

Mesa Redonda: Oncología y cuidados paliativos

Seguimiento clínico y autocuidados en niños y adolescentes con posibles secuelas endocrinológicas tras el cáncer: pasaporte de salud para supervivientes

C. ANDRÉS, M. CHUECA, S. BERRADE

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

El tratamiento del cáncer en los niños y adolescentes ha mejorado la supervivencia de manera espectacular en los últimos 30 años. Ahora nos enfrentamos al reto de cuidar a estos pacientes, para mejorar su calidad de vida a largo plazo. Esto incluye diagnosticar precozmente los efectos tardíos de los tratamientos que pueden ocurrir en la mayoría de los pacientes supervivientes del cáncer y en concreto en nuestro caso, de los efectos endocrinológicos, que son muy frecuentes.

Se han descrito los efectos endocrinos de quimioterápicos, de la radioterapia, y debemos controlar la aparición de otros, tras el empleo de agentes nuevos en el tratamiento del cáncer, como inmunoterápicos, lo que obliga a monitorizar a estos pacientes de forma estrecha.

La radioterapia y los agentes alquilantes, muy gonadotóxicos, son el principal factor de riesgo para el desarrollo de efectos tardíos endocrinos. Los glucocorticoides sistémicos a dosis altas pueden afectar a la mineralización ósea y al metabolismo. Nuevos tratamientos como los inhibidores de la tirosin-kinasa y los inmunomoduladores se han descrito que afectan de manera particular al tiroides y a la hipófisis.

El seguimiento de los pacientes debe hacerse basado en el riesgo de aparición de los efectos, y en este artículo describimos nuestra propuesta de la atención endocrinológica. Una detallada información sobre el tratamiento del cáncer y

los posibles riesgos futuros, dada de forma progresiva a los pacientes, y ofrecida según su madurez, no debe obviarse, y puede y debe ser una herramienta que les ayude a conseguir su mayor salud posible. Hemos de utilizar guías médicas basadas en la evidencia, y ofrecer documentación disponible para pacientes, que contribuyan a formar e informar al paciente sobre sus riesgos. Cada centro habrá de organizarse de la mejor manera posible, siendo imprescindible una buena colaboración multidisciplinar.

INTRODUCCIÓN

El incremento en la supervivencia de los niños/as y adolescentes con cáncer derivado de los avances en el diagnóstico y su tratamiento en España se sitúa en más del 80%^(1,2), doblando las cifras que manejábamos hace 30 años. Estos tratamientos agresivos de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o trasplante de precursores hematopoyéticos producen efectos tardíos y algunos de ellos graves, incluso pasados muchos años de la finalización del tratamiento, por lo que es necesario conocerlos y tratarlos adecuadamente, así como seguir a estos pacientes prácticamente toda su vida.

En las últimas dos décadas se está trabajando específicamente para adaptar los protocolos del cáncer y que se minimicen las complicaciones a largo plazo sin disminuir las tasas de supervivencia. Se están evitando aquellos fármacos

Correspondencia: Dra. Maria J. Chueca Guindulain. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Navarra. C/ Irunlarrea, 4. 31008 Pamplona, Navarra
Correo electrónico: mchuecag@cfnavarra.es

© 2022 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. EFECTOS ENDOCRINOLÓGICOS QUE PUEDEN APARECER TRAS LA UTILIZACIÓN DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS MÁS FRECUENTES

Tipo de tratamiento quimioterápico	Posibles efectos endocrinológicos
Agentes alquilantes y metales pesados	Disfunción gonadal en forma de fallo ovárico prematuro, pubertad retrasada y oligo o azoospermia.
Glucocorticoides	Osteoporosis, obesidad, hiperglucemia, dislipemia, enlentecimiento en velocidad de crecimiento, síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal secundaria tras retirada
Metotrexato	Osteoporosis u osteopenia
Mercaptopurina	Hipoglucemia cetósica
Citarabina y 5-Fluoracilo	Gonadotoxicidad (5-Fluoracilo solo en mujeres)
L-asparaginasa	Hipertrigliceridemia, hiperglucemia o diabetes mellitus permanente.
Anticuerpos monoclonales	Hipofisitis autoinmune con deficiencia de hormonas hipofisarias y disfunción tiroidea
Inhibidores de la tirosin-kinasa	Disfunción tiroidea (reversible en ocasiones) y alteraciones en crecimiento
Retinoides	Talla baja
I-131-MIBG	Hipotiroidismo, nódulos tiroideos y riesgo de cáncer tiroideo

muy gonadotóxicos, a la vez que se avanza en técnicas de radioterapia que emplean menos dosis de radiación y van más dirigidas al foco del problema.

El objetivo del tratamiento en los pacientes no es solo curar el cáncer, sino que tenemos que mejorar su calidad de vida a largo plazo, lo que incluye el abordaje correcto de estos efectos tardíos, y en concreto en nuestro caso, los endocrinológicos.

Como ya se ha comentado, las secuelas secundarias al tratamiento del cáncer pueden aparecer de forma tardía e incluso muchos años tras la finalización de dicho tratamiento; es por ello que a estas secuelas se les denomina “efectos tardíos del cáncer”. De los efectos tardíos del cáncer, las endocrinopatías son las más frecuentes, con una probabilidad de aparecer en dichos pacientes hasta 5 veces más que en la población general⁽³⁾; pueden ser muy variadas y afectar a glándulas endocrinas determinadas o incluso a un eje glandular completo pudiendo provocar morbimortalidad que puede paliarse con un tratamiento endocrinológico adecuado. Algunos de estos efectos tardíos, son ampliamente conocidos y bien relacionados con determinados tratamientos antineoplásicos que se utilizan ya desde hace años; sin embargo, los avances en los tratamientos introducen nuevas terapias que hacen que no debamos bajar la guardia en la detección de endocrinopatías relacionadas con estos fármacos novedosos.

Se han publicado múltiples estudios que reportan la incidencia de los efectos tardíos del cáncer relacionados con el tratamiento. En dichos estudios, se estima que, 35 años después de haber tenido un cáncer, hasta un 44% de los niños supervivientes presentaron al menos una endocrinopatía,

16,7% dos y 6,6% tres alteraciones endocrinas relacionadas con su tratamiento⁽⁴⁾. Nos preocupa que durante el tiempo que permanecen atendidos por pediatras, de diferentes especialidades, se les garantice un correcto seguimiento.

Es por este motivo que surge la necesidad de realizar un seguimiento oportuno y protocolizado de estos pacientes, en estrecha relación entre las Unidades de Oncología infantil y las de Endocrinología pediátrica, así como desarrollar una transición adecuada a los Servicios de adultos. Describimos cual podría ser la atención desde una Unidad de endocrinología pediátrica.

EFECTOS DE LOS QUIMIOTERÁPICOS CLÁSICOS

La quimioterapia es la base del tratamiento en múltiples neoplasias infantiles. Existen diversos agentes quimioterápicos y cada uno puede provocar un efecto tardío diferente; dichos efectos suelen ser menos graves que los provocados por la radioterapia. Se describen a continuación, y en la tabla I, los quimioterápicos más utilizados y sus secuelas endocrinológicas más importantes⁽⁵⁾.

