

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Sumario

Editorial

Comunidad de Madrid: Se suspende la financiación por el Sistema de Salud de la vacunación frente al neumococo

J. García Pérez

513

Tumores de la cresta neural

D. Fernández Álvarez, M. Muriel Ramos

515

Tumores renales

M.C. Gancedo García, M.C. Hernández Gancedo,
J. Peñarrocha Terés

525

Tumores óseos. Rabdomyosarcomas

A. Muñoz Villa

533

Tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal

S. Fernández-Plaza, B. Reques Llorente

540

Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías

M. Muriel Ramos

552

Regreso a las Bases

Valoración radiológica de imágenes líticas óseas

G. Albi Rodríguez

565

Brújula para Educadores

La educación del inconsciente

J.A. Marina

574

El Rincón del Residente

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Fiebre prolongada intermitente y pancitopenia

B. Fernández Caamaño, E. Castaño Andreu,

F. Baquero Artigao, M.J. García de Miguel

578

Investigar en Atención Primaria

Investigación en red

S. Alberola López, J.M. Andrés de Llano

582

Noticias

583



Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Consejo editorial

Director Fundador

Dr. J. del Pozo Machuca

Directora Ejecutiva

Dra. M.I. Hidalgo Vicario

Subdirectores Ejecutivos

Dr. J. de la Flor i Brú
Dr. J.C. Silva Rico

Junta directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor

† Dr. F. Prandi Farras

Presidente

Dr. J.L. Bonal Villanova

Vicepresidente

Dr. V. Martínez Suárez

Secretario

Dr. J.C. Silva Rico

Tesorero

Dr. L. Sánchez Santos

Vocales

Dra. M.E. Benítez Rabagliati
Dr. C. Coronel Rodríguez
Dra. M.C. Ferrández Gomáriz
Dr. J. García Pérez
Dra. A.M. Rodríguez Fernández

Jefe de Redacción

Dr. J. Pozo Román

Secretaría Técnica

C. Rodríguez Fernández

Consultoría Docente

Prof. J. Brines Solares
Sección de Educación Pediátrica de la AEP
Prof. M. Crespo Hernández
Comisión Nacional de Especialidades
Dr. F. Malmierca Sánchez
Expresidente de la SEPEAP
Prof. M. Moya Benavent
Comisión Nacional de Especialidades

