



# Seguimiento de efectos a largo plazo para sobrevivientes de cáncer infantil

*Cancer Survivors, childhood cancer, chemotherapy, radiotherapy, follow up*

*Johanny Fidela de Fátima Muro-Cieza<sup>1,2</sup>, Claudia Apolitano-Cárdenas<sup>2</sup>, Fradis Gil-Olivares<sup>2</sup>, Karina Aliaga-Llerena<sup>1,2</sup>, Juan García-León<sup>3</sup>*

## Resumen

Las tasas de supervivencia en los niños con cáncer han aumentado a través de los años, sin embargo las consecuencias del tratamiento oncológico recibido tiene impacto en diferentes órganos y tejidos. La radioterapia holocraneal y la quimioterapia que penetra el sistema nervioso central pueden provocar consecuencias neurocognitivas, las complicaciones oculares a largo plazo incluyen cataratas, glaucoma, retinopatía y ojo seco severo, el uso de quimioterapia a base de platino y radioterapia se asocia a pérdida de audición. Los pulmones y función pulmonar son vulnerables a la injuria por el tratamiento oncológico y posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos; el uso de antraciclinas constituye la principal causa de cardiomiopatía en los sobrevivientes. A nivel gastrointestinal, los alquilantes y antraciclinas puede influir en el riesgo de daño hepático y de la mucosa gastrointestinal y a nivel renal agentes quimioterapéuticos como ifosfamida, cisplatino y carboplatino. La radiación pélvica/abdominal y la quimioterapia alquilante en dosis altas pueden causar insuficiencia ovárica prematura en mujeres y azoospermia en varones. Las complicaciones tiroideas, son frecuentes en los sobrevivientes, además los expuestos a radiación craneal y aquellos con irradiación corporal total (TBI) corren el riesgo de experimentar restricciones en el crecimiento lineal y deficiencia de la hormona del crecimiento. Finalmente, en algunos casos suele desarrollarse una segunda neoplasia. El objetivo de esta revisión es conocer las diferentes secuelas del tratamiento oncológico y estandarizar el seguimiento de los pacientes implicados para su detección oportuna.

**Palabras clave:** *Sobrevivientes, cáncer infantil, quimioterapia, radioterapia, seguimiento.*

## Abstract

Survival rates in children with cancer have increased over the years, however the consequences of the oncological treatment received have an impact on different organs and tissues, thus, holocranial radiotherapy and chemotherapy that penetrates the central nervous system can cause consequences. neurocognitive, long-term ocular complications include cataracts, glaucoma, retinopathy and severe dry eye, the use of platinum-based chemotherapy and radiotherapy is associated with hearing loss. The lungs and lung function are vulnerable to injury from oncological treatment and after hematopoietic stem cell transplantation; The use of anthracyclines constitutes the main cause of cardiomyopathy in survivors. At the gastrointestinal level, alkylating agents and anthracyclines can influence the risk of liver and gastrointestinal mucosal damage, and at the kidney level, chemotherapeutic agents such as ifosfamide, cisplatin and carboplatin. Pelvic/abdominal radiation and high-dose alkylating chemotherapy can cause premature ovarian failure in women and azoospermia in men. Thyroid complications are common in survivors, and those exposed to cranial radiation and those with total body irradiation (TBI) are at risk of experiencing linear growth restrictions and growth hormone deficiency. Finally, in some cases a second neoplasm usually develops. The objective of this review is to know the different sequelae of oncological treatment and standardize the follow-up of the patients involved for their timely detection.

**Keywords:** *Cancer Survivors, childhood cancer, chemotherapy, radiotherapy, follow up.*

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú. <sup>2</sup>Unidad de guías de práctica clínica, AUNA-Perú. <sup>3</sup>Oncosalud, Clínica Delgado, AUNA-Perú. JFdFMC; ID ORCID: 0000-0002-2746-9891. KALI; ID ORCID: 0000-0002-1495-4396. FGO; ID ORCID: 0000-0002-9231-6023. CAC; ID ORCID: 0009-0007-1698-0778. JGL; ID ORCID: 0009-0002-8092-5347

## Introducción

Las tasas de supervivencia en los niños con cáncer continúan aumentando a través de los años, lo que incrementa la cantidad de supervivientes a largo plazo, sin embargo, las consecuencias del tratamiento oncológico recibido a edad temprana pueden manifestarse incluso en la edad adulta. Estas complicaciones denominadas “efectos tardíos” o “efectos a largo plazo” están referidas a problemas físicos, psicológicos o psicosociales que se desarrollan o continúan después de 5 años del diagnóstico de cáncer<sup>(1)</sup>.

El cáncer y su tratamiento producen una variedad de efectos que realizan aumento de morbilidad y mortalidad temprana en los supervivientes cuando se los compara a la población general<sup>(2)</sup>. Se estima que 1 de cada 3 niños sufre una consecuencia de su tratamiento a largo plazo, y en 1 de cada 4 casos la complicación será severa<sup>(2)</sup>. Treinta años después de su diagnóstico inicial de cáncer, hasta el 70 % de los sobrevivientes de cáncer infantil informan al menos una condición de salud crónica, las complicaciones tardías incluyen disfunción orgánica, alteraciones del crecimiento y desarrollo, alteración de la función neurocognitiva, y potenciales nuevas neoplasias<sup>(2,3)</sup>. Múltiples condiciones de salud resultan en una alta carga de enfermedad crónica y el pronóstico de estas condiciones a menudo está determinado por un diagnóstico temprano para prevenir más daño a los órganos o propagación de la enfermedad<sup>(3)</sup>. Muchas de estas condiciones rara vez ocurren en adultos jóvenes por lo que el diagnóstico puede retrasarse incluso si los pacientes presentan síntomas típicos<sup>(3)</sup>.

El objetivo de estandarizar la atención de supervivencia es facilitar oportunidades para la detección temprana y la intervención oportuna para tratar o prevenir efectos tardíos, sin embargo, la detección ineficaz es un desperdicio de recursos limitados e incluso puede provocar daños por sobrediagnóstico y malestar psicológico<sup>(4)</sup>.

A continuación, se describen los potenciales efectos a largo plazo del tratamiento oncológico y las alternativas para su seguimiento:

### Función Neurocognitiva

Los tratamientos oncológicos como radioterapia holocraneal y la quimioterapia que penetra el sistema nervioso central (SNC) (metotrexate a altas dosis, citarabina o quimioterapia intratecal) pueden provocar consecuencias neurocognitivas en niños y adolescentes, con un mayor riesgo en el sexo femenino, niños menores de 5 años, pacientes expuestos a altas dosis de radioterapia y en quimiorradioterapia concurrente a nivel del SNC. Estos pacientes pueden experimentar déficits en diversas áreas cognitivas, como inteligencia, atención, memoria y habilidades ejecutivas. La radioterapia craneal, en particular, se ha asociado con una disminución significativa en los puntajes del cociente intelectual (CI), especialmente con dosis de 24 Gy, lo que resulta en una reducción media de 10 puntos<sup>(1)</sup>.

Los problemas neurocognitivos suelen manifestarse dentro de 1 a 2 años después del tratamiento, aunque algunos

estudios han observado déficits hasta 10 años después del tratamiento. Se ha observado que los sobrevivientes de leucemia y tumores cerebrales tienen una mayor probabilidad de requerir servicios de educación especial en comparación con sus hermanos. Para abordar estos problemas, se han implementado cambios en los tratamientos estándar, como reducir la dosis de radiación en pacientes con meduloblastoma o evitar la irradiación craneal en pacientes de bajo riesgo con leucemia linfoblástica aguda (LLA)<sup>(1)</sup>.

Para abordar los problemas de disfunción neurocognitiva, se recomienda una evaluación neuropsicológica inicial exhaustiva para los pacientes que han recibido tratamientos que podrían afectar la función neurocognitiva. Esto incluye pruebas de procesamiento cognitivo, atención, memoria y habilidades ejecutivas. Además, se sugiere un seguimiento anual del desarrollo educativo y vocacional, con la posibilidad de remitir a los pacientes a recursos de apoyo adicionales, como enlaces escolares o servicios de educación especial, si se identifican déficits significativos<sup>(1)</sup>.

### Función Visual

Los sobrevivientes de cáncer infantil enfrentan el riesgo de desarrollar complicaciones oculares a largo plazo<sup>(5)</sup>. Entre las complicaciones reportadas se incluyen cataratas, glaucoma, retinopatía y ojo seco severo, entre otras<sup>(6)</sup>. Los niños tratados con busulfán, corticosteroides a largo plazo y radiación que afecta al cerebro, cabeza, órbita o cuerpo total tienen riesgo de cataratas<sup>(6,8)</sup>; con un mayor riesgo para aquellos expuestos a radioterapia (RT) mayor a 15 Gy, así como para los que reciben corticosteroides y radioterapia, o una sola fracción de radioterapia corporal total<sup>(6,7)</sup>.

En vista de estos hallazgos, es crucial implementar protocolos de detección visual regular para los sobrevivientes de cáncer infantil, enfocado en la evaluación de la agudeza visual, examen de fondo de ojo, así como la detección temprana de cualquier opacidad del cristalino. Los pacientes con antecedentes de tumores oculares o aquellos que recibieron radioterapia corporal total o radioterapia mayor a 30 Gy a nivel de cráneo, órbita o región ocular, deben ser evaluados anualmente por un oftalmólogo, mientras que aquellos con exposición menor a 30 Gy deben someterse a evaluaciones cada 3 años. Por otro lado, se requiere una colaboración estrecha entre profesionales de la salud y educadores para garantizar que los niños con déficits visuales reciban el apoyo adecuado para su desarrollo educativo y social<sup>(9)</sup>.