Agentes alquilantes

Incluyen a un grupo muy diverso de fármacos entre los que se encuentran: Busulfan, Carmustina, Clorambucil, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Lomustina, Mecloretamina (Mostaza Nitrogenada), Melfalan, Procarbacin, Tiotepa, Dacarbacin y Temozolamida.

Estos fármacos producen gonadotoxicidad en ambos sexos. En varones, la toxicidad testicular puede provocar

afectación de las células de Sertoli lo que se traduce en oligo o azoospermia y por tanto en una disminución de la fertilidad, así como afectación de las células de Leydig que conlleva un déficit o insuficiencia en la cantidad de testosterona lo que puede provocar una pubertad retrasada o detenida. En mujeres, la toxicidad ovárica puede generar un fallo ovárico precoz e infertilidad⁽⁶⁾.

Metales pesados

El Carboplatino o el Cisplatino están incluidos en este grupo. Al igual que el grupo de los agentes alquilantes, pueden provocar toxicidad gonadal en ambos sexos⁽⁶⁾.

Antimetabolitos

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran el Metotrexate, la Mercaptopurina, la Citarabina y el 5-Fluoracilo.

El Metotrexate interfiere en la actividad de los osteoclastos (incrementándola) y en la de los osteoblastos (disminuyéndola), lo que se traduce en una disminución de la mineralización ósea con posibilidad de aparición de osteoporosis u osteopenia⁽⁸⁾. La Mercaptopurina aumenta el riesgo de hipoglucemia cetósica por disminución de la glucogenolisis y de la gluconeogénesis hepáticas⁽⁸⁾.

Por otra parte, la Citarabina y el 5-Fluoracilo, al igual que los agentes alquilantes o los metales pesados, provocan gonadotoxicidad en ambos sexos en el caso de la Citarabina y solo en el sexo femenino para 5-Fluoracilo, pero a diferencia de los anteriores con riesgo medio⁽⁸⁾.

L-Asparaginasa

Es un fármaco bastante utilizado en las neoplasias infantiles. Puede ocasionar alteraciones metabólicas como hiperglucemia e hipertrigliceridemia. En ocasiones, también puede dar lugar a una pancreatitis en cuyo caso cabe la posibilidad de originar una diabetes mellitus permanente⁽¹¹⁾.

Glucocorticoides

El uso prolongado de corticoides conlleva múltiples efectos secundarios endocrinológicos. Por un lado, pueden aparecer efectos a nivel metabólico como son la hiperglucemia, la obesidad, la dislipemia y el riesgo de síndrome metabólico; por otra parte, disminuyen la mineralización ósea por descenso de la formación de hueso por parte de los osteoblastos con el riesgo incrementado de osteoporosis u osteopenia, y también generan un enlentecimiento en la velocidad de crecimiento secundaria a una lesión directa del cartílago de crecimiento sumado a una reducción en los niveles de hormona del crecimiento⁽⁶⁾.

Por último, cuando se utilizan de forma prolongada hay que tener en consideración el riesgo existente de insuficiencia suprarrenal por bloqueo del eje adrenal si no se realiza un descenso progresivo y adecuado de la dosis para su retirada⁽⁷⁾.

EFFECTOS DE LOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS DIRIGIDOS

Como ya se ha mencionado previamente, en los últimos años han surgido diversos fármacos quimioterápicos dirigidos a dianas terapéuticas diversas, lo que ha supuesto una revolución en la detección de endocrinopatías tardías asociadas. Citamos algunos de estos agentes y sus posibles efectos secundarios.

Inhibidores de la tirosin-kinasa

Imatinib, Nilotinib, Sunitinib, Sorafenib y Vandetabib, son de los más utilizados. La endocrinopatía más frecuente con la que se les ha relacionado es la disfunción tiroidea, principalmente el hipotiroidismo, aunque también podrían provocar hipertiroidismo. También se les ha asociado con desaceleración en el crecimiento (de mecanismo no bien conocido por el momento), con alteraciones en la fertilidad, en los niveles de glucemia (tanto hipo como hiperglucemia) o incluso con la insuficiencia suprarrenal⁽⁶⁾.

Anticuerpos monoclonales

Cabe destacar entre ellos a Ipilimumab, Pembrolizumab, Tremelimumab, Nivolumab y Bevacizumab. Entre los posibles efectos secundarios del Ipilimumab, se le ha relacionado con hipofisitis autoinmune que puede conllevar secundariamente déficits en hormonas hipofisarias como hormona de crecimiento, tirotropina, corticotropina y gonadotropinas⁽¹¹⁾. En el caso de Nivolumab y Pembrolizumab se han asociado a disfunciones tiroideas como hipotiroidismo y/o hipertiroidismo⁽¹¹⁾. Bevacizumab, que es un inhibidor de la angiogénesis, ha sido relacionado con la disminución del aporte vascular en el ovario⁽⁶⁾. Otras endocrinopatías con las que se les ha asociado son la posibilidad de originar una insuficiencia suprarrenal primaria o incluso diabetes mellitus.

Retinoides

El más utilizado es el ácido 13-cis-retinoico que podría provocar alteraciones en el crecimiento y baja talla adulta por lesiones irreversibles en el cartílago de crecimiento con cierre prematuro del mismo⁽⁶⁾.

TABLA II. EFECTOS ENDOCRINOLÓGICOS QUE PUEDEN APARECER TRAS LA UTILIZACIÓN DE RADIOTERAPIA SEGÚN EL ÁREA IRRADIADA.

Tipo de radioterapia	Efectos endocrinológicos posibles
Radioterapia craneal	Déficit de hormona de crecimiento, hipogonadismo hipogonadotropo, déficit de ACTH, déficit de TSH, hiperprolactinemia, obesidad y pubertad precoz central
Radioterapia espinal	Baja talla adulta o displasia esquelética
Radioterapia cervical	Hipotiroidismo o hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, nódulos tiroideos y cáncer tiroideo
Radioterapia abdominal	Diabetes mellitus y síndrome metabólico
Radioterapia pélvica	Fallo ovárico prematuro, azoospermia e infertilidad
Radioterapia corporal total	Déficit de hormona de crecimiento, baja talla secundaria a displasia esquelética, hipotiroidismo o hipertiroidismo primarios, cáncer tiroideo, fallo gonadal, osteoporosis-osteopenia, diabetes mellitus y síndrome metabólico.

I-131-metayodobencilguanidina (MIBG)

Se le ha asociado con hipotiroidismo y riesgo de aparición de nódulos tiroideos y cáncer tiroideo. Podría ser causa de gonadotoxicidad y fallo ovárico prematuro, aunque todavía la relación no está asegurada^(6,11).

EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA

Los efectos de la radiación van a depender principalmente de la dosis utilizada y del área irradiada; sin embargo, otros factores como la edad, el sexo o el estadio puberal también van a influir en las secuelas a largo plazo. La radioterapia es uno de los tratamientos utilizados en el cáncer infantil que más efectos endocrinológicos tardíos puede provocar, de forma que se calcula que hasta el 50% de los supervivientes de cáncer infantil puede presentar lesiones radioinducidas en algún momento. Se describen a continuación, y en la tabla II, los efectos más frecuentes en relación al área irradiada.

Radioterapia craneal

Los efectos de la radioterapia craneal principalmente conllevan déficits hormonales hipofisarios⁽¹²⁾. De ellos, el déficit de hormona de crecimiento es el más frecuente y suele ser el primer déficit hormonal en presentarse⁽¹³⁾, pudiendo aparecer con dosis de radioterapia ≥ 18 Gy. Posteriormente, por orden de sensibilidad y frecuencia en alterarse se encuentran el déficit de gonadotropinas (FSH/LH), de ACTH y finalmente de TSH, las cuales podrían aparecer cuando se utilizan dosis de radioterapia ≥ 30 Gy. Es importante tener en consideración que además de la dosis utilizada la afectación hormonal va a estar en relación con la edad del paciente a la hora de recibir el tratamiento radioterápico, de forma que en niños pequeños el eje somatotropo se afecta más frecuentemente y en adolescentes el gonadal y el corticotropo son más sensibles⁽⁶⁾.

Por último, la radioterapia craneal a dosis ≥ 18 Gy puede ocasionar pubertad precoz central por lesión hipotalámica y riesgo de obesidad o síndrome metabólico y a dosis ≥ 50 Gy hiperprolactinemia⁽¹³⁾.

Radioterapia cervical

Cuando el uso de radioterapia incluya el área cervical puede exponer a las glándulas paratiroides y tiroidea a radiación. Así, dosis de radiación ≥ 10 Gy pueden provocar hipotiroidismo y dosis $\geq 20-30$ Gy hipertiroidismo^(6,8). Además, el efecto de la radiación en el tiroides incrementa el riesgo a futuro de nódulos y de cáncer tiroideo; dicho riesgo puede perpetuarse durante varios años después, hasta 10-30 años, tras la exposición.

Finalmente, la radiación que afecta a las glándulas paratiroides puede originar un hiperparatiroidismo⁽⁶⁾.

Radioterapia abdominal

La utilización de radioterapia que afecte a la zona abdominal puede irradiar al páncreas lo que puede originar una alteración en el metabolismo de la glucosa o incluso una diabetes mellitus por lesión de los islotes de Langerhans pancreáticos⁽⁶⁾.

Radioterapia pélvica

La utilización de la radioterapia pélvica puede conllevar afectación gonadal.

En el caso del ovario, el daño de la radiación va a ser diferente según la edad de la paciente de forma que en niñas prepuberales el daño ovárico aparece con dosis de radiación ≥ 10 Gy y en las puberales con dosis ≥ 5 Gy^(6,8,11). La afectación ovárica se podrá manifestar en forma de pubertad retrasada o incompleta e infertilidad.

En el testículo, la radiación puede afectar a las células de Sertoli o a las de Leydig, siendo más sensibles las primeras. En caso de afectarse las células de Sertoli, provocarán disminución del tamaño testicular y azoospermia que pueden ocurrir con

dosis bajas de radiación, aunque cuando la dosis ≥ 6 Gy suele ser irreversible; por el contrario, si se ven afectadas las células de Leydig aparecerá disminución en los niveles de testosterona lo que puede ocurrir con dosis de radiación ≥ 12 Gy^(6,8,11).

Radioterapia espinal

La radioterapia espinal puede provocar afectación del cartílago de crecimiento vertebral lo que puede traducirse en alteraciones del crecimiento o incluso displasias esqueléticas⁽⁶⁾.

Radioterapia corporal total

La radiación corporal total puede derivar en la aparición de sintomatología diversa derivada de la radiación de múltiples áreas corporales. Puede aparecer una deficiencia de hormona de crecimiento por radiación hipofisaria, talla baja o incluso displasia esquelética por radiación vertebral; una disfunción tiroidea o un hiperparatiroidismo por una radiación cervical; una alteración en el metabolismo hidrocarbonado o diabetes mellitus por radiación pancreática; o incluso un fallo gonadal (ovárico o testicular) por radiación pélvica. Además, la radioterapia corporal total puede provocar riesgo de osteopenia u osteoporosis.

EFFECTOS DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Las endocrinopatías asociadas al trasplante de progenitores hematopoyéticos derivan de la toxicidad de los tratamientos empleados para su realización o de los fármacos utilizados para contrarrestar las complicaciones que pueden surgir, como la enfermedad de injerto contra huésped^(6,8). Así, por la necesidad de utilizar radioterapia corporal total para el acondicionamiento puede aparecer hipotiroidismo o hipogonadismo. Por otra parte, la utilización de corticoides puede conllevar riesgo de obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, síndrome de Cushing o incluso osteoporosis u osteopenia, que pueden verse agravadas o favorecidas en caso de que el paciente asocie un hipogonadismo. Finalmente recordar que la suspensión de forma inadecuada de los glucocorticoides puede conllevar una insuficiencia suprarrenal secundaria al bloqueo del eje adrenal.

AFECCIÓN DEL SISTEMA ENDOCRINO TRAS EL CÁNCER INFANTIL

Como ya se ha comentado previamente, las endocrinopatías asociadas al tratamiento del cáncer pueden aparecer

desde meses hasta años después de haberse completado el tratamiento de la enfermedad. Es por este motivo, que es preciso un seguimiento adecuado de estos pacientes, así como un correcto paso a las unidades de adultos⁽⁷⁾.

Con el fin de estandarizar y unificar el seguimiento de estos pacientes varios grupos de trabajo de diferentes países de Europa y Norteamérica han desarrollado diversas guías de cuidado de los supervivientes de cáncer. Dichos grupos son el *Children's Oncology Group (COG)*, the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, el *Late Effects Group of the United Kingdom Children's Cancer and Leukaemia Group (UKCCLG)* y el *Dutch Childhood Oncology Group (DCOG LATER)*. Los esfuerzos para armonizar y estandarizar las recomendaciones de cuidado a los supervivientes en estas organizaciones y sus países representativos han culminado con la formación de la iniciativa "*International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*" (IGHG), que se lleva a cabo en colaboración con la red europea "*Pan-European Network for Care of Survivors after childhood and Adolescent Cancer (PanCare)*"⁽²³⁾.

Se describen a continuación, y en la tabla III, las secuelas endocrinológicas más frecuentes y su seguimiento y manejo clínico descrito por los grupos de trabajo anteriormente mencionados.

Disminución del crecimiento

Los tratamientos que pueden provocar una disminución del crecimiento por afectación hipofisaria y déficit de hormona de crecimiento son la radioterapia craneal o craneo-espinal y la radioterapia corporal total. Además, otros tratamientos como los glucocorticoides, los inhibidores de la tirosin-kinasa o los retinoides también pueden provocar alteraciones en el crecimiento.

Los pacientes que hayan precisado alguno de estos tratamientos requerirán de seguimiento antropométrico y de la velocidad de crecimiento cada 6 meses, monitorizando el estadio de Tanner en cada revisión clínica, así como la valoración del grado de maduración ósea puede ayudar en la toma de decisiones; la determinación de factores de crecimiento (IGF-1 e IGFBP3), utilizados habitualmente como marcadores indirectos de la secreción de hormona de crecimiento en niños con baja talla, no parece ser un indicador fiable de la secreción de hormona de crecimiento en estos pacientes.

En caso de que durante el seguimiento se detectase una escasa velocidad de crecimiento, y sospechando un déficit aislado de hormona de crecimiento, se hará el diagnóstico como es habitual, y se plantearía tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana si ha pasado más de 1 año del fin de tratamiento de la enfermedad, no hay signos

TABLA III. EFECTOS ENDOCRINOLÓGICOS QUE PUEDEN APARECER, TRATAMIENTOS IMPLICADOS Y PLAN DE SEGUIMIENTO PROPUESTO PARA LOS PACIENTES^(16,17,23).

Efecto tardío a vigilar	Tratamientos que pueden ocasionarlo	Seguimiento propuesto de los pacientes en riesgo
Disminución del crecimiento	Radioterapia (craneal, cráneo-espinal y corporal total), glucocorticoides, retinoides e inhibidores de tirosin-kinasa	Seguimiento de velocidad de crecimiento y Tanner cada 6 meses. Si escasa velocidad de crecimiento se realizarán test de estímulo y si se confirma el déficit de hormona de crecimiento se valorará inicio de tratamiento sustitutivo con GHRh
Hipogonadismo hipogonadotropo e infertilidad	Radioterapia (craneal, cráneo-espinal o corporal total)	Seguimiento anual de velocidad de crecimiento y Tanner. Si pubertad retrasada o incompleta, amenorrea, disfunción eréctil o descenso de libido pedir FSH/LH en ambos sexos, testosterona e inhibina B (varón) y estradiol con HAM (mujeres). Si se confirma hipogonadismo iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona o estrógenos según proceda por sexo, en adolescentes valorar espermigramas periódicos y criopreservación de semen u ovocitos; además se valorará densitometría por riesgo de osteopenia.
Hipogonadismo hipogonadotropo o fallo gonadal prematuro e infertilidad	Alquilantes, metales pesados, Citarabina, I-131-MIBG y radioterapia (pélvica y corporal total)	Seguimiento anual de velocidad de crecimiento y Tanner. Si pubertad retrasada o incompleta, amenorrea, disfunción eréctil o descenso de libido pedir FSH/LH en ambos sexos, testosterona e inhibina B (varón) y estradiol con HAM (mujeres). Si se confirma hipogonadismo iniciar tratamiento hormonal sustitutivo con testosterona o estrógenos según proceda por sexo, en adolescentes valorar espermigramas periódicos y criopreservación de semen y criopreservación de ovocitos; además se valorará densitometría por riesgo de osteopenia.
Déficit de ACTH e insuficiencia suprarrenal	Radioterapia (craneal y cráneo-espinal), anticuerpos monoclonales y glucocorticoides	Seguimiento anual hasta 15 años de finalizar el tratamiento con cortisol a las 8 a.m. horas. En caso de insuficiencia suprarrenal se iniciará tratamiento con Hidrocortisona. En pacientes con glucocorticoides se realizará retirada progresiva del tratamiento para evitar la insuficiencia suprarrenal secundaria.
Pubertad precoz central	Radioterapia (craneal y cráneo-espinal)	Seguimiento anual hasta inicio puberal de antropometría, estadio de Tanner y grado de maduración ósea. Si sospecha de pubertad precoz central medir gonadotropinas basales o con test LH-RH. Si se confirma, tratamiento con análogos GhRh.
Disfunción tiroidea (hipotiroidismo central o primario e hipertiroidismo)	Radioterapia (craneal y cráneo-espinal) y anticuerpos monoclonales = hipotiroidismo central. Radioterapia (corporal total y cervical), inhibidores de tirosin-kinasa y I-131-MIBG = hipotiroidismo primario. Radioterapia (craneal, cráneo-espinal y cervical), anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosin-kinasa = hipertiroidismo.	Seguimiento anual de sintomatología compatible con disfunción tiroidea y de hormonas tiroideas (TSH y T4L); además, se realizará palpación cervical para detección de nódulos o bocio. En caso de hipotiroidismo se iniciará tratamiento con Levotiroxina.

.../...

TABLA III. (CONTINUACIÓN) EFECTOS ENDOCRINOLÓGICOS QUE PUEDEN APARECER, TRATAMIENTOS IMPLICADOS Y PLAN DE SEGUIMIENTO PROPUESTO PARA LOS PACIENTES^(16,17,23).

Efecto tardío a vigilar	Tratamientos que pueden ocasionarlo	Seguimiento propuesto de los pacientes en riesgo
Nódulos tiroideos y cáncer tiroideo	Radioterapia próxima a glándula tiroidea	Seguimiento anual de palpación cervical. En caso de detectar nódulos palpables se realizará ecografía cervical y se considerará fuertemente la realización de PAAF por el riesgo aumentado de cáncer tiroideo. No se recomienda ecografía tiroidea rutinaria si no se palpan nódulos tiroideos.
Diabetes insípida central	Cirugía intracraneal	No se recomienda despistaje de forma rutinaria, solo en pacientes con sintomatología compatible (poliuria, polidipsia, deshidratación) y factores de riesgo. Si sospecha clínica se solicitarán niveles de sodio en sangre, osmolaridad plasmática y urinaria para su despistaje. En caso de detectar hipernatremia, osmolaridad plasmática baja y elevada en orina se sospechará la diabetes insípida y se confirmará con un test de privación. Si se confirma se iniciará tratamiento con desmopresina.
Diabetes mellitus o alteración en el metabolismo hidrocarbonado	Radioterapia (craneal, cráneo-espinal, abdominal y corporal total), anticuerpos monoclonales y L-asparaginasa.	Seguimiento cada 2 años de glucemia capilar o hemoglobina glicosilada. Se recomendarán hábitos de vida saludables respecto a alimentación variada y equilibrada y ejercicio físico diario o al menos incremento de la actividad física y se intentarán reducir factores de riesgo cardiovascular asociados (obesidad/sobrepeso, HTA, dislipemias). Algunos pacientes pueden beneficiarse durante la evolución de la utilización de antidiabéticos orales o insulina subcutánea.
Hiperprolactinemia	Radioterapia craneal	Seguimiento anual de sintomatología compatible en pacientes de riesgo (disminución de libido, amenorrea o galactorrea). En caso de sospecha se solicitarán niveles de prolactina y si están elevados y se acompañan de sintomatología se solicitará resonancia de silla turca.
Disminución de la mineralización ósea	Metotrexato y glucocorticoides por lesión directa del hueso. Radioterapia (craneal, cráneo-espinal y corporal total) por el origen de hipogonadismo hipogonadotropo. Alquilantes, metales pesados, radioterapia pélvica y I-131-MIBG por fallo gonadal prematuro.	En pacientes de riesgo o con fracturas solicitar densitometría ósea cuyos resultados se valorarán ajustados a edad, altura y estadio puberal con Z-score. En caso de osteopenia u osteoporosis se optimizará el metabolismo calcio-fósforo y se recomendará actividad física diaria. En caso de tratamiento con glucocorticoides si es posible se indicará la mínima dosis eficaz y si existe hipogonadismo se realizará tratamiento hormonal sustitutivo. Solo en caso de fracturas se indicarán bifosfonatos.

de recidiva tumoral y siempre en consenso con la familia. Si el déficit de hormona de crecimiento se acompaña de 1 o 2 déficits hipofisarios más, con un único test de secreción de GH sería suficiente para el diagnóstico de la deficiencia

de GH y en caso de presentar 3 déficits, máxime si existe el antecedente de radioterapia craneal, con la antropometría bastaría para sospechar el diagnóstico pudiendo obviar la realización de test de estímulo de GH⁽¹⁵⁾.