Consejo de Redacción

Vocales Regionales. Pediatría Extrahospitalaria

Dr. J. García Palomeque
S. Andalucía Occidental y Extremadura

Dr. V. Bolívar Galiano
S. Andalucía Oriental

Dra. M. A. Learte Álvarez
S. Aragón, La Rioja y Soria

Dr. J. Pellegrini Belinchón
S. Asturias, Cantabria y Castilla-León

Dra. A. Cansino Campuzano
S. Canaria, sección Las Palmas

Dr. A. Hernández Hernández
S. Canaria, sección Tenerife

Dr. J.L. Grau Olivé
S. Castilla-La Mancha

Dr. J. de la Flor Bru
S. Cataluña

Dr. M. Sanpedro Campos
S. Galicia

Dr. P. Ruiz Lázaro
S. Madrid

Dr. A. Iofrio de Arce
S. Murcia

Dr. R. Pelach Pániker
S. Navarra

Asesoría Docente

Prof. J. Álvarez Guisasaola
Valladolid

Prof. J. Ardura Fernández
Valladolid

Prof. J. Argemí Renom
Sabadell

Prof. A. Blanco Quirós
Valladolid

Prof. E. Borrajo Guadarrama
Murcia

Prof. J. Brines Solares
Valencia

Prof. M. Bueno Sánchez
Zaragoza

Prof. J.J. Cardesa García
Badajoz

Prof. E. Casado de Frías
Madrid

Prof. M. Casanova Bellido
Cádiz

Prof. M. Castro Gago
Santiago

Prof. M. Crespo Hernández
Oviedo

Prof. M. Cruz Hernández
Barcelona

Prof. A. Delgado Rubio
Madrid

Prof. E. Doménech Martínez
Tenerife

Prof. G. Galdó Muñoz
Granada

Prof. M. García Fuentes
Santander

Prof. J. González Hachero
Sevilla

Prof. M. Hernández Rodríguez
Madrid

Prof. R. Jiménez González
Barcelona

Prof. S. Málaga Guerrero
Oviedo

Prof. A. Martínez Valverde
Málaga

Prof. J.A. Molina Font
Granada

Prof. L. Morales Fochs
Barcelona

Prof. M. Moya Benavent
Alicante

Prof. A. Nogales Espert
Madrid

Prof. J. Peña Guitián
Santiago

Prof. J. Pérez González
Zaragoza

Prof. M. Pombo Arias
Santiago

Prof. J. Quero Jiménez
Madrid

Prof. V. Salazar Alonso-Villalobos
Salamanca

Prof. R. Tojo Sierra
Santiago

Prof. A. Valls Sánchez de Puerta
Sevilla



En portada

La mayoría de los tumores no pueden crecer sin una vascularización que los nutra. Ésta se forma por los vasos reclutados de la red vascular existente y los vasos que se desarrollaron como respuesta angiogénica del huésped a la estimulación de las células cancerígenas. El desarrollo de una adecuada red sanguínea va a ser crucial para el crecimiento del cáncer y sus metástasis.

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración. PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante), comunicaciones cortas (incluidas en la sección de información) y cartas al director (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica 10 números al año, y cada volumen se complementa con dos suplementos del programa integrado (casos clínicos, preguntas y respuestas comentadas) y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se distribuye entre los pediatras de España directamente. SWETS es la Agencia Internacional de Suscripción elegida por la revista para su distribución mundial fuera de este área.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados. Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia,

ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeran o plagiaran, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL está impresa en papel libre de ácido. La política de los editores es utilizar siempre este papel, siguiendo los estándares ISO/DIS/9706, fabricado con pulpa libre de cloro procedente de bosques mantenidos.



Actividad Acreditada por la Comisión Autónoma de Formación Continuada de Galicia, integrada en el Sistema de Acreditación de la Formación Continuada de los Profesionales Sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud con **5,7 créditos**.

Visite la web oficial de la Sociedad: www.sepeap.org, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia más uno)
- Normas de publicación
- Cuestionario *on-line* para la obtención de créditos
- El Rincón del Residente: casos e imágenes clínicas

También puede consultar la revista en su edición electrónica: www.pediatriaintegral.es



Secretaría de redacción

Ergon. Srta. Carmen Rodríguez
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
carmen.rodriguez@ergon.es

© Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Edita: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)
Coordinación Editorial: Ergon

