Peso nacimiento (g)	3229,17 \pm 601,12	3435,67 \pm 297,33	0,225
Peso (kg)	37,91 \pm 14,14	27,53 \pm 3,76	0,002
Talla (cm)	137,42 \pm 10,59	130,13 \pm 6,46	0,022
IMC (kg/m ²)	19,50 \pm 4,64	16,23 \pm 1,52	0,003
Estadio II	15	15	
Edad	13,46 \pm 1,23	12,18 \pm 0,98	0,004
Peso nacimiento	3099,67 \pm 760,71	3309,33 \pm 374,36	0,349
Peso	50,63 \pm 13,82	39,90 \pm 6,67	0,013
Talla	154,87 \pm 9,72	147,33 \pm 6,09	0,018
IMC	20,77 \pm 3,81	18,27 \pm 1,99	0,035
Estadio III	6	13	
Edad	13,44 \pm 1,77	13,38 \pm 0,79	0,941
Peso nacimiento	3171,67 \pm 751,28	3150,77 \pm 327,37	0,932
Peso	43,62 \pm 8,55	51,23 \pm 8,85	0,096
Talla	159,67 \pm 4,50	157,54 \pm 8,90	0,499
IMC	17,02 \pm 2,63	20,62 \pm 3,19	0,028
Estadio IV-V	27	15	
Edad	16,00 \pm 1,95	15,71 \pm 1,79	0,642
Peso nacimiento	3272,22 \pm 549,91	3323,00 \pm 375,22	0,752
Peso	61,21 \pm 9,82	61,20 \pm 8,90	0,997
Talla	170,11 \pm 7,05	172,13 \pm 7,03	0,378
IMC	21,07 \pm 2,66	20,56 \pm 1,98	0,521

Tabla 30. Comparación de las concentraciones séricas basales hormonales del eje hipófiso-gonadal entre pacientes y controles varones por estadio puberal. Valores expresados con la mediana.

Niños	Pacientes (n = 72)	Controles (n = 58)	<i>p</i>
Estadio I	24	15	
FSH (UI/L)	1,05	0,83	0,234
LH (UI/L)	0,15	<0,1	0,081
Testosterona (nmol/L)	<0,9	<0,9	0,131
Inhibina B (pg/mL)	93	80	0,138
Estadio II	15	15	
FSH	2,71	1,55	0,009
LH	2,00	0,90	0,003
Testosterona	6,2	1,6	0,002
Inhibina B	208	198	1,000
Estadio III	6	13	
FSH	2,01	2,78	0,579
LH	3,20	1,68	0,036
Testosterona	12,9	4,7	0,003
Inhibina B	282	160	0,244
Estadio IV-V	27	15	
FSH	3,70	3,66	0,844
LH	3,10	2,70	0,379
Testosterona	17,9	14,6	0,306
Inhibina B	214	232	0,581

- Comparaciones entre niñas

No había diferencias significativas en cuanto a la edad, el peso, la talla y el IMC entre las pacientes y las niñas del grupo control en ninguno de los estadios puberales (Tabla 31). Tampoco se encontraron diferencias significativas en la edad de la menarquia ni en la regularidad de los ciclos entre ambos grupos.

En referencia a los datos de laboratorio (Tabla 32), en las niñas prepuberales la inhibina B resultó significativamente inferior en las pacientes, no hallándose diferencias estadísticamente significativas en los demás estadios puberales ni con las demás hormonas.

Tabla 31. Comparación de los datos antropométricos entre pacientes y controles de sexo femenino. Valores expresados con la media \pm SD.

Niñas	Pacientes (n = 54)	Controles (n = 56)	<i>p</i>
Estadio I	12	15	
Edad (años)	9,25 \pm 1,79	9,04 \pm 1,46	0,732
Peso nacimiento (g)	2893,33 \pm 452,41	3250,67 \pm 374,14	0,034
Peso (kg)	30,02 \pm 4,93	26,67 \pm 6,44	0,150
Talla (cm)	130,83 \pm 7,09	129,87 \pm 8,39	0,753
IMC (kg/m ²)	17,51 \pm 2,23	15,68 \pm 2,55	0,062
Estadio II	5	11	
Edad	10,64 \pm 1,53	10,87 \pm 0,34	0,760
Peso nacimiento	3248,00 \pm 761,75	3283,64 \pm 310,72	0,924
Peso	40,40 \pm 12,93	35,00 \pm 5,00	0,412
Talla	138,40 \pm 6,58	144,55 \pm 5,63	0,075
IMC	20,75 \pm 5,11	16,70 \pm 1,77	0,153
Estadio III	5	15	
Edad	11,39 \pm 1,17	11,26 \pm 0,74	0,770
Peso nacimiento	3200,00 \pm 302,08	3304,00 \pm 236,21	0,435
Peso	42,80 \pm 15,47	39,00 \pm 3,96	0,615
Talla	148,20 \pm 14,45	148,13 \pm 3,62	0,992
IMC	19,07 \pm 3,68	17,75 \pm 1,44	0,475
Estadio IV-V	32	15	
Edad	14,84 \pm 2,17	14,52 \pm 2,05	0,642
Peso nacimiento	3174,38 \pm 442,94	3274,67 \pm 410,07	0,463
Peso	50,00 \pm 9,77	50,77 \pm 6,88	0,759
Talla	159,25 \pm 9,03	160,47 \pm 6,10	0,639
IMC	19,58 \pm 2,65	19,69 \pm 2,27	0,889

Tabla 32. Comparación de las concentraciones séricas basales hormonales del eje hipófiso-gonadal entre pacientes y controles de sexo femenino por estadio puberal. Valores expresados con la mediana.

Niñas	Pacientes (n = 54)	Controles (n = 56)	<i>p</i>
Estadio I	12	15	
FSH (UI/L)	2,66	2,00	0,323
LH (UI/L)	<0,1	<0,1	0,347
Estradiol (pmol/L)	49	44	0,478
Inhibina B (pg/mL)	<10	21	0,027
Estadio II	5	11	
FSH	3,00	2,04	0,115
LH	0,30	0,30	0,320
Estradiol	56	70	1,000
Inhibina B	32	22	1,000
Estadio III	5	15	
FSH	5,10	4,66	0,612
LH	1,75	1,92	1,000
Estradiol	100	113	0,810
Inhibina B	20	55	0,053
Estadio IV-V	32	15	
FSH	6,18	6,07	0,244
LH	4,50	3,80	0,103
Estradiol	134	129	0,470
Inhibina B	83	98	0,115

6.4. Características de los pacientes afectos de insuficiencia gonadal

Teniendo en cuenta las definiciones de fallo gonadal y los valores séricos críticos de las hormonas del eje hipófiso-gonadal obtenidos en el grupo control, se identificaron los pacientes con riesgo de presentar insuficiencia gonadal.

En los pacientes prepuberales y en aquéllos que no han completado el desarrollo puberal hay que tener precaución con la interpretación de los resultados, ya que a veces puede haber una disociación entre la exploración clínica y las determinaciones hormonales. Además, la superposición de valores hormonales de diferentes estadios puberales es considerable. Por tanto, en estos niños es más correcto hablar de riesgo de insuficiencia gonadal y realizar un seguimiento periódico para confirmarlo.

Por otro lado, hay que recordar que la respuesta hipofisaria varía en ambos sexos, según la edad y el estado hormonal. Antes de la pubertad se secreta más FSH, mientras que son los pulsos frecuentes de GnRH los que favorecen la secreción de LH. Dado que la concentración sérica de LH alcanza un valor absoluto más importante a partir del estadio puberal III, se ha definido el valor crítico de esta hormona sólo a partir de dicho estadio.

- Pacientes varones con riesgo de presentar insuficiencia gonadal

Se obtuvieron valores críticos de FSH en cada estadio puberal (estadio I 2,15 UI/L, estadio II 3,10 UI/L, estadio III 12,04 UI/L y estadio IV-V 7,95 UI/L), y de LH en los estadios III y IV-V (4,62 UI/L y 8,45 UI/L, respectivamente), por encima de los cuales se consideraba que estas hormonas estaban elevadas. En referencia a la determinación sérica de testosterona, hay que señalar que fue inferior a la sensibilidad del método en un 33% de niños del grupo control, sobre todo, en los primeros estadios del desarrollo puberal, por lo que pudo obtenerse un valor crítico por debajo del cual se consideraba que existía un déficit de testosterona sólo en el estadio IV-V (9,25 nmol/L). En el caso de la concentración sérica de inhibina B, se obtuvo un valor crítico por debajo del cual

se definía que había un déficit de esta hormona en los estadios prepuberal (33 pg/mL) y IV-V (120,5 pg/mL). Por último, pudo definirse un valor crítico de la media del volumen testicular por debajo del cual existía un desarrollo testicular incompleto en los estadios III (9,75 mL) y IV-V (7,5 mL).

Hubo 19 pacientes (26,4%) que fueron diagnosticados de riesgo de insuficiencia tubular, de los cuales tres presentaban también riesgo de insuficiencia parcial de las células de Leydig y uno de insuficiencia completa. Sólo hubo un caso de disminución de gonadotropinas y testosterona total. Por otro lado, un paciente presentaba riesgo aislado de insuficiencia parcial de las células de Leydig con un crecimiento y desarrollo puberal normales, LH elevada y testosterona normal. En total un 7% de pacientes tenían riesgo de afectación funcional de las células de Leydig. Las características de todos estos pacientes están descritas en la Tabla 33.

Resultados

Tabla 33. Características de los pacientes varones diagnosticados de riesgo de insuficiencia tubular y/o de las células de Leydig.

Paciente	Diagnóstico	Edad diagnóstico (años)	Cirugía	QT	RT (Gy)	TMO	Edad evaluación (años)	Estadio puberal	Volumen testicular (mL)	Crecimiento y pubertad	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	T (nmol/L)	Inhibina B (pg/mL)	Seminograma	Insuficiencia gonadal
12	LAM	5	No	AR	ICT (13,5)	Alogénico	11	I	2	↓ velocidad crecimiento	3,58	1,30	2,9	98	-	Primaria
15	LLA	5	No	BR	No	No	12	I	3	Normal	2,93	1,70	2,3	194	-	Primaria
17	LLA	3	No	BR	No	No	10	I	2	Talla baja	1,04	< 0,1	< 0,9	32	-	Tubular
37	LLA	11	No	AR	ICT (13,25)	ATMO	16	II	5	Escasos estirón puberal y desarrollo testicular y puberal	13,10	3,50	11,6	< 10	Aspermia	Tubular . Probable Leydig total
45	LAM	9	No	AR	ICT (13,5)	Alogénico	15	III	11	Escaso desarrollo testicular	20,40	7,20	17,3	15	-	Tubular. Leydig parcial
49	LLA	12	No	AR	Craneal (18)	No	17	IV-V	15	Escaso estirón puberal	13,50	5,80	12,5	148	Normal	Tubular
53	LLA	5	No	AR	No	No	16	IV-V	15	Escaso estirón puberal	8,38	3,00	17,5	214	-	Tubular
54	LLA	4	No	AR	Craneal (18)	No	17	IV-V	20	Normal	1,25	1,10	7,1	347	Astenozoospermia	Secundaria
32	LH	9	Biopsia	AR	Cérvico-torácica (20)	No	14	II	8	Escaso desarrollo testicular	10,70	5,00	8,7	35	-	Tubular
51	LH	8	Biopsia	AR	Cérvico-torácica (30)	No	17	IV-V	15	Normal	4,35	8,70	25,7	258	-	Leydig parcial
59	LNH	5	ORL	AR	No	No	18	IV-V	17,5	Retraso puberal	5,05	3,80	24,4	85	-	Tubular

QT quimioterapia. RT radioterapia. TMO trasplante de médula ósea. LAM leucemia aguda mieloide. LLA leucemia linfoblástica aguda. LH linfoma de Hodgkin. LNH linfoma no Hodgkin. ORL área otorrinolaringológica. AR/BR alto/bajo riesgo de efecto gonadotóxico. ICT irradiación corporal total. ATMO trasplante de médula ósea autólogo.

Resultados

Tabla 33. Características de los pacientes varones diagnosticados de riesgo de insuficiencia tubular y/o de las células de Leydig.

Paciente	Diagnóstico	Edad diagnóstico (años)	Cirugía	QT	RT (Gy)	TMO	Edad evaluación (años)	Estadio puberal	Volumen testicular (mL)	Crecimiento y pubertad	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	T (nmol/L)	Inhibina B (pg/mL)	Seminograma	Insuficiencia gonadal
60	LH	8	Biopsia	AR	Cérvico-torácica (30)	No	17	IV-V	15	Escaso estirón puberal	9,08	7,90	26,2	136	Normal	Tubular
69	LH	12	Biopsia	AR	Inguinal (20)	No	18	IV-V	20	Normal	33,10	21,00	17,9	< 10	Azoospermia	Tubular. Leydig parcial
24	Neuroblastoma	3	Abdominal	AR	No	ATMO	7	I	2	Normal	3,15	0,40	< 0,9	60	-	Primaria
29	Neuroblastoma	3	Abdominal	AR	No	ATMO	13	II	4	Escaso desarrollo testicular	14,00	5,20	10,9	64	-	Tubular
34	Óseo	7	Ósea	AR	No	ATMO	14	II	4	Escaso desarrollo testicular	2,71	2,00	8,7	196	-	Tubular
67	Óseo	10	Ósea	AR	No	No	18	IV-V	20	Normal	4,37	3,10	25,5	138	Azoospermia	Tubular
58	HCL	1	Biopsia	BR	No	No	14	IV-V	15	Normal	13,50	5,90	31,2	109	-	Tubular
28	Wilms	2	Nefrectomía	BR	No	No	14	II	9	Normal	5,15	2,30	9,3	107	-	Tubular
39	SNC	10	Neurocirugía	AR	Cráneo-espinal (23,4+31,8 fosa posterior)	No	13	II	6	Normal	4,13	3,30	1,9	208	-	Tubular
70	Mesenquimal	6	Abdominal	AR	Abdominal (45)	No	13	IV-V	22,5	Normal	18,00	8,90	13,6	16	-	Tubular. Leydig parcial

QT quimioterapia. RT radioterapia. TMO trasplante de médula ósea. LH linfoma de Hodgkin. HCL histiocitosis de células de Langerhans. SNC tumor del sistema nervioso central. AR/BR alto/bajo riesgo de efecto gonadotóxico. ATMO trasplante de médula ósea autólogo.

El diagnóstico de insuficiencia tubular se realizó en base a: la elevación de FSH en 8 pacientes, el desarrollo testicular incompleto junto a elevación de FSH en 4, la elevación de FSH y el déficit concomitante de inhibina B en 3, el déficit aislado de inhibina B en 2, el desarrollo testicular incompleto en uno y la detección de azoospermia en el seminograma en otro. Hay que señalar que 4 de estos pacientes estaban en estadio prepuberal, 6 en estadio II, 1 en estadio III y 8 en estadio IV-V.

Entre las características de estos pacientes, destaca que todos los varones que habían recibido tratamiento con ICT presentaban riesgo de insuficiencia tubular y de afectación de las células de Leydig. Por otro lado, los dos niños sometidos a TMO alogénico y cuatro de los cinco niños sometidos a ATMO tenían riesgo de presentar insuficiencia tubular. Todos los pacientes con riesgo de insuficiencia de las células de Leydig habían sido sometidos a radioterapia con posibilidad de inclusión de los testes en el campo de irradiación.

Uno de los pacientes había sufrido una recaída local de su cáncer (paciente 70), y otros dos sufrieron recaída en forma de metástasis (pacientes 34 y 67). La mitad de los pacientes con riesgo de insuficiencia gonadal (47,6%) tenían un patrón normal de crecimiento y desarrollo puberal.

Estos resultados han de interpretarse con precaución por basarse en una determinación hormonal basal y puntual, especialmente en los niños prepuberales (pacientes 12, 15, 17, 24) y en los que no han completado el desarrollo puberal (pacientes 28, 29, 32, 34, 37, 39, 45). A modo de ejemplo, en el paciente 54, con una exploración física normal, la primera determinación hormonal demostró un déficit de FSH, LH y testosterona. Se le realizó una RNM cerebral y un estudio hormonal funcional, que fueron normales, y las hormonas del eje hipófiso-gonadal se normalizaron en 4 meses. El paciente 39 ha presentado oscilaciones en la concentración sérica de FSH, con varias determinaciones elevadas y otras dentro del rango de normalidad. El paciente 34 ha presentado en posteriores controles analíticos aumento de FSH con un desarrollo escaso del volumen testicular. Los pacientes 24, 29, 60 y 70 han presentado elevación persistente en la concentración de FSH, y los pacientes 45 y 69 en las concentraciones de FSH y LH en

diferentes controles analíticos. El paciente 58 ha presentado concentraciones hormonales normales en un segundo control analítico.

Destaca que el paciente 67, evaluado 6 años después de finalizar el tratamiento oncológico, presentaba un patrón de crecimiento normal y había alcanzado un desarrollo puberal completo, con concentraciones basales de las hormonas del eje hipófiso-testicular normales, y, sin embargo, presentaba en el seminograma una azoospermia que actualmente está pendiente de estudio, probablemente de tipo obstructivo.

Señalamos que había 3 pacientes con tratamiento hormonal sustitutivo. Los pacientes 32 y 39 llevaban tratamiento con tiroxina por hipotiroidismo primario, y el paciente 37 inició tratamiento con testosterona por sospecha de insuficiencia completa de las células de Leydig, con escaso desarrollo puberal y testicular y falta de aumento de testosterona en pruebas hormonales funcionales.

La aparición de riesgo de insuficiencia tubular se asociaba significativamente con el TMO ($p < 0,01$). También se encontró una asociación significativa con la edad al inicio del tratamiento, siendo la edad de los niños diagnosticados de riesgo de insuficiencia tubular significativamente mayor al iniciar el tratamiento que la del resto de pacientes ($p < 0,01$). Con el modelo de regresión logística la edad al inicio del tratamiento aumentaba significativamente el riesgo de fallo tubular en 1,226 veces por cada año ($p < 0,05$). Por otro lado, el riesgo de insuficiencia de las células de Leydig se asociaba significativamente con el uso de radioterapia ($p < 0,01$) y con el TMO ($p < 0,01$). Al hacer un estudio de regresión la radioterapia era la única variable que aumentaba significativamente el riesgo de fallo de las células de Leydig, multiplicándolo por 5,663 ($p = 0,01$).

- Pacientes de sexo femenino con riesgo de presentar insuficiencia gonadal

También pudieron obtenerse valores críticos de FSH en cada estadio puberal (estadio I 6,80 UI/L, estadio II 5,45 UI/L, estadio III 9,82 UI/L y estadio IV-V 12,72 UI/L), y de LH en los estadios III y IV-V (6,23 UI/L y 8,85 UI/L, respectivamente), por encima de los cuales se hablaba de aumento de gonadotropinas. En el caso del estradiol y la inhibina B, no pudieron definirse valores críticos por debajo de los cuales se hablara de déficit porque tenían en conjunto concentraciones bajas, cercanas a la sensibilidad del método de determinación.

Dada la dificultad para establecer un valor crítico con respecto a la concentración sérica de estradiol, no hubo ningún caso de insuficiencia gonadal completa, pero hubo 11 casos (20,4%) de riesgo de insuficiencia gonadal parcial. Las características de estas pacientes están reflejadas en la Tabla 34.

Resultados

Tabla 34. Características de las pacientes diagnosticadas de riesgo de insuficiencia ovárica parcial.

Paciente	Diagnóstico	Edad diagnóstico (años)	Cirugía	QT	RT (Gy)	TMO	Edad evaluación (años)	Estadio puberal	Crecimiento y pubertad	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	E ₂ (pmol/L)	Inhibina B (pg/mL)
76	LAM	Congénita	No	AR	No	ATMO	10	I	↓ velocidad crecimiento	12,90	2,20	39	< 10
77	LLA	5	No	AR	ICT (13)	ATMO	9	I	Normal	68,50	18,60	< 36	< 10
108	LLA	9	No	AR	No	No	14	IV-V	Normal	13,10	7,30	101	< 10
124	LLA	5	No	AR	No	No	13	IV-V	Talla alta. Amenorrea secundaria	8,52	13,50	85	58
74	SNC	8	Neurocirugía	AR	Cráneo-espinal (30+24 fosa posterior)	ATMO	12	I	Talla baja	11,50	3,30	111	< 10
116	SNC	5	Neurocirugía	no	Cráneo-espinal (29,78+24 fosa posterior)	No	11	IV-V	Pubertad adelantada	41,30	21,80	106	< 10
117	SNC	3	Neurocirugía	AR	Cráneo-espinal (35+20 fosa posterior)	No	13	IV-V	Talla baja	13,90	4,40	69	< 10
75	Mesenquimal	4 meses	Abdominal	AR	Abdominal (47)	No	12	I	Talla baja	114,00	26,40	80	< 10
86	Mesenquimal	3	ORL	AR	ORL (30)	No	10	II	↓ velocidad crecimiento	6,31	0,10	49	37
91	Mesenquimal	3	ORL	AR	ORL (36)	No	11	III	Talla baja. Pubertad adelantada	10,00	2,10	93	< 10
101	Neuroblastoma	1	Torácica	AR	No	ATMO	16	IV-V	Escaso estirón puberal. Pubertad adelantada	20,10	2,00	74	< 10

QT quimioterapia. RT radioterapia. TMO trasplante de médula ósea. LAM leucemia aguda mieloide. LLA leucemia linfoblástica aguda. SNC tumor del sistema nervioso central. ORL área otorrinolaringológica. AR alto riesgo de efecto gonadotóxico. ICT irradiación corporal total. ATMO trasplante de médula ósea autólogo.

El diagnóstico de riesgo de fallo ovárico se basó en: la elevación de FSH en 9 pacientes, el aumento de FSH y LH en una y la elevación de LH con amenorrea secundaria en otra. Deben tenerse en cuenta las mismas precauciones comentadas para los varones a la hora de analizar los resultados. Su distribución por estadios puberales fue la siguiente: 4 niñas en estadio I, 1 en estadio II, 1 en estadio III y 5 en estadio IV-V.

Entre las características de las niñas con riesgo de insuficiencia ovárica parcial, destaca que todas habían iniciado el tratamiento antineoplásico en la etapa prepuberal. Las 3 pacientes afectas de un tumor del SNC se habían tratado con radioterapia cráneo-espinal y fueron diagnosticadas de insuficiencia ovárica parcial. Todas las pacientes menos una habían recibido quimioterapia de alto efecto gonadotóxico (ciclofosfamida, ifosfamida y cisplatino, entre otros agentes citostáticos). Las 4 niñas que habían sido sometidas a un ATMO han sido diagnosticadas de riesgo de insuficiencia gonadal parcial.

La paciente 75 sufrió 2 recaídas locales de su cáncer, por lo que realizó tratamiento durante más de 5 años, y las pacientes 86, 91 y 101 también presentaron recidiva tumoral. Las niñas con riesgo de fallo gonadal tenían con frecuencia trastornos del crecimiento y la pubertad (81,8%). De las cuatro pacientes con regla, sólo una (paciente 108) presentaba ciclos irregulares.

En su seguimiento endocrinológico las pacientes 74 y 117 presentan oscilaciones en la concentración de FSH en diferentes controles analíticos. Las pacientes 76 y 77 han presentado inicio de desarrollo mamario a los 11 años, pero aumento persistente de FSH en los controles analíticos. La paciente 116 presenta elevación persistente de FSH y LH en varias determinaciones analíticas.

La paciente 124 tenía amenorrea secundaria e inició tratamiento sustitutivo con ACO, al igual que la paciente 116. Las pacientes 74 y 117 llevaban tratamiento sustitutivo con tiroxina y GH por hipotiroidismo primario y talla baja con déficit de GH, y la paciente 91 con GH y análogos de la GnRH por déficit de GH y pubertad adelantada. En cuanto al resultado de la ecografía abdominal, la paciente 91 presentaba ovarios significativamente pequeños para su edad y estadio puberal, y en la paciente 101 no se

visualizaban folículos en el ovario derecho con un volumen uterino y ovárico en el límite bajo de la normalidad.

La aparición de riesgo de insuficiencia gonadal en las niñas se asociaba significativamente con el antecedente de tumor del SNC ($p = 0,01$), con el uso de quimioterapia de alto efecto gonadotóxico ($p < 0,01$), con el uso de radioterapia ($p < 0,01$) y con el TMO ($p < 0,01$). Al realizar un estudio de regresión logística lo más destacado es que el empleo de radioterapia aumentaba en 13,407 veces el riesgo de padecer insuficiencia gonadal ($p < 0,01$). La quimioterapia de alto efecto gonadotóxico aumentaba en 9,096 veces el riesgo de disfunción ovárica ($p = 0,056$). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre fallo gonadal y edad al inicio del tratamiento.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Este trabajo es el primero realizado en España acerca de la evaluación de la función gonadal en un grupo de supervivientes de un cáncer infantil todavía en edad pediátrica, con un gran número de ellos en etapa prepuberal e intrapuberal, para profundizar en el conocimiento de los efectos del cáncer y su tratamiento en el desarrollo de la pubertad y en la maduración gonadal.

Hasta la fecha se han publicado trabajos desarrollados mayoritariamente con grupos de supervivientes postpuberales, tanto en EEUU^{19,25,27} como en Europa^{26,31,36,59,61,62,84,99}, estudiando su función gonadal sin analizar los problemas que pueden aparecer durante su maduración puberal. Concretamente, en España destacan dos estudios que evalúan la función gonadal en varones supervivientes de un cáncer infantil. El primero es un estudio realizado en el Hospital Universitario Niño Jesús de Madrid con 13 varones postpuberales supervivientes de LLA y LH³². Y el segundo está desarrollado en el Hospital Universitario La Fe de Valencia con 43 pacientes con una edad en el momento de la evaluación superior a 16 años⁴⁵.

Sin embargo, desde hace varias décadas se está intentando encontrar marcadores hormonales que permitan evaluar la función gonadal desde la edad prepuberal. A pesar de que la literatura se centra principalmente en la función reproductora del adulto, se necesitan más estudios longitudinales sobre el desarrollo puberal en niños que han sido tratados de un cáncer infantil, y cada vez se da más importancia a la evaluación precoz de la función gonadal en estos niños^{34,58,100-103}.

En este estudio se ha incluido un grupo de 126 supervivientes de un cáncer infantil tratados en la Sección de Hematología y Oncología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. A pesar de que estos pacientes presentan una gran diversidad de diagnósticos y, por tanto, los protocolos terapéuticos utilizados son muy variados, la muestra es lo suficientemente importante como para contribuir a conocer mejor qué trastornos gonadales pueden aparecer durante su seguimiento y cómo se puede evaluar la función

gonadal a diferentes edades. La heterogeneidad de la muestra ha dificultado el hallazgo de asociaciones significativas entre las alteraciones de la función gonadal y factores como la edad al inicio del tratamiento, el tipo de cáncer y los diferentes tipos de tratamiento oncológico recibidos.

En cuanto al crecimiento de los pacientes de nuestra serie, destaca que aproximadamente un 90% de ellos tenían un peso, una talla y un IMC en el momento de su inclusión en el estudio dentro de la normalidad. Revisando su curva de crecimiento, dos terceras partes presentaban una curva normal hasta el momento de su evaluación. Los trastornos del crecimiento fueron más frecuentes en las niñas, destacando entre ellos el escaso estirón puberal y la talla alta. En esta serie no hallamos una asociación estadísticamente significativa entre los trastornos del crecimiento en los supervivientes de un cáncer infantil y factores como la edad al inicio del tratamiento, el tipo de cáncer, el empleo de quimioterapia y/o radioterapia, el uso coadyuvante de corticoides y el TMO, probablemente por la diversidad de diagnósticos y protocolos terapéuticos.

La detección de una elevada incidencia de talla alta en supervivientes que todavía no han completado su crecimiento no implica que estos niños tengan una talla alta al llegar a la edad adulta. Este hallazgo puede deberse a la tendencia secular de aumento de la talla final, hecho detectado en Europa y en EEUU, quedando las gráficas de normalidad utilizadas hasta la fecha desfasadas¹⁰⁴. En ninguno de los pacientes la talla alta se debía a talla alta familiar. En un niño la talla alta se asociaba a pubertad adelantada, y en las niñas una asociaba pubertad precoz y otra pubertad adelantada.

Vale la pena comentar que en los últimos años se ha relacionado la talla alta con un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer. En concreto, los niveles plasmáticos elevados de IGF-I se han asociado a un aumento del riesgo de cáncer de próstata, de mama en mujeres jóvenes y colorrectal. Por otro lado, la hiperinsulinemia crónica se ha relacionado con el cáncer de colon, páncreas, endometrio y mama. El IGF-I y la insulina pueden favorecer el desarrollo tumoral inhibiendo la apoptosis y estimulando la proliferación celular. El sistema de los IGFs se ha relacionado con el crecimiento y la diferenciación celulares. Parece existir una relación entre los IGFs y ciertos tumores

embrionarios de la infancia (tumor de Wilms y neuroblastoma)^{105,106}. En resumen, los patrones de crecimiento en la infancia y la adolescencia se han relacionado con la esperanza de vida y con el desarrollo de enfermedades específicas, como enfermedad coronaria, diabetes y cáncer, en relación con el estado nutricional y los niveles hormonales.

Un 27% de los pacientes del trabajo (17 niños y 17 niñas) habían completado su crecimiento cuando fueron incluidos en el estudio, siendo su talla final normal en todos ellos, excepto en una niña con talla alta. La curva de crecimiento era normal en dos terceras partes. En el resto de pacientes se detectó un escaso estirón puberal.

La menor edad al tratamiento y el sexo femenino se asocian significativamente con un descenso en la talla final prevista¹⁰⁷. Por otro lado, la pubertad precoz y la pubertad adelantada se asocian a una aceleración del crecimiento, pudiendo aparecer talla alta en un momento determinado, pero la talla final está disminuida debido al cierre precoz de las epífisis de los huesos largos.

La mayor incidencia del cáncer infantil coincide con periodos de rápido crecimiento esquelético. El potencial de crecimiento de los niños con cáncer se afecta, sobre todo, después de la irradiación craneal y/o espinal. Los datos clínicos indican que los efectos de la quimioterapia y los corticoides en la talla final se deben a efectos directos de estas drogas en el esqueleto por su acción en los condrocitos, la matriz extracelular y las células óseas¹⁰⁸. En los niños sometidos a TMO, la afectación del crecimiento es multifactorial, por déficit en la secreción de GH, lesión de la placa de crecimiento en la epífisis de los huesos, pubertad retrasada o precoz, e hipotiroidismo. El acondicionamiento con busulfán o ciclofosfamida no parece tener efectos adversos en la talla final, siendo la ICT el factor más relacionado con la detención del crecimiento en los pacientes que reciben un TMO³⁷.

Hay que destacar que el impacto del cáncer y su tratamiento en el crecimiento puede no hacerse aparente hasta que el paciente alcanza la adolescencia¹⁰⁷. Es importante monitorizar el crecimiento en curvas adecuadas y, cuando sea posible, revisar la curva

de crecimiento del paciente antes del inicio del tratamiento, ya que puede existir una detención transitoria del crecimiento con una posterior recuperación del percentil de talla pre-tratamiento.

En definitiva, a pesar de que los supervivientes de un cáncer infantil han superado una enfermedad grave y han sido sometidos a tratamientos agresivos de cirugía, quimioterapia y/o radioterapia, en conjunto, tienen un desarrollo pondoestatural normal. Pero hay que tener en cuenta que, incluso con una reducción en la talla final prevista de más de 9 cm, un niño puede tener todavía una talla relativamente normal al compararla con la de la población general^{107,108}.

Respecto a la progresión de la pubertad, un 80% de los pacientes presentaban un desarrollo sexual normal para su edad. Hay que considerar que un 30% de ellos eran apropiadamente prepuberales en el momento de su inclusión en el estudio, y en ellos será importante una evaluación periódica de la maduración puberal.

Los trastornos de la pubertad también fueron más frecuentes en las niñas que en los niños. Entre los varones el problema más frecuente fue el retraso puberal, y en las niñas fue más frecuente la pubertad adelantada, manteniéndose las características del dimorfismo sexual de la pubertad, tal y como se describe en la literatura^{11,14,15,20,37,107-114}. Parece ser que el gonadostato femenino tiene mayor sensibilidad que el masculino, lo que explicaría que en las niñas sea más frecuente la pubertad precoz o adelantada, y más rara la pubertad retrasada⁴⁸.

Llama la atención que, cuando se analiza la edad de los pacientes y los niños del grupo control por estadio puberal, los pacientes varones tenían una edad significativamente mayor que los controles en los estadios I y II. Esta característica de los supervivientes varones puede deberse a que exista un retraso en el inicio de los cambios puberales, o a que su progresión puberal sea más lenta. También puede haber influido en este resultado el hecho de que la determinación de su estadio puberal se basaba, sobre todo, en el desarrollo testicular, y en los casos de insuficiencia gonadal el paciente puede haber quedado incluido en un estadio puberal inferior al esperable por su edad.

La pubertad es la etapa de la vida en la que se desarrollan las características sexuales secundarias, se produce el estirón puberal y se adquiere la función reproductora. La edad de inicio de la pubertad en estos pacientes parece estar directamente relacionada con la edad al inicio del tratamiento antineoplásico, sobre todo, si incluye radioterapia craneal, e indirectamente con el IMC¹¹⁵. En las niñas se ha encontrado una correlación positiva entre la edad de la irradiación craneal y la edad de la menarquia¹¹².

El inicio de la pubertad es el resultado de la reactivación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, y este proceso es muy sensible a cualquier influencia sobre sus componentes, sobre todo, sobre las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH¹¹². Por tanto, las lesiones ocupantes de espacio en hipotálamo, tercer ventrículo y región supraselar, la hidrocefalia y la irradiación hipotalámica, sobre todo en menores de 6 años, pueden afectar adversamente al desarrollo puberal e interferir en la maduración gonadal, con efectos duraderos en la fertilidad adulta de los pacientes^{112,115,116}. El hipotálamo inmaduro podría ser más sensible a la irradiación¹⁰⁹. La hiperprolactinemia es otro efecto tratable de la irradiación en la zona hipotálamo-hipofisaria que puede afectar la función gonadal, así como el crecimiento y la libido¹¹⁵. La hipófisis parece ser relativamente resistente a los efectos del tratamiento, mientras que tanto la radioterapia como ciertas formas de quimioterapia pueden tener efectos deletéreos en las gónadas, especialmente en las células germinales¹¹².

Es importante recordar diferencias significativas entre la función gonadal masculina y la femenina. Las niñas tienen una maduración puberal más precoz y rápida que los niños, y en ellas el estirón puberal coincide con el desarrollo mamario, mientras que, en cambio, los niños tienen el estirón puberal cuando alcanzan un desarrollo genital estadio III-IV o un volumen testicular de 10 mL¹⁰⁹. Las funciones endocrina y exocrina en el hombre están bien separadas. En contraste, en las niñas la producción de hormonas sexuales requiere la presencia de células germinales. Las células de la granulosa y los ovocitos funcionan como una unidad a través de interacciones estructurales y biológicas complejas¹¹⁷. En resumen, las mujeres afectas de fallo ovárico son infértiles y deficientes en estrógenos, mientras que en los hombres el fallo gonadal con frecuencia resulta en infertilidad sin pérdida de la actividad endocrina testicular^{37,101,111,112,117,118}.

La irradiación craneal de un niño prepuberal puede inducir una pubertad adelantada o, incluso, precoz, particularmente en las niñas^{11,14,15,20,37,107-114}. La secreción normal de GnRH parece estar inhibida por factores producidos por áreas del hipotálamo, siendo este control responsable en parte del freno del desarrollo gonadal durante la infancia. El daño de la zona inhibitoria por la radiación permitiría la activación prematura del generador de pulsos de GnRH, con el resultante aumento en la secreción de FSH y LH¹¹¹. En un estadio más tardío puede manifestarse un hipogonadismo hipogonadotropo. De hecho, los pacientes que requieren tratamiento por una pubertad precoz suelen necesitar tratamiento hormonal sustitutivo posterior^{112,117,118}. La pubertad precoz o adelantada se ha asociado con dosis de radioterapia craneal de 18 Gy, mientras que el retraso puberal se ha visto con altas dosis (> 40 Gy), usadas para tratar tumores sólidos cercanos al hipotálamo. Puede ser difícil distinguir entre un retraso constitucional del crecimiento y la pubertad y un hipogonadismo hipogonadotropo, sobre todo, en los primeros años de la adolescencia^{109,113}.

La mayoría de pacientes que experimentan una maduración sexual prematura en relación con la radioterapia craneal tienen también un déficit de GH, lo que resulta en un cierre epifisario precoz, un estirón puberal atenuado, una talla baja inesperada en la edad adulta y una fertilidad disminuida^{99,107}. Parece ser que los mecanismos compensatorios de mayor duración de la pubertad cuanto más precoz es su inicio no previenen la pérdida final de talla¹¹⁰. En la pubertad precoz o adelantada la edad ósea está más avanzada que la cronológica.

La irradiación de las gónadas causa fallo gonadal y una pubertad tardía, incompleta o ausente en las niñas, mientras que los niños suelen tener un desarrollo puberal normal, con volumen testicular disminuido. Con dosis altas de agentes alquilantes las niñas tienen gran riesgo de desarrollar fallo ovárico, con pubertad retrasada o ausente, en cambio los niños en la mayoría de los casos tendrán una pubertad normal. Lo mismo sucede en los pacientes sometidos a ICT, a no ser que reciban irradiación testicular adicional^{37,101,111,112,115,117}.

El desarrollo puberal en los niños que han sido tratados de una enfermedad maligna tendría que monitorizarse con sumo cuidado. Se recomienda que los pacientes con riesgo de alteraciones puberales sean visitados cada 3-6 meses durante su infancia tardía y adolescencia¹¹². En cada visita debe evaluarse clínicamente el crecimiento y el desarrollo puberal, y regularmente es conveniente hacer determinaciones basales hormonales. Hay que prestar especial atención al hecho de que una pubertad precoz inducida por irradiación craneal puede ir seguida de un hipogonadismo hipogonadotropo. A veces puede iniciarse una pubertad aparentemente normal que después queda detenida. En las niñas, en particular, puede ser difícil, en función de los exámenes clínicos repetidos y las determinaciones hormonales, decidir cuándo dar tratamiento hormonal sustitutivo, ya que el desarrollo mamario puede estar comprometido, por ejemplo, por la ICT, y los niveles de FSH y LH pueden fluctuar significativamente, sobre todo, durante la adolescencia¹¹². Puede aparecer asimetría en el desarrollo mamario después de irradiación torácica unilateral, sobre todo, si se administra antes del inicio de la maduración puberal. Dosis de 20 Gy pueden frenar completamente el desarrollo mamario, mientras que dosis de 10 Gy pueden provocar hipoplasia¹¹⁵.

A pesar de que el objetivo principal del estudio era la evaluación de la función gonadal, vale la pena comentar que, después del crecimiento y la pubertad, la función tiroidea estaba afectada en un 6% de pacientes. Todos ellos, excepto uno, tenían hipotiroidismo primario, y la mayoría había recibido radioterapia con inclusión de la región cervical en el campo de irradiación.

En cuanto a los resultados de las concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-gonadal, es importante, en primer lugar, discutir los resultados del grupo control para conocer mejor las características de la función gonadal en los niños sanos de nuestra área de acción y después poder interpretar los resultados de los pacientes.

Las concentraciones séricas basales de FSH, LH, testosterona, estradiol e inhibina B obtenidas en el grupo control por estadios puberales son similares a las descritas en la bibliografía^{69,78,79,82,98}, pero en su interpretación hay que tener en cuenta que, en

ocasiones, los sujetos tienen un origen geográfico diferente, y los métodos y kits comerciales empleados para su determinación son diferentes.

- Niños

Niños del grupo control

Los niveles séricos de FSH, LH, testosterona e inhibina B aumentaban de forma significativa entre los estadios I y II. En cambio, a partir del estadio II la inhibina B se mantenía relativamente constante, mientras que FSH, LH y testosterona seguían aumentando. En el estadio II aparecía una correlación negativa significativa entre FSH e inhibina B, y una correlación positiva significativa entre LH y testosterona, entre LH e inhibina B, y entre testosterona e inhibina B. En el estadio III se intensificaba la correlación negativa significativa entre FSH e inhibina B, y se mantenía la correlación positiva entre LH y testosterona.

La evolución de las hormonas del eje hipófiso-testicular a lo largo de la maduración puberal coincide con la descrita en la bibliografía^{63,75,98,119}, a pesar de que en algunos estudios^{58-60,66-69,72,73,78} la correlación negativa entre FSH e inhibina B aparece a partir del estadio puberal III. En general, la inhibina B aumenta precozmente en la pubertad, alcanzando niveles de adulto en el estadio II. Las correlaciones de la inhibina B con FSH, LH y testosterona cambian a lo largo del desarrollo puberal. El inicio de la pubertad se caracteriza por una correlación positiva entre inhibina B y LH/testosterona, mientras que a partir de la mitad de la pubertad lo más característico es la correlación negativa entre FSH e inhibina B, que se mantiene en la edad adulta. Esto sugiere que factores de las células de Leydig pueden jugar un papel importante en la maduración y estimulación de las células de Sertoli al principio del desarrollo puberal, desarrollándose después el mecanismo de feedback entre FSH e inhibina B^{63,66-69,78}.

En definitiva, en los niños prepuberales la secreción hipofisaria de FSH está controlada principalmente por la GnRH y la producción testicular de testosterona, mientras que

durante la pubertad esta relación es superada por un mecanismo feedback negativo por la producción de inhibina B, que aumenta a medida que avanza la maduración gonadal^{119,120}. La inhibina B juega un papel clave en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-testicular durante el desarrollo puberal.

La espermatogénesis está controlada por la FSH debido a su acción sobre las células de Sertoli, que son necesarias para la iniciación y el mantenimiento de la gametogénesis masculina. También interviene en su regulación la testosterona, siendo necesaria la existencia de concentraciones intratesticulares altas de esta hormona. Esto se consigue gracias a la proximidad física de las células de Leydig, y también merced a la síntesis por las células de Sertoli de una proteína fijadora de andrógenos (ABP), que facilita el mantenimiento de elevadas concentraciones de testosterona en la luz de los túbulos seminíferos⁴².

Un dato importante es que en los niños sanos de nuestra serie los niveles circulantes de inhibina B estaban por encima del límite de detección del ensayo en un 100% de casos, mientras que la testosterona era indetectable en un 32,8% de niños. Por tanto, la inhibina B parece un marcador testicular más sensible que la testosterona con las técnicas actuales de determinación^{69,78}. Además, los datos sugieren que la producción testicular de inhibina B aumenta antes de que se detecte un aumento en el volumen testicular, por lo que en las etapas prepuberal y puberal precoz la inhibina B puede ser un marcador más sensible de la función testicular que la testosterona^{34,58,59,119}.

Niños del grupo de estudio

Al comparar las concentraciones séricas basales de FSH, LH, testosterona e inhibina B por estadios puberales entre los pacientes y los niños del grupo control, no se observaron diferencias significativas en el estadio I. En cambio, en el estadio II se obtuvieron valores de FSH, LH y testosterona significativamente superiores en los pacientes. En ello puede influir el hecho de que la edad en el estadio II era significativamente mayor en los pacientes. Habría pacientes con un desarrollo puberal

incompleto y/o un volumen testicular disminuido con respecto a su edad cronológica como consecuencia de un retraso puberal y/o una insuficiencia testicular, que estarían incluidos en un estadio puberal inferior al esperable.

En el estadio III no había diferencias significativas entre la edad de los pacientes y los niños sanos, pero el rango de edades en el grupo de estudio era más amplio. Los valores de LH y testosterona fueron significativamente más elevados en el grupo de estudio, probablemente por la presencia de algunos niños de más edad, aunque es difícil sacar conclusiones por el bajo número de pacientes en este estadio puberal. En el grupo de pacientes en estadio IV-V no hemos hallado diferencias significativas en las concentraciones de las hormonas estudiadas respecto a los controles. El volumen testicular mínimo en este estadio fue de 12 mL, volumen mínimo normal en el adulto. El valor crítico de normalidad para la concentración de inhibina B obtenido en este estadio fue 120,5 pg/mL, valor próximo al descrito en otros trabajos como por debajo del cual se encuentra una concentración espermática disminuida^{59,72,74,77}.

Cicognani et al⁵⁹ describen en su trabajo que los pacientes en estadio IV-V con antecedentes de LH y LNH tenían una concentración basal de FSH significativamente superior a la de los controles, junto a una concentración basal de inhibina B y testosterona significativamente inferiores y una concentración de LH sin diferencias significativas entre ambos grupos. También estaba significativamente reducido el volumen testicular de los pacientes.

En el estudio realizado en España por Soriano et al³² los pacientes postpuberales diagnosticados de LH presentaron una clara alteración de la función germinal y, en menor grado, de la función de las células de Leydig, con diferencias significativas respecto al grupo control en FSH basal, pico de FSH, pico de LH, testosterona basal y volumen testicular. En cambio, los pacientes diagnosticados de LLA no presentaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros bioquímicos y clínicos con el grupo control.

La mayoría de estudios de la función gonadal en supervivientes de un cáncer infantil están realizados en población postpuberal, encontrándose invariablemente un aumento de FSH y LH, y una disminución significativa de inhibina B^{30,31,34,58-60}. En los pacientes en estadio IV-V de nuestro estudio no se han hallado diferencias significativas en el volumen testicular ni en las concentraciones hormonales basales respecto a los controles. Los pacientes y los niños sanos estaban agrupados según su estadio puberal, fundamentalmente basado en el volumen testicular, motivo por el que no se han obtenido diferencias a este nivel. Además, la diversidad de diagnósticos y tratamientos de los pacientes hace que globalmente no haya tantos casos de disfunción gonadal como en los grupos de supervivientes de ciertos cánceres infantiles, como los linfomas.

Hubo casi un 30% de pacientes diagnosticados de riesgo de insuficiencia tubular. El fallo tubular se relacionó significativamente con el TMO. La edad al inicio del tratamiento era el factor de riesgo más significativo para la aparición de afectación tubular, multiplicando el riesgo por 1,226 por cada año. En general, los niños que empiezan su tratamiento al comenzar la pubertad son los más vulnerables, pero la edad prepuberal no da protección total frente a la gonadotoxicidad del tratamiento, ya que el tipo de daño morfológico en el testículo no es significativamente diferente entre grupos prepuberales, intrapuberales y postpuberales^{58,121}.

No hay que olvidar que el aumento de FSH es un signo indirecto de fallo testicular, ya que su secreción está regulada por GnRH, testosterona e inhibina B. Los pacientes prepuberales con elevación de FSH probablemente presenten una afectación global del testículo, no sólo a nivel tubular¹⁰². En la etapa prepuberal la secreción de gonadotropinas está controlada básicamente por la GnRH y por pequeñas cantidades de andrógenos producidos en el tejido intersticial, y la inhibina B tiene sólo un papel menor en el mecanismo de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario. Los daños tubulares sin afectación de la función de las células de Leydig pueden no ser detectados en los niños prepuberales con los tests actuales de función testicular si no se añade la determinación de inhibina B¹⁰². Este hecho justificaría la idea de algunos autores de que el grado de daño testicular puede depender del estado puberal del paciente al inicio del

tratamiento. Si las células de Leydig están dañadas, junto con el tejido tubular, el aumento de gonadotropinas se produce tanto antes como después de la pubertad¹⁰².

Destaca que la inhibina B constituye una herramienta simple y directa para la evaluación de la función testicular exocrina en los niños pre, intra y postpuberales. Sin embargo, hay que recordar que en los niños prepúberales y en etapas tempranas del desarrollo puberal la inhibina B es dependiente de las células de Sertoli y no de las células germinales, por lo que puede mantener una concentración plasmática normal aunque haya afectación de la línea germinal^{59,70,71,75-77}. Todavía no se conoce con exactitud si la inhibina B refleja la función de las células germinales en los estadios puberales II y III⁵⁸.

Un 7% de pacientes estaban afectos de riesgo de fallo de las células de Leydig. La afectación en la función de las células de Leydig se asoció significativamente con el uso de radioterapia y con el TMO. La radioterapia multiplicaba el riesgo de afectación de las células de Leydig de forma significativa, en 5,663 veces.

Los valores de testosterona suelen mantenerse normales por preservación de la función de las células de Leydig, a no ser que el paciente haya sido sometido a irradiación testicular directa o indirecta. Si la disfunción en las células de Leydig ocurre antes o durante la etapa puberal, el paciente experimenta una maduración puberal retrasada o detenida y ausencia de características sexuales secundarias. Si el daño aparece después del normal desarrollo puberal, se observa disminución de la libido, disfunción eréctil, descenso de la densidad mineral ósea, descenso de la masa muscular y alteraciones metabólicas. Los niveles elevados de LH con una concentración de testosterona disminuida, o normal, si la disfunción es subclínica, marcan la afectación de las células de Leydig^{45,117,121}. Todos estos cambios pueden hacerse evidentes sólo a partir de la mitad de la adolescencia, lo que dificulta su diagnóstico en el varón preadolescente. Por otro lado, hay que remarcar que los niveles de testosterona no se correlacionan sólo con la LH, sino que la maduración de las células de Leydig también depende de la FSH. Los pacientes pueden tener concentraciones de testosterona normales, o incluso elevadas,

para el estadio puberal cuando hay afectación de la función tubular con elevación de FSH¹¹¹.

Según se describe en la literatura, la fertilidad puede estar afectada hasta en un 16% de varones supervivientes de una LLA en la infancia y hasta en un 51-67% de varones supervivientes de tumores sólidos infantiles, correspondiendo los porcentajes más altos a los supervivientes de un LH⁵⁸.

En nuestro trabajo hubo 2 pacientes con seminograma normal que presentaban elevación de FSH. Este hecho debe tomarse con precaución, ya que sólo se consideraba una determinación hormonal basal puntual. De los 2 pacientes con azoospermia, uno tenía valores elevados de FSH y LH, con inhibina B < 10 pg/mL, y otro tenía valores hormonales normales (azoospermia obstructiva). El paciente con aspermia tenía valores elevados de FSH.

A pesar de que las determinaciones hormonales son buenos indicadores de la función gonadal, en los varones el seminograma sigue siendo el test definitivo del potencial reproductivo de un paciente^{30,45,58}. El volumen testicular se considera que en un 85-90% corresponde a la masa de túbulos seminíferos y, por tanto, se ha empleado como marcador de la función testicular exocrina. Sin embargo, un volumen testicular normal no predice la conservación de la espermatogénesis. La normalidad en la concentración de FSH tampoco es predictiva de una concentración espermática normal, ya que hay situaciones de hipoespermatogénesis e, incluso, de azoospermia con niveles normales de FSH^{45,58,121}. Si el volumen testicular y la FSH son normales, hay que hacer un seminograma para evaluar la espermatogénesis^{45,121}.

En un estudio realizado en España⁴⁵ los supervivientes con azoospermia u oligoastenoazoospermia grave tenían un volumen testicular significativamente inferior y una FSH significativamente mayor que el resto de pacientes, pero un volumen testicular patológico y/o una concentración anormalmente elevada de FSH estaban presentes sólo en la mitad de los pacientes azoospermicos. La probabilidad de azoospermia parece oscilar entre 84 y 100% cuando estos dos parámetros están alterados⁴⁵.

La biopsia testicular y/o el seminograma son necesarios para una evaluación precisa de la función testicular en los varones⁵⁹. La inhibina B tiene como ventaja frente a la biopsia testicular que refleja la función global del tejido tubular testicular⁷⁴.

Es obligado realizar un seminograma a todos los supervivientes de un cáncer infantil cuando alcanzan una edad superior a 15-16 años. La inhibina B sería especialmente útil en pacientes que rechacen la posibilidad de hacerse un seminograma, siendo un indicador directo de fallo tubular. Además, se correlaciona mejor que la FSH con la concentración espermática^{34,58-60,72-75}.

- Niñas

Niñas del grupo control

El patrón hormonal del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal es, en general, más complejo que en los niños, con una elevada variabilidad interindividual en cada edad^{63,65,79,82}.

En las niñas sanas de nuestra serie, las concentraciones séricas basales de las hormonas del eje hipófiso-ovárico empezaban a aumentar en el estadio II, y del estadio II al III es cuando se producía una elevación significativa en los niveles plasmáticos de FSH, LH, estradiol e inhibina B. A partir del estadio III las hormonas aumentaban, pero con significación sólo para LH.

En el estadio I había una correlación positiva significativa entre FSH y LH, y entre LH y estradiol. En el estadio II se mantenía la correlación positiva significativa entre FSH y LH. En el estadio III había una correlación positiva con significación entre FSH y LH, estradiol e inhibina B, y entre LH y estradiol e inhibina B. Por último, en el estadio IV-V sólo destacaba una correlación positiva significativa entre LH y estradiol.

En la literatura los estudios con mayor número de casos^{79,81,82,119} describen que en la niña el inicio de la pubertad se caracteriza por una correlación positiva entre todas las hormonas del eje, reflejando el hecho de que todas aumentan a medida que la pubertad progresa. En las etapas tempranas de la pubertad la inhibina B se correlaciona positivamente con FSH y LH, pero con más fuerza con la LH, apoyando observaciones de que el aumento de LH es un evento precoz y significativo de inicio de la pubertad. A medida que la pubertad avanza, se hace más fuerte la correlación positiva de la inhibina B con la FSH⁸². A diferencia de lo que sucede en los niños, las niñas mantienen una correlación positiva entre inhibina B y FSH a lo largo de la pubertad^{81,82,119}.

Respecto a la concentración de inhibina B, es importante señalar que en un 86% de las niñas sanas de nuestra serie estaba por encima de la sensibilidad del método. De forma similar, la concentración de estradiol estaba por encima de la sensibilidad del método en un 91% de casos. Esto indica que ya hay en estadios precoces de la maduración gonadal un cierto grado de actividad folicular en respuesta a las gonadotropinas^{79,80,82,119}. Los niveles de inhibina B aumentan a lo largo de los estadios II y III, lo que se corresponde con observaciones de que está producida principalmente por los pequeños folículos antrales, en respuesta a la estimulación de las gonadotropinas. Casi todas las niñas en estadio III tienen niveles medibles de inhibina B, representando este estadio un periodo de alta actividad folicular antes del desarrollo del ciclo menstrual⁷⁹⁻⁸².

La edad de la menarquia fue similar en los dos grupos de nuestro estudio y no hubo diferencias significativas en la presencia de ciclos irregulares entre ambos grupos.

Niñas del grupo de estudio

Si comparamos las concentraciones séricas basales de las hormonas estudiadas, las pacientes tenían en los estadios I y III una concentración de inhibina B significativamente inferior a la de las niñas sanas, no habiendo diferencias significativas con respecto a las gonadotropinas. Esto significaría que la inhibina B puede ser un

marcador gonadal útil desde edades tempranas, incluso antes de que aparezca un aumento de gonadotropinas por fallo de la función ovárica.

En la literatura la mayoría de estudios están desarrollados en mujeres adultas^{31,36,61,62,99}. Müller et al³¹ y Bath et al⁹⁹ analizaron la función ovárica en mujeres supervivientes de un cáncer infantil al llegar a la edad adulta. Todas las pacientes tenían ciclos menstruales espontáneos, y no se hallaron diferencias significativas ni en las concentraciones de gonadotropinas ni en las características ecográficas entre pacientes y controles. Sin embargo, en otros trabajos⁶¹ las mujeres supervivientes de un cáncer infantil con reglas regulares presentaban una FSH elevada, junto a una hormona anti-Mülleriana (AMH) y un volumen ovárico disminuidos con respecto a los controles, sin diferencias en la concentración de inhibinas. Larsen et al⁶² describen disminución de inhibina B, volumen ovárico y número de folículos antrales, y aumento de estradiol en supervivientes con reglas regulares con respecto a las mujeres del grupo control. No encontraron diferencias significativas en FSH y LH entre mujeres con reglas espontáneas y controles. Había una correlación positiva significativa entre inhibina B y número total de folículos antrales por ovario y volumen ovárico.

Es interesante destacar que en un estudio realizado en mujeres post-menarquia sometidas a TMO³⁶ se encontró que las pacientes presentaban un nivel significativamente disminuido de estradiol, junto a unas gonadotropinas elevadas, sobre todo FSH, respecto a los controles. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en la concentración de gonadotropinas y estradiol entre supervivientes con ciclos ovulatorios regulares y pacientes amenorreicas. También se demostró en la ecografía pélvica una disminución del volumen ovárico asociada a una depleción folicular. No se hallaron diferencias en la función ovárica entre pacientes acondicionadas con ICT o con quimioterapia alquilante a altas dosis^{34,36}.

La quimio y la radioterapia provocan un insulto agudo en el ovario. Después del tratamiento, puede haber una progresiva depleción en el compartimiento folicular y fibrosis intersticial, seguida o no de una recuperación transitoria con reaparición de las

reglas, pero la menopausia precoz podría ocurrir. Por último, hay una posibilidad teórica y remota de recuperación completa de la función ovárica.

Un 20% de nuestras pacientes fueron diagnosticadas de riesgo de fallo ovárico por elevación de FSH y/o LH. Respecto a las características de las niñas con riesgo de fallo ovárico, el antecedente de tumor del SNC (radioterapia cráneo-espinal), la quimioterapia altamente gonadotóxica, la radioterapia con inclusión de los ovarios en el campo de irradiación y el TMO se asociaban significativamente con el daño ovárico. La radioterapia aumentaba de forma significativa, en 13,407 veces, el riesgo de afectación ovárica, y la quimioterapia gonadotóxica lo multiplicaba por 9,096. A diferencia de lo comentado en los niños, no se halló asociación significativa con la edad al inicio del tratamiento.

En las mujeres adultas el descenso en la concentración de inhibina B es el primer marcador endocrino de disminución en el número de folículos antrales, a veces junto a un aumento en la concentración de estradiol^{62,99,122}. Estas características endocrinas se observan en mujeres de edad reproductiva avanzada. La FSH basal no sería un buen marcador de fallo ovárico porque sólo aumenta con una pérdida importante de la función ovárica. Además, muestra una gran variabilidad intercíclica^{61,123,124}. El fallo ovárico precoz (POF), o hipogonadismo hipergonadotropo, se define por la existencia de amenorrea o menstruaciones irregulares y aumento de gonadotropinas antes de los 40 años. En esta situación puede haber desarrollo folicular esporádico e, incluso, ciclos ovulatorios hasta en un 50% de pacientes¹²⁴. En las pacientes con POF se hallan valores elevados de FSH y estradiol, y disminuidos de inhibinas A y B respecto a mujeres control con ciclos regulares. Sin embargo, los niveles de FSH dependen de la actividad folicular y de los niveles de estradiol e inhibinas, por lo que es necesario documentar la actividad folicular por ecografía o determinaciones hormonales antes de interpretar el valor de FSH, sobre todo, cuando la sospecha de POF es alta, o para confirmar un valor previo alterado. Por tanto, la variabilidad en el nivel de FSH se debe al feedback de estradiol y/o inhibinas de los folículos en desarrollo^{62,122,124,125}. De todas formas, la elevación de FSH durante algún ciclo predice un pobre resultado en embarazos^{122,124,125}.

Las inhibinas son los reguladores más importantes de la FSH en la edad reproductiva. La asociación de FSH elevada con valores disminuidos de inhibinas, pero estradiol aumentado, evidencia que en la edad adulta las inhibinas tienen un importante papel en el feedback negativo sobre la FSH^{124,125}.

La inhibina B en la fase folicular precoz del ciclo ovárico y la AMH son marcadores hormonales directos de la reserva ovárica^{61,122,123}. La AMH es producida en las células de la granulosa de los folículos en diferentes estadios de desarrollo y se ha involucrado en la regulación del reclutamiento folicular. Recientemente se ha sugerido como marcador de envejecimiento ovárico. Tiene la ventaja respecto a otras hormonas que presenta poca fluctuación en el ciclo menstrual. Se correlaciona positivamente con el número de pequeños folículos antrales y con la inhibina B, y negativamente con la edad, siendo su secreción probablemente independiente de FSH^{61,123,126}.

El volumen ovárico y el número de folículos antrales son marcadores de la reserva ovárica^{61,123}. Se ha demostrado que el volumen ovárico en pacientes con linfomas y leucemias tratadas con quimioterapia y radioterapia se reduce en un 50% a las 72 horas de finalizar el tratamiento¹²³.

El fallo ovárico antes de la pubertad provocará una pubertad retrasada y una amenorrea primaria. Si ocurre durante o después de la maduración puberal, se observa una detención del desarrollo sexual, amenorrea secundaria y síntomas menopáusicos. Los niveles elevados de gonadotropinas, sobre todo FSH, y disminuidos de estradiol se encuentran típicamente en la adolescencia y las mujeres adultas¹²². Como sucede en el hombre, los niveles séricos de gonadotropinas pueden mantenerse normales en la edad prepuberal, a pesar de que exista fallo gonadal. Por tanto, puede ser difícil establecer el estado de la función gonadal antes de los 10-12 años de edad¹¹⁷.

Hay que destacar que se encuentran mujeres supervivientes de un cáncer infantil con ciclos menstruales regulares y una función ovárica aparentemente normal, pero que presentan cambios endocrinos y ecográficos sugestivos de daño de su potencial ovárico. En general, el volumen ovárico y el número de folículos antrales por ovario es menor

que en mujeres postmenopáusicas^{61,62}. Se dice que la edad biológica ovárica en mujeres supervivientes de un cáncer es unos 10 años más avanzada que su edad cronológica⁶². Por tanto, todas estas mujeres deberían ser informadas del riesgo de una afectación prematura de su fertilidad, incluso en casos con ciclos menstruales regulares. Los principales factores de riesgo para la menopausia precoz son la instauración del tratamiento después del inicio de la pubertad, la radioterapia por debajo del diafragma y los agentes alquilantes¹¹⁶.

En un estudio realizado en EEUU¹¹⁶ con un grupo de 2498 mujeres supervivientes de un cáncer infantil y 3504 controles, se observó que aquellas diagnosticadas después de la pubertad y que habían recibido radioterapia por debajo del diafragma tenían un riesgo multiplicado por 10 de alcanzar la menopausia durante los 20 años, independientemente de su diagnóstico primario. Para supervivientes tratadas con radioterapia por debajo del diafragma y agentes alquilantes la media de edad para la menopausia era de 31 años. Se acepta que hasta la quimioterapia poco gonadotóxica comporta una pérdida detectable en la reserva ovárica.

El método ideal para evaluar la reserva ovárica sería no invasivo, exacto, reproducible, barato y no dependiente del ciclo ovárico¹²². Hasta la fecha no se ha encontrado un único test adecuado para evaluar el estado reproductor en la mujer, pero el número de folículos antrales y el volumen ovárico por ecografía transvaginal en la fase folicular precoz son muy importantes^{61,62}. La ecografía ovárica transvaginal y la inhibina B ayudan a identificar a aquellas mujeres con reglas espontáneas y FSH normal con daño ovárico subclínico⁶². Las mediciones de estradiol basal no dan información en las niñas que no han iniciado el desarrollo mamario^{34,122,123}.

Informar y aconsejar acerca de los riesgos del cáncer y su tratamiento sobre la función gonadal no es sencillo. Deben considerarse muchos factores, como el sexo del paciente, la edad al inicio del tratamiento y el tipo de tratamiento.

En general, se acepta que en la etapa prepuberal y durante la maduración gonadal parece difícil detectar alteraciones en la función de las gónadas, ya que éstas están en un reposo

funcional relativo y no alcanzan una actividad completa hasta que finaliza la pubertad. Además, probablemente en niños de las edades de nuestro estudio las gónadas, aunque estén dañadas, tienen una cierta reserva de células germinales, así como de otras células gonadales. En resumen, el daño gonadal puede no ser evidente en pacientes prepuberales con las pruebas diagnósticas actuales, y hacerse claro después de la pubertad debido a un deterioro progresivo de la función gonadal, o a una manifestación retardada del daño latente, amplificado por el inicio de la activación puberal del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Sin embargo, en nuestra serie vemos cómo ya desde etapas precoces de la pubertad y también en la edad prepuberal puede haber características clínicas y hormonales en los pacientes, como la elevación de gonadotropinas y/o el déficit de inhibina B, que pueden alertar sobre un posible fallo de la gónada^{33,34,58-62,72,73,77}. La normalidad de las gonadotropinas en la edad prepuberal no asegura que no haya ocurrido una afectación gonadal durante el tratamiento oncológico.

En un estudio llevado a cabo por Crofton et al¹⁰⁰ para evaluar si la inhibina B es un marcador de gonadotoxicidad en niños prepuberales tratados con quimioterapia, se encontró que en los niños la inhibina B era normal antes de iniciar el tratamiento sin que se produjera un cambio significativo en su concentración durante o después del tratamiento. Sólo en un niño de una muestra de 16 la inhibina B disminuyó a valores indetectables después del tratamiento, sin un aumento concomitante en las gonadotropinas. En cambio, en las niñas la inhibina B disminuyó a valores indetectables en 8/9 pacientes durante el tratamiento, sin aumento de FSH ni LH, siendo su recuperación post-tratamiento variable. En 2/5 niñas seguidas a largo plazo se mantuvo la concentración indetectable de inhibina B con un aumento en la concentración de FSH.

Estos resultados coinciden en cierta manera con los nuestros, en los que no hallamos de forma global afectación de la inhibina B en los varones, mientras que en las niñas hay un valor significativamente menor en la concentración de inhibina B en pacientes en estadios I y III. Crofton concluye que en niñas prepuberales con cáncer la quimioterapia se asocia a una supresión de inhibina B, normalmente transitoria, que puede indicar una detención en el desarrollo folicular. La supresión mantenida de esta hormona después

del tratamiento puede ser indicativa de daño ovárico permanente. La falta de aumento concomitante de FSH se debe al reposo relativo del eje hipotálamo-hipofisario en estas niñas. En los niños prepuberales, la quimioterapia tenía poco efecto inmediato en la producción de inhibina B por las células de Sertoli. Generalmente, en los niños el descenso en inhibina B se retrasa a la etapa postpuberal.

Podemos concluir que los niños que han tenido un cáncer infantil y que han seguido tratamientos antineoplásicos durante la infancia tienen alteraciones en el eje hipófiso-gonadal que pueden ser graves y duraderas. Este riesgo requiere un seguimiento a largo plazo para evaluar su función gonadal y poder recibir asesoramiento a la hora de planificar su deseo de tener descendencia, así como tratamientos hormonales sustitutivos precoces cuando sea necesario. Además, es importante seguir investigando en medidas preventivas del daño gonadal, destacando la utilización de protocolos terapéuticos ajustados al riesgo de cada tipo de cáncer y la obtención y conservación de tejido testicular u ovárico antes de iniciar el tratamiento o antes de que aparezca una lesión gonadal definitiva. Hasta la fecha las estrategias que existen para conservar tejido gonadal son aplicables sólo a pacientes sexualmente maduros^{127,128}.

La infertilidad aparece a menudo como una sorpresa para los supervivientes de un cáncer infantil cuando llegan a la edad adulta. Muchos no recuerdan haber sido avisados en el momento de iniciar su tratamiento de que éste podía afectar a su desarrollo puberal y su futura fertilidad. Es importante que cada vez se preste más atención a dar una información adecuada a los pacientes afectados de un cáncer infantil acerca de este tema^{116,127,128}.

Según nuestros resultados, hay niños que ya presentan alteraciones significativas en su maduración puberal y en las determinaciones séricas de las hormonas del eje hipófiso-gonadal en las primeras etapas de su desarrollo sexual, que pueden informar sobre un posible fallo gonadal, aunque sea transitorio. La función ovárica es improbable que se recupere mucho tiempo después del periodo inmediato post-tratamiento, debido a la pérdida de folículos ováricos, en cambio, los testes son más sensibles que los ovarios a

la terapia citotóxica, pero se ha visto una recuperación tardía de su función (2-12 años), aunque el mecanismo de esta lenta reparación permanece poco clara.

Nuestro trabajo también demuestra que la edad prepuberal al inicio del tratamiento antineoplásico no protege frente a los efectos del mismo sobre la gónada. Si bien, el daño gonadal es mayor si se produce en la edad puberal, tal y como se describe en otros trabajos.

Por otro lado, queda patente que no hay un marcador de la función gonadal que por sí solo sea suficiente para detectar un fallo en el testículo o en el ovario, especialmente en las edades prepuberales y al inicio del desarrollo puberal. Por eso, es imprescindible seguir buscando marcadores directos de la función de las gónadas que sean útiles en la evaluación precoz de los supervivientes de un cáncer infantil e, incluso, que puedan utilizarse en el debut de la enfermedad, durante el tratamiento y al alcanzar la remisión completa.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Los pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer infantil presentan con frecuencia alteraciones en el desarrollo puberal. Estos problemas, que afectaban a un 20% de los pacientes del estudio, son más frecuentes en el sexo femenino. En los niños destaca el retraso puberal y en las niñas la pubertad precoz o adelantada, manteniéndose el dimorfismo sexual de la pubertad.
2. Un 30% de los varones del grupo de estudio cumplían criterios de insuficiencia tubular (escaso desarrollo testicular, elevación de FSH y/o déficit de inhibina B). El riesgo de afectación tubular aumenta significativamente con la edad al inicio del tratamiento.
3. La función de las células de Leydig se valora por el desarrollo puberal y las concentraciones séricas de LH y testosterona, difíciles de evaluar en niños prepuberales y en las primeras etapas del desarrollo sexual. La afectación de las células de Leydig es menos frecuente que la tubular (7% en esta serie), y suele ser parcial, con elevación de LH y testosterona normal. La radioterapia con inclusión de los testículos en el campo de irradiación es el factor de riesgo más significativo para la insuficiencia funcional de las células de Leydig.
4. En los varones la inhibina B constituye una herramienta simple y directa para la evaluación de la función tubular, útil en edades pre, intra y postpuberales. En los niños prepuberales constituye el único marcador directo de la función tubular. Debe valorarse junto al volumen testicular y la concentración de FSH a medida que avanza el desarrollo puberal. El seminograma sigue siendo imprescindible en la evaluación precisa de la función tubular y puede realizarse a partir de la adolescencia.

5. El diagnóstico de insuficiencia gonadal es más difícil en el sexo femenino que en el masculino por limitaciones técnicas en las determinaciones de estradiol e inhibina B. En las niñas prepuberales con insuficiencia ovárica puede hallarse una elevación de gonadotropinas, pero su normalidad no la excluye. A partir del desarrollo puberal, las pruebas más orientadoras son la determinación basal de inhibina B y la ecografía ginecológica (número de folículos antrales y volumen ovárico).
6. Un 20% de niñas fueron diagnosticadas de insuficiencia ovárica parcial por elevación exagerada de FSH y/o LH. La radioterapia abdominal constituye el factor de riesgo más significativo para la aparición de insuficiencia ovárica, seguido de la quimioterapia de alto efecto gonadotóxico.
7. La edad prepuberal al inicio del tratamiento no protege del efecto deletéreo del mismo sobre las gónadas. Sin embargo, la afectación gonadal es más intensa si se produce en la etapa puberal.
8. La concentración sérica de las hormonas del eje hipófiso-gonadal y las correlaciones entre ellas se van modificando a lo largo del desarrollo puberal. En los varones del grupo control la inhibina B aumentaba precozmente y después se mantenía relativamente constante, mientras que FSH, LH y testosterona seguían aumentando a lo largo de la maduración sexual, destacando la correlación negativa entre FSH e inhibina B a partir de la mitad de la pubertad. En las niñas del grupo control las hormonas del eje aumentaban durante todo el desarrollo puberal con una correlación positiva entre todas ellas.

9. Todos los niños tratados de un cáncer deben ser vigilados cuidadosamente durante la pubertad, ya que desde la edad prepuberal y etapas precoces del desarrollo sexual podemos encontrar hallazgos clínicos y analíticos que alerten de una posible insuficiencia gonadal. No existe hoy en día un marcador clínico, hormonal o ecográfico que por sí solo sea suficiente para determinar si existe insuficiencia gonadal, lo que obliga a que su seguimiento se prolongue a lo largo de la edad adulta.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429-44.
2. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting epidemiologic research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* 2003; 112: 218-32.
3. Moore SW, Satge D, Sasco AJ, Zimmermann A, Plaschkes J. The epidemiology of neonatal tumours. Report of an international working group. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 509-19.
4. Lightfoot TJ, Roman E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199: 104-17.
5. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood – a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199: 118-31.
6. Wakeford R. The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene* 2004; 23: 6404-28.
7. Wallace WH. Late endocrine effects of cancer treatment in childhood. Colwood House Medical Publications (UK) Ltd, 1998.
8. Cruz M, Vela E. Oncología Pediátrica. En: *Tratado de Pediatría*. Cruz M 7ª ed. Espaxs, Barcelona, 1994. pp 1569-85.
9. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP). Informe estadístico, periodo 1980-2003. Toledo 2004. Valencia: Registro Nacional de Tumores Infantiles, Instituto “López Piñero” (CSIC-Universitat de València), 2004 (CD-ROM).

10. Indiano JM, Calvo C. Seguimiento del niño superviviente de un cáncer: actitudes y recomendaciones. En: Efectos secundarios tardíos en el niño con cáncer. Indiano JM, Moraga FA. Prous Science, 1998. pp 3-12.
11. Moraga Llop FA, Sánchez de Toledo J, Gallego S, Hernández JV. Efectos secundarios tardíos endocrinológicos, nefrológicos, pulmonares, oculares y sobre el sistema inmunitario. En: Efectos secundarios tardíos en el niño con cáncer. Indiano JM, Moraga FA. Prous Science, 1998. pp 13-24.
12. Lanzkowsky P. Late effects of childhood cancer. En: Manual of Pediatric Haematology and Oncology. Lanzkowsky P. Academia Press, 2000. pp 719-50.
13. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 208-36.
14. Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 346-51.
15. Blatt J, Copeland DR, Bleyer WA. Late effects of childhood cancer and its treatment. En: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Pizzo PA, Poplack DG (eds). Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. pp 1303-29.
16. Peris R, Muñoz A, Melchor Y et al. Supervivencia de los casos de cáncer infantil del Registro Nacional de Tumores Infantiles de España, diagnosticados durante el periodo 1980-1988. Unidad de Información y Documentación Médico-sanitaria IEDHC. Valencia, 1996.
17. Bhatia S. Late effects among survivors of leukaemia during childhood and adolescence. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 31: 84-92.

18. Ochs J, Mulhern RK. Late effects of antileukemic treatment. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 815-35.
19. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003; 97: 663-73.
20. Thibaud E, Rappaport R. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico. En: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, 2ª ed. Doyma, Barcelona, 2000. pp 1385-94.
21. Salvador J, Román J, Frühbeck G. Alteraciones gonadales tras radioterapia y quimioterapia. En: Actualizaciones en Endocrinología. Gónadas. Diéguez C, Yturriaga R. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2001. pp 185-98.
22. Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI. Gonadal dysfunction. En: Cancer: principles and practice of oncology. Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA 6th ed. Lippincot-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001. pp 2923-39.
23. Oberfield SE, Garvin JH Jr. Thalamic and hypothalamic tumors of childhood: endocrine late effects. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32: 264-71.
24. Nicholson HS, Byrne J. Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer* 1993; 71: 3392-9.
25. Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukaemia diagnosed during childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 364-72.

26. Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, Bacci G. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 292-6.
27. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 2001; 91: 613-21.
28. Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, da Cunha MF, Lipschultz LI. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992; 70: 2703-11.
29. Palmert MR, Alexander SW, Goorin AM. Ovarian toxicity after chemotherapy: possible association with ifosfamide administration. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 216-9.
30. Ben Arush MW, Solt I, Lightman A, Linn S, Kuten A. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 239-45.
31. Müller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Gobel B, Hartmann AA, Kuhl J. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood. *Eur J Pediatr* 1996 ;155: 763-9.
32. Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Contra Gómez T, Buño Soto M et al. Alteraciones en la función gonadal en varones pospuberales supervivientes de leucemia linfoblástica aguda y enfermedad de Hodgkin. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 318-23.

33. Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DS, Anderson RA, Kelnar CJ et al. Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet* 2002; 360: 361-7.
34. Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, Esperou H, Michon J et al. Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 67-75.
35. Vaidya SJ, Atra A, Bahl S, Pinkerton CR, Calvagna V et al. Autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission- long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 599-603.
36. Chatterjee R, Mills W, Katz M, McGarrigle HH, Goldstone AH. Prospective study of pituitary-gonadal function to evaluate short-term effects of ablative chemotherapy or total body irradiation with autologous or allogenic marrow transplantation in post-menarcheal female patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 511-7.
37. Cohen A, Rovelli R, Zecca S, Van Lint MT, Parodi L et al. Endocrine late effects in children who underwent bone marrow transplantation: review. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 Suppl 2: 64-7.
38. Spoudeas HA, Charmandari E, Brook CGD. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis integrity after cranial irradiation for childhood posterior fossa tumours. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 224-9.
39. Merchant TE, Williams T, Smith JM, Rose SR, Danish RK. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002; 54: 45-50.
40. Wheeler PR, Burkitt HG, Daniels VG. Aparato reproductor masculino y femenino. En: *Histología funcional*. Wheeler PR, Burkitt HG, Daniels VG. 2ª ed. Editorial Jims, Barcelona, 1987. pp 277-307.

41. Bloom-Fawcett. Sistema reproductor masculino. En: Tratado de Histología. Fawcett DW. 11ª ed. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 1987. pp 802-57.
42. Audí L, Vicens –Calvet E. Desarrollo y diferenciación sexual normal. En: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, 2ª ed. Doyma, Barcelona, 2000. pp 775-96.
43. Lechuga Campoy JL, Lechuga Sancho AM. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-testicular. En: Actualizaciones en Endocrinología. Gónadas. Diéguez C, Yturriaga R. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2001. pp 43-61.
44. Basdemir D, Rogol AD. Maduración puberal. En: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, 2ª ed. Doyma, Barcelona, 2000. pp 843-66.
45. López Andreu JA, Fernández PJ, Ferrís i Tortajada J, Navarro I, Rodríguez-Ineba A et al. Persistent altered spermatogenesis in long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 16: 21-30.
46. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F. Pruebas funcionales en endocrinología pediátrica y de la adolescencia. En: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, 2ª ed. Doyma, Barcelona, 2000. pp 1395-1440.
47. López Almaraz R, González Díaz JP. Evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (estudio funcional). En: Actualizaciones en Endocrinología. Gónadas. Diéguez C, Yturriaga R. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2001. pp 77-88.
48. Hernández de la Calle I, Gussinyé M, Carrascosa A. Función ovárica. En: Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Argente Oliver J, Carrascosa

- Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, 2ª ed. Doyma, Barcelona, 2000. pp 945-65.
49. Tena-Sempere M, Aguilar Beneitez de Lugo E, Pinilla Jurado L. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En: Actualizaciones en Endocrinología. Gónadas. Diéguez C, Yturriaga R. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2001. pp 21-42.
50. Castelo-Branco C. Hormonas ováricas, hormonas hipotalámicas y gonadotrofinas. En: Manual de Obstetricia y Ginecología para pregraduados. Vanrell JA, Iglesias X, Cabero Ll. Masson-Salvat Medicina, Barcelona, 1994. pp 11-16.
51. Vanrell JA. Ciclo ovárico. En: Manual de Obstetricia y Ginecología para pregraduados. Vanrell JA, Iglesias X, Cabero Ll. Masson-Salvat Medicina, Barcelona, 1994. pp 17-22.
52. Balasch J. Regulación neuroendocrina del ciclo genital. En: Manual de Obstetricia y Ginecología para pregraduados. Vanrell JA, Iglesias X, Cabero Ll. Masson-Salvat Medicina, Barcelona, 1994. pp 23-26.
53. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Becker E Jr, Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 1531-6.
54. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P et al. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child* 1985; 60: 120-5.
55. Holm K, Laursen EM, Brocks V, Müller J. Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 175-81.

56. Critchley HO, Bath LE, Wallace WH. Radiation damage to the uterus – review of the effects of treatment of childhood cancer. *Hum Fertil (Camb)* 2002; 5: 61-6.
57. Nussbaum Blask AR, Nicholson HS, Markle BM, Wechler-Jentzch K, O'Donnell R et al. Sonographic detection of uterine and ovarian abnormalities in female survivors of Wilms'tumor treated with radiotherapy. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 759-63.
58. Lähteenmäki PM, Toppari J, Ruukonen A, Laitinen P, Salmi TT. Low serum inhibin B concentrations in male survivors of childhood malignancy. *Eur J Cancer* 1999; 35: 612-9.
59. Cicognani A, Cacciari E, Pasini A, Burnelli R, De Iasio R et al. Low serum inhibin B levels as a marker of testicular damage after treatment for a childhood malignancy. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 103-7.
60. Wallace EM, Groome NP, Riley SC, Parker AC, Wu FCW. Effects of chemotherapy-induced testicular damage on inhibin, gonadotropin, and testosterone secretion: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3111-15.
61. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003; 18: 2368-74.
62. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5307-14.
63. Bergada I, Rojas G, Ropelato G, Ayuso S, Bergada C et al. Sexual dimorphism in circulating monomeric and dimeric inhibins in normal boys and girls from birth to puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 455-60.

64. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 675-81.
65. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1401-5.
66. Chada M, Prusa R, Bronsky J, Kotaska K, Sidlova K et al. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol Res* 2003; 52: 45-51.
67. Crofton PM, Evans AEM, Wallace AM, Groome NP, Kelnar CJH. Nocturnal secretory dynamics of inhibin B and testosterone in pre- and peripubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 867-74.
68. Raivio T, Perheentupa A, McNeilly AS, Groome NP, Anttila R et al. Biphasic increase in serum inhibin B during puberty: a longitudinal study of healthy Finnish boys. *Pediatr Res* 1998; 44: 552-6.
69. Andersson AM, Juul A, Petersen JH, Müller J, Groome NP et al. Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty and follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3976-81.
70. Andersson AM, Skakkebaek NE. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180: 103-7.
71. Andersson AM, Müller J, Skakkebaek NE. Different roles of prepubertal and postpubertal germ cells and Sertoli cells in the regulation of serum inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4451-8.

72. Klingmüller D, Haidl G. Inhibin B in men with normal and disturbed spermatogenesis. *Hum Reprod* 1997; 12: 2376-78.
73. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NHI, Scheike T, Kolstad H et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4059-63.
74. Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, De Jong FH, Weber RFA. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3110-14.
75. Byrd W, Bennett MJ, Carr BR, Dong Y, Wians F et al. Regulation of biologically active dimeric inhibin A and B from infancy to adulthood in the male. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2849-54.
76. Petersen PM, Andersson AM, Rorth M, Daugaard G, Skakkebaek NE. Undetectable inhibin B serum levels in men after testicular irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 213-15.
77. Von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P et al. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2496-501.
78. Crofton PM, Evans AEM, Groome NP, Taylor MR, Holland CV et al. Inhibin B in boys from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 215-21.
79. Crofton PM, Evans AE, Groome NP, Taylor MR, Holland CV et al. Dimeric inhibins in girls from birth to adulthood: relationship with age, pubertal stage, FSH and estradiol. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 223-30.

80. Raivio T, Dunkel L. Inhibins in childhood and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 43-52.
81. Foster CM, Phillips DJ, Wyman T, Evans LW, Groome NP et al. Changes in serum inhibin, activin and follistatin concentrations during puberty in girls. *Hum Reprod* 2000; 15: 1052-7.
82. Sehested A, Juul AA, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK et al. Serum inhibin A and inhibin B in healthy prepubertal, pubertal and adolescent girls and adult women: relation to age, stage of puberty, menstrual cycle, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1634-40.
83. Chellakooty M, Schimdt IM, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3515-20.
84. Van den Berg H, Furstner F, Van den Bos C, Behrendt H. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 210-5.
85. Schover LR, Agarwal A, Thomas AJ Jr. Cryopreservation of gametes in young patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 426-8.
86. Guthauser B, Bailly M, Bergere M, Wainer R, Ville Y et al. Successful pregnancy and delivery after testicular sperm extraction despite an undetectable concentration of serum inhibin B in a patient with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2002; 77: 1077-8.

87. Bailly M, Guthauser B, Bergere M, Wainer R, Lombroso R et al. Effects of low concentrations of inhibin B on the outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003; 79: 905-8.
88. Thibaud E, Ramírez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr* 1992; 121: 880-4.
89. Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 138-47.
90. Callejo J, Vilaseca S, Medina M, Salvador C, Valls C et al. Inhibin and follicular development in heterotopical ovary transplants without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats. *Fertil Steril* 2003; 79: 743-8.
91. Callejo J, Vilaseca S, Ordi J, Cabré S, Laila JM et al. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats: long-term evaluation of effects on ovarian structure and function. *Fertil Steril* 2002; 77: 396-402.
92. Callejo J, Salvador C, Miralles A, Vilaseca S, Laila JM et al. Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4489-94.
93. Blumenfeld Z, Ritter M, Shen-Orr Z, Shariki K, Ben-Shahar M et al. Inhibin A concentrations in the sera of young women during and after chemotherapy for lymphoma: correlation with ovarian toxicity. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 33-40.
94. Pereyra-Pacheco B, Méndez-Ribas JM, Milone G, Fernández I, Kvicala R et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility

- during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 391-7.
95. Thomson AB, Anderson RA, Irvine DS, Kelnar CJ, Sharpe RM et al. Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1715-23.
96. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170-9.
97. World Health Organization. WHO manual for standardized investigation and diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
98. Moyano D, Valls C, Pavía C, Ramón F. Valores de referencia de diversas magnitudes hormonales en niños clasificados según estadios puberales. *Quím Clin* 1996; 15: 72-6.
99. Bath LE, Anderson RA, Critchley HOD, Kelnar CJH, Wallace WH. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum Reprod* 2001; 16: 1838-44.
100. Crofton PM, Thomson AB, Evans AE, Groome NP, Bath LE et al. Is inhibin B a potential marker of gonadotoxicity in prepubertal children treated for cancer?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 296-301.
101. Blatt J, Poplack DG, Sherins RJ. Testicular function in boys after chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 1981; 304: 1121-4.

102. Shalet SM, Hann IM, Lendon M, Morris Jones PH, Beardwell CG. Testicular function after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1981; 56: 275-8.
103. Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM, Chessells JM. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol* 1994; 12: 916-24.
104. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 1-12.
105. Cianfarani S, Rossi P. Neuroblastoma and insulin-like growth factor system. New insights and clinical perspectives. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 256-61.
106. Okasha M, Gunnell D, Holly J, Davey Smith G. Childhood growth and adult cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 225-41.
107. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 489-503.
108. Van Leeuwen BL, Kamps WA, Jansen HWB, Hoekstra HJ. The effect of chemotherapy on the growing skeleton. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 363-76.
109. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 139-51.
110. Mul D, Oostdijk W, Drop SLS. Early puberty in girls. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 153-63.
111. Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J et al. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1989; 321: 143-51.

112. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 91-103.
113. Lahlou N, Roger M. Inhibin B in pubertal development and pubertal disorders. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 165-75.
114. Siimes M, Lie SO, Andersen O, Marky I, Rautonen J et al. Prophylactic cranial irradiation increases the risk of testicular damage in adult males surviving ALL in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 117-21.
115. Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999; 4: 45-54.
116. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 24-28.
117. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 2-8.
118. Mulder JE. Benefits and risks of hormone replacement therapy in young adult cancer survivors with gonadal failure. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 46-52.
119. Crofton PM, Illingworth PJ, Groome NP, Stirling HF, Swanston I et al. Changes in dimeric inhibin A and B during normal early puberty in boys and girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 109-14.
120. Dunkel L, Siimes MA, Bremner WJ. Reduced inhibin and elevated gonadotropin levels in early pubertal boys with testicular defects. *Pediatr Res* 1993; 33: 514-8.
121. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 2001; 91: 613-21.

122. Lockwood G. The diagnostic value of inhibin in infertility evaluation. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 195-208.
123. Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 69-89.
124. Welt CK, Hall JE, Adams JM, Taylor AE. Relationship of estradiol and inhibin to the FSH variability in hypergonadotropic hypogonadism or premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 826-30.
125. Welt CK. Regulation and function of inhibins in the normal menstrual cycle. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 187-93.
126. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R et al. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005; 20: 923-7.
127. Schover LR. Psychosocial aspects of infertility and decisions about reproduction in young cancer survivors: a review. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 53-59.
128. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209-18.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aceptación del Comité de Ética del Hospital Sant Joan de Déu.

 HOSPITAL
Sant Joan de Déu
BARCELONA

Hospital Universitari. U.B.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, de Esplugues de Llobregat, Barcelona, informa favorablemente el proyecto de investigación presentado por la Dra. Itziar Martín Ibáñez titulado:

"Secuelas en la pubertad y función gonadal de pacientes pediátricos supervivientes de un cáncer infantil"

y considera que se ajusta a las recomendaciones éticas internacionales para investigación y ensayos clínicos en humanos (Declaración de Helsinki 1964 y sus sucesivas actualizaciones; Código Deontológico Español y Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa). (Acta 4/99).



Dr. Jaume Pérez Payarols
Presidente Comité de Ética e Investigación Clínica

Esplugues de Llobregat, 5 de septiembre de 2002

Mod. 203 - S

Passeig Sant Joan de Déu, 2 - 08950 Esplugues (Barcelona) - Tel. 93 280 40 00 Fax 93 203 39 59

Anexo 2. Hoja de consentimiento informado para los niños del grupo de estudio.



HOSPITAL
Sant Joan de Déu
BARCELONA
Hospital Universitari. U.B.

Los padres/tutores del paciente hemos sido informados del trabajo de investigación que se lleva a cabo en el hospital para profundizar en las posibles secuelas en la pubertad y función gonadal de los niños supervivientes de un cáncer infantil, y accedemos a que nuestro/a hijo/a participe en este estudio. Para ello nuestro/a hijo/a será valorado/a por el Servicio de Endocrinología. Se realizará una valoración clínica (peso, talla, velocidad de crecimiento, regla, volumen testicular...), un análisis de sangre con determinación de diferentes hormonas (tiroides, crecimiento, función gonadal), una ecografía ovárica en las niñas y un seminograma en los niños mayores de 15 años que accedan a ello.

Firma del padre/tutor del paciente:

Firma del paciente:

Firma del médico que informa:
Número de colegiado:

Esplugues de Llobregat, a

N.I.F. 0-8000645-C

Mod. 333 - S

Passeig Sant Joan de Déu, 2 - 08950 Esplugues (Barcelona) - Tel. 93 280 40 00 Fax 93 203 39 59

Anexo 3. Hoja de consentimiento informado para los niños del grupo control.

 **HOSPITAL**
Sant Joan de Déu
BARCELONA
Hospital Universitari. U.B.

Hemos sido informados del estudio que se está realizando en el hospital sobre el crecimiento y desarrollo de los niños que han superado un cáncer en la infancia, y damos permiso para la determinación en el análisis de sangre de nuestro/a hijo/a de los datos que sean necesarios para ser comparados con los de dichos niños.

Firma del padre/tutor del paciente:

Firma del paciente:

Firma del médico que informa:
Número de colegiado:

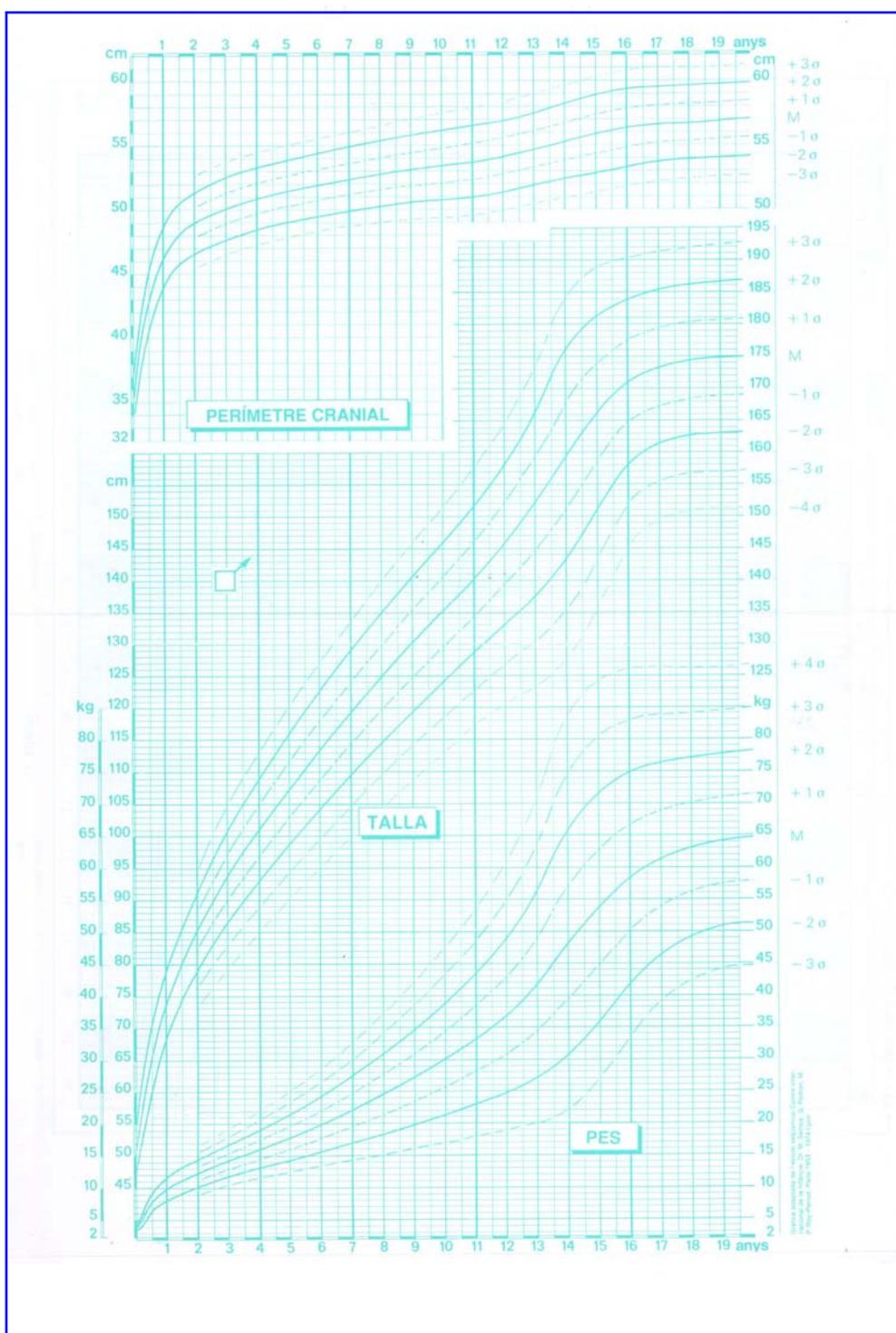
Espluges de Llobregat, a

Mod. 303 - 8

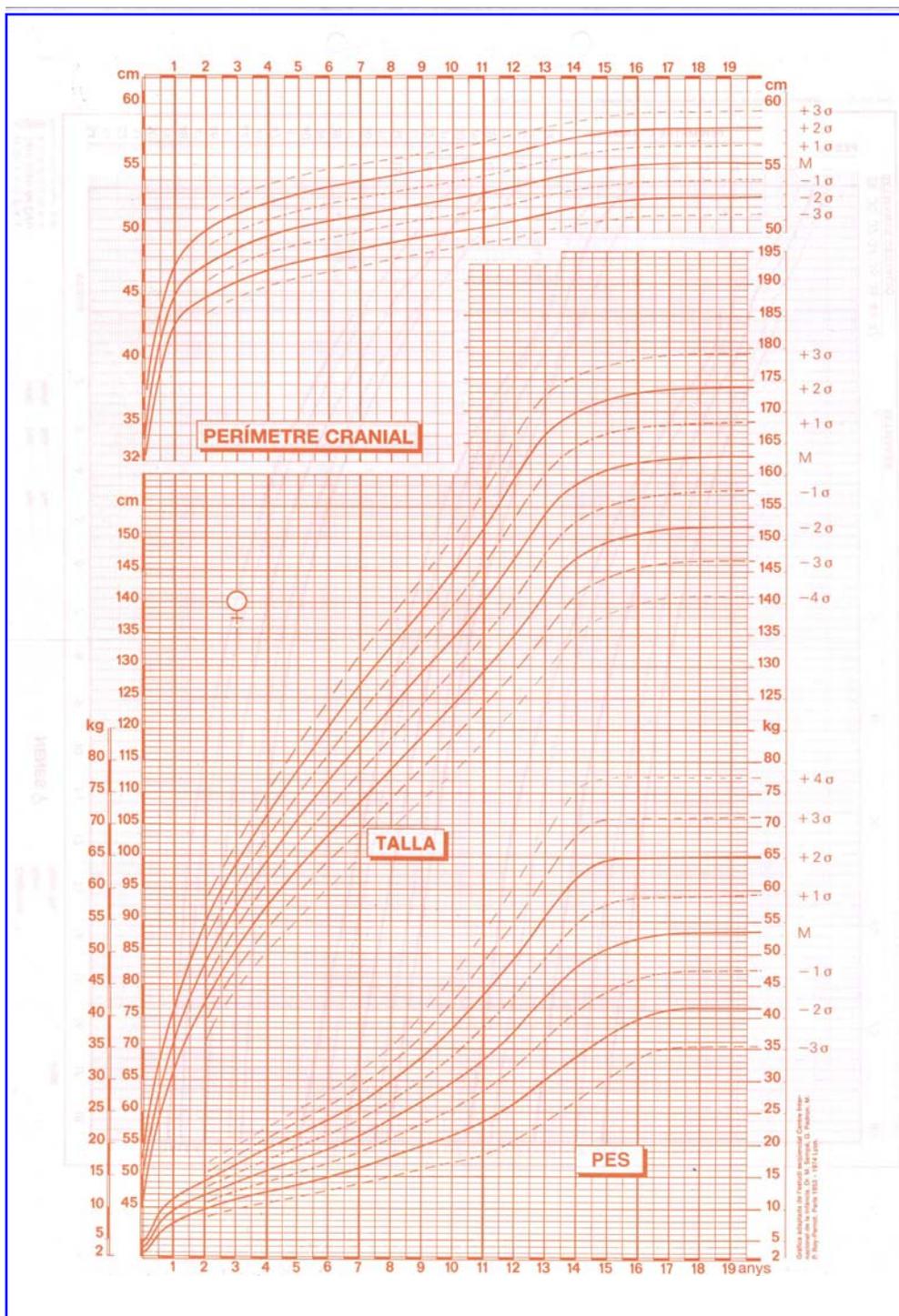
N.I.F. 0-5800645-C

Passeig Sant Joan de Déu, 2 - 08950 Espluges (Barcelona) - Tel. 93 280 40 00 Fax 93 203 39 59

Anexo 4. Curva de peso y talla utilizada en el Hospital Sant Joan de Déu en los niños de 2 a 19 años. Gráfica adaptada del estudio secuencial Centro Internacional de la Infancia. Sempé M, Pedrón G, Roy Pernot MP. Auxologie: methode et séquences. Paris: Théreplex, 1979.



Anexo 5. Curva de peso y talla utilizada en el Hospital Sant Joan de Déu en las niñas de 2 a 19 años. Gráfica adaptada del estudio secuencial Centro Internacional de la Infancia. Sempé M, Pedrón G, Roy Pernot MP. Auxologie: methode et séquences. París: Théreplex, 1979.



Anexo 6. Hoja de recogida de datos para el trabajo.**PUBERTAD Y FUNCIÓN GONADAL****A) Datos de filiación:**

- Número de historia clínica:
- Sexo:
- Fecha de nacimiento:
- Fecha del diagnóstico:
- Edad al diagnóstico:
- Fecha actual:
- Edad actual:
- Antecedentes familiares (historia puberal):

B) Características del cáncer y su tratamiento:

- Tipo de cáncer:
- Estadío:
- Tipo de tratamiento:
 1. cirugía
 2. radioterapia
 3. quimioterapia
 4. corticoides
 5. trasplante de médula ósea y tipo
- Fecha de inicio del tratamiento:
- Edad al inicio del tratamiento:
- Fecha de fin del tratamiento:
- Duración total del tratamiento:
- Intensidad del tratamiento:

C) Datos clínicos del paciente:

- Peso nacimiento (g)/peso actual (kg):
- Talla actual (cm):
- Proteínas/Albúmina:
- Colesterol/Triglicéridos:
- Glucosa:
- IMC:
- Estadío puberal actual/grupo de estudio:
- Media volumen testicular:
- Historia menstrual:
 1. menarquia
 2. regularidad ciclos
 3. duración regla
- Fecha remisión/tiempo libre de enfermedad:
- Tiempo libre de tratamiento:

Anexo 6. Hoja de recogida de datos para el trabajo.**D) Datos hormonales:**

	Determinación basal
FSH	
LH	
Estradiol	
Testosterona	
Inhibina B	

E) Otros datos:

- Ecografía ginecológica:
- Seminograma:

Anexo 7. Descripción de los estadios de Tanner en el niño.

EVALUACION DEL DESARROLLO PUBERAL

Los signos de pubertad observados en el examen se marcan con +.
Los signos de pubertad relatados durante el examen se marcan con R.

(anotar en páginas 1 y 2)

DESARROLLO GENITAL

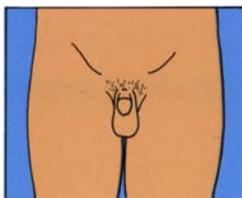
(Tanner, 1962)

Estadio 1 (G1)

Pene, escroto y testículos infantiles, es decir de aproximadamente el mismo tamaño y forma que en la infancia.

Estadio 2 (G2)

Agrandamiento del escroto y testículos. La piel escrotal se vuelve más roja, delgada y arrugada. El pene no tiene ningún agrandamiento o muy insignificante.



Estadio 3 (G3)

Agrandamiento del pene, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal.



Estadio 4 (G4)

Aumento de tamaño del pene, con crecimiento del diámetro y desarrollo del glande. Continuación del agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal.



Estadio 5 (G5)

Genitales de tipo y tamaño adulto.



DESARROLLO DEL VELLO PUBIANO

(Tanner, 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.

Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al pene (dificultad para apreciar en la figura).



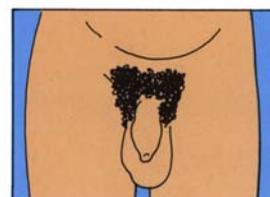
Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, arraigado al pene.



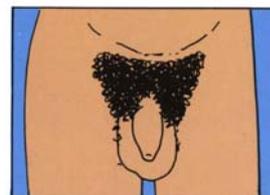
Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos). En el 80% de los casos, el crecimiento del vello continúa hacia arriba, a lo largo de la línea alba (estadio 6).



Anexo 8. Descripción de los estadios de Tanner en la niña.

EVALUACION DEL DESARROLLO PUBERAL

Los signos de pubertad observados en el examen se marcan con +.
Los signos de pubertad relatados durante el examen se marcan con R.

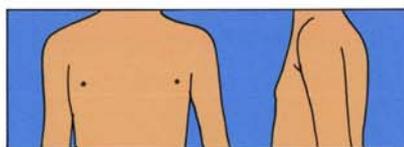
(anotar en páginas 1 y 2)

DESARROLLO MAMARIO

(Tanner, 1962)

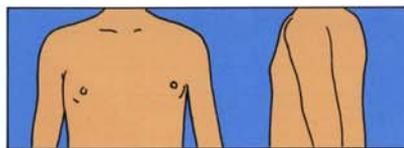
Estadio 1 (S1)

Mamas infantiles. Sólo el pezón está ligeramente sobrelevado.



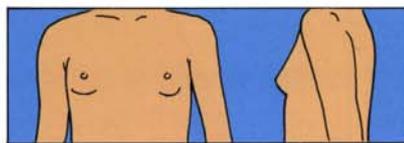
Estadio 2 (S2)

Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola.



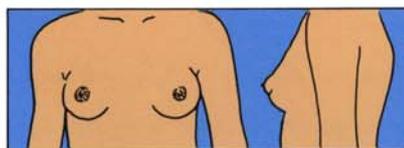
Estadio 3 (S3)

Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano.



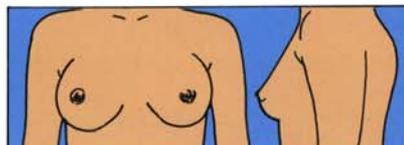
Estadio 4 (S4)

La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.



Estadio 5 (S5)

Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, y sólo sobresale el pezón (¡Nota! en ciertos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4).

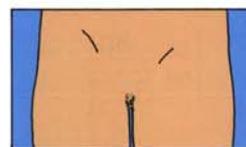


DESARROLLO DEL VELLO PUBIANO

(Tanner, 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios (dificultad para apreciar en la figura).



Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios.



Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos). En el 10% se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6).