La dosis utilizada en el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana no diferirá de la utilizada en aquellos pacientes con déficit hormonal no secundario al tratamiento del cáncer. En la mayoría de estos pacientes el tratamiento se ha demostrado seguro y eficaz.

Hipogonadismo e infertilidad

El hipogonadismo puede ser por afectación hipofisaria con déficit de gonadotropinas (FSH y LH) o por afectación gonadal.

Los tratamientos que pueden provocar lesión hipofisaria con déficit de FSH y LH y en consecuencia hipogonadismo hipogonadotropo son la radioterapia craneal, cráneo-espinal y corporal total; los que producen gonadotoxicidad con fallo ovárico e hipogonadismo hipergonadotropo e incluso afectación en la fertilidad son los agentes alquilantes, los metales pesados, algunos antimetabolitos como la Citarabina, el I-131-MIBG, la radioterapia pélvica y corporal total.

En pacientes de riesgo, se realizará un seguimiento anual de la antropometría, la velocidad de crecimiento y del estadio de Tanner. En caso de detectarse una pubertad retrasada (ausencia de caracteres sexuales en niñas más allá de los 13 años o en varones de los 14 años) o pubertad detenida o incompleta, o bien inicio de sintomatología compatible (amenorrea, disfunción eréctil, disminución de libido, etc.) se realizarán mediciones de gonadotropinas basales (FSH y LH), testosterona e inhibina B en varones o estradiol y HAM en mujeres. Además, ante la posibilidad de afectación de la fertilidad, en varones adolescentes se realizará espermio-grama periódico puesto que existe riesgo de azoospermia hasta 10 años tras el tratamiento y en mujeres adolescentes, según cifras de HAM se valorará remitir a Ginecología para preservación de ovocitos^(8,18).

En los pacientes que se confirme el hipogonadismo será preciso realizar un tratamiento sustitutivo con testosterona en varones y estrógenos en mujeres con realización de densitometría por riesgo de osteoporosis u osteopenia.

Insuficiencia suprarrenal (IS)

Puede ser de origen hipofisario por déficit de ACTH o primaria por afectación de las glándulas suprarrenales. La radioterapia craneal y cráneo-espinal, así como la utilización de anticuerpos monoclonales pueden provocar un déficit de ACTH y un uso prolongado de glucocorticoides pueden originar una IS tras una retirada no progresiva por bloqueo del eje adrenal.

En aquellos pacientes que precisen corticoterapia prolongada se retirará el tratamiento con descenso progresivo de la dosis para evitar la IS.

En los pacientes de riesgo de presentar IS, se recomienda un seguimiento anual (incluso aunque no presenten sintomatología), mediante la determinación de cifras de cortisol a las 8 a.m. horas durante al menos 15 años tras finalizar el tratamiento. En caso de objetivar cifras de cortisol a las 8 a.m., <10-13 ug/dl (según autores), se recomienda remitir a Endocrinología pediátrica donde se valorará la necesidad de estudio de función suprarrenal⁽¹⁹⁾. Si aparece la IS, será necesario suplementar con Hidrocortisona (de elección en edad pediátrica) de forma permanente o transitoria según la causa teniendo en cuenta que en situaciones de estrés será preciso incrementar por 2 o 3 veces la dosis de tratamiento habitual; en aquellos casos transitorios su retirada también se deberá hacer de forma progresiva.

Alteraciones tiroideas

Las alteraciones tiroideas que pueden aparecer son muy diversas, desde hipotiroidismo central o primario, hipertiroidismo, aparición de nódulos tiroideos o riesgo incrementado de cáncer de tiroides⁽⁹⁾.

La utilización de radioterapia craneal o cráneo-espinal, así como el uso de anticuerpos monoclonales pueden dar lugar a un hipotiroidismo central por deficiencia de TSH, pero también a un hipotiroidismo primario o a un hipertiroidismo. Por otro lado, la radioterapia corporal total y la cervical, el uso de inhibidores de la tirosin-kinasa o de I-131-MIBG también pueden provocar un hipotiroidismo primario.

Además, hay tener en cuenta que pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia en áreas corporales próximas a la glándula tiroidea, así como los que precisen I-131-MIBG tienen mayor riesgo de presentar nódulos tiroideos y cáncer tiroideo (hasta 2.5 veces más que la población general)⁽⁹⁾.

En los pacientes con riesgo de afectación tiroidea se vigilarán los síntomas compatibles con disfunción tiroidea, se realizará una palpación cervical en búsqueda de nódulos y bocio, y se determinarán anualmente TSH y tiroxina libre; además, cuando se detecte un hipotiroidismo primario o central se iniciará tratamiento con Levotiroxina oral ajustando la dosis necesaria según los niveles de tiroxina libre en el hipotiroidismo central y de TSH y tiroxina libre en el hipotiroidismo primario.

Actualmente, no parece indicado la realización de ecografía tiroidea de rutina como despistaje de nódulos tiroideos de estos pacientes, dado que algunos estudios refieren hallazgos de nódulos de significado incierto que pueden conllevar procedimientos médicos innecesarios⁽²⁰⁾. Sin embargo, en caso de detectarse a la palpación cervical la presencia de nódulos tiroideos sí que será necesario realizar ecografía tiroidea, y valorar la posibilidad de hacer PAAF.

Pubertad precoz central

La radioterapia craneal o cráneo-espinal puede ocasionar pubertad precoz central⁽¹⁰⁾.

Los pacientes de riesgo deberán realizar un seguimiento anual hasta el inicio puberal mediante la valoración antropométrica pertinente, el grado de maduración ósea y estadio de Tanner. En caso de sospecha de pubertad precoz se solicitarán determinaciones de gonadotropinas (FSH y LH) basales o mediante test funcional LH-RH, así como testosterona en varones y estradiol en mujeres.

Si se confirma pubertad precoz se realizará tratamiento con análogos GnRH de forma similar a la realizada en pacientes con pubertad precoz central idiopática.

Diabetes insípida central

Algunos pacientes que precisan cirugía intracraneal pueden presentar lesión hipotálamo-hipofisaria y presentar una deficiencia de hormona antidiurética (ADH). En general, no se recomienda un despistaje en los pacientes supervivientes de cáncer de forma rutinaria. Se reservará para aquellos pacientes con sintomatología compatible (poliuria, polidipsia, deshidratación) y factores de riesgo compatibles; en estos pacientes se solicitarán niveles de sodio en sangre, osmolaridad plasmática y urinaria para su despistaje. En caso de detectar hipernatremia, osmolaridad plasmática baja y elevada en orina se sospechará la diabetes insípida y se confirmará con un test de privación. Si se confirma la diabetes insípida, se iniciará tratamiento sustitutivo con desmopresina que podría administrarse de forma oral o nasal, aunque también existe la forma subcutánea que es poco utilizada.

Disminución en la mineralización ósea

Los glucocorticoides o el Metotrexato producen disminución de la mineralización ósea por efecto directo en el hueso. Además, otros tratamientos como la radioterapia craneal, cráneo-espinal o corporal total pueden provocar un hipogonadismo hipogonadotropo con posterior disminución de la mineralización ósea en relación al déficit de hormonas sexuales. También, aquellos fármacos que provoquen un fallo gonadal prematuro como los agentes alquilantes, los metales pesados, el I-131-MIBG o la radioterapia gonadal pueden provocar el déficit de hormonas sexuales y por tanto también osteopenia de forma secundaria. A aquellos pacientes de riesgo o que hayan presentado fracturas óseas se les realizará estudio con densitometría ósea ajustando los resultados a la edad, altura y estadio puberal utilizando el Z-score⁽²¹⁾. En aquellos casos en los que se detecte una baja mineralización ósea precisarán seguimiento y optimi-

zación del metabolismo calcio-fósforo y se recomendará la realización de actividad física diaria. Además, en pacientes en tratamiento con glucocorticoides de larga duración se intentará siempre que sea posible, administrar la mínima dosis eficaz. Algunos autores incluso, cuando se prevé una corticoterapia prolongada recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D de manera simultánea al inicio de corticoides.

En los pacientes cuya osteopenia u osteoporosis sea secundaria a un hipogonadismo, será primordial realizar una terapia hormonal sustitutiva con testosterona o estradiol, según el caso, de forma adecuada. Solamente en aquellos casos de fracturas de repetición asociado a osteoporosis u osteopenia se iniciará tratamiento con bifosfonatos.

Hiperprolactinemia

Los pacientes que reciben radioterapia craneal pueden presentar hiperprolactinemia. En los pacientes de riesgo se revisarán anualmente síntomas compatibles como disminución de libido, amenorrea o galactorrea y en caso de sospecha se solicitarán niveles de prolactina. En caso de sintomatología y niveles elevados de prolactina se solicitará resonancia magnética nuclear de silla turca.

Obesidad

La radioterapia craneal y corporal total, así como el uso de glucocorticoides pueden provocar obesidad. Además, algunos pacientes sometidos a cirugía del área hipotálamo-hipofisaria pueden presentar una obesidad de origen central. En los pacientes supervivientes del cáncer, la obesidad, además de los efectos cardiovasculares habituales que puede producir (diabetes, dislipemia, síndrome metabólico, etc.), incrementa el riesgo de recurrencia de neoplasias y de mortalidad⁽²²⁾, y por este motivo precisarán de un seguimiento anual del peso, talla e IMC.

En los que aparezca el sobrepeso o la obesidad, se les recomendará realizar cambios de vida respecto a la alimentación con dieta saludable e incremento de la actividad física diaria.

Diabetes

La utilización de radioterapia craneal, cráneo-espinal, abdominal o corporal total y la utilización de fármacos como los anticuerpos monoclonales, los glucocorticoides y la L-asparaginasa pueden provocar alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado o diabetes. Por este motivo, cada dos años se realizarán controles de glucemia capilar o hemoglobina glicosilada. Los pacientes con alteración en el metabolismo de hidratos de carbono se beneficiarán de

cambios en estilos de vida recomendando una dieta saludable e incremento de la actividad física diaria. Se intentarán minimizar otros factores de riesgo como la obesidad o sobrepeso, hipertensión arterial o dislipemias. Algunos pacientes pueden precisar tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales o insulina subcutánea.

SEGUIMIENTO RECOMENDADO A LARGO PLAZO: VALORACIÓN DE LOS PACIENTES EN RIESGO

A lo largo de estos años se han sugerido muchos modelos para el seguimiento de estos pacientes, pero solo el 38% de los hospitales europeos ofrecen programas específicos una vez que han finalizado el tratamiento en los servicios de oncología pediátricos, y son una minoría de supervivientes adultos quienes reciben la atención adecuada⁽²⁴⁾. La implementación del cuidado de los supervivientes es un reto en todo el mundo, y la ausencia de un programa óptimo bien podría explicarse por la complejidad del tema (acceso limitado a programas de supervivencia especializados, poca asistencia por parte de los pacientes a pesar de existir los programas, por problemas de distancia u otros, falta de conocimientos y no haber recibido información al finalizar el tratamiento)⁽²⁵⁾. Los beneficios de acudir a estos programas de seguimiento son muchos, entre los que se cuentan un mayor conocimiento de sus efectos tardíos, y una mejoría psicológica.

El término “cuidados basados en el riesgo” como concepto de integración de todos los cuidados de salud de la persona es muy útil⁽⁷⁾. El modelo del hospital de St. Jude⁽¹⁶⁾ es uno de los mejor diseñados para facilitar el seguimiento y la transición de los oncólogos pediatras a los médicos de la comunidad y se ha focalizado en favorecer la educación a los pacientes. Sería deseable llegar a unos cuidados estandarizados y estructurados. Ellos proponen la consulta ACT “*After Completion Therapy*” desde los 2 años tras finalizar el tratamiento, hasta los 10 años o hasta que los pacientes cumplan 18 años; allí analizan todo el historial clínico, la salud física y psíquica, y los riesgos, para realizar el *screening* y las intervenciones necesarias, al mismo tiempo que les aportan conocimientos y recursos para que los pacientes sepan defender su adecuado control. Una vez finalizado dicho tiempo, pasan a los médicos de la comunidad con el informe detallado de su enfermedad, pero continúan el contacto con la ACT toda la vida.

La frecuencia de visitas de seguimiento a establecer a largo plazo con múltiples especialistas depende del tipo de paciente, de su cáncer, el tratamiento, su estado inicial de salud, y del estilo de vida.

Pensar en el cáncer, como modelo de enfermedad crónica, requiere coordinación e implicación de muchos especialistas y de equipos multidisciplinares para dar respuesta a todas las necesidades de esta población. Este cambio para abordarla como una enfermedad crónica origina nuevos enfoques en relación al empoderamiento del paciente en la toma de decisiones y de conciencia de enfermedad.

Además, hay que tener presente que el riesgo de efectos tardíos no se comunica habitualmente en las conversaciones iniciales con la familia y el paciente, al diagnóstico del cáncer, y se pospone para abordarlo al acabar la terapia, cuando los pacientes entran en la fase de supervivencia. Mientras que esto es comprensible, ya que enfrentarse a un diagnóstico de cáncer infantil es muy estresante y al diagnóstico la prioridad inicial es conseguir la máxima supervivencia, la mayoría de los adolescentes con cáncer desean información sobre lo que podrían hacer después de la terapia del cáncer y muchos quieren estar incluidos en las decisiones de tratamiento, incluso en estadios precoces. Por ello, y dado que las necesidades de información en relación a los potenciales efectos tardíos con frecuencia están insatisfechas, y han sido subóptimas comparado con la extensión de la información que recibieron sobre el cáncer, la participación en la monitorización de los supervivientes y los cuidados pueden estar afectando y ser causa de alteraciones en el seguimiento psicológico y bienestar físico. Ofrecer una información adecuada sobre los efectos tardíos puede animar a los supervivientes a no solo tomar control de las decisiones del tratamiento sino empoderarse y participar de forma proactiva con los profesionales sanitarios en los planes de cuidados y en el *screening* de efectos tardíos para ayudarles a ajustar la vida después del cáncer, facilitándoles la información a su medida, sobre los riesgos de salud⁽²⁷⁾.

“*La supervisión centrada en los cuidados del paciente*” como método de atención refuerza las actuaciones sanitarias, apoyando la participación activa del paciente y de sus familias en el diseño de los programas asistenciales y en la toma de decisiones sobre opciones de tratamientos personales. Existen algunas barreras que hacen que la implementación de este modelo no se haga adecuadamente, entre las que se encuentran la falta de personal en los centros sanitarios, el tiempo requerido por los médicos para llevar a cabo estas estrategias y la escasa dotación económica para estos programas.

En este sentido, el *PanCare Network* se estableció en Europa en 2008⁽²³⁾ como un proyecto de colaboración de centros sanitarios con el objetivo de mejorar la salud y la calidad de vida de todos los supervivientes en Europa desarrollando y evaluando prospectivamente el seguimiento diseñado por

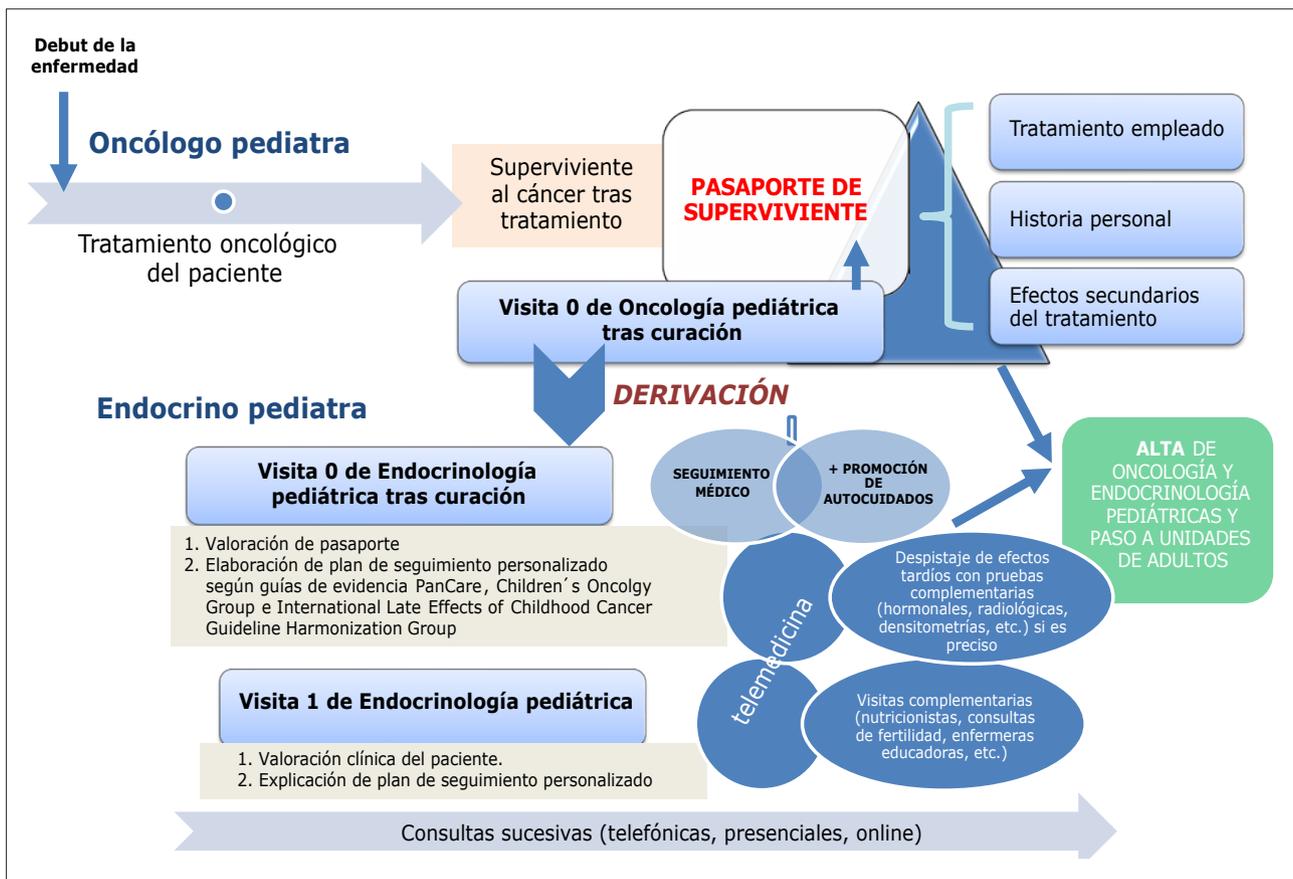


Figura 1. Plan de seguimiento de los efectos endocrinológicos tardíos por cáncer en los niños y adolescentes supervivientes de un cáncer infantil.

ellos, centrado en la persona y en las intervenciones del estilo de vida. Esta supervisión que proponen, centrada en el paciente y basada en guías de evidencia, puede mitigar el impacto negativo sobre la calidad de vida de los supervivientes y sus familias. El cuidado del paciente tiene un importante foco en la educación, la prevención, detección temprana de efectos tardíos y en las intervenciones a tiempo, cuando el problema ocurre⁽²⁸⁾.

Además de la supervisión basada en el riesgo, un estilo de vida saludable es una herramienta muy poderosa para reducir los problemas crónicos de salud. Las estrategias centradas en el paciente que enganchan a los pacientes, que les permiten compartir decisiones y apoyar el empoderamiento, han mostrado producir más satisfacción, mejor salud, mayor calidad de vida y menores costes⁽²⁸⁾.

El modelo que proponemos en nuestro centro, sobre el seguimiento de efectos endocrinológicos tardíos tras el cáncer infantil, se basa en la colaboración con los oncólogos pediatras, asumiendo que la satisfacción del paciente

en relación al control de los efectos tardíos depende en gran medida de una comunicación y coordinación exitosa entre los especialistas involucrados, del conocimiento sobre los efectos tardíos y las recomendaciones a realizar. No haremos diferencias entre el seguimiento inmediato, y el seguimiento a largo plazo (pasados 5 años del alta del paciente), ya que entendemos que los problemas que aparecen son un *continuum* en la atención sanitaria de dicho paciente.

La colaboración entre los profesionales se inicia con la recopilación desde la historia clínica del paciente de toda su información sobre el cáncer y los tipos y dosis de tratamientos empleados, con el objetivo de hacer una estimación de los riesgos. Así que proponemos que sea el oncólogo pediatra que ha tratado al niño, el que al final del tratamiento del cáncer comience a preparar el documento elaborado por la SEHOP conocido como *"Pasaporte de supervivencia de un cáncer infantil o de la adolescencia"*⁽²⁰⁾. Ambos especialistas, oncólogo-endocrinólogo son los que completarán el documento relleno la parte del diagnóstico, tratamiento

detallado, los efectos tardíos esperados, y su seguimiento recomendado, todo ello en sendas visitas “virtuales” del paciente: “VISITA 0 oncólogo-endocrino”. El paciente, a su vez, aportará a este pasaporte los datos personales que crea relevantes. Incorporar este pasaporte digital en la historia clínica electrónica del paciente sería un paso muy deseable, que, con la digitalización de los sistemas sanitarios, confiamos sea una realidad en un futuro próximo.

Una vez que el “Pasaporte de supervivencia” este preparado, será el oncólogo, en la *Visita 1* presencial quien se lo entregue al paciente, bien en formato electrónico o en papel, y le explique en un lenguaje sencillo el contenido del mismo. Existen documentos adicionales para entregar a los pacientes, elaborados por las Sociedades científicas, sobre todo del COG⁽³⁰⁾, que explican con ilustraciones sencillas los principales efectos tardíos. Informar a los supervivientes sobre su riesgo personal de efectos a largo plazo y tratar de empoderarlos para que manejen sus propias necesidades de atención, prestando el apoyo de los profesionales de salud, son uno de los desafíos más importantes en este tema, y una manera de dar una atención de calidad a estos pacientes. Hoy en día tenemos a nuestro alcance métodos específicos de intervención que se pueden utilizar para educar, motivar y cambiar comportamientos, que incluyen plataformas web, salud digital a través del móvil, materiales en papel, dispositivos portátiles, además de las consultas ordinarias.

Tras la *Visita 1*, se agenda la *Visita 2* con el endocrinólogo pediatra, para conocer al paciente y diseñar el seguimiento endocrinológico recomendado en el pasaporte, según las guías de práctica clínica basadas en la mayor evidencia posible, y descritas previamente en este artículo, hasta que el paciente cumpla los 18 años. Según el riesgo de efectos tardíos se programarán “consultas no presenciales, de telemedicina” a aquellos con riesgo bajo, o presenciales a los de riesgo intermedio o alto, con periodicidad variable según el mismo. Asimismo, se programarán otras visitas con especialista como dietistas, ginecólogos expertos en fertilidad o enfermeras especialistas.

Al alta del programa, el paciente será consciente del riesgo de efectos tardíos endocrinológicos, y en función del tipo, se le aconsejará que sea su médico de familia quien le controle o se hará una transición conjunta al especialista de endocrino de adultos o al ginecólogo.

Queda un largo camino por recorrer para brindar una atención integral homogénea y estructurada en el momento de la transición a los servicios de adultos, para lograr un seguimiento personalizado de alta calidad a largo plazo en estos pacientes.

En conclusión, la población infanto-juvenil que ha sufrido cáncer es cada vez más numerosa, con mayor supervivencia, y donde es necesario que se organice el seguimiento de los efectos tardíos, por todos los especialistas pediátricos, con guías con evidencia clínica basada en el riesgo particular. Empoderar al paciente con la adecuada información sobre sus riesgos particulares, y garantizarle la atención socio-sanitaria exige un compromiso que nosotros como endocrinos pediatras debemos ofrecerles.

Cómo se organiza esta atención cuando estas personas alcanzan la edad adulta, obliga a diseñar programas de atención a supervivientes de cáncer en nuestras comunidades con equipos multidisciplinares de adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, et al, ACCIS contributors. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991-2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(9): 1159-69.
2. Larrañaga N, Sanchez MJ, Ardanaz E et al. Incidence patterns and trends of non-central nervous system solid tumours in children and adolescents. A collaborative study of the Spanish Population Based Cancer Registries. *J Cancer.* 2016; 7: 335-43.
3. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, et al. Endocrine late effects in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2018; 36(21): 2153-9.
4. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, et al. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(27): 3240-7.
5. Chemaitilly W, Sklar CA. Childhood cancer treatments and associated endocrine late effects: A concise guide for the pediatric endocrinologist. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91: 74-82.
6. George SA, Effinger KE, Meacham LR. Endocrine sequelae in childhood cancer survivors. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2020; 49: 565-87.
7. Landier W, Skinner R, Wallace WH, et al. Surveillance for late effects in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 2216-22.
8. Cruz J, Garzón L, Sánchez J. Trastornos endocrinológicos en el paciente oncológico. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica.* Madrid: Ergon ; 2018. p. 913-28.
9. Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-term endocrine and metabolic consequences of cancer treatment: A systematic review. *Endocrine Rev.* 2019; 40(3): 711-67.
10. Yu C. Endocrine consequences of childhood cancer therapy and transition considerations. *Pediatr Ann.* 2019; 48(8): e326-32.
11. 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: 465-72.
12. Velentza L, Tolia M, Christakou C, et al. Addressing the post-irradiation hypothalamic-pituitary endocrine abnormalities of brain tumors in pediatric patients. *J BUON*. 2017; 22(5): 1240-5.
 13. Nishi Y, Hamamoto K, Fujita N, Okada S. Empty sella/pituitary atrophy and endocrine impairments as a consequence of radiation and chemotherapy in long-term survivors of childhood leukemia. *Int J Hematol*. 2011; 94(4): 399-402.
 14. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(5): 492-500.
 15. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W et al. Hypothalamic-pituitary and grown disorders in survivors of childhood cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103: 2761.
 16. Tonorezos ES, Hudson MH, Edgar AB, et al. Screening and management of adverse endocrine outcomes in adult survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(7): 545-55.
 17. Han TS, Gleeson HK. Long-term and late treatment consequences: endocrine and metabolic effects. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017; 11(3): 205-13.
 18. Van Dorp W, Haupt R, Anderson RA et al. Reproductive function and outcomes in female survivor of childhood, adolescents, and young adult cancer: A review. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2169-80
 19. Patterson BC, Truxillo L, Wasilewski-Masker K, et al. Adrenal function testing in pediatric cancer survivors. *Pediatric Blood Cancer*. 2009; 53: 1302.
 20. Clement SC, Kremer LCM, Verburg FA, et al. Balancing the benefits and harms of thyroid cancer surveillance in survivor of Childhood, adolescents and young adult cancer: Recommendations from the international Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Cancer Treat Rev*. 2018; 63: 28
 21. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvil N. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: Long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008: e705-13.
 22. Gofman, I Ducore, J. Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving ALL and NHL. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31(2): 101-7.
 23. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer*. 2021; 154: 316-28.
 24. Essig S, Skinner R, von der Weid NX, Kuehni CE, Michel G. Follow-up programs for childhood cancer survivors in Europe: a questionnaire survey. *PlosOne*. 2012; 7(12): e53201.
 25. Yan AP, Chen Y, Henderson TO, et al. Adherence to surveillance for second malignant neoplasms and cardiac dysfunction in childhood cancer survivors: A childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2020, 20; 38(15): 1711-22.
 26. Hendriks MJ, Harju E, Michel G. The unmet needs of childhood cancer survivors in long-term follow-up care: A qualitative study. *Psychooncology*. 2021; 30(4): 485-92.
 27. Kremer LCM, Mulder RL, Oeffinger KC, 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*. 2013; 60(4): 543-9.
 28. Smith WA, Li C, Nottage KA, et al. Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2014; 120(17): 2742-50.
 29. Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP) [Internet]. España; [Citado el 20 de marzo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.SEHOP.org>
 30. Children's Oncology Group [Internet]. USA; [Citado el 20 de marzo de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www-survivorshipguidelines.org>