I.S.S.N. 1135-4542
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995



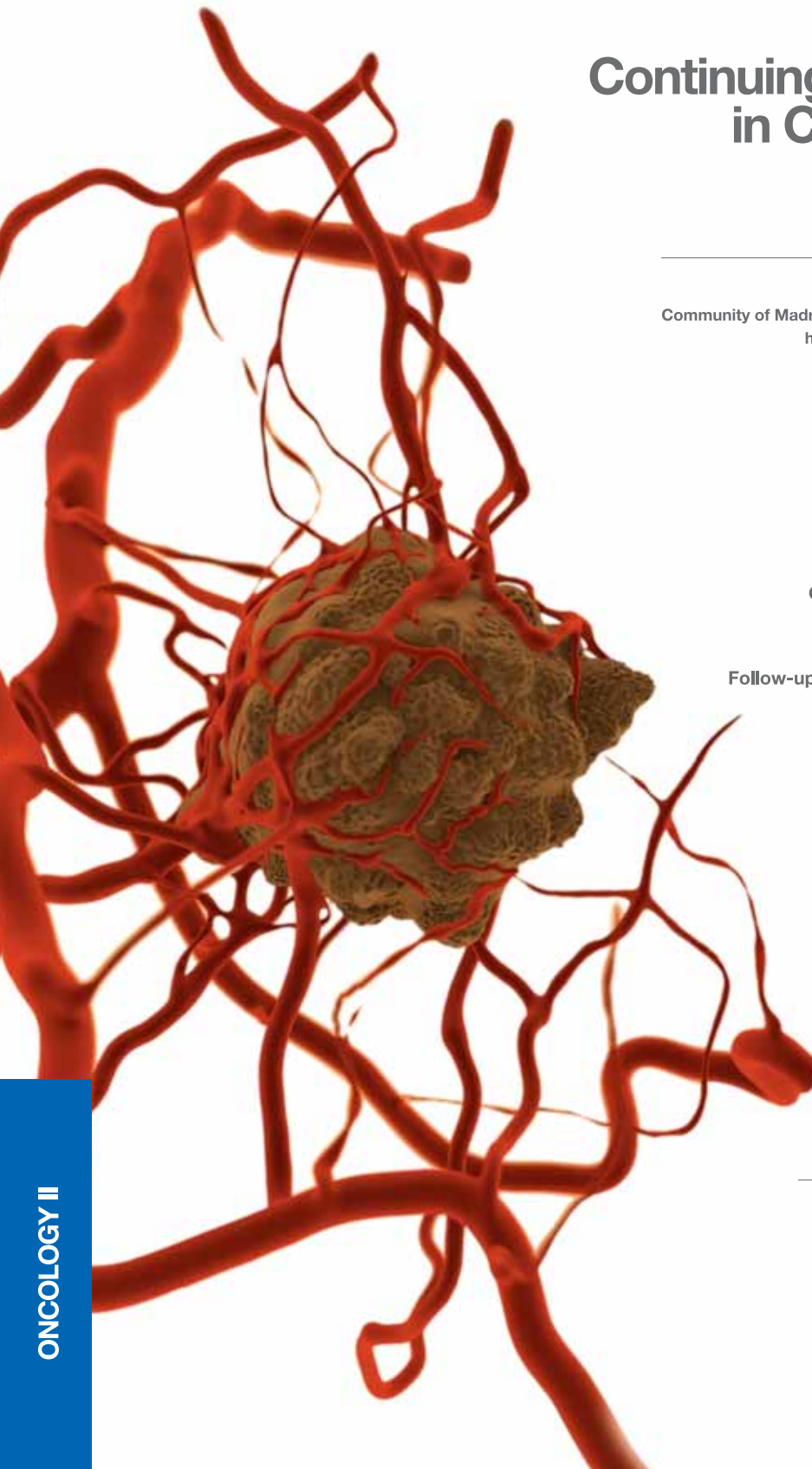
Impreso en papel libre de ácido
Printed on acid free paper

Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary

Editorial

Community of Madrid: Financing of the pneumococcal vaccination has been suspended by the Health Care System	513
J. García Pérez	
Neural crest tumors	515
D. Fernández Álvarez, M. Muriel Ramos	
Renal tumors	525
M.C. Gancedo García, M.C. Hernández Gancedo, J. Peñarrocha Terés	
Bone tumors. Rhabdomyosarcomas	533
A. Muñoz Villa	
Cancer treatment in pediatrics: principles of multimodal therapy	540
S. Fernández-Plaza, B. Reques Llorente	
Follow-up in Primary Care of the oncological child. How to detect the late sequels	552
M. Muriel Ramos	
Return to the Fundamentals	565
X-ray evaluation of osseous lithic images	565
G. Albi Rodríguez	
Compass for Educators	574
Education of the unconscious	574
J.A. Marina	
The Resident's Corner	578
Clinical Case-Residents: make your diagnosis	578
Intermittent prolonged fever and pancytopenia	578
B. Fernández Caamaño, E. Castaño Andreu, F. Baquero Artigao, M.J. García de Miguel	
Research in Primary Care	582
Research in the network	582
S. Alberola López, J.M. Andrés de Llano	
News	583





J. García Pérez

Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

“Así como un barco no debe navegar sin su ancla, un niño tampoco debe navegar por la vida sin un completo calendario vacunal.”

Editorial

COMUNIDAD DE MADRID: SE SUSPENDE LA FINANCIACIÓN POR EL SISTEMA DE SALUD DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL NEUMOCOCO

Las autoridades de la Comunidad de Madrid anunciaron el jueves, 7 de junio de 2012, la suspensión de la financiación por parte de los Servicios de Salud de la vacunación sistemática frente al neumococo, que fue instaurada en el año 2006.

La neumonía bacteriana, la otitis media aguda, la sinusitis y la mastoiditis son algunas de las patologías que puede producir la bacteria del neumococo; puede además, causar enfermedades graves y potencialmente mortales como la infección en la sangre o la meningitis. Desde su implementación, la vacunación sistemática frente al neumococo ha resultado en una disminución de la enfermedad neumocócica grave en niños e, indirectamente, en adultos y mayores de 65 años. Cuatro son las dosis normales de esta vacuna, sin embargo, en la Comunidad de Madrid y gracias al programa de vacunación sistemática frente al neumococo, el número de dosis necesarias era de tres. Si se suprime la financiación pública de esta vacuna, una familia que desee vacunar a sus hijos, deberá gastarse más de 300 euros en la vacuna. En este caso, los hijos de familias menos favorecidas económicamente, estarán

más expuestos, menos protegidos. La OMS (Organización Mundial de la Salud), debido a la alta carga de la enfermedad neumocócica en niños, establece que se debe dar prioridad a la inclusión de esta vacuna en los programas de vacunación.

Existen con seguridad en los presupuestos de la Comunidad gastos superfluos o cuya importancia es relativa: campañas publicitarias, ciertas subvenciones, infraestructuras y reformas innecesarias; es en estas partidas donde debería implementarse una política de ahorro y contención. Pocos gastos son más importantes que aquellos que previenen enfermedades en los niños de una sociedad.

Desde la SEPEAP (Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria), creemos que esta medida representa un retroceso en el control de infecciones neumocócicas de niños y adultos resultando en un deterioro de la salud pública. Es por ello que expresamos nuestra disconformidad ante la decisión de la Comunidad de Madrid de suspender la financiación en la vacunación sistemática frente al neumococo. Volvemos a reiterar además, la necesidad de un calendario vacunal único en España.



Cuestionario de Acreditación

A partir del número 2 de 2012 de *Pediatría Integral*, el cuestionario de acreditación con las preguntas y respuestas que deberá contestar, estará únicamente disponible “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación por número de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el Sistema Nacional de Salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

© Cuestionario de Acreditación únicamente disponible en: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es

Tumores de la cresta neural

D. Fernández Álvarez, M. Muriel Ramos

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca



Resumen

El neuroblastoma es un tumor del sistema nervioso simpático frecuente en el niño especialmente antes de los 5 años, siendo el segundo tumor sólido en la infancia, cuya evolución es impredecible y caprichosa, y es la causa del 15% de mortalidad en niños con cáncer. Su diagnóstico es tardío en la mitad de los casos debido a que su asiento es posterior y difícil de detectar. Sus síntomas derivan principalmente de su asiento y de signos paraneoplásicos característicos asociados o síntomas constitucionales si está extendido. Para su orientación y seguimiento, la gammagrafía con MIBG es la prueba más útil, así como las catecolaminas en la orina. El pronóstico depende de su biología, principalmente la amplificación del *NMYC*, extensión y de la edad del paciente. La supervivencia es excelente para los de bajo riesgo e intermedio y se tiende a minimizar la terapia en estos casos; mientras que, se incrementa en los de alto riesgo dada su supervivencia actual menor del 40%. Actualmente, los distintos grupos de estudio están intentando definir nuevos marcadores pronósticos para mejorar la estimación de riesgo al diagnóstico y mejorar la terapia adecuada para cada subgrupo.

Abstract

*Neuroblastoma is a tumour of the sympathetic nervous system specially common in children before age 5, the second solid tumour in childhood, whose evolution is unpredictable, and capricious and cause 15% mortality in children with cancer. Diagnosis is often delayed in half the cases because their seat is back and difficult to detect. Her symptoms primarily derived from his seat and paraneoplastic signs and symptoms associated, characteristic of constitutional syndrome if extended. For your guidance and monitoring, the gammagrafía MIBG is the most useful as well as catecholamines in the urine. The prognosis depends on its biology, primarily amplified *NMYC*, clinical and patient age Survival is excellent for low and intermediate risk and tends to minimize the therapy in these cases while increases in high risk given its survival less than 40%. Currently the different study groups are trying to define new prognostic markers to improve risk estimation to improve diagnosis and appropriate therapy for each subgroup.*

Palabras clave: Neuroblastoma; Tumor abdominal en niños; Opsoclonus-mioclonus; N-MYC.

Key words: Neuroblastoma; Abdominal tumour in children; Opsoclonus; N-MYC.

Pediatr Integral 2012; XVI(7): 515-524

Introducción

Los tumores de la cresta neural son aquellos que derivan de las simpatogonias, que son células embrionarias pluripotenciales que pueden diferenciarse en: células ganglionares, feocromocitos y tejido neurofibroso.

Los tumores que derivan de estas células pueden ser benignos, como el ganglioneuroma (GN), tumor compuesto totalmente por células maduras ganglionares y otras ganglioneuronas maduras, y el feocromocitoma. Los malignos, como el

neuroblastoma (NB), formado principalmente por neuroblastos malignos, y el ganglioneuroblastoma (GNB), un tumor con ambos tipos de células maduras e inmaduras, ambos con capacidad de metastatizar⁽¹⁾. Durante el periodo embrionario, las simpatogonias

emigran desde la cresta neural a lo que serán en el feto los ganglios simpáticos y la médula adrenal; por este motivo los tumores derivados de ellas pueden asentar en las glándulas suprarrenales o bien en los ganglios simpáticos a lo largo de todo el eje espinal, desde el cuello hasta el sacro (Fig. 1).

EL NB es el tumor sólido más frecuente en la infancia después de los tumores del sistema nervioso central, representa entre el 7 y 10% de los tumores infantiles y tiene una incidencia de 10 casos por millón de nacimientos y por año, y es la causa del 15% de mortalidad en niños con cáncer⁽²⁾.

Ocurre más frecuentemente en niños menores de 5 años pero puede presentarse desde el periodo neonatal hasta niños mayores. La mitad de los casos diagnosticados están entre 1 y 4 años de edad.

Su causa es desconocida y, aunque poco frecuentemente, se asocia a determinadas enfermedades⁽³⁾. También, existen casos raros familiares de herencia autosómica dominante, asociados a la presencia de un oncogén (*Anaplastic Lymphoma Kinase*)⁽⁴⁾. La mayoría de los NB son esporádicos. Su comportamiento es difícil de prever, ya que algunos tienden a la regresión espontánea y otros tienden a madurar. Otros tienen un comportamiento agresivo; de tal manera que, casi la mitad de los casos tienen metástasis en el momento del diagnóstico y presentan una mortalidad muy elevada.

Patogenia

La célula tumoral se origina en las células embrionarias, los neuroblastos, y se piensa que uno de los mecanismos que conducen al desarrollo tumoral es un fallo en la respuesta a las señales de diferenciación y maduración.

Los nódulos neuroblásticos presentes en la glándula suprarrenal en la vida fetal, generalmente regresan espontáneamente a las 17-18 semanas de gestación. Cuando algunos de estos nódulos persisten, son el origen del desarrollo tumoral, y el desbalance en su maduración o diferenciación puede suceder en distintas etapas, de ello se derivan los distintos grados de madurez de estos tumores⁽⁴⁾.

Anomalías cromosómicas y moleculares

En los últimos años se han identificado múltiples anomalías cromosómicas y moleculares en los pacientes con NB que han sido evaluadas para determinar su significado y su valor pronóstico^(1,5-8).

N-MYC: es un oncogén que se sobreexpresa en el 25% de los casos de NB amplificando el brazo distal del cromosoma 2. Es el marcador más importante y de valor pronóstico desfavorable, reconocido por todos los grupos de estudio del NB. Es más frecuente en casos con estadio avanzado. Los pacientes con *NMYC* ampliado tienden a tener una progresión más rápida del tumor y peor pronóstico, incluso cuando coexisten otros factores favorables, como el estadio localizado o 4s.

La deleción del brazo corto del cromosoma 1 es la anomalía cromosómica más frecuente (35%) y confiere mal pronóstico. En esta región existen genes supresores que controlan la diferenciación del neuroblasto. Se ha descrito una asociación entre la deleción del cromosoma 1p y la amplificación del *NMYC*. Índice de ADN es un test que se correlaciona con la respuesta al tratamiento en lactantes. Si existe hiperploidía, tiene mejor respuesta que si es el índice de ADN es menor de 1, en este caso la respuesta al tratamiento es peor. Este índice no tiene significación pronóstica en niños mayores.

Ganancia del 17q es muy frecuente y ocurre en el 90% de los NB, no está bien establecido su valor pronóstico, actualmente en estudio. Deleción del cromosoma 11 se observa en el 20% de los NB y con frecuencia se asocia a estadios avanzados sin amplificación del *NMYC* ni alteraciones en el cromosoma 1. Recientemente, se ha perfilado como gen supresor del tumor. Se ha visto asociado a menor supervivencia, derivada de la progresión del tumor y a la inestabilidad cromosómica. Se encuentra en niños mayores con inicio tardío de la enfermedad^(9,10). *WT1* muestra una significativa asociación entre NB clínicamente agresivo y con elevada posibilidad de recaída⁽¹¹⁾. Tres genes receptores de neurotrofina *TrKA*, *TrKB* y *TrKC* son tirosinkininas que codifican un receptor del factor de crecimiento neuronal (NGF). En niños menores de 1 año con alta expresión de *TrKA* se correlaciona con buen pronós-

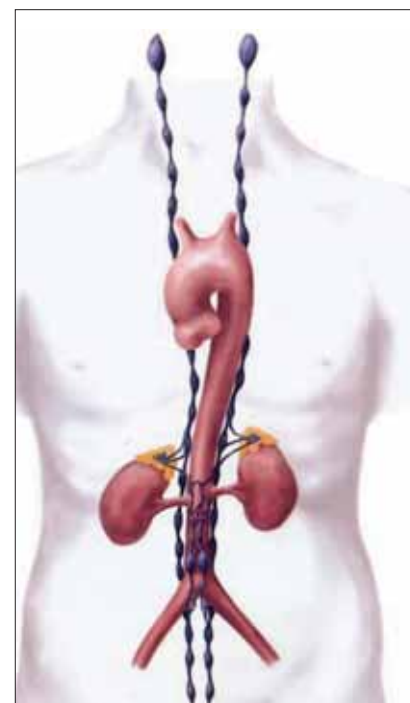


Figura 1. Distribución anatómica del sistema nervioso simpático.

tico, especialmente en estadios 1, 2 y 4s. En contraste con *TrKB*, que se expresa en tumores con amplificación del *NMYC* y esta asociación puede representar una vía autocrina de supervivencia tumoral. Genes aberrantes silenciadores de genes supresores pueden ocurrir debido a la alteración de los patrones de metilación y podrían alterar las vías de apoptosis normales. Otro marcador biológico de valor pronóstico desfavorable es la falta de expresión de una glicoproteína (CD44) en la superficie de la célula tumoral, la P-glicoproteína, que con la proteína multidroga resistencia (MRP) son proteínas que confieren resistencia a las drogas y que actualmente están siendo estudiadas como nuevas dianas terapéuticas.

Anatomía patológica

Las células pluripotenciales simