

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Prevalencia de complicaciones en
supervivientes de cáncer pediátrico.

T É S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Paulina Ortega Olivares

TUTORES:

Dra. Gabriela Hernández Pliego

Dr. Luis Enrique Juárez Villegas

Dr. en Ciencias Alfonso Reyes López



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

TUTOR DE TESIS



DRA. GABRIELA HERNANDEZ PLIEGO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO.
DIRECTORA DE TESIS



DR. LUIS ENRIQUE JUAREZ VILLEGAS

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATO-ONCOLOGÍA
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FERRICO GOMEZ.
ASESOR CLÍNICO

DR. ALFONSO REYES LÓPEZ

DR EN SALUD POBLACIONAL Y ECONOMÍA DE LA SALUD.
ASESOR METODOLOGICO

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Gabriela Hernández Pliego, quien me acompañó, enseñó y alentó a terminar la tesis, siempre atenta y con mucha disponibilidad, sin ella no lo hubiera logrado.

Al Dr. Luis Juárez y al Dr. Miguel Palomo quienes me enseñaron a amar a la Oncología, por aquellos pases de visita, donde me explicaron la patología de los niños. Y aquellas llamadas de atención, siempre apoyándome y ayudándome a mejorar, superarme a mi misma y confiar en mí.

Al Dr. Alfredo López, por su interminable paciencia y disponibilidad para explicar estadística, y sus innovadoras ideas para mejorar el trabajo, aún nos falta mucho,

A Adelita, secretaria del servicio de Hemato-Oncología sin sus registros perfectamente ordenados, y su iniciativa e insistencia en continuar, no se hubiera logrado terminar este trabajo,

A todos mis compañeros de residencia, quienes se convirtieron en mi familia durante estos años, jamás me dejaron sola.

Y por supuesto a mi familia, a los que siempre han estado, me han apoyado y procurado, he robado muchas horas de convivencia para poder finalizar este proyecto.

DEDICATORIA

A todos los niños, en especial a mis niños del servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, somos un equipo, siempre ellos llevo en mi corazón.

No descansare, trabajare en mí, mejorando como persona y médico, siempre en búsqueda de ofrecer lo mejor.

ÍNDICE

- 1) Resumen
- 2) Antecedentes
- 3) Planteamiento del problema
- 4) Preguntas de investigación
- 5) Justificación
- 6) Objetivos
 - a) Objetivo general
 - b) Objetivos específicos
 - c) Objetivos exploratorios

- 7) Hipótesis

- 8) Material y métodos
 - a) Diseño para determinar las necesidades de atención.
 - b) Población
 - c) Criterios de inclusión
 - d) Criterios de pareamiento
 - e) Cálculo del tamaño de la muestra
 - f) Descripción de variables
 - g) Procedimientos para realizar
 - h) Estimaciones de costos
 - i) Análisis estadístico de los datos
 - j) Metodología para el diseño del programa de prevención e intervenciones

- 9) Limitación del estudio

- 10) Condiciones éticas

- 11) Consideraciones de bioseguridad

- 12) Referencias

- 13) Productos para obtener del estudio

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer es la segunda causa de mortalidad en la población pediátrica. En la década de 1960 la probabilidad de supervivencia para un niño con cáncer era menos del 25%, mientras que hoy en día puede sobrepasar el 80%. Alrededor del 70% de los sobrevivientes de cáncer infantil tienen 20 años o más, se estima que 1 de cada 530 adultos jóvenes entre 20 y 39 años es un sobreviviente. El uso de la terapia contra el cáncer a una edad temprana puede producir complicaciones que pueden no manifestarse hasta años más tarde, a medida que el niño madura. En general, dos de cada tres de los sobrevivientes experimentan al menos un efecto tardío secundario al tratamiento. No contamos con registros de secuelas en la salud de los sobrevivientes de cáncer.

Planteamiento del problema: Aumentó la población superviviente de cáncer, estos enfrentarán en su vida adulta múltiples enfermedades derivadas del cáncer y el tratamiento. Este trabajo busca identificar los principales efectos en el superviviente de cáncer y su impacto en la calidad de vida; con el fin de diseñar un programa de atención a las necesidades de salud de los pacientes supervivientes de cáncer pediátrico.

Justificación: La población de supervivientes del cáncer pediátrico se ha incrementado en nuestro país, es una población vulnerable, y enfrenta desventajas con respecto a sus pares de la misma edad y sexo sanos. La estrategia que brindará atención oportuna y de calidad a los supervivientes debe basarse en el conocimiento de sus necesidades en materia de salud, es imprescindible estimar la prevalencia e incidencia de comorbilidades y enfermedades específicas de esta población.

Metodología:

Estudio de prevalencia. Se estudiará la población de pacientes supervivientes de cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que se encuentren en fase de vigilancia, los cuales serán agrupados de acuerdo con la duración del tiempo en vigilancia (< 1 año, 1 a 4 años y 5 años o más de vigilancia) para fines comparativos. Se incluirá a pacientes con cáncer pediátrico hematológico o sólido, que cuenten con la autorización del padre o tutor y pacientes que hayan finalizado el tratamiento.

Se utilizó la fórmula del cálculo de tamaño de muestra para la estimación de un riesgo relativo. El riesgo relativo mide la fuerza de la asociación entre la exposición a un factor y la presencia del evento estudiado. Se calcula dividiendo la probabilidad de presentar dicho evento entre los expuestos y esa misma probabilidad entre los no expuestos.

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio. Posteriormente serán sometidos a examen clínico exhaustivo que incluye valoración oncológica, cardiológica y endocrinológica. Se solicitarán exámenes de laboratorio y gabinete para determinar efectos secundarios de tratamiento neoplásico.

ANTECEDENTES

El cáncer infantil es una enfermedad relativamente común, siendo diagnosticados en los Estados Unidos de América 1 a 2 de cada 10 mil niños menores de 14 años, estimando un total de casos de 10,700 entre 0 y 14 años, y de 4,400 entre 15 a 19 años de edad. El cáncer infantil permanece como la 1er causa de muerte relacionada a enfermedad en niños entre 0 a 14 años ¹. Sin embargo, la tasa de supervivencia global a 5 años ha mejorado en las últimas 3 décadas, de 58.1% de casos entre 1975 a 1977, a 82.5% para los diagnosticados de 2001 a 2007. ¹⁻⁶ Los niños supervivientes de cáncer pueden volver a ser saludables y tener un crecimiento y desarrollo normales, pero también pueden experimentar efectos tardíos del cáncer o del tratamiento que les permitió sobrevivir, estando en riesgo de sufrir anomalías funcionales y psicosociales. ⁷

Se estima que aproximadamente el 30% de los supervivientes de cáncer tendrán una condición de salud deficiente, 17% no será apto para la vida laboral, y el 58% tendrá una o más limitaciones, desarrollando condiciones patológicas crónicas en 2 de cada 3 supervivientes de cáncer ^{2,5,8,9}. Estos efectos dependen del género del paciente, de la intensidad del tratamiento, edad al diagnóstico y tipo de tumor. El 34% de supervivientes con leucemia/linfoma, 32% de supervivientes de tumores sólidos y 75% de aquellos con tumores de sistema nervioso central se reportan efectos cognitivos, mientras que en 62% de pacientes con leucemia/linfoma, 59% de tumores sólidos, y 65% de supervivientes de tumores de sistema nervioso central se presentan efectos secundarios de carácter físico. ^{10,11}

Así mismo, el tiempo de vigilancia también modifica la incidencia acumulativa de los efectos secundarios, mostrando 4.4%, 5.6% y 6.2% a los 10, 15 y 20 años respectivamente. ^{5,12} Por otra parte, el tiempo posterior al inicio de vigilancia es inversamente proporcional a la supervivencia global, disminuyendo de un número ligeramente superior a 1,500,000, hasta cerca de 500,000 a los 20-25 años de vigilancia. ⁸ Los efectos secundarios más comunes en el niño superviviente de cáncer afectan al sistema cardíaco (cardiomiopatías, arritmias); al sistema pulmonar (fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva); sistema renal (insuficiencia renal, hipertensión); sistema endocrino (deficiencia del crecimiento, pubertad precoz, obesidad, deficiencia gonadotropinas, hipotiroidismo primario); sistema reproductor (pubertad retrasada, menopausia prematura, infertilidad); sistema neurocognitivo (funciones de atención, memoria, déficit de aprendizaje, cambios conductuales, síndrome de Damocles); y neurosensorial (hipoacusia, otosclerosis, xeroftalmia, retinopatía, infecciones recurrentes), entre otros. ^{13,14}

Las principales patologías en el paciente superviviente de cáncer son las cardiovasculares, endocrinas, secuelas neurocognitivas, y segundas neoplasias. ^{5,6,10} De manera particular las alteraciones endocrinológicas representan

el 31.6%, con afección tiroidea 16.1%, alteración en el crecimiento 13.5%, pubertad retrasada 11.9%, afección cardiovascular 11.4%, obesidad 10.9%, afección musculoesquelética 9.8%, alteración neurológica 8.3%, afección auditiva 7.8%, alteraciones renales 6.2%, afección gastrointestinal 5.2%, alteraciones oculares y de la médula ósea en 3.6%, anomalías metabólicas 2.6% y pulmonares 1.6%.⁵ Cuando se habla únicamente de cáncer hematológico estas alteraciones muestran una distribución similar con talla baja en el 33.3%, sobrepeso 50%, disminución en la densidad mineral ósea 53%, hipertiroidismo 5% y pubertad retrasada 7% ²¹.

Los efectos cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada a la terapia en supervivientes de cáncer infantil a largo plazo, desarrollando 15 veces más riesgo de desarrollar falla congestiva. Dentro de los factores de riesgo, el más común es la dosis acumulada de antraciclinas, con una incidencia <5% con dosis acumuladas <300 mg/m², del 20% con dosis de 300 a 600 mg/m², y >35% con dosis de >600mg/m². Otro de los factores de riesgo importante es la radioterapia dirigida al tórax, además del sexo y edad al diagnóstico.^{6,15-20}

Las endocrinopatías se reportan como el siguiente grupo más alto en incidencia dentro de los efectos tardíos en el paciente superviviente de cáncer, en algunas series se ha reportado al menos una endocrinopatía en 57.6% de supervivientes y múltiples desórdenes endocrinológicos en 22.7%,⁶ incluyendo enfermedad tiroidea, afectación del crecimiento, infertilidad, alteraciones en el desarrollo sexual, disminución de la densidad mineral ósea y alteración en la función adrenal ^{6, 20}.

Los supervivientes de cáncer tienen un riesgo 10 veces mayor que la población general de volver a presentar cáncer. Entre las segundas neoplasias más comunes se encuentran el cáncer de mama, de sistema nervioso central, hueso, tiroides, tejidos blandos, melanoma y leucemia mieloide aguda.^{1,6,12}

Otros efectos tardíos del superviviente de cáncer son las complicaciones infecciosas, representando la principal causa de morbilidad y mortalidad tardía en pacientes, posterior al trasplante de células hematopoyéticas. Aunque estudios previos han demostrado que posterior a 6 meses de tratamiento en cualquier modalidad, los pacientes han recobrado la función inmune, algunos pacientes permanecen con función anormal años después. Cerca del 33% de supervivientes reportan complicaciones infecciosas 5 años posteriores al tratamiento, de estos el 22% reportan infecciones respiratorias y aquellos con leucemia mieloide aguda son el grupo de mayor riesgo de presentar complicaciones infecciosas ²⁸.

En los Estados Unidos de América se han reportado otras alteraciones como alteraciones cognitivas en el 30 a 40%, dolor recurrente en 33%, y dificultades en su vida sexual entre el 20 y 30% ¹.

Los pacientes tratados para cáncer tienen alto riesgo de enfermedad renal aguda y crónica debido a la exposición a agentes quimioterapéuticos nefrotóxicos, antibióticos, isquemia renal y enfermedad de injerto contra huésped ²⁹.

En un estudio previo realizado en nuestro hospital encontramos que 76% de los niños tratados con cisplatino presentan nefrotoxicidad y que el daño renal se asocia con el pobre crecimiento longitudinal en el seguimiento³⁰.

Diversos estudios comparan a pacientes supervivientes de cáncer con sus hermanos sanos, con el fin de contrastar la salud de un paciente en vigilancia frente a un sujeto sin antecedente oncológico con factores genéticos y de exposición ambiental similares, reportando obesidad en 31% de paciente superviviente de cáncer versus 27% en el sujeto sano, enfermedad cardiovascular 14% vs 7%, hipertensión 35% vs 29%, asma 15% vs 8%, problemas de salud mental 20% vs 10%, y problemas diversos de salud física 24% vs 10%.²⁵

Muchas de estas morbilidades tardías ocasionarán hospitalizaciones dependiendo del tipo de tumor (67.9% del sistema nervioso central, 40.5% tumores de células germinales), y del tipo de tratamiento recibido, mostrando mayor riesgo aquellos que reciben radioterapia, cirugía y quimioterapia, contra aquellos que solo reciben quimioterapia.¹⁸

Como se ha comentado, la incidencia de todos estos efectos ha aumentado debido a la mejoría en el pronóstico del cáncer en general, presentando estas complicaciones hasta años o décadas posteriores a completar el tratamiento.¹¹ Esto se ve reflejado en una relación inversamente proporcional entre el número de supervivientes y los años posteriores al inicio de la vigilancia, iniciando con aproximadamente 2,000,000 de supervivientes de 1 a menos de 5 años de supervivencia, hasta poco más de 500,000 en aquellos con 20 a 25 años de vigilancia.^{8,19, 20}

Estos efectos adversos impactarán negativamente la calidad de vida del paciente a corto, mediano y largo plazo. La evaluación de la calidad de vida abarca 4 rubros: 1.- bienestar físico: que comprende estatus funcional, fatiga y sueño, salud física global, fertilidad y dolor; 2.- bienestar psicológico: comprende control, ansiedad, depresión, miedo de recurrencia, y cognición; 3.- bienestar social: comprende estrés familiar, relaciones familiares, función sexual, apariencia, aislamiento, finanzas y empleo; y 4.- bienestar espiritual: sentido de la enfermedad, religiosidad, trascendencia, esperanza, y fuerza interior.²³ Con base en estos conceptos se han identificado diversos predictores de una menor calidad de vida como son pertenecer al género femenino, falta de empleo, baja autoestima, además de los problemas crónicos de salud inherentes a los propios efectos adversos.²⁴

Considerando todo lo anterior, el seguimiento de los supervivientes de cáncer pediátrico debe realizarse durante toda la vida para prevenir, descubrir y tratar la aparición de efectos adversos. El objetivo es conseguir restablecer la salud de los niños supervivientes en los aspectos físico, funcional y social, evitando la disminución en la calidad de vida, o mejorando en aquellos cuyo estilo de vida se encuentre ya afectado por los efectos secundarios del cáncer y su tratamiento²⁶. Para ello son esenciales las guías de práctica clínica, consideradas como

herramientas importantes para mejorar la calidad del cuidado y reducir variabilidad en el manejo diario y los costos derivados. Actualmente diversos organismos en diferentes partes del mundo, como Norteamérica, Alemania, Inglaterra y Escocia, han desarrollado guías para manejo de efectos tardíos en el paciente superviviente de cáncer.^{19,20}

En México, el cáncer infantil tiene una incidencia de 122 casos nuevos por cada millón de habitantes al año en niños menores de 15 años, representando el 5% de todos los padecimientos malignos de la población en general, situándonos a nivel mundial en el tercer lugar de incidencia, solo superados por Estados Unidos de América y Canadá. De todos los tipos de cáncer, las leucemias son las más comunes con 50.6% de prevalencia, seguidos por los linfomas con 10%, tumores del sistema nervioso central 8.9%, retinoblastoma 3.7% osteosarcoma 4.9%, y tumor de Wilms 3.5%, y otros tipos de cáncer en 19.4%.²² Así mismo, el cáncer ocupa la 2a causa de muerte entre niños de 4 a 15 años, aunque la supervivencia también ha mejorado, aumentando la tasa de 20% en 1960, hasta 80% en el 2010. Esta mejoría se refleja en el aumento de la población superviviente de cáncer. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría se reportó que en el año de 1997 había 681 supervivientes de cáncer, mientras que en el año de 2003 aumentó a 1194, con una media anual de 83 supervivientes por año.²⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, el cáncer ocupa el segundo lugar de mortalidad en personas de 4 a 15 años. La mejoría en su tratamiento ha aumentado la supervivencia a largo plazo del 20% en 1954 al 83% en 2006, significando un importante aumento de la población superviviente de cáncer. Estos pacientes se enfrentarán en su vida adulta a múltiples enfermedades derivadas del cáncer y de su tratamiento. Es por esto que se ha vuelto una necesidad prevenir y detectar de manera temprana los efectos de la enfermedad y brindar el tratamiento necesario.

En nuestro país no contamos con registros acerca de las consecuencias en la salud del paciente superviviente de cáncer pediátrico, por lo cual no es posible implementar medidas de prevención, detección temprana y manejo de dichos efectos, dejando a esta población en una situación vulnerable, convirtiéndose así en un problema grave e importante de salud pública.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las complicaciones de salud del superviviente de cáncer pediátrico secundarias a su tratamiento de esta enfermedad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

¿Cuál es la asociación entre el cáncer pediátrico y su tratamiento con determinadas enfermedades en los supervivientes de cáncer (cardiovasculares, endócrinas, neurológicas, nefrológicas, psicológicas y oncológicas)?

JUSTIFICACIÓN

La población de supervivientes del cáncer pediátrico cada vez se incrementa más en nuestro país, la cual se considera una población vulnerable ya que enfrentan desventajas con respecto a sus pares de la misma edad y sexo que no han padecido cáncer; por lo tanto es deber del Estado mexicano atender sus necesidades específicas de salud, tomando en cuenta que la sociedad en su conjunto destina importantes cantidades de recursos para resolver sus problemas oncológicos, y el dejar de atender las enfermedades derivadas del propio cáncer y de las terapias utilizadas para su tratamiento sería atentar contra sus derechos fundamentales. Sin embargo, cualquier estrategia encaminada a brindar atención oportuna y de calidad a estos pacientes supervivientes de cáncer pediátrico, debe diseñarse con base en el conocimiento de sus necesidades en materia de salud, razón por la cual es imprescindible evaluar la asociación entre el antecedente de cáncer pediátrico y la aparición de enfermedades cardíacas, endocrinas y neurológicas.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre el antecedente de cáncer pediátrico y la aparición de enfermedades cardíacas, endocrinas, neurológicas, nefrológicas, psicológicas y oncológicas en supervivientes de cáncer pediátrico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar la prevalencia de enfermedades cardíacas, endocrinas, neurológicas, nefrológicas, psicológicas y oncológicas en supervivientes de cáncer pediátrico.
2. Estimar la magnitud de la asociación entre el cáncer pediátrico y la presencia de enfermedades cardíacas, endocrinas y neurológicas.

OBJETIVOS EXPLORATORIOS

1. Recabar información para justificar la formación de un programa de atención en salud específico para sobrevivientes de cáncer en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPÓTESIS

- El riesgo de enfermedad cardíaca es 10 a 15 veces mayor en los supervivientes de cáncer pediátrico.
- El riesgo de alteraciones endocrinas es 14 a 34 veces mayor en los supervivientes de cáncer pediátrico.
- El riesgo de alteraciones neurológicas es 1.44 a 1.75 veces mayor en los supervivientes de cáncer pediátrico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

- Estudio de cohorte transversal, retrospectivo y prospectivo, observacional, con muestreo no probabilístico por conveniencia, en el que se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes supervivientes de cáncer pediátrico, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Se recopila información de los expedientes clínicos y se lleva a cabo estadísticas descriptivas de las variables con el programa STATA 14.

Población.

- Pacientes supervivientes de cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que se encuentren en fase de vigilancia igual o mayor a dos años.

Criterios de inclusión de los supervivientes de cáncer

- Pacientes con cáncer pediátrico hematológico o sólido tratados en el HIMFG que se encuentren en vigilancia de su enfermedad por más de dos años.

Criterios de exclusión de los supervivientes de cáncer

- Pacientes con cáncer pediátrico hematológico o sólido tratados en el HIMFG que se encuentren en vigilancia de su enfermedad menor de dos años.

Criterios de eliminación de los supervivientes de cáncer

- Pacientes con cáncer pediátrico hematológico o sólido tratados en el HIMFG que se encuentren en vigilancia de su enfermedad por más de dos años con expediente incompleto.

Cálculo del tamaño de la muestra:

- No aplica cálculo del tamaño de la muestra, dado que incluiremos todos los casos registrados en la cohorte de supervivientes de cáncer pediátrico en el HIMFG.

Descripción de variables

a.- Variables explicativas

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Antecedente de cáncer pediátrico	Paciente que fue diagnosticado y tratado de cáncer pediátrico, es declarado libre de cáncer y entra en la fase de vigilancia	Variable dicotómica a utilizar para la comparación de casos y controles	1: SI 2: NO
Sexo	Fenotipo masculino o femenino	0: masculino 1: femenino	Dicotómica
Antecedentes personales patológicos	Sección de la historia clínica para documentar las enfermedades y afecciones ocurridas en el pasado	La operacionalización será de acuerdo a las siguientes preguntas: Edad del padecimiento Tipo de padecimiento Evolución Complicaciones	Dicotómica o cuantitativa
Edad al diagnóstico oncológico	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el diagnóstico oncológico	Variable expresada en años cumplidos	Numérica discreta
Tipo de cáncer	Neoplasia maligna	Hematológicos: 1: LLA 2: LMA 3: Linfoma Hodgkin 4: Linfoma no Hodgkin Sólidos: 5: Sistema Nervioso central 6: Renales 7: Hepáticos	Categórica
		8: Sarcomas 9: Tumores óseos 10: Retinoblastoma	

Modalidad de tratamiento	Tipo de tratamiento que recibió el paciente durante su enfermedad hasta el momento de iniciar vigilancia.	Quimioterapia Radioterapia Quirúrgico TCHP	Categoría
--------------------------	---	---	-----------

b. Variables a explicar

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Enfermedades cardiológicas	Efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, derivados del tratamiento contra el cáncer, o por el cáncer per se.	Alteraciones de la conducción Alteración estructural	Categoría O Dicotómica
Enfermedades endocrinas	Efectos adversos sobre el sistema endocrino, derivados del tratamiento contra el cáncer, o por el cáncer per se.	Afección gonadal Afección tiroidea Deficiencia de GH Baja densidad ósea Síndrome metabólico	Categoría
Alteraciones neurológicas	Efectos adversos sobre el sistema nervioso, derivados del tratamiento contra el cáncer, o por el cáncer per se.	1. Neuropatía periférica. 2. Alteración de capacidad cognitiva, conductual y ejecutiva. 3. Leucomalacia post-radioterapia. 4. Déficit neurosensorial 5. Epilepsia 6. Alteración del aprendizaje	Categoría
Alteraciones Nefrológica	Efectos adversos sobre la función renal derivados del tratamiento del cáncer, o por el cáncer per se.	1. Disminución en la tasa de filtración glomerular 2) tubulopatía 3) elevación de biomarcadores de daño renal (NGAL, KIM 1, Osteopenia)	Cuantitativa
Alteraciones Psicológicas	Calidad de vida medida a través de un índice de utilidad en salud.	Utilidad en salud obtenido por medio del instrumento EQ-5D	Resultado expresado en la

			escala del 0 al 1. Numérica continua.
Alteraciones Oncológicas	Desarrollo de una segunda neoplasia maligna, derivada del tratamiento contra el cáncer.	Presencia de segunda neoplasia de segunda Ausencia neoplasia	Dicotómico a

Análisis estadístico de los datos

Los resultados serán recabados en una hoja de captura diseñada exprofeso para este estudio.

Análisis univariado:

Se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión de las variables en escala continua. Se calcularán frecuencias relativas de las variables categóricas. Se explorará la distribución de probabilidad de las variables continuas para determinar la utilización de pruebas paramétricas o no paramétricas.

Análisis bivariado:

Las comparaciones entre grupos se realizarán mediante la prueba *t de Student* o *U de Mann Whitney* para las variables numéricas continuas. Se utilizarán tablas de contingencia con las pruebas *x-cuadrada* y *exacta de Fisher* para las variables categóricas; adicionalmente se calcularán razones de Momios para evaluar asociaciones bivariados. Se evaluará la correlación entre pares de variables numéricas mediante diagramas de dispersión y el cálculo de coeficientes de correlación.

Análisis multivariado:

Se ajustarán distintos modelos de regresión logística binaria dónde la variable dependiente será la presencia de alguna comorbilidad y la variable independiente será ser superviviente de cáncer pediátrico. Las variables de control serán los factores sociodemográficos y clínicos. Todos los resultados de los análisis de regresión serán sometidos a pruebas de bondad de ajuste y análisis de residuales para determinar el cumplimiento de los supuestos de cada técnica de regresión utilizada.

Limitaciones del estudio

Por las características metodológicas de este estudio no se estudiará a toda la población de supervivientes de cáncer del Hospital Infantil de México, el cual sería un objetivo al completar este protocolo de estudio.

Se desconoce el desenlace final de cada uno de los supervivientes ya que no se llevará a cabo el seguimiento de los mismos, ya que todos los parámetros serán evaluados en una sola ocasión.

No se evaluarán pacientes de todos los tipos de tumores pediátricos, únicamente evaluarán los más representativos en la población del Hospital Infantil de México.

Consideraciones éticas

Este estudio será realizado de conformidad con los principios que establece la 18ª asamblea médica mundial (Helsinki, 1974) y todas las modificaciones aplicables establecidas por las asambleas médicas mundiales y los lineamientos ICH para la buena práctica clínica (GCP). Es un estudio con riesgo mínimo debido a que no incrementa el riesgo al que se somete el paciente por su manejo y seguimiento. Cada uno de los pacientes que se incluirá en el estudio contará con la Carta de Consentimiento Informado, firmado previamente por padre o tutor o el mismo paciente de ser mayor de edad y además la carta de asentimiento con aquellos pacientes que así lo requieran.

En caso de que los resultados generados de la investigación indiquen algún riesgo de alguna patología o presencia de alguna comorbilidad, será informado al paciente, sus familiares, y su médico, para que este utilice la información en beneficio del paciente.

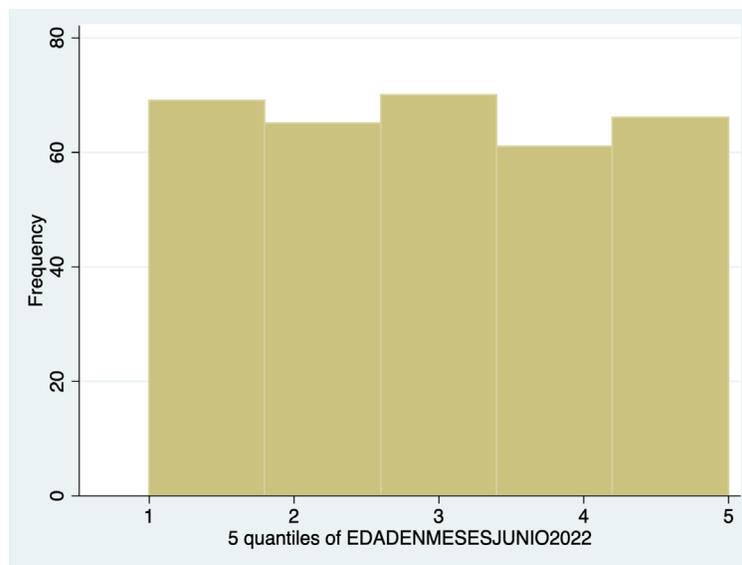
Derechos y Respeto de los Participantes:

Todo tipo de personas es elegible para participar en estudios de investigación. Los voluntarios pueden ser adultos, niños, individuos saludables o enfermos. Cada estudio posee una serie de criterios específicos que determinan quién es elegible para participar

RESULTADOS

Total de la Muestra

Se realizó un estudio con una N total de 331 pacientes supervivientes de cáncer pediátrico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con vigilancia mayor a 2 años, que fueron incluidos en la cohorte de supervivientes de cáncer del servicio de Oncología Pediátrica, desde agosto 2021 hasta junio del 2022 (10 meses), obteniendo datos del expediente clínico. De los cuales comprenden edades desde 2.5 años a 44.5 años, con una media de 17.5 años (210.84 meses), descritas en la (Gráfica 1) y (Gráfica 2). Se registraron 176 pacientes del sexo femenino (53.17%) y 155 pacientes del sexo masculino (46.83%), sin encontrar sesgo por sexo, ver (Gráfica 3), ver (Gráfica 4)



Gráfica 1: Edad en meses por cuantiles.

Total de pacientes 331 (100%)

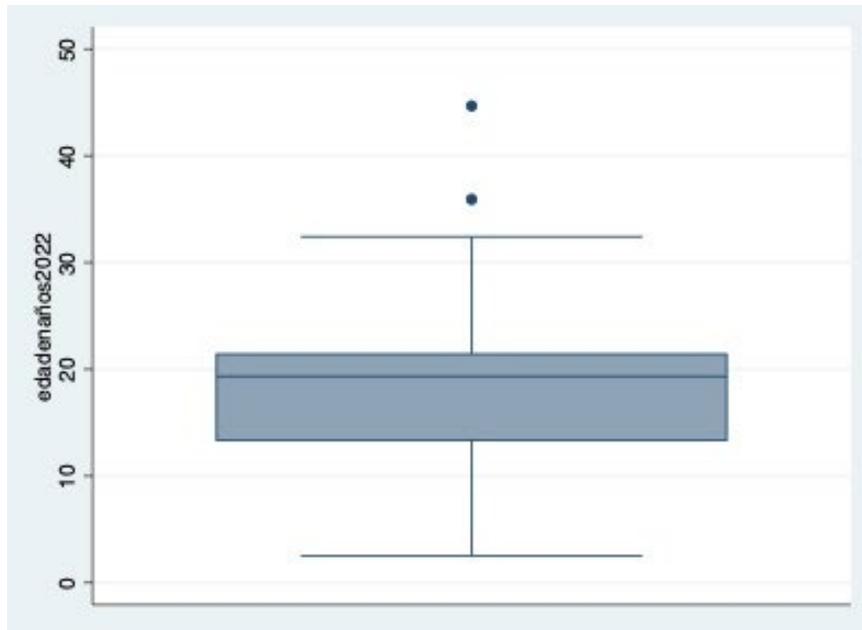
Quantil 1: Número de pacientes 69 (20.85%), edad de 2.5 a 11.1 años (30-134 meses).

Quantil 2: Número de pacientes 65 (19.64%), edad de 11.5-19 años (138-228 meses).

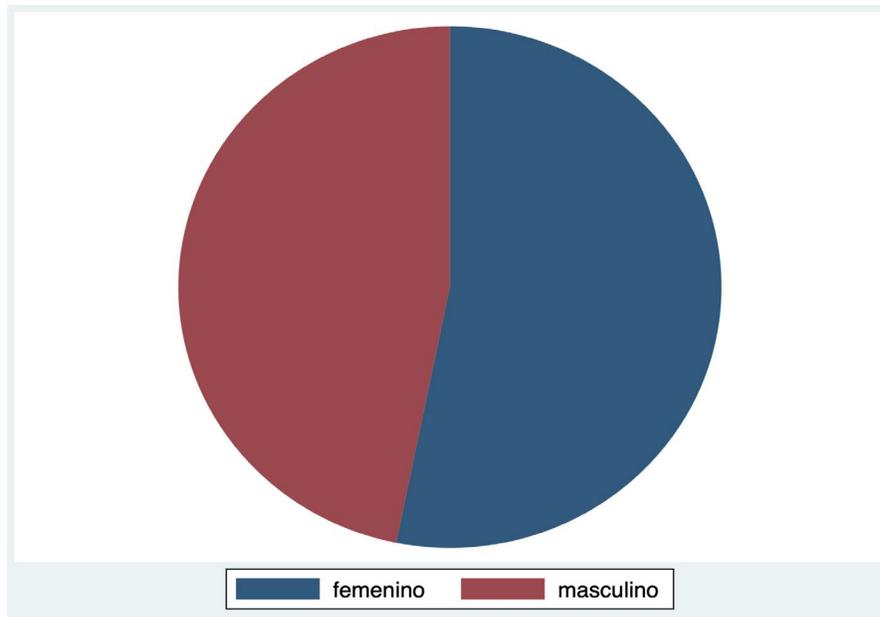
Quantil 3: Número de pacientes 70 (21.15%), edad de 18.4-20.5 años (221-247 meses).

Quantil 4: Número de pacientes 61 (18.43%), edad de 20.6-22.3 años (248-268 meses).

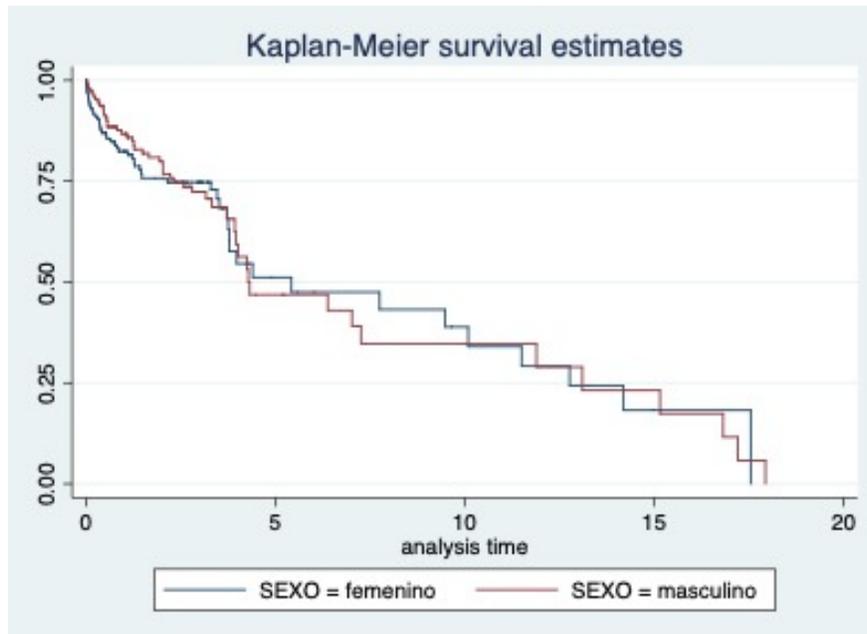
Quantil 5: Número de pacientes 66 (19.94%), edad de 21.7-44.5 años (261-536 meses)



Gráfica 2: Media de edad

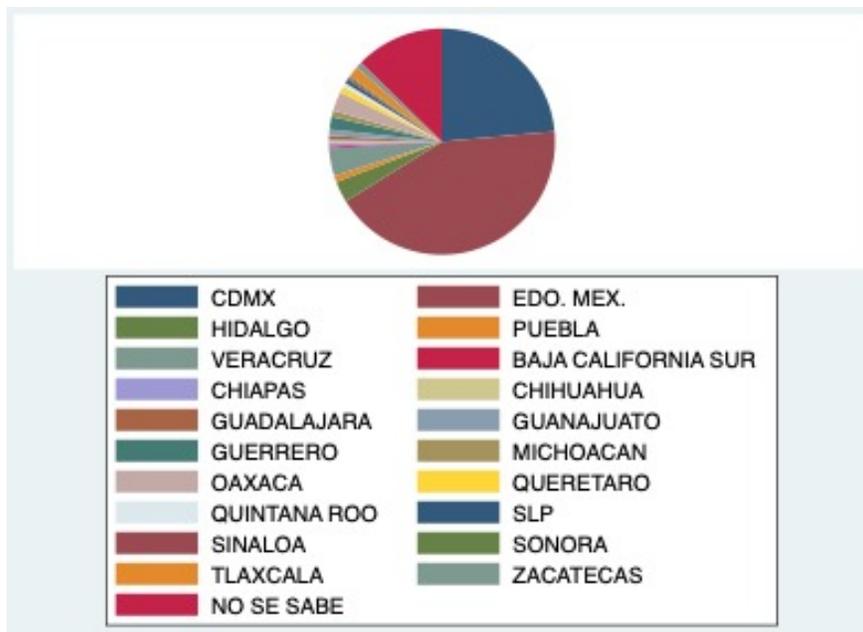


Gráfica 3: Distribución de muestra por sexo.



Gráfica 4: Distribución de muestra por sexo.

Los pacientes de este estudio son originarios de 20 estados de la República Mexicana, su mayoría procedentes del Estado de México, con 141 pacientes (42.6%), seguido por la Ciudad de México con 78 pacientes (23.5%), cabe mencionar que el 12.9% de los pacientes estudiados, no documentaron su estado de origen, ver (Gráfica 5).



Gráfica 5: Estado de origen.

Se encontraron 21 diagnósticos oncológicos diferentes, los cuales se clasificaron en 9 grupos, para poder realizar el análisis estadístico. Entre ellos destaca el grupo de las leucemias, con 136 pacientes (41.09%). En este grupo se incluye la leucemia aguda linfoblástica con 120 pacientes (36.25%), siendo la neoplasia infantil más frecuente, además de incluir también la leucemia mieloide aguda con 14 pacientes (4.23%) y la leucemia granulocítica crónica con 2 pacientes (0.6%). El segundo grupo por frecuencia son los Tumores Abdominales con 40 pacientes (12.08%) que incluyen hepatoblastoma, neuroblastoma y tumor de Wilms, seguido por el grupo de los Tumores Germinales Gonadales con 30 pacientes (9.06%).

Tabla 1: Tipos de diagnósticos de la Cohorte De Supervivientes De Cáncer Pediátrico.

DX	Freq.	Percent	Cum.
LEUCEMIAS	136	41.09	41.09
TSNC	24	7.25	48.34
LINFOMAS	29	8.76	57.10
TUMORES ABDOMINALES	40	12.08	69.18
RETINOBLASTOMA	26	7.85	77.04
RABDO Y NRSTS	8	2.42	79.46
TUMORES OSEOS	17	5.14	84.59
TUMORES GERMINALES	30	9.06	93.66
OTROS	21	6.34	100.00
Total	331	100.00	

TSNC: Tumores del sistema nervioso central. RABDO: Rabdomiosarcomas.
NRSTS: Sarcomas de tejido blando que no son rabdomiosarcomas.

Se realizó un análisis de supervivencia con 331 observaciones, 103 presentaron una complicación secundaria al tratamiento del cáncer pediátrico, el paciente con mayor tiempo de seguimiento fue de 34.24 años. De los 331 expedientes revisados, 22 no especificaba presencia o no de complicaciones, por lo que se excluyeron del análisis estadístico, ver (Tabla 2). El 84% de los pacientes se encuentran libres de complicaciones durante el 1er año, posteriormente entre el 4to y 5to año del seguimiento el 48% presento una complicación secundaria al tratamiento. La Mediana de supervivencia se presenta durante el año 5 de vigilancia, ver (Gráfica 5)

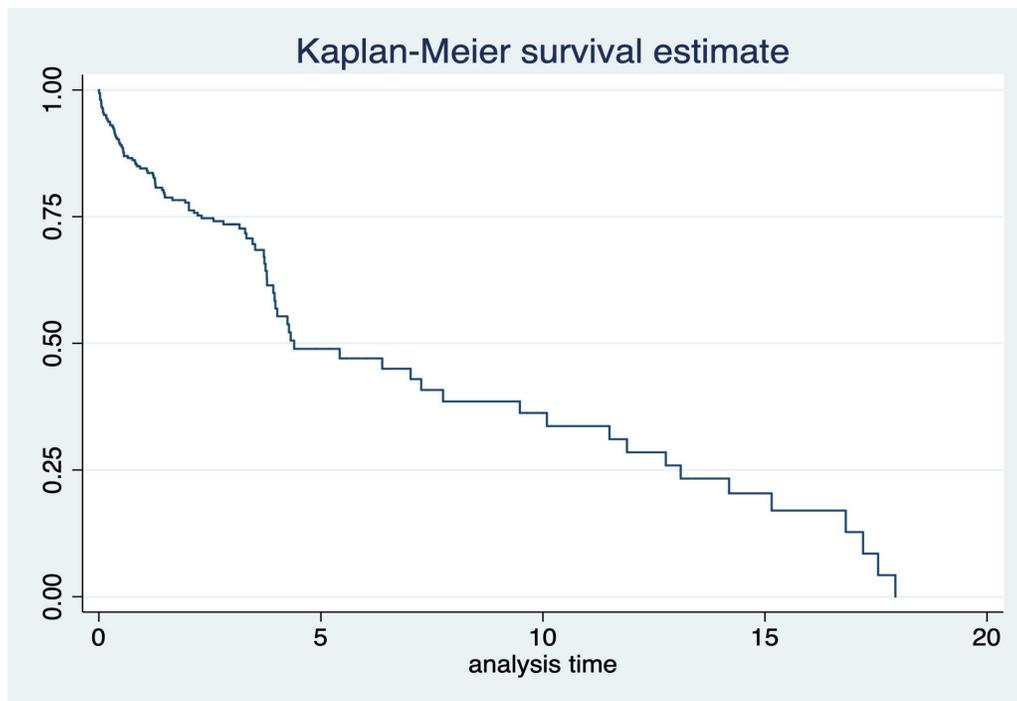
Tabla 2: Datos de análisis de supervivencia.

```
. stset surv_time, failure(status)

      failure event:  status != 0 & status < .
obs. time interval:  (0, surv_time]
exit on or before:  failure
```

```
331 total observations
20 observations end on or before enter()
```

```
311 observations remaining, representing
103 failures in single-record/single-failure data
866.769 total analysis time at risk and under observation
      at risk from t =      0
earliest observed entry t =      0
last observed exit t = 34.24166
```

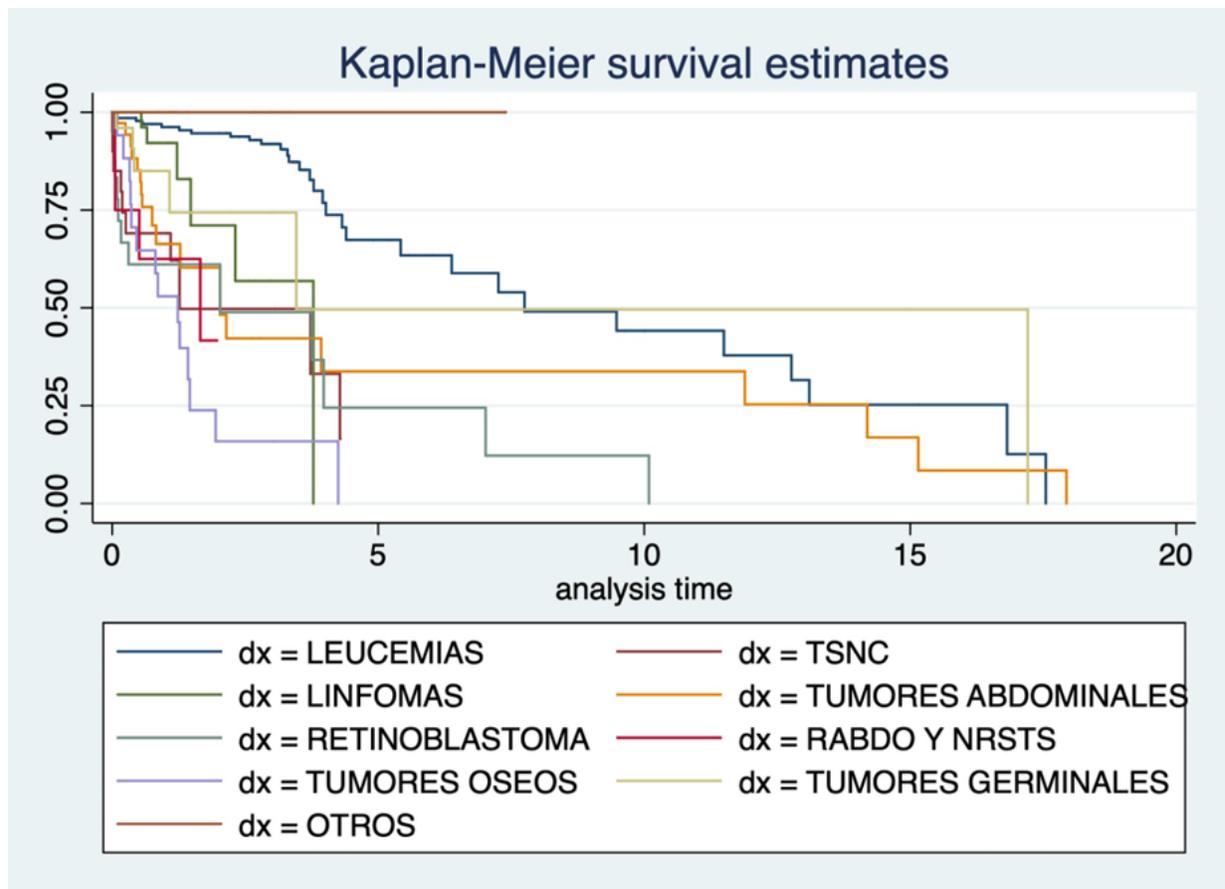


Gráfica 6: Análisis de la presencia de complicaciones en el cáncer pediátrico.

En el análisis del tiempo libre de complicación relacionado a grupo de patología neoplásica, se observa que la mayor parte de las complicaciones inician al diagnóstico, relacionado al tipo y localización de tumor de tumor.

La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la complicación por grupo de neoplasia es, ver (Gráfica 6):

- 1) Leucemias, al final del octavo año e inicio del noveno.
- 2) Tumores del sistema nervioso central al final del segundo año e inicio del tercero.
- 3) Linfomas en el tercer año.
- 4) Tumores abdominales durante el segundo año.
- 5) Retinoblastomas durante el tercer año.
- 6) Rabdomiosarcomas y tumores de tejidos blandos durante el primer año.
- 7) Tumores óseos en el primer año.
- 8) Tumores Germinales entre 15 y 17 años.



Gráfica 6: Tiempo libre de complicación por patología neoplásica.

Por grupo de patología, las neoplasias con mayor número de complicaciones son los tumores abdominales, retinoblastomas, tumores del sistema nervioso central, tumores óseos, rabdomiosarcomas y tumores de tejidos blando, ver (Tabla 3).

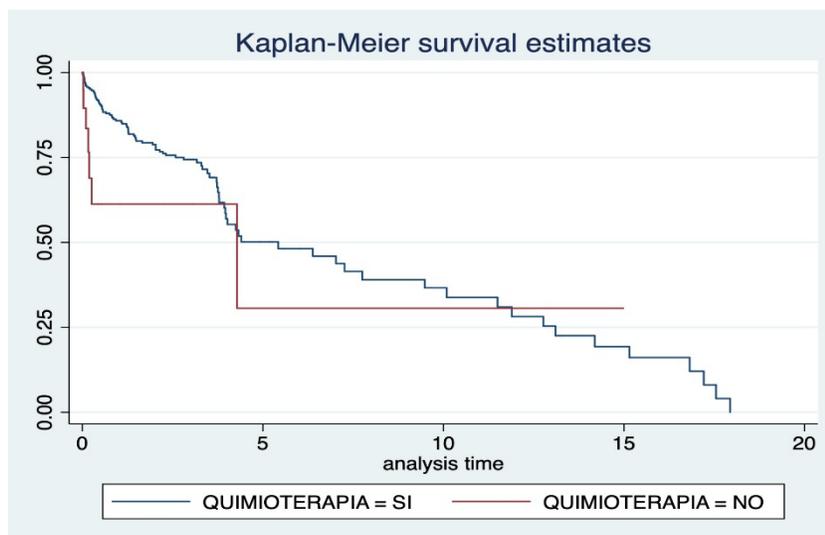
Tabla 3: Relación de complicaciones con grupo de diagnóstico oncológico.

DX	COMPLICACIONES		Total
	SI	NO	
LEUCEMIAS	31	64	95
	32.63	67.37	100.00
	26.50	53.33	40.08
TSNC	14	6	20
	70.00	30.00	100.00
	11.97	5.00	8.44
LINFOMAS	6	10	16
	37.50	62.50	100.00
	5.13	8.33	6.75
TUMORES ABDOMINALES	20	11	31
	64.52	35.48	100.00
	17.09	9.17	13.08
RETINOBLASTOMA	18	5	23
	78.26	21.74	100.00
	15.38	4.17	9.70
RABDO Y NRSTS	4	1	5
	80.00	20.00	100.00
	3.42	0.83	2.11
TUMORES OSEOS	14	2	16
	87.50	12.50	100.00
	11.97	1.67	6.75
TUMORES GERMINALES	7	13	20
	35.00	65.00	100.00
	5.98	10.83	8.44
OTROS	3	8	11
	27.27	72.73	100.00
	2.56	6.67	4.64
Total	117	120	237
	49.37	50.63	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson $\chi^2(8) = 40.4651$ Pr = 0.000

Analizando la relación de complicaciones con el tipo de tratamiento, podemos observar que:

De los 331 expedientes revisados, 303 recibieron tratamiento con quimioterapia (91.85%), de los cuales 107 presentaron complicaciones en un 49.08%, por lo que podemos concluir que el porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia y se complica es la misma que los no se complican, ver (Gráfica 7), ver (Tabla 4)



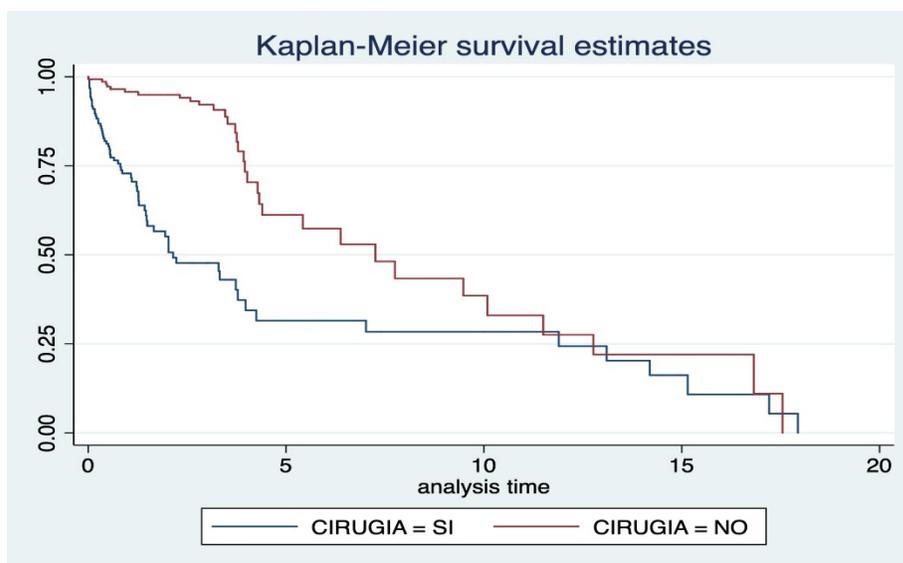
Gráfica 7: Relación de complicaciones relacionada a uso de quimioterapia.

QT	COMPLICACIONES		Total
	SI	NO	
SI	107 49.08 91.45	111 50.92 92.50	218 100.00 91.98
NO	10 52.63 8.55	9 47.37 7.50	19 100.00 8.02
Total	117 49.37 100.00	120 50.63 100.00	237 100.00 100.00

Pearson chi2(1) = 0.0881 Pr = 0.767
 Fisher's exact = 0.814
 1-sided Fisher's exact = 0.477

Tabla 4: Relación de complicaciones con uso de quimioterapia.

De los 331 expedientes revisados, 128 recibieron tratamiento con cirugía, de los cuales 80 presentaron complicaciones, siendo un 68.3%, teniendo significancia estadística con una $p= 0.000.$, ver (Gráfica 8), ver (Tabla 5)



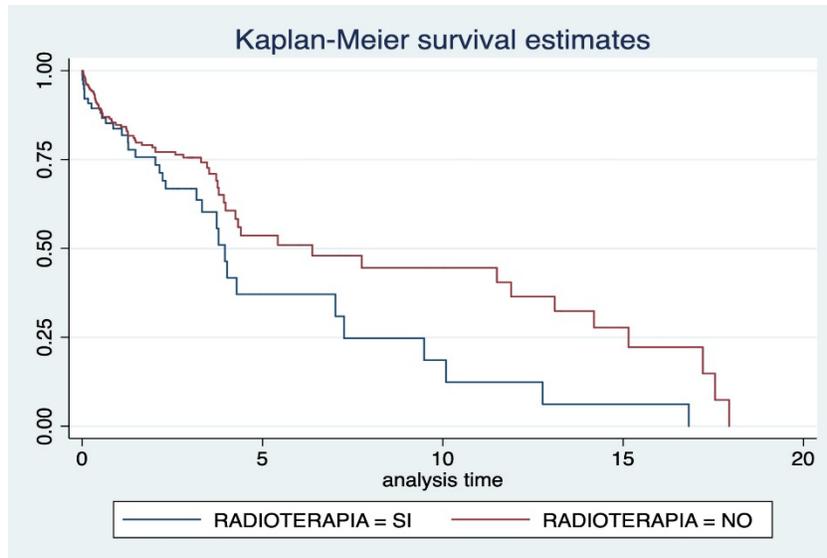
Gráfica 8: Relación de complicaciones relacionada a uso de cirugía

Tabla 5: Relación de complicaciones relacionada a uso de cirugía

Cirugia	COMPLICACIONES		Total
	SI	NO	
SI	80	48	128
	62.50	37.50	100.00
	68.38	40.00	54.01
NO	37	72	109
	33.94	66.06	100.00
	31.62	60.00	45.99
Total	117	120	237
	49.37	50.63	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson $\chi^2(1) = 19.2036$ Pr = **0.000**
 Fisher's exact = **0.000**
 1-sided Fisher's exact = **0.000**

De los 331 expedientes revisados, 61 recibieron tratamiento con radioterapia, de los cuales 37 presentaron complicaciones, siendo un 60.6%, teniendo significancia estadística con una $p = 0.041$, ver (Gráfica 9), ver (Tabla 7)



Gráfica 9: Relación de complicaciones relacionada a uso de radioterapia.

Tabla 7: Relación de complicaciones relacionada a uso de radioterapia

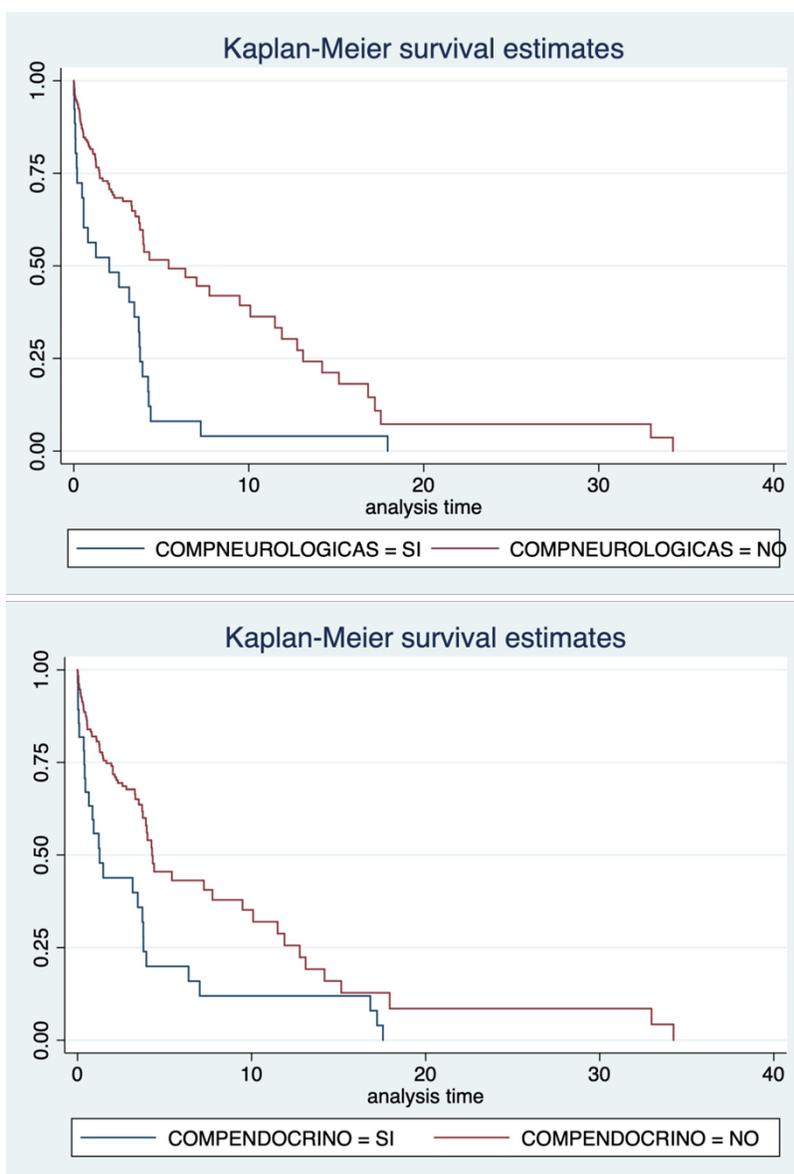
RT	COMPLICACIONES		Total
	SI	NO	
SI	37 60.66 31.62	24 39.34 20.00	61 100.00 25.74
NO	80 45.45 68.38	96 54.55 80.00	176 100.00 74.26
Total	117 49.37 100.00	120 50.63 100.00	237 100.00 100.00

Pearson $\chi^2(1) = 4.1877$ Pr = 0.041
 Fisher's exact = 0.053
 1-sided Fisher's exact = 0.029

Las complicaciones encontradas en los pacientes fueron 117, de las cuales: 33 son neurológicas (13.9%), 31 endocrinológicas (13%), 22 oculares (9.2%), 20 auditivas (8.4%), 19 musculoesqueléticas (8%), 7 renales, 6 segundas neoplasias (2.5%), 5 psicológicas, 5 cardiológicas, 5 reproductivas, 7 renales, 3 gastrointestinales, 2 hematológicas, 2 infecciosas, 1 pulmonar, y otras 11.

Se realizó un análisis de tiempo a la complicación de los 2 efectos secundarios más frecuentes en los pacientes con cáncer pediátrico, en este estudio; encontrando una media de supervivencia en el grupo de las complicaciones neurológicas a los 2 años y en el grupo de complicaciones endocrinológicas al año.

En los pacientes que recibieron radioterapia, no se encontró significancia estadística o mayor frecuencia en las complicaciones neurológicas y endócrinas.



Gráfica 10: Complicaciones mas frecuentes: a) Complicaciones neurológicas. b) Complicaciones endocrinológicas.

DISCUSION

Cheung YT y colaboradores, encontraron que los sobrevivientes de cáncer infantil corren el riesgo de sufrir un deterioro neurocognitivo, y que la exposición a la radiación craneal es el predictor más fuerte de riesgo, aunque también lo son la neurocirugía y la quimioterapia intratecal, así como la quimioterapia sistémica con alta penetración en el SNC.³¹ Este trabajo no cuenta con una evaluación neurocognitiva detallada, solamente se obtuvieron los datos sobre el estado neurológico revisando expedientes clínicos, por lo que creemos que puede existir un subregistro en nuestro estudio de las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con tumores del sistema nervioso central, o que recibieron radioterapia a cráneo. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la radioterapia y las complicaciones neurológicas. Sin embargo, pudimos corroborar que la complicación más frecuente es la neurológica.

Tonorezos ES y colaboradores realizaron un estudio en 18 países de los 5 continentes, a través de encuestas, encontrando hallazgos que indican, entre los sobrevivientes de cáncer infantil en edad pediátrica (teniendo en cuenta las diferencias en los límites de edad entre países), los recursos están generalmente disponibles y una gran proporción de sobrevivientes son atendidos por un médico familiarizado con los efectos tardíos en la mayoría de los países. Después de la transición de los sobrevivientes a la edad adulta, solo una minoría es atendida por un médico familiarizado con los efectos tardíos. A pesar de la necesidad de mejorar la comunicación entre la oncología pediátrica y la atención primaria, solo unos pocos países tienen esfuerzos nacionales existentes para educar a los médicos de atención primaria, aunque muchos más informaron que se están desarrollando programas educativos. Estos datos destacan desafíos comunes y soluciones potenciales para el cuidado de por vida de los sobrevivientes de cáncer infantil.³² observando que la supervivencia los pacientes con cáncer pediátrico, está aumentado con el paso del tiempo debido a la innovación de tratamientos y métodos diagnósticos, quedando claro que este aumento continuara con el paso de los años. Por lo que, con este estudio, se entiende que es importante tener un buen registro de los pacientes, así mismo de sus complicaciones, que nos ayuden a diseñar programas nacionales y multidisciplinarios de salud, para estos pacientes, previendo que el paciente pediátrico se convertirá en un adulto con enfermedades crónicas secundarias al tratamiento de cáncer pediátrico. Es indispensable seguir toda la trayectoria de vida para comprender el impacto total de este tratamiento. Actualmente para el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se ha vuelto indispensable, mantener la cohorte de ellos pacientes supervivientes de cáncer pediátrico hasta la vida adulta. Por lo cual se debe buscar investigación colaborativa con hospitales de tercer nivel de pacientes adultos.

Chemaitilly W y colaboradores encontraron que aproximadamente la mitad de los sobrevivientes de cáncer infantil experimentan al menos un efecto endocrinológico tardío a lo largo de su vida. Dado un intervalo de latencia variable, un enfoque sistemático en el que las personas sean evaluadas periódicamente en función de sus factores de riesgo puede ayudar a mejorar los resultados de salud mediante el diagnóstico y tratamiento oportunos de las endocrinopatías en evolución.³³ en este estudio se corrobora lo anterior, sin embargo, en nuestra población la presentación de las complicaciones endocrinas fueron más tempranas, lo que posiblemente nos dé oportunidad de hacer intervenciones primarias logrando revertirlas o controlarlas.

CONCLUSIONES

- No se encontró sesgo de sexo en la presentación de complicaciones secundarias a tratamiento oncológico. La población mas frecuente encontrada en este estudio fue originaria del Estado de México y de la Ciudad de México.
- La neoplasia mas frecuente fue el grupo de leucemias.
- En este estudio se encontró que el 49.37% de los pacientes estudiados, presentó una complicación, de las cuales, las más frecuentes son las neurológicas y endocrinológicas, estas últimas presentándose de manera más temprana.
- En este trabajo no se encontró una alta incidencia de enfermedades Cardiacas.
- Se encontró que los pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia presentaron en un 49% complicaciones secundarias a este, sin tener significancia estadística.
- En el caso de la radioterapia se encontró, que un 60% de los pacientes que recibieron dicho tratamiento, tuvieron complicación secundaria, obteniendo significancia estadística en nuestro análisis.
- La cirugía presento un 62.5% de complicaciones, teniendo significancia estadística.
- Las neoplasias que presentaron complicaciones en un menor periodo de tiempo fueron los
- Rabdomiosarcomas, tumores de tejidos blandos y los Tumores óseos, ambos documentándose complicaciones durante el primer año.
- Los pacientes que tienen la mayor cantidad de complicaciones con un 87% son los tumores óseos, seguidos por los rabdomiosarcoma y tumores de tejidos blandos con un 80%, además de retinoblastomas con un 78%.

REFERENCIAS

- 1.- Siegel, R. et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2012. *Ca cancer j clin.* 2012. 62:220-241.
- 2.- Van der Pal. H. et al. High Risk of Symptomatic Cardiac Events in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 2012. 30. 1429-1437
- 3.- Sieswerda, E. et al. The Dutch Childhood Oncology Group guideline for follow-up of asymptomatic cardiac dysfunction in childhood cancer survivors. *Ann Onc.* 2012. 23. 2191–2198.
- 4.- Zhang, Y. et al. Late morbidity leading to hospitalization among 5-year survivors of young adult cancer: A report of the childhood, adolescent and young adult cancer survivors research program. *Int. J. Cancer.* 2014. 134. 1174–1182.
- 5.- Woo, J. et al. Increasing and Worsening Late Effects in Childhood Cancer Survivors during Follow-up. *J Korean Med Sci* 2013. 28. 755-762.
- 6.- Saro, H. et al. Childhood Cancer Survivorship: An Update on Evolving Paradigms for Understanding Pathogenesis and Screening for Therapy-Related Late Effects. *Curr Opin Pediatr.* 2013. 25. 16–22.
- 7.- Wooward E. et al. Late effects in survivors of teenage and young adult cancer: does age matter? *Annals of Oncology* , 2011. 22, 2561–2568.
- 8.- de Moor, S. et al. Cancer Survivors in the United States: Prevalence across the Survivorship Trajectory and Implications for Care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013. 22. 561–70
- 9.- Hoffmanm, et al. Deficits in Physical Function Among Young Childhood Cancer Survivors. *JCO.* 2012. 47. 2799-2805
- 10.- McClellan W. et al. Understanding the functional late effects and informational needs of adult survivors of childhood cancer. *Oncol Nurs Forum.* 40. 254–262. 2013
- 11.- Ward, E. et al. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *Ca Cancer J Clin* 2014. 64. 83-103
- 12.- Perkins, J. et al. Infections Among Long-Term Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. *Cancer* 2014. 120. 2514-21.
- 13.- Ramos M. Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías. *Pediatr Integral.* 16. 552-564. 2012.
- 14.- Lipshulz, S. et al. Cardiovascular Status of Childhood Cancer Survivors Exposed and Unexposed to Cardiotoxic Therapy. *J Clin Oncol.* 2012. 30. 1-10.
- 15.- Armstrong, G. et al. Modifiable Risk Factors and Major Cardiac Events Among Adult Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2015. 31. 1-11.
- 16.- Jones, L. et al. Exercise and Risk of Major Cardiovascular Events in Adult Survivors of Childhood Hodgkin Lymphoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2014. 32.3643-3650.
- 17.- Metzger, M. et al. Female Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and

Young Adult Cancers: Guidelines for the Assessment and Management of Female Reproductive Complications. *J Clin Oncol* 2013. 31. 1239-1247.

18.- Leontien, C. et al. A Worldwide Collaboration To Harmonize Guidelines For The Long-Term Follow-Up Of Childhood And Young Adult Cancer Survivors: A Report From The International Late Effects Of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer*. 60. 2013

19.- Curry HL, Parkes SE, Powell JE, Mann JR. Caring for survivors of childhood cancers: the size of the problem. *Eur J Cancer*. 42. 501–508. 2006.

20.- Rivera. R. Hematooncología Pediátrica: Principios Generales. 1ª ed. Edit. Editores de Textos Mexicanos. Mexico. 2006. Pag 5-6, 535-540.

21.- Ansari. S. et al. Late effects in survivors of infant leukemia in single center. *Arch dis child*. 30. 2012.

22.- Rivera. R. Protocolos Técnicos Cáncer en Niños. 1ª ed. Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia. México 2010. Pag. 1-8.

23.- De Santis C. et al. Cancer Treatment and Survivorship 2012-2013. American Cancer Society. 2012. Pag 24-25.

24.- Valdivieso M. et al. Cancer Survivors in the United States: A Review of the Literature and a Call to Action. *Int. J. Med. Sci.* 2012, 9. pp 163-173

25.- Tai. E. et al. Health Status of Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *Cancer*. 2012. 9. pp 4884-4891.

26.- Brignardello E, Felicetti F Castiglione A et al. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 465-472

27.- Ozono S, Ishida Y, Honda M et al. General health status and late effects among adolescent and young adult survivors of childhood cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2014 Oct;44 (10): 932-40

28.- Prasad PK, Hardy KK, Zhang N et al. Psychosocial and Neurocognitive Outcomes in Adult Survivors of Adolescent and Early Young Adult Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2015 Aug 10;33(23):2545-52

29. Salahudeen AK, Bonventre JV. Onconephrology: The latest frontier in the war against kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24:26-30

30. Jimenez-Triana, Castelán OD, Rivas-Ruiz R, Jiménez-Méndez R, Medina A, Clark P, Rassekh R, Castañeda-Hernández G, Carleton B, Medeiros M. Cisplatin Nephrotoxicity and longitudinal growth in children with solid tumors, *MEDICINE* 2015; 94(34):e1413.

31. Cheung YT, Brinkman TM, Li C, et al. Chronic health conditions and neurocognitive function in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(4):411–419

32. Tonorezos ES, Barnea D, Cohn RJ, et al. Models of care for survivors of childhood cancer from across the globe: advancing survivorship care in the next decade. *J Clin Oncol* 2018;36(21):2223–2230.

33. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, et al. Endocrine late effects in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2018;36(21):2153–2159.