### Función Auditiva

La pérdida de audición es una complicación ampliamente reconocida<sup>(10-11)</sup>, está asociado con el uso de platino, radioterapia, aminoglucósidos y diuréticos de asa<sup>(12)</sup>. El platino puede ocasionar desde tinnitus reversible hasta pérdida auditiva permanente, siendo el cisplatino más comúnmente vinculado con una pérdida auditiva sensorio-neural irreversible y progresiva. Los factores de riesgo para ototoxicidad inducida por cisplatino incluyen dosis más altas

de radiación, tener un tumor cerebral y edades tempranas al diagnóstico<sup>(12,13)</sup>. El riesgo de pérdida auditiva irreversible aumenta después de recibir 400 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, con una pérdida auditiva inicial en el rango de alta frecuencia (>2000 Hz) y luego progresando a frecuencias más bajas (500-2000 Hz)<sup>(12,14)</sup>. La ototoxicidad inducida por radiación es causada por daño en la cóclea<sup>(10,15)</sup>, la cual depende de la dosis principalmente si exceden los 30 Gy o con el uso simultáneo de agentes de platino<sup>(16)</sup>.

Los pacientes expuestos deben recibir una evaluación audiológica completa al ingresar al seguimiento a largo plazo. Para los pacientes que recibieron radioterapia (particularmente dosis de 30 Gy en la región craneal/oreja, región infratemporal, región nasofaríngea, anillo de Waldeyer), realizar una evaluación audiológica completa anualmente al término de la terapia durante 5 años (para pacientes menores de 10 años, continuar anualmente hasta los 10 años) y luego cada 5 años. Si el audiograma es inconcluso, se debe referir a un audiólogo para considerar pruebas electrofisiológicas. Además, los pacientes con pérdida auditiva deben ser referidos a centro especial del lenguaje para facilitar la provisión de recursos educativos, así como considerar la evaluación especializada para necesidades específicas.

### Función Pulmonar

El riesgo de mortalidad asociada a complicaciones pulmonares es 8.8 veces más a los 5 años comparada a individuos de la misma edad y sexo<sup>(17,18)</sup>. Con radioterapia, en la actualidad son raros los casos de neumonitis aguda por las nuevas modalidades de tratamiento, sin embargo las complicaciones tardías pueden ocurrir<sup>(19,20)</sup>. Se ha reportado incidencia de fibrosis pulmonar a 20 años de 3.5%<sup>(17)</sup>, la radiación del tórax se ha asociado también a tos crónica, disnea de esfuerzo, tos crónica, pared torácica anormal y aumento del riesgo de función y difusión pulmonar disminuida. El agente de quimioterapia mayormente implicado en toxicidad pulmonar es bleomicina que causa neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar<sup>(21)</sup>, la toxicidad es dosis dependiente y ocurre con dosis mayores a 400U/m<sup>2</sup> y se acentúa con radiación concurrente o previa al mediastino y tórax<sup>(22-24)</sup>; se ha visto incidencia de fibrosis pulmonar de hasta 40% en pacientes pos trasplantados que recibieron acondicionamiento con BCNU. Otros agentes que producen toxicidad pulmonar son ciclofosfamida, melfalán y busulfán<sup>(25,26)</sup>. Postrasplante, las manifestaciones incluyen: neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva, bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada; el riesgo de toxicidad pulmonar es mayor en aquellos que recibieron acondicionamiento con TBI.

Son factores de alto riesgo bleomicina 400U/m<sup>2</sup> o más, BCNU 600mg/m<sup>2</sup> o más, busulfán más de 500mg/m<sup>2</sup>, altas dosis de radiación (más de 15Gy o TBI más de 6Gy en una fracción o más de 12 Gy fraccionado).

La evaluación incluye examen físico anual, pruebas de función pulmonar al inicio del seguimiento y posteriormente según indicación clínica, en casos de resultados anormales al

examen o problema pulmonar progresivo. Con pruebas de función pulmonar anormal debe repetirse el examen previo a algún procedimiento anestésico e incentivar a recibir vacunación contra influenza y neumococo.

### Función Cardiovascular

La mayoría de los sobrevivientes a cáncer en la infancia tienen antecedente de tratamiento con antraciclina que constituye la principal causa de cardiomiopatía, la cardiotoxicidad a largo plazo es dosis dependiente llegando a ser el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) mayor a 30% con dosis >600mg/m<sup>2</sup><sup>(27-29)</sup>. La cardiomiopatía ocurre con mayor frecuencia en pacientes que reciben irradiación mediastinal concurrente, pacientes menores de 5 años, sexo femenino y aquellos con cardiopatías pre existentes<sup>(29,30)</sup>.

Se consideran factores de riesgo: dosis de antraciclina acumulada  $\geq 550\text{mg/m}^2$  en mayores de 18 años,  $\geq 300\text{mg/m}^2$  en menores de 18 años, cualquier dosis en infantes, radiación concurrente con compromiso cardíaco ( $\geq 30\text{Gy}$ ), combinación con otros agentes cardiotoxicos (acondicionamiento con ciclofosfamida, amsacrina), mayor tiempo desde el diagnóstico; obesidad, enfermedades cardíacas congénitas, enfermedad febril, hipertensión, diabetes mellitus; descendientes de raza negra/africana, menores de 5 años de edad al momento del tratamiento; tabaco, y drogas.

Los sobrevivientes expuestos a antraciclina requieren ser monitorizados por cardiomiopatía y deben tener anamnesis anual acerca de síntomas como disnea, disnea de esfuerzo, ortopnea, dolor torácico, palpitaciones y síntomas abdominales junto a náuseas y vómitos en pacientes menores de 25 años; examen físico anual, ecocardiograma basal al inicio del seguimiento y luego periódicamente de acuerdo a la edad de tratamiento, dosis de radiación recibida y dosis acumulada de antraciclina; electrocardiograma al inicio del seguimiento y luego según indicación clínica.

### Función Gastrointestinal

La quimioterapia se asocia generalmente con complicaciones agudas como náuseas, vómitos, diarrea, constipación, aumento de riesgo de infección gastrointestinal. Las complicaciones a largo plazo son menos estudiadas sin embargo el tratamiento con alquilantes y antraciclina puede influir en el riesgo de daño hepático y de la mucosa gastrointestinal<sup>(31)</sup>.

El metotrexate se ha asociado a daño hepático crónico, aunque el riesgo de fibrosis es menos del 5%. La enfermedad venooclusiva (VOD) referida como síndrome obstrucción sinusoidal (SOS) es potencialmente mortal y ocurre posterior al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)<sup>(32)</sup>, en este caso los hepatocitos y el epitelio sinusoidal es dañado por metabolitos. La VOD/SOS se ha visto también con el uso de 6-tioguanida<sup>(33)</sup>.

La radiación del tubo gastrointestinal desde el esófago al recto lleva toxicidades como adhesiones, estrechamientos,

obstrucciones, úlceras, fistulas, fibrosis, enterocolitis, incontinencia<sup>(34,35)</sup>. Esta toxicidad se ha visto principalmente en sobrevivientes de tumores sólidos gastrointestinales o pacientes post TPH<sup>(24,36)</sup>. El tracto gastrointestinal alto es más sensible a la radiación, con riesgo de fibrosis del intestino delgado de 5% después de dosis de 40-50 Gy hasta 40% con dosis mayores a 60 Gy. El riesgo de daño hepático aumenta con dosis de radiación mayor a 35 Gy<sup>(37)</sup>. El riesgo de daño por radiación se ve aumentado por el uso concomitante de dactinomicina y doxorubicina. Finalmente se ha asociado la radiación con un mayor riesgo de desarrollar cáncer gastrointestinal<sup>(38-40)</sup>.

La evaluación de riesgo debe realizarse con una anamnesis y examen físico anual, se debe considerar derivar a gastroenterología a los pacientes sintomáticos y realizar exámenes de imagen (ecografía abdominal, radiografía abdominal) según indicación clínica. Además, la colonoscopia cada 5 años, iniciando a la edad de 30 años. La evaluación de transaminasas y bilirrubinas debe realizarse al ingreso al programa de seguimiento y posteriormente según indicación clínica.

### Función Renal

La nefrectomía, la quimioterapia nefrotóxica y la irradiación abdominal pueden afectar la función renal<sup>(41)</sup>. Los agentes quimioterapéuticos como la ifosfamida, cisplatino y carboplatino pueden provocar insuficiencia renal aguda reversible, manifestándose como hipertensión, proteinuria y algún grado de insuficiencia renal<sup>(41-45)</sup>. Las dosis altas de metotrexato y ciclofosfamida causan cambios renales agudos, aunque no se tiene certeza de sus efectos nefrotóxicos a largo plazo<sup>(46)</sup>.

El cisplatino y el carboplatino son los quimioterápicos a base de platino más utilizados con posibles efectos tardíos que incluyen nefrotoxicidad, ototoxicidad y neurotoxicidad<sup>(41,42,47)</sup>.

Los efectos de la radiación renal y de ciertos agentes quimioterapéuticos, como la doxorubicina y la dactinomicina, pueden aumentar el riesgo de lesión renal<sup>(48)</sup>. La nefrectomía en el tratamiento del tumor de Wilms sigue siendo fundamental<sup>(49)</sup>, sin embargo, en combinación con otros tratamientos nefrotóxicos puede aumentar el riesgo de hipertensión y disfunción renal<sup>(50)</sup>.

Se recomienda realizar un cribado renal a los sobrevivientes expuestos a agentes quimioterapéuticos nefrotóxicos como ifosfamida, cisplatino y carboplatino. Las dosis específicas de medicamentos y radioterapia, la edad de inicio del tratamiento y la presencia de otras condiciones médicas pueden aumentar el riesgo de toxicidad renal. Se recomienda realizar una evaluación periódica de la presión arterial, realizar análisis de orina y exámenes de laboratorio para detectar posibles complicaciones renales<sup>(1)</sup>. Los pacientes con signos de disfunción renal deben ser derivados a un nefrólogo; asimismo, se sugiere la realización de exámenes regulares para detectar posibles efectos secundarios, como el desarrollo de hidrocele en pacientes varones nefrectomizados. Es fundamental que los

sobrevivientes y sus familias utilicen antiinflamatorios no esteroideos con precaución<sup>(9)</sup>.

## Función Gonadal y Reproductiva

### Mujeres sobrevivientes

La radiación pélvica/abdominal y la quimioterapia alquilante en dosis altas pueden causar insuficiencia ovárica prematura. El riesgo aumenta con la edad y las dosis altas de tratamiento, pudiendo llevar a la menopausia antes de los 40 años<sup>(51-52)</sup>. Las mujeres más jóvenes son menos susceptibles al daño ovárico por radiación y quimioterapia. La quimioterapia con agentes alquilantes y basada en MOPP (mecloretamina, vincristina, prednisona y procarbazona) también puede afectar la función ovárica<sup>(53)</sup>, aunque muchas recuperan la función ovárica después del tratamiento<sup>(54)</sup>. Las dosis altas de alquilantes, especialmente combinadas con radiación abdominal/pélvica, incrementan el riesgo de menopausia precoz<sup>(55)</sup>. Aunque las mujeres sobrevivientes pueden experimentar dificultades para quedar embarazadas, en los estudios no se observa mayor riesgo de problemas de salud en la descendencia, como teratogenicidad o cáncer infantil<sup>(56,57)</sup>; excepto en los casos de radiación en la pelvis que se asocia con riesgos perinatales como muerte perinatal, prematuridad y bajo peso al nacer<sup>(58)</sup>.

### Hombres sobrevivientes

Los pacientes sobrevivientes a radioterapia y quimioterapia alquilante tienen más probabilidades de sufrir azoospermia (función alterada de las células germinales), aunque mantienen una producción normal de testosterona (función gonadal). La producción de espermatozoides se reduce con la radioterapia de manera dosis dependiente, siendo más probable la reversión con dosis bajas<sup>(59-60)</sup>. Los agentes quimioterapéuticos pueden causar daño a las células germinales y a las células de Leydig, aunque la insuficiencia de estas últimas es poco común<sup>(61)</sup>. El tratamiento con quimioterapia basada en MOPP puede causar azoospermia permanente<sup>(62)</sup>, pero la recuperación de la espermatogénesis es posible en muchos casos<sup>(63-64)</sup>. Los hombres sobrevivientes de cáncer infantil tienen menos probabilidad de engendrar un embarazo, siendo los factores de riesgo asociados al tratamiento los que afectan la función reproductiva (daño testicular y al eje hipotálamo/hipófisis). Sin embargo, no hay un mayor riesgo de teratogenicidad o resultados adversos del embarazo, ni riesgo de aumento de la frecuencia de cáncer infantil en la descendencia relacionados con el tratamiento recibido por el padre.

Las recomendaciones para valorar y manejar posibles problemas de salud reproductiva<sup>(1-9)</sup> en los pacientes sobrevivientes a radioterapia y quimioterapia alquilante son: evaluar el riesgo de disfunción testicular mediante factores como dosis de radiación, exposición a alquilantes, antecedentes de cáncer testicular, entre otros; realizar una historia clínica anual centrada en la pubertad, función sexual y uso médico; realizar una estadificación de Tanner anual hasta la madurez sexual y medir el volumen testicular; realizar análisis periódicos de

semen y evaluar los niveles de FSH y testosterona; proporcionar información sobre la infertilidad y la posible necesidad de suplementos de testosterona; y derivar a especialistas en endocrinología/urología reproductiva para evaluación y tratamiento adicionales, incluyendo tecnologías de reproducción asistida, si es necesario.

## Función Endocrina

### Función tiroidea

Las complicaciones tiroideas, como el hipotiroidismo y el hipertiroidismo, son frecuentes en los sobrevivientes de cáncer después de la irradiación en áreas como cráneo, cabeza y cuello o manto. El riesgo de enfermedad tiroidea aumenta con la dosis de radiación y con otros factores como sexo femenino y edad temprana en el momento del tratamiento<sup>(65-66)</sup>. Las recomendaciones de detección incluyen<sup>(9)</sup>:

1. Evaluación anual con historial médico centrado en los signos/síntomas de la tiroides.
2. Exámenes físicos anuales prestando atención a la altura, peso, ojos, piel, tiroides, corazón y sistema neurológico.
3. Controles anuales de la hormona estimulante de la tiroides (FSH) y niveles de tiroxina (T4) libre.
4. Para mujeres en edad fértil y en riesgo, controlar los niveles de hormonas tiroideas antes y durante el embarazo.
5. Considerar la consulta endocrina para el tratamiento médico, especialmente en casos de enfermedad tiroidea detectada.

Estas medidas son importantes para detectar y manejar adecuadamente las complicaciones tiroideas en los sobrevivientes de cáncer que han recibido radiación en áreas cercanas a la glándula tiroides.

### Ganancia de peso

La radiación craneal (cráneo, oído/infratemporal, nasofaríngea, orbital/ojo y anillo de Waldeyer) en dosis moderadas (24 Gy) se ha asociado con el riesgo de sobrepeso/obesidad como resultado a largo plazo, especialmente en mujeres tratadas a una edad temprana<sup>(67)</sup>. Esto puede conllevar a diversas complicaciones de salud en la edad adulta, como hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, relacionado con la resistencia a la insulina y potencialmente cáncer de mama y colon<sup>(68)</sup>. Para la detección del crecimiento lineal y la deficiencia de la hormona del crecimiento en estos sobrevivientes, se recomienda<sup>(9)</sup>:

1. Evaluación anual centrada en talla, peso, índice de masa corporal (IMC) y presión arterial.
2. Control de glicemia en ayunas y perfil lipídico cada 2 años para aquellos que recibieron radiación craneal o de cuerpo entero.

3. Asesoramiento sobre riesgos asociados a la obesidad y evaluación de otras afecciones comórbidas como dislipidemia, hipertensión o alteraciones metabólicas.

4. Asesoramiento nutricional y derivación a nutricionistas para aquellos con sobrepeso/obesidad o en riesgo, para mejorar el estilo de vida.

Estas medidas son importantes para ayudar a los sobrevivientes a mantener un peso saludable y reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con la obesidad a largo plazo.

### Crecimiento lineal

Los sobrevivientes de cáncer expuestos a radiación craneal y aquellos que recibieron radioterapia en todo el cuerpo o irradiación corporal total (TBI) corren el riesgo de experimentar restricciones en el crecimiento lineal y deficiencia de la hormona del crecimiento<sup>(69-71)</sup>. Los factores de riesgo incluyen dosis de radiación superiores a 18 Gy, radiación craneal previa al trasplante, irradiación corporal total administrada en una sola fracción, edad más joven al inicio del tratamiento y cirugía en la región supraselar. Para la detección del crecimiento lineal y la deficiencia de la hormona del crecimiento en estos sobrevivientes, se recomienda<sup>(9)</sup>:

1. Historial detallado del estado nutricional cada 6 meses hasta que se complete el crecimiento y luego anualmente.
2. Evaluación de talla, peso e índice de masa corporal (IMC) cada 6 meses hasta que se complete el crecimiento y luego anualmente.
3. Estadificación de Tanner cada 6 meses hasta que el sobreviviente alcance la madurez sexual.
4. Derivación al endocrinólogo si la dosis de radiación fue >30 Gy en niños esqueléticamente inmaduros.
5. Obtención de radiografías para determinar la edad ósea en niños con crecimiento deficiente tratados con radiación <30 Gy.
6. Consulta endocrina en caso de crecimiento deficiente para la edad o etapa de la pubertad, disminución de la velocidad de crecimiento y peso por debajo del tercer percentil.
7. Evaluación de la función tiroidea en niños con mal crecimiento.
8. Consideración de terapia de reemplazo de la hormona del crecimiento en ciertos pacientes, evaluando riesgos y beneficios con un endocrinólogo.
9. Pruebas de densidad ósea en pacientes con deficiencia de la hormona del crecimiento (GH).

Estas recomendaciones son esenciales para detectar y abordar los problemas relacionados con el crecimiento lineal y

la función de la hormona del crecimiento en los sobrevivientes de cáncer, garantizando un seguimiento adecuado y la intervención necesaria para optimizar su salud a largo plazo.

### **Función Músculo Esquelética**

La quimioterapia disminuye la densidad mineral ósea. Los corticosteroides inducen la reabsorción ósea al actuar en otros órganos. El efecto catabólico que tienen a nivel muscular puede inducir debilidad y un aumento en el riesgo de fractura. Otros mecanismos donde también actúan los corticosteroides son en la absorción intestinal de calcio y vitamina D y la reabsorción de calcio a nivel de los túbulos renales. El metotrexato se ha visto asociado a una reducción de la densidad mineral ósea debido al tratamiento en niños con cáncer<sup>(72-75)</sup>.

La radioterapia afecta a los huesos ya sea cuando se realiza a través de una irradiación corporal local o total causando una disminución en la densidad mineral ósea debido a que actúa a nivel del estroma de la médula ósea. También actúa a nivel del eje hipotalámico-pituitario con deficiencia de la hormona del crecimiento e hipogonadismo. Los efectos de la radioterapia dependen de la fuente de radiación, la dosis acumulada, el volumen, la fracción de radiación, el sexo y la edad<sup>(76-78)</sup>.

Para lograr evitar un deterioro en la función musculoesquelética es necesario un enfoque multidimensional que incluya terapias farmacológicas y no farmacológicas dirigidas a prevenir la disminución de la densidad mineral ósea y por ello los fosfatos constituyen la principal estrategia terapéutica. Además de la vía de administración oral, en pacientes pediátricos se puede utilizar la vía parenteral para reducir el daño de la mucosa gástrica y también lleva a una disminución de eventos adversos como hipocalcemia o hipofosfatemia<sup>(79-81)</sup>.

El manejo de la función musculoesquelética incluye tratamientos farmacológicos, enfoques nutricionales y programas de ejercicios físicos. Las proteínas juegan un rol importante; los niveles de vitamina D y calcio suelen encontrarse bajos, por lo cual es necesario su monitoreo<sup>(79,82,83)</sup>.

### **Cáncer Secundario**

Definido como la neoplasia que aparece al final del tratamiento del tumor primario a causa de los efectos cancerígenos de la radioterapia y quimioterapia<sup>(84,85)</sup>.

En los pacientes con tumores cerebrales y leucemias agudas que reciben radioterapia craneal suele presentarse aumento de tumores del sistema nervioso central. Hay un alto riesgo de tumores de glándulas salivales en pacientes que recibieron radioterapia y se ha encontrado que la exposición a bajas dosis de radioterapia mostró persistencia de las mismas hasta 45 años después de la exposición. En supervivientes de linfoma de Hodgkin que fueron tratados cuando eran niños y adultos jóvenes se encontró que el riesgo de cáncer de pulmón era elevado después de la radiación del tórax. Se ha encontrado

un aumento en el riesgo de cáncer de mama después de dosis absorbidas en el pecho. Los cánceres del tracto gastrointestinal ocurren con mucha frecuencia después del diagnóstico y tratamiento de cáncer infantil<sup>(86-88)</sup>.

Se ha identificado su asociación de la quimioterapia con neoplasias hematológicas (leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico) y neoplasias malignas no hematológicas y que suelen aparecer después de los 10 años de la exposición a nivel gastrointestinal, tiroides, pulmón, mama y vejiga<sup>(89,90)</sup>.

Las intervenciones disminuir la prevalencia de cáncer secundario están enfocados en la detección temprana, en estadios más tratables. Los tamizajes de mamografía han sido una estrategia priorizada para la vigilancia de cáncer de mama secundario. Se han propuesto tamizajes de cáncer de piel anualmente en la zona irradiada. La relevancia de tamizaje a nivel tiroideo del sistema nervioso central y otros aún están en estudio y suelen ser contradictorios<sup>(91)</sup>.

### **Función Psicosocial**

Los niños y adolescentes que sobreviven al cáncer además de enfrentar problemas físicos también están en riesgo de desarrollar problemas psicosociales. Tienen más posibilidad de presentar síntomas como ansiedad y depresión, falta de atención, comportamiento antisocial u otros problemas sociales cuando son comparados con sus hermanos o parientes cercanos de su misma edad<sup>(92-94)</sup>.

Los problemas psicosociales están presentes en un 20% - 25%. Se han reportado varios casos donde el cáncer a largo plazo tuvo un impacto positivo aunque pequeño en la adaptación de la vida de los pacientes pediátricos<sup>(95)</sup>. Asimismo, se han identificado dificultades sociales como una mala aceptación por parte de sus compañeros, aislamiento y disminución en el ejercicio del liderazgo. Estas dificultades son más frecuentes en pacientes con tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) o que hayan recibido terapias dirigidas al SNC<sup>(96-98)</sup>.

En temas psicosexuales de las mujeres se ha informado una menor función sexual, deseo, excitación y/o satisfacción cuando son comparados con familiares cercanos de su misma edad. En los hombres sobrevivientes se ha reportado una actividad sexual menor y un riesgo aumentado de disfunción eréctil comparado con sus familiares cercanos varones<sup>(99,100)</sup>.

Las deficiencias neurocognitivas contribuyen significativamente al nivel educativo<sup>(101)</sup>. En estos casos, es necesario enfocar el seguimiento en mejorar las oportunidades educacionales para aumentar el éxito en el ámbito académico<sup>(102)</sup>. En temas laborales y vocacionales se ha encontrado que en los pacientes con esta condición suelen tener un riesgo 50% mayor de desempleo. Ello suele llevar a menores ingresos y problemas relacionados a seguros de salud u otros beneficios sociales, un alto porcentaje de sus ingresos son destinados a gastos de bolsillo o reportan un menor uso de atención médica preventiva<sup>(103,104)</sup>.

### Conclusión

Los diferentes tratamientos oncológicos pueden tener efectos a largo plazo que afectan la calidad de vida de los pacientes, por tal motivo es de vital importancia un seguimiento adecuado por el oncólogo tratante a fin de detectar alteraciones

de forma oportuna y derivar con la especialidad correspondiente para el tratamiento respectivo. Estos efectos a largo plazo deben ser de conocimiento de personal de salud en sus diferentes áreas a fin de favorecer la detección precoz de efectos tratables y reversibles y así contribuir con el seguimiento de los sobrevivientes de cáncer infantil.

### Cuadro de recomendaciones de seguimiento a largo plazo de acuerdo con el tratamiento recibido

Adaptado de: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers (COG LTFU Guidelines), 2018 (9)

#### Quimioterapia y Radioterapia

Efecto	Factor de riesgo/Exposición	Evaluación	Periodicidad	Otras consideraciones
-Efectos psicosociales, calidad de vida -Desórdenes de salud mental (depresión, ansiedad, estrés post traumático) -Comportamientos de riesgo - Discapacidad psicosocial por dolor - Fatiga - Problemas de sueño	-Tratamiento oncológico	Evaluación psicosocial	Anual	
Anormalidades dentales (agenesia, displasia, microdontia, erupción ectópica, raíz acortada o adelgazada)	-Quimioterapia -RT craneal/cerebral -RT cervical -RT espinal -TBI	Evaluación oral  Screening: Examen dental y limpieza	Anual  Cada 6 meses	
Disfunción hormonal testicular  Daño en espermatogénesis	-Alquilantes -RT testicular -TBI	Anamnesis y examen físico	Anual	-Medición de nivel de testosterona o referencia a endocrinología si: --No signos de pubertad a los 14 años --Falla de progresión a la pubertad --Pobre crecimiento para la edad o estadio de pubertad --Deficiencia/insuficiencia de testosterona para sopesar el riesgo/beneficio del tratamiento de reemplazo hormonal  -Reevaluación periódica de testosterona en varones con niveles debajo de los normal para su edad o en pacientes sintomáticos  -Evaluación de densidad ósea en pacientes con deficiencia androgénica  -Referencia a urología para evaluación de infertilidad
Deficiencia de hormonas ováricas	-Alquilantes -RT pelvis -RT espinal -TBI	Anamnesis y examen físico	Anual	-FSH, estradiol y referencia a endocrinología/ginecología si: --No signos de pubertad hasta los 13 años --Falla de progresión a la pubertad --Patrón menstrual anormal o signos de menopausia --Deficiencia/insuficiencia hormonal ovárica que sopesa el riesgo/beneficio de terapia de reemplazo hormonal -Medición de la densidad ósea en pacientes con deficiencia hormonal ovárica
Reserva folicular ovárica reducida	-Alquilantes -RT pelvis -RT espinal -TBI	Anamnesis y examen físico	Anual	-FSH y estradiol en pacientes con disfunción del ciclo menstrual sugestiva de insuficiencia ovárica -Hormona antimülleriana para evaluar la disminución de la reserva ovárica -Referencia a endocrinología reproductiva para evaluación de fertilidad

Mielodisplasia Leucemia Mieloide aguda	-Alquilantes (busulfán, carmustina)	Anamnesis y examen físico	Anual hasta 10 años de la exposición	Hemograma y aspirado de médula ósea (AMO) según indicación clínica
Fibrosis pulmonar	-Alquilantes (busulfán, carmustina)	Anamnesis y examen físico  Screening: pruebas de función pulmonar (PFP)(DLCO y espirometría)	Anual  Basal al iniciar el seguimiento y luego según indicación clínica	-Repetir pruebas de función pulmonar (PFP) previo a anestesia -Vacunación influenza y pneumococo -Referencia a neumología para pacientes con disfunción pulmonar sintomática
Catarata	-Alquilantes (busulfán)  -Corticosteroides  -RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico  Evaluación por oftalmólogo/optómetra	Anual  Anual	-Referencia a oftalmólogo según indicación clínica
-Toxicidad del tracto urinario: cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, micción disfuncional  -Neoplasia maligna vesical	-Alquilantes (Ciclofosfamida, Ifosfamida)  -RT pelvis  -RT espinal	Anamnesis	Anual	-Examen de orina y urocultivo en pacientes con historia positiva. - Ecografía renal y vesical en pacientes con hematuria microscópica -Referencia a urología/nefrología según indicación clínica
Toxicidad renal: injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión	-Alquilantes (Ifosfamida) (Carboplatino, cisplatino)  -RT Abdomen	Examen físico (Hipertensión arterial: HTA)  Urea, creatinina, electrolitos	Anual  Al inicio del seguimiento y luego según indicación clínica	Referencia a nefrología en pacientes con HTA o disfunción renal progresiva
Ototoxicidad:  - Pérdida de audición neurosensorial, tinnitus, vértigo  -Timpanoesclerosis, otesclerosis, disfunción del tubo de Eustaquio, pérdida de audición conductiva, pérdida de audición neurosensorial, tinnitus, vértigo	-Alquilantes (Ifosfamida) (Carboplatino, cisplatino)  -RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico (otoscopia)  Screening: -Evaluación audiológica completa por especialista  -Audiometría	Anual  Anual para pacientes menores de 5 años  Cada 2 años en pacientes 6-12 años y cada 5 años desde los 13 años	Referencia a otorrinolaringología según indicación clínica
Neuropatía sensorial periférica o neuropatía motora	-Alquilantes (Ifosfamida) (Carboplatino, cisplatino)  -Alcaloides (vinblastina, vincristina)	Anamnesis y examen físico	Anual hasta 2-3 años del tratamiento, continuar anualmente si los síntomas persisten	-Tratamiento del dolor neuropático. -Terapia física en pacientes sintomáticos
Déficit neurocognitivo	-Antimetabolitos (Citarabina, metotrexate)  -RT craneal/cerebral	Anamnesis  Screening: referencia para evaluación neuropsicológica formal	Anual  Al inicio del seguimiento y periódicamente según indicación clínica	
Disfunción hepática, síndrome de obstrucción sinusoidal	-Antimetabolitos (6 mercaptopurina, 6 tioguanida, metotrexate)	Examen físico  Screening: TGO, TGP, bilirrubinas	Anual  Al inicio del seguimiento y luego según indicación	-Recuento de plaquetas y Tiempo de Protrombina si se encuentra disfunción hepática. -Referencia a gastroenterología según indicación clínica -Inmunización hepatitis A y B en pacientes de riesgo
Disminución de la densidad mineral ósea	-Antimetabolitos (metotrexate)  -Corticosteroides	Screening: Medición de la densidad ósea (Ajustado por altura- edad score Z en menores de 10 años)	Al inicio del seguimiento y luego según indicación	



Leucoencefalopatía clínica	-Antimetabolitos (metotrexate)  -RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico	Anual	-TAC cerebral, RMN cerebral, angiografía cerebral según indicación clínica  -Referencia a neurología según indicación clínica
Leucemia Mieloide aguda	-Antraciclinas -Epidodofilotoxinas (Etopósido)	Anamnesis y examen físico	Anual hasta 10 años de la exposición	Hemograma y aspirado de médula ósea (AMO) según indicación clínica
Cardiotoxicidad	-Antraciclinas -RT tórax -RT abdomen -RT espinal -TBI	Anamnesis y examen físico  Screening: -EKG  -Ecocardiograma	Anual  -Al inicio del seguimiento y luego según indicación clínica  -Según dosis de antraciclinas y RT: * RT <15Gy: no screening * RT 15-35Gy: cada 5 años * RT ≥ 35Gy: cada 2 años * <250mg/m <sup>2</sup> : cada 5 m <sup>2</sup> + RT(≥15Gy): cada 2 años * ≥250mg/m <sup>2</sup> : años * <250mg/ cada 2 años	-Control de factores de riesgo cardiovascular -Referencia a cardiología según hallazgos anormales subclínicos -Resonancia magnética cardiaca si la ecocardiografía es subóptima -Evaluaciones adicionales en pacientes gestantes
Toxicidad pulmonar: fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial, síndrome de distrés respiratorio agudo  -Fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar restrictiva/obstructiva	-Antibióticos antitumorales (Bleomicina)  -RT tórax -RT axila -TBI	Anamnesis y examen físico  Screening: pruebas de función pulmonar (PFP)(DLCO y espirometría)	Anual  Basal al iniciar el seguimiento y luego según indicación clínica	-Repetir PFP previo a anestesia -Vacunación influenza y pneumococo -Referencia a neumología para pacientes con disfunción pulmonar sintomática
Osteonecrosis (necrosis avascular)	-Corticosteroides	Anamnesis y examen físico	Anual	-RMN según indicación -Referencia a ortopedia según hallazgos y síntomas -Terapia física según indicación
Ataque vasoespástico (fenómeno de Raynaud)	-Alcaloides (viblastina, vincristina)	Anamnesis  Examen físico	Anual  Según indicación	-Medicamentos vasodilatadores en ataques severos
Neoplasias secundarias benignas o malignas en o cerca de la zona de radiación (nevus displásicos, cáncer de piel no melanoma, de cavidad oral, neoplasias óseas)	-Radioterapia (RT)	Anamnesis y examen físico	Anual	-Consulta dermatológica para evaluación de nevos atípicos. -Consulta oncológica según hallazgos
Toxicidad dermatológica (alopecia permanente, pigmentación de la piel, telangiectasias, fibrosis)	-Radioterapia	Examen físico	Anual	
Tumor cerebral benigno o maligno	-RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico	Anual	-RMN cerebral según indicación en pacientes sintomáticos. -RMN cerebral anual en pacientes con neurofibromatosis iniciando a los 2 años de la RT. -Evaluación por neurocirugía o neuro oncología según indicación
Complicaciones cerebrovasculares	-RT craneal/cerebral	Anamnesis (hemiplejía, hemiparesia, debilidad, afasia) y examen físico	Anual	-RMN con difusión o angiografía según indicación -Evaluación por neurocirugía o neuro oncología según indicación

Anormalidades craneofaciales	-RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico	Anual	-Consulta psicológica -Consulta con cirugía reconstructiva
Sinusitis crónica	-RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico	Anual	-TAC de senos paranasales según indicación clínica -Consulta a otorrinolaringología según indicación clínica
Sobrepeso, obesidad	-RT craneal/cerebral	Examen físico	Anual	-Evaluar otras comorbilidades (dislipidemia, hipertensión arterial, metabolismo anormal de glucosa) -Referencia a nutricionista
Deficiencia de hormona de crecimiento	-RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico	Cada 6 meses hasta que el crecimiento se haya completado y/o hasta maduración sexual	-Niños con esqueleto inmaduro: referencia a endocrinología si RT> 30Gy, estudio radiológico óseo en niños con pobre crecimiento -Evaluación por endocrinología si hay pobre crecimiento para la edad o estado de pubertad -Evaluar función tiroidea en niños con pobre crecimiento -Evaluación por endocrinología para terapia de reemplazo con hormona de crecimiento -Considerar examen de densidad ósea en pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento
Pubertad precoz	-RT craneal/cerebral	Examen físico	Anual hasta maduración sexual	-FSH, LH, testosterona (o estradiol en niñas) si hay signos de pubertad precoz. -Radiografía ósea para niños con rápido crecimiento -Consulta a endocrinología en casos de pubertad acelerada.
Hiperprolactinemia	-RT craneal/cerebral	Anamnesis	Anual	-Niveles de prolactina en pacientes sintomáticos -TAC de silla turca si hay hiperprolactinemia -Consulta a endocrinología en pacientes sintomáticos
Hipotiroidismo central	-RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico  Screening: TSH, T4 libre	Anual, considerar más frecuente durante períodos de rápido crecimiento	-Referencia a endocrinología según indicación clínica
Deficiencia de gonadotropinas	-RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico	Anual	-FSH, LH, testosterona (estradiol en niñas) en pacientes con signos de retraso de pubertad o déficit de testosterona -Referencia a endocrinología si dosis de RT $\geq 30$ Gy por el riesgo de múltiples deficiencias hormonales -Terapia de reemplazo hormonal en pacientes con hipogonadismo -Referencia a endocrinología reproductiva -Medir densidad ósea en pacientes con deficiencia de gonadotropinas
Insuficiencia adrenal central	-RT craneal/cerebral	Anamnesis  Screening (si dosis de RT $\geq 30$ Gy): Cortisol 8am	Anual  Anual	-Referencia a endocrinología si dosis de RT $\geq 30$ Gy por el riesgo de múltiples deficiencias hormonales
Toxicidad ocular: hipoplasia orbitaria, atrofia del conducto lagrimal, xeroftalmia, queratitis, telangiectasias, retinopatía, neuropatía del quiasma óptico, enoftalmos, dolor ocular crónico, maculopatía, papilopatía, glaucoma	-RT craneal/cerebral	Anamnesis y examen físico  Evaluación por oftalmólogo/optómetra	Anual  Anual	-Referencia a oftalmólogo según indicación clínica
Xerostomía, disfunción de glándula salival	-RT craneal/cerebral -RT cervical -RT espinal -TBI	Anamnesis y examen físico  Examen dental y limpieza	Anual  Cada 6 meses	-Soporte sintomático

Osteoradionecrosis de mandíbula	-RT craneal/cerebral -RT cervical -RT espinal -TBI	Anamnesis (si dosis $\geq 40\text{Gy}$ )  Examen físico (si dosis $\geq 40\text{Gy}$ )	Anual  Según indicación clínica	-Considerar exámenes de imagen para el diagnóstico  -Se puede necesitar Biopsia para el diagnóstico
-Nódulos tiroideos  -Cáncer de tiroides	-RT craneal/cerebral -RT cervical -RT espinal -TBI	Examen físico	Anual	-Ecografía para evaluación de nódulos palpables.  - Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) según indicación  -Referencia a endocrinología/cirugía según indicación
-Hipotiroidismo  -Hipertiroidismo	-RT craneal/cerebral -RT cervical -RT espinal -TBI	Anamnesis y examen físico  Screening: TSH, T4 libre	Anual, considerar más frecuente durante períodos de rápido crecimiento	-Referencia a endocrinología para manejo y/o terapia de reemplazo hormonal
-Enfermedad de arteria carótida         -Enfermedad de arteria subclavia	-RT craneal/cerebral -RT cervical -RT espinal -TBI     -RT cervical -RT tórax -RT espinal	Anamnesis y examen físico	Anual	-Control de factores de riesgo cardiovascular  -Ecografía doppler según indicación clínica  -RMN con difusión o angiografía según indicación clínica  -Referencia a cardiología o cirugía vascular si hallazgos anormales.  -Para pacientes que han recibido RT con dosis $\geq 40\text{Gy}$ examen con ecografía doppler color a los 10 años de haber completado el tratamiento
Cáncer de mama	-RT tórax -RT axila -TBI	-Examen físico         -Screening: Mamografía         RMN de mama	-Anual empezando en la pubertad hasta los 25 años, luego cada 6 meses    Anual empezando a los 8 años de la RT o a los 25 años de edad.    Junto a mamografía	
Hipoplasia del tejido mamario	-RT tórax -RT axila -TBI	Examen físico	Anual	
Cáncer de pulmón	-RT tórax -RT axila -TBI	Anamnesis y examen físico	Anual	-Discutir los riesgos y beneficios de screening con TAC en pacientes de alto riesgo
Asplenia funcional: riesgo de infecciones por organismos encapsulados	-RT abdomen -TBI	Examen físico y cultivos	En episodios de fiebre	-Hospitalización y cobertura antibiótica según hallazgos  -Inmunizaciones: neumococo, meningococo, influenza, hepatitis B  -Discutir profilaxis antibiótica en procedimientos dentales
Estenosis esofágica	-RT cuello -RT tórax -RT abdomen -TBI	Anamnesis	Anual	-Referencia a gastroenterología en sintomáticos
Alteración del metabolismo de la glucosa/Diabetes mellitus	-RT abdomen -TBI	Screening: Glucosa en ayunas o Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	Cada 2 años	-Evaluación de otras comorbilidades  -Referencia a endocrinología  -Referencia a nutrición
Dislipidemia	-RT abdomen -TBI	Screening: perfil lipídico	Cada 2 años	-Evaluación de otras comorbilidades  -Referencia a nutrición

Toxicidad hepática: fibrosis, cirrosis, hiperplasia nodular focal	-RT abdomen	Examen físico  Screening: TGO, TGP, bilirrubinas	Anual  Al inicio del seguimiento y luego según indicación	-Recuento de plaquetas y Tiempo de Protrombina si se encuentra disfunción hepática. -Referencia a gastroenterología según indicación clínica -Inmunización hepatitis A y B en pacientes de riesgo
Colelitiasis	-RT abdomen	Anamnesis  Examen físico	Anual  Según indicación	-Ecografía abdominal en pacientes con dolor abdominal crónico
Obstrucción intestinal	-RT abdomen -RT pelvis -RT espinal	Anamnesis y examen físico	Anual	-Examen radiológico según indicación clínica -Evaluación por cirugía si no hay respuesta a manejo médico
Enterocolitis crónica, fistula, estenosis	-RT abdomen -RT pelvis -RT espinal	Anamnesis	Anual	-Proteínas totales y fraccionadas en pacientes con diarrea crónica o fistula -Evaluación por gastroenterología o cirugía según indicación
Cáncer colorectal	-RT abdomen -RT pelvis -RT espinal -TBI	Screening -Test multitarget de ADN en heces  Colonoscopia	-Cada 3 años  -Cada 5 años, Inicia a los 5 años luego de RT o a la edad de 30 años	-Evaluación por gastroenterología/cirugía según indicación
Insuficiencia vascular uterina	-RT pelvis -RT espinal -TBI	Anamnesis	Anual	-Ecografía para evaluar el tracto genitourinario luego del desarrollo puberal en pacientes con deseo genésico. -Cuidado obstétrico de alto riesgo durante gestación
Estenosis/fibrosis vaginal	-RT pelvis	Anamnesis y examen físico	Anual	-Manejo por ginecología
Problemas de crecimiento musculo esquelético	RT	Examen físico	Anual	-Consulta a ortopedia si hay algún déficit de crecimiento
Escoliosis/Cifosis	-RT tórax -RT abdomen -RT espinal	Examen físico	Anual hasta completar el crecimiento, más frecuente durante pubertad o si se detecta alguna alteración	-Exámenes de imagen vertebral en pacientes con curva clínica aparente -Consulta con ortopedia según hallazgos
Fractura inducida por RT	RT	Examen físico	Según indicación clínica	-Examen radiográfico -Referencia a ortopedia

RT: Radioterapia, TBI: Irradiación corporal total, TAC: tomografía axial computarizada, RMN: resonancia magnética, TSH: hormona estimulante de la tiroides, T4: tiroxina, LH: hormona luteinizante, FSH: Hormona foliculo estimulante, TGO: Transaminasa oxalacética, TGP: Transaminasa pirúvica.

### Cirugía

Tipo de cirugía	Efecto potencial	Evaluación	Periodicidad	Consideraciones adicionales
Amputación	Complicaciones relacionadas a amputación	-Anamnesis y examen físico  -Evaluación protésica	-Anual  -Cada 6 meses hasta maduración del esqueleto, luego anualmente	-Consulta a terapia física según necesidad  -Evaluación psicosocial
Catéter venoso central	Trombosis/insuficiencia vascular	Anamnesis y examen físico	Anual	
Cistectomía	Complicaciones asociadas a cistectomía: bacteriuria asintomática, infección urinaria crónica, disfunción renal, reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, perforación espontánea de neovejiga, déficit de Vitamina B12/folato/caroteno (pacientes con enterocistoplastia ileal)	-Dosaje de Vit B12  -Evaluación por urología	-Anual  -Anual	

Enucleación	Daño cosmético, mal ajuste protésico, hipoplasia orbitaria	Evaluación por oftalmología	Anual	
Histerectomía	Disfunción del piso pélvico, incontinencia urinaria, disfunción sexual	Anamnesis	Anual	-Consulta con endocrinología reproductiva -Consulta con cirugía de piso pélvico o reconstructiva
Laparotomía	Adherencias, obstrucción intestinal	Anamnesis y examen físico	Anual	-Exámenes de imagen de acuerdo a síntomas -Consulta a cirugía según hallazgos
Procedimiento de preservación de extremidades	Limitaciones funcionales, contracturas, infección crónica, dolor crónico, discrepancia en longitud de extremidades, fibrosis, mal función protésica, daño en calidad de vida, mayor gasto de energía	-Anamnesis, examen físico, radiografía de la extremidad afectada  Evaluación por ortopedia	-Anual  -Cada 6 meses hasta maduración del esqueleto, luego anual	-Terapia física según necesidad -Consulta psicológica
Nefrectomía	Hidrocele Toxicidad renal	-Anamnesis y examen físico  -Electrolitos, proteínas en orina, creatinina y depuración	-Anual  -Basal en el inicio del seguimiento y luego anual	-Consulta a nefrología según hallazgos
Neurocirugía (cerebro)	Déficit neurocognitivo	-Anamnesis  -Referencia para evaluación neuropsicológica formal	-Anual  -Basal al iniciar el seguimiento y luego periódicamente según indicación	
Neurocirugía (cerebro)	Déficit motor/sensorial	Anamnesis y examen físico	Anual	-Evaluación por neurología ante persistencia de síntomas -Terapia física según hallazgos
Neurocirugía (cerebro)	Convulsiones	Anamnesis y examen físico	Anual	Evaluación por neurología según indicación
Neurocirugía (cerebro)	Hidrocefalia, mal función de derivación	-Anamnesis y examen físico  -Screening; Radiografía abdominal	-Anual  -Después del crecimiento puberal para asegurar la ubicación distal del tubo de derivación peritoneal	-Evaluación por neurocirugía en pacientes con derivaciones -Profilaxis para endocarditis en extracciones dentales en shunts V-V (venoso-venoso) y V-A (venoso-arterial)
Neurocirugía (cerebro)	Sobrepeso Obesidad	Examen físico	Anual	-Evaluación para descartar endocrinopatías centrales -Referencia a endocrinología para manejo de disfunción hormonal -Evaluación de otras comorbilidades -Referencia a nutricionista
Neurocirugía (cerebro)	Diabetes insípida	Anamnesis	Anual	-Electrolitos y osmolalidad sérica y urinaria según indicación clínica. -Descartar otras endocrinopatías -Referencia a endocrinología para manejo de disfunción hormonal
Neurocirugía (médula espinal)	Vejiga neurogénica Incontinencia urinaria	Anamnesis	Anual	-Consulta a urología según indicación clínica
Neurocirugía (médula espinal)	Intestino neurogénico Incontinencia fecal	-Anamnesis -Examen físico	-Anual -Según indicación clínica	-Consulta a gastroenterología según indicación clínica
Neurocirugía (médula espinal)	Disfunción psicosexual	Anamnesis	Anual	-Consulta a urología/ginecología en pacientes con historia positiva
Neurocirugía (médula espinal)	Escoliosis/cifosis	Examen físico	Anual hasta completar el crecimiento, más frecuente durante pubertad o si se detecta alguna alteración	-Exámenes de imagen vertebral en pacientes con curva clínicamente aparente -Consulta con ortopedia según hallazgos
Ooforopexia	Incapacidad de concebir, dispareunia, quistes ováricos sintomáticos, obstrucción intestinal, adherencias pélvicas	Anamnesis	Anual	-Consulta ginecológica

Ooforectomía unilateral	Deficiencia de hormonas ováricas	Anamnesis y examen físico	Anual	-Hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol y referencia a endocrinología/ginecología si: --No signos de pubertad hasta los 13 años --Falla de progresión a la pubertad --Patrón menstrual anormal o signos de menopausia --Deficiencia/insuficiencia hormonal ovárica que sopesa el riesgo/beneficio de terapia de reemplazo hormonal  -Medición de la densidad ósea en pacientes con deficiencia hormonal ovárica
Ooforectomía unilateral	Reserva folicular reducida	Anamnesis y examen físico	Anual	- Hormona foliculoestimulante (FSH), y estradiol en pacientes con disfunción del ciclo menstrual sugestiva de insuficiencia ovárica -Hormona antimülleriana para evaluar la disminución de la reserva ovárica -Referencia a endocrinología reproductiva para evaluación de fertilidad
Ooforectomía bilateral	Deficiencia de hormonas ováricas  Pérdida de la reserva folicular	Consulta endocrinología/ginecología	A la edad de 11 años o inmediatamente en la post pubertad	-Consulta a endocrinología reproductiva -Evaluación de la densidad ósea
Orquiectomía unilateral parcial	Disfunción de hormonas testiculares	Anamnesis y examen físico	Anual	-Medición de nivel de testosterona o referencia a endocrinología si: --No signos de pubertad a los 14 años --Falla de progresión a la pubertad --Pobre crecimiento para la edad o estadio de pubertad --Deficiencia/insuficiencia de testosterona para sopesar el riesgo/beneficio del tratamiento de reemplazo hormonal  -Reevaluación periódica de testosterona en varones con niveles debajo de lo normal para su edad o en pacientes sintomáticos -Evaluación de densidad ósea en pacientes con deficiencia androgénica -Prótesis testicular -Evaluación psicológica
Orquiectomía unilateral parcial	Daño en espermatogénesis	Anamnesis y examen físico	Anual	-Referencia a endocrinología/urología -Prótesis testicular -Evaluación psicológica
Orquiectomía bilateral	Deficiencia de testosterona  Azoospermia	Consulta endocrinología	A los 11 años o inmediatamente en post pubertad	-Prótesis testicular -Evaluación psicológica -Evaluación de densidad ósea
Cirugía pélvica Cistectomía	Incontinencia urinaria  Obstrucción del tracto urinario	Anamnesis	Anual	-Consulta a urología
Cirugía pélvica Cistectomía	Incontinencia fecal	-Anamnesis  -Examen físico	-Anual  -Según indicación clínica	-Consulta a gastroenterología según indicación clínica
Cirugía pélvica Cistectomía	Disfunción psicosexual	Anamnesis	Anual	-Consulta a urología/ginecología en pacientes con historia positiva
Cirugía pélvica Cistectomía	Disfunción sexual  Infertilidad	Anamnesis	Anual	-Consulta a urología/ginecología en pacientes con historia positiva

Esplenectomía	Asplenia	Examen físico y cultivos	En episodios de fiebre	-Hospitalización y cobertura antibiótica según hallazgos -Inmunizaciones: neumococo, meningococo, influenza, hepatitis B -Discutir profilaxis antibiótica en procedimientos dentales
Cirugía torácica	Disfunción pulmonar	Anamnesis y examen físico  Screening: pruebas de función pulmonar (PFP)(DLCO y espirometría)	Anual  Basal al iniciar el seguimiento y luego según indicación clínica	-Repetir PFP previo a anestesia -Vacunación influenza y pneumococo -Referencia a neumología para pacientes con disfunción pulmonar sintomática
Cirugía torácica	Escoliosis/cifosis	Examen físico	Anual hasta completar el crecimiento, más frecuente durante pubertad o si se detecta alguna alteración	-Exámenes de imagen vertebral en pacientes con curva clínicamente aparente -Consulta con ortopedia según hallazgos
Tiroidectomía	Hipotiroidismo	Consulta a endocrinología para terapia de reemplazo	Inmediatamente	

RT: radioterapia, TBI: irradiación corporal total, TAC: tomografía axial computarizada, RMN: resonancia magnética, TSH: hormona estimulante de la tiroides, T4: tiroxina, LH: hormona luteinizante, FSH: hormona foliculo estimulante, TGO: transaminasa oxalacética, TGP: transaminasa pirúvica.

### Referencias bibliográficas

- Galligan AJ. Childhood Cancer Survivorship and Long-Term Outcomes. *Adv Pediatr*. agosto de 2017;64(1):133-69.
- Hudson MM, Bhatia S, Casillas J, Landier W. Section on hematology/oncology, children's oncology Group, American Society of Pediatric Hematology/Oncology. Long-term Follow-up Care for Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Survivors. *Pediatrics*. 2021;148(3): e2021053127.
- Gebauer J, Baust K, Bardi E, Grabow D, Stein A, van der Pal HJ, et al. Guidelines for Long-Term Follow-Up after Childhood Cancer: Practical Implications for the Daily Work. *Oncol Res Treat*. 2020;43(3):61-9.
- Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(21):2216-22.
- Lackner H, Benesch M, Schagerl S, Kerbl R, Schwinger W, Urban C. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr*. 2000;159(10):750-8.
- Kligman B, Francis J, Abramson D. Ocular Complications Due to Cancer Treatment. En: *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Multidisciplinary Approach: Third Edition*. 2015;95-111.
- Gurney JG, Ness KK, Rosenthal J, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS. Visual, auditory, sensory, and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood: results from the Bone Marrow Transplant Survivor study. *Cancer*. 2006;106(6):1402-8.
- Soysal T, Bavunoğlu I, Başlar Z, Aktuğlu G. Cataract after prolonged busulphan therapy. *Acta Haematol*. 1993;90(4):213.
- The Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers [Internet]. 2018 [citado 3 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.survivorshipguidelines.org/>
- Grewal S, Merchant T, Reymond R, McInerney M, Hodge C, Shearer P. Auditory Late Effects of Childhood Cancer Therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2010;125(4):e938-50.
- Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer Treat Rev*. 2003;29(5):417-30.
- Schell MJ, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M, et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1989;7(6):754-60.
- Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(34):8588-96.
- Schaefer SD, Post JD, Close LG, Wright CG. Ototoxicity of low- and moderate-dose cisplatin. *Cancer*. 1985;56(8):1934-9.
- Bhandare N, Antonelli PJ, Morris CG, Malayapa RS, Mendenhall WM. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(2):469-79.
- Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):110-7.
- Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2002;95(11):2431-41.
- Hudson MM, Mulrooney DA, Bowers DC, Sklar CA, Green DM, Donaldson SS, et al. High-Risk Populations Identified in Childhood Cancer Survivor Study Investigations: Implications for Risk-Based Surveillance. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2405-14.
- Meyer S, Reinhard H, Gottschling S, Nunold H, Graf N.

- Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(2):175-95.
20. **Abid SH, Malhotra V, Perry MC.** Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol*. 2001;13(4):242-8.
  21. **Eigen H, Wyszomierski D.** Bleomycin lung injury in children. Pathophysiology and guidelines for management. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1985;7(1):71-8.
  22. **Liles A, Blatt J, Morris D, Wardrop R, Sharma A, Szniewajs A, et al.** Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(7):531-9.
  23. **Mefferd JM, Donaldson SS, Link MP.** Pediatric Hodgkin's disease: pulmonary, cardiac, and thyroid function following combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;16(3):679-85.
  24. **Hale GA, Marina NM, Jones-Wallace D, Greenwald CA, Jenkins JJ, Rao BN, et al.** Late effects of treatment for germ cell tumors during childhood and adolescence. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(2):115-22.
  25. **O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, Poulter LW, Gattameneni HR, Woodcock AA.** Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med*. 1990;323(6):378-82.
  26. **Aronin PA, Mahaley MS, Rudnick SA, Dudka L, Donohue JF, Selker RG, et al.** Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas: an assessment of risk factors. *N Engl J Med*. 1980;303(4):183-8.
  27. **Temming P, Qureshi A, Hardt J, Leiper AD, Levitt G, Ancliff PJ, et al.** Prevalence and predictors of anthracycline cardiotoxicity in children treated for acute myeloid leukaemia: retrospective cohort study in a single centre in the United Kingdom. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(4): 625-30.
  28. **Neri B, Cini-Neri G, Bandinelli M, Pacini P, Bartalucci S, Ciapini A.** Doxorubicin and epirubicin cardiotoxicity: experimental and clinical aspects. *Int J Clin Pharmacol*. 1989;27(5):217-21.
  29. **Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA.** Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2002;13(4):503-12.
  30. **Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al.** Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(26): 1738-43.
  31. **Phillips TL, Fu KK.** Acute and late effects of multimodal therapy on normal tissues. *Cancer*. 1977;40(1 Suppl):489-94.
  32. **Carreras E.** Venous-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2000;64(5):281-91.
  33. **De Bruyne R, Portmann B, Samyn M, Bansal S, Knisely A, Mieli-Vergani G, et al.** Chronic liver disease related to 6-thioguanine in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Hepatol*. 2006;44(2):407-10.
  34. **Lal DR, Foroutan HR, Su WT, Wolden SL, Boulad F, La Quaglia MP.** The management of treatment-related esophageal complications in children and adolescents with cancer. *J Pediatr Surg*. 2006;41(3):495-9.
  35. **Heyn R, Raney RB, Hays DM, Tefft M, Gehan E, Webber B, et al.** Late effects of therapy in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1992;10(4):614-23.
  36. **Zecca M, Prete A, Rondelli R, Lanino E, Balduzzi A, Messina C, et al.** Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood*. 2002;100(4):1192-200.
  37. **Jirtle RL, Anscher MS, Alati T.** Radiation Sensitivity of the Liver. En: Lett JT, Altman KI, editores. *Advances in Radiation Biology* [Internet]. Elsevier; 1990 [citado 8 de mayo de 2024]. p. 269-311. (Relative Radiation Sensitivities of Human Organ Systems, Part II; vol. 14). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780120354146500134>
  38. **Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, et al.** High Risk of Subsequent Neoplasms Continues With Extended Follow-Up of Childhood Hodgkin's Disease: Report From the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4386-94.
  39. **Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, et al.** Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000;18(3):498-509.
  40. **Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, et al.** Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000;18(12):2435-43.
  41. **Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE, Children's Oncology Group.** Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):724-31.
  42. **Jones DP, Chesney RW.** Renal toxicity of cancer chemotherapeutic agents in children: ifosfamide and cisplatin. *Curr Opin Pediatr*. 1995;7(2):208-13.
  43. **Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC.** Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2000;82(10):1636-45.
  44. **Erdlenbruch B, Nier M, Kern W, Hiddemann W, Pekrun A, Lakomek M.** Pharmacokinetics of cisplatin and relation to nephrotoxicity in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(5):393-402.
  45. **Keaney CM, Springate JE.** Cancer and the kidney. *Adolesc Med Clin*. 2005;16(1):121-48.
  46. **Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, Kentouche K, Leder C, Appenroth D, et al.** Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(6):348-54.
  47. **Meyer KB, Madias NE.** Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20(4):201-13.
  48. **Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat S, et al.** Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med*



- Pediatr Oncol. 1996;26(2):75-80.
49. **Bhisitkul DM, Morgan ER, Vozar MA, Langman CB.** Renal functional reserve in long-term survivors of unilateral Wilms tumor. *J Pediatr.* e 1991;118(5):698-702.
  50. **Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, Lieverst JA, et al.** Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2012;7(9):1416-27.
  51. **Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al.** Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer.* 2012;118(7):1933-9.
  52. **Green DM, Sklar CA, Boice JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al.** Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(14):2374-81.
  53. **Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al.** Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2006;91(5):1723-8.
  54. **Bath LE, Wallace WHB, Critchley HOD.** Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(2):107-14.
  55. **Byrne J, Fears TR, Gail MH, Pee D, Connelly RR, Austin DF, et al.** Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):788-93.
  56. **Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al.** Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(16):2677-85.
  57. **Hawkins MM, Draper GJ, Winter DL.** Cancer in the offspring of survivors of childhood leukaemia and non-Hodgkin lymphomas. *Br J Cancer.* 1995;71(6):1335-9.
  58. **Kalapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, Thomas PRM, Green DM, D'angio GJ, et al.** Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivors: a report from the National Wilms Tumor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(5):1364-8.
  59. **Hahn EW, Feingold SM, Simpson L, Batata M.** Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer.* 1982;50(2):337-40.
  60. **Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG.** Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res.* 1974;59(3):665-78.
  61. **Sklar C.** Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33(1):2-8.
  62. **da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, Cundiff JH, Hagemester FB, Velasquez WS, et al.** Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1984;2(6):571-7.
  63. **Meistrich ML.** Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(2):261-6.
  64. **Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, Brown B, McLaughlin P.** Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1993;11(2):239-47.
  65. **Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L.** Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res.* 2008;69(2):65-74.
  66. **Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al.** Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3227-32.
  67. **Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al.** Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(7):1359-65.
  68. **Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ.** Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(7):881-91.
  69. **Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, et al.** Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr.* 1993;123(1):59-64.
  70. **Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, et al.** Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr.* 2007;150(4):370-5, 375.e1.
  71. **Hokken-Koelega AC, van Doorn JW, Hählen K, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL.** Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatr Res.* 1993;33(6):577-82.
  72. **Jin HY, Lee JA.** Low bone mineral density in children and adolescents with cancer. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(3):137-44.
  73. **van Atteveld JE, de Winter DTC, Pluimakers VG, Fiocco M, Nievelstein RAJ, Hobbelink MGG, et al.** Risk and determinants of low and very low bone mineral density and fractures in a national cohort of Dutch adult childhood cancer survivors (DCCSS-LATER): a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(1):21-32.
  74. **Seremidi K, Mitsea A, Papaioannou W, Petroleka K, Gizani S.** Assessing quality and quantity of cortical bone in childhood cancer survivors using anthropometric indices. *Oral Radiol.* 2023;39(4):811-20.
  75. **Rossi F, Tortora C, Paoletta M, Marrapodi MM, Argenziano M, Di Paola A, et al.** Osteoporosis in Childhood Cancer Survivors: Physiopathology, Prevention, Therapy and Future Perspectives. *Cancers.* 2022;14(18):4349.
  76. **Choi YJ, Park SY, Cho WK, Lee JW, Cho KS, Park SH, et al.** Factors related to decreased bone mineral density in childhood cancer survivors. *J Korean Med Sci.* 2013;28(11):1632-8.
  77. **Isaksson S, Bogefors K, Åkesson K, Øra I, Egund L,**

- Bobjer J, et al.** Low bone mineral density is associated with hypogonadism and cranial irradiation in male childhood cancer survivors. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2020;31(7):1261-72.
- 78. Wei C, Candler T, Davis N, Elson R, Crabtree N, Stevens M, et al.** Bone Mineral Density Corrected for Size in Childhood Leukaemia Survivors Treated with Haematopoietic Stem Cell Transplantation and Total Body Irradiation. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):246-54.
- 79. van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, Hudson MM, Kremer LCM, Skinner R, et al.** Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):622-37.
- 80. Belle FN, Beck Popovic M, Ansari M, Otth M, Kuehni CE, Bochud M.** Nutritional Assessment of Childhood Cancer Survivors (the Swiss Childhood Cancer Survivor Study-Nutrition): Protocol for a Multicenter Observational Study. *JMIR Res Protoc.* 2019;8(11):e14427.
- 81. McGrath KH, Evans V, Yap J.** Indications and Patterns of Use for Parenteral Nutrition in Pediatric Oncology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(4):632-8.
- 82. Stallings VA.** Childhood cancer and vitamins: prevention and treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2 Suppl):442-4; discussion 451.
- 83. Castellino SM, Ullrich NJ, Whelen MJ, Lange BJ.** Developing interventions for cancer-related cognitive dysfunction in childhood cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(8):dju186.
- 84. Brinkman TM, Recklitis CJ, Michel G, Grootenhuis MA, Klosky JL.** Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018;36(21):2190-7.
- 85. Dixon SB, Liu Q, Chow EJ, Oeffinger KC, Nathan PC, Howell RM, et al.** Specific causes of excess late mortality and association with modifiable risk factors among survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Lond Engl.* 2023;401(10386):1447-57.
- 86. Stokkevåg CH, Journy N, Vogelius IR, Howell RM, Hodgson D, Bentzen SM.** Radiation Therapy Technology Advances and Mitigation of Subsequent Neoplasms in Childhood Cancer Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;119(2):681-96.
- 87. Milano MT, Vargo JA, Yorke ED, Ronckers CM, Kremer LC, Chafe SMJ, et al.** Primary Hypothyroidism in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;119(2):482-93.
- 88. Palmer JD, Tsang DS, Tinkle CL, Olch AJ, Kremer LCM, Ronckers CM, et al.** Late effects of radiation therapy in pediatric patients and survivorship. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68 Suppl 2:e28349.
- 89. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Henderson TO, Gibson TM, Leisenring W, et al.** Chemotherapy and Risk of Subsequent Malignant Neoplasms in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2019;37(34):3310-9.
- 90. Demoor-Goldschmidt C, de Vathaire F.** Review of risk factors of secondary cancers among cancer survivors. *Br J Radiol.* 2019;92(1093):20180390.
- 91. Cullinan N, Schiller I, Di Giuseppe G, Mamun M, Reichman L, Cacciotti C, et al.** Utility of a Cancer Predisposition Screening Tool for Predicting Subsequent Malignant Neoplasms in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(29):3207-16.
- 92. Takei Y, Ogata A, Ozawa M, Moritake H, Hirai K, Manabe A, et al.** Psychosocial difficulties in adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2015;57(2):239-46.
- 93. Brown MC, Pearce MS, Bailey S, Skinner R.** The long-term psychosocial impact of cancer: the views of young adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016;25(3):428-39.
- 94. Rydén I, Fernström E, Lannering B, Kalm M, Blomstrand M, Hellström P, et al.** Neuropsychological functioning in childhood cancer survivors following cranial radiotherapy - results from a long-term follow-up clinic. *Neurocase.* 2022;28(2):163-72.
- 95. Lee ARYB, Low CE, Yau CE, Li J, Ho R, Ho CSH.** Lifetime Burden of Psychological Symptoms, Disorders, and Suicide Due to Cancer in Childhood, Adolescent, and Young Adult Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023;177(8):790-9.
- 96. Hendriks MJ, Hartmann N, Harju E, Roser K, Michel G.** "I don't take for granted that I am doing well today": a mixed methods study on well-being, impact of cancer, and supportive needs in long-term childhood cancer survivors. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2022;31(5):1483-97.
- 97. Cognition, psychosocial functioning, and health-related quality of life among childhood cancer survivors [Internet].** [citado 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/09602011.2020.1844243?needAccess=truehttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29888538/>
- 98. Reiter-Purtill J, Vannatta K, Gerhardt CA, Correll J, Noll RB.** A controlled longitudinal study of the social functioning of children who completed treatment of cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(6):467-73.
- 99. Ford JS, Kawashima T, Whitton J, Leisenring W, Laverdière C, Stovall M, et al.** Psychosexual functioning among adult female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de octubre de 2014;32(28):3126-36.
- 100. Ritenour CWM, Seidel KD, Leisenring W, Mertens AC, Wasilewski-Masker K, Shnorhavorian M, et al.** Erectile Dysfunction in Male Survivors of Childhood Cancer-A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Sex Med.* 2016;13(6):945-54.
- 101. Stefanski KJ, Anixt JS, Goodman P, Bowers K, Leisenring W, Scott Baker K, et al.** Long-Term Neurocognitive and Psychosocial Outcomes After Acute Myeloid Leukemia: A Childhood Cancer Survivor Study Report. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(4):481-95.

**102. Dumas A, Berger C, Auquier P, Michel G, Fresneau B, Allodji RS, et al.** Educational and occupational outcomes of childhood cancer survivors 30 years after diagnosis: a French cohort study. *Br J Cancer*. 2016;114(9):1060-8.

**103. Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, Zevon MA, Gibbs IC, Tersak JM, et al.** Utilization of special education services and educational attainment among long-term

survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97(4):1115-26.

**104. Maas A, Maurice-Stam H, Kremer LCM, van der Aa-van Delden A, van Dulmen-den Broeder E, Tissing WJE, et al.** Psychosocial outcomes in long-term Dutch adult survivors of childhood cancer: The DCCSS-LATER 2 psycho-oncology study. *Cancer*. 2023;129(16):2553-67.

**Contribución de autoría:** *JF/DFMC*: participó en la concepción, diseño y redacción del artículo y aprobación del artículo. *CAC*: redacción del artículo y aprobación del artículo. *FGA*: redacción del artículo y aprobación del artículo. *KMALL*: redacción del artículo y aprobación del artículo. *JGL*: concepción, diseño, revisión crítica y aprobación del artículo.

**Conflicto de interés:** Los autores no tienen conflicto de interés con la publicación de este trabajo.  
**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Citar como:** Muro-Cieza F, Apolitano-Cárdenas C, Vásquez L, Aliaga Llerena KM, García-León J. Seguimiento de efectos a largo plazo para sobrevivientes de cáncer infantil. *Diagnóstico (Lima)*. 2024;63(2):63-81.

**DOI:** <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v63i2.526>

**Autor Corresponsal:** Johanny Fidela de Fátima Muro Cieza

**Correo:** [johanny.muro@auna.org](mailto:johanny.muro@auna.org)



## FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

CORREO ELECTRÓNICO:

[fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe](mailto:fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe)

WEB:

[www.fihu.org.pe](http://www.fihu.org.pe)



Revista  
DIAGNÓSTICO



Revista  
DIAGNÓSTICO



Revista  
DIAGNÓSTICO

<https://revistadiagnostico.fihu.org.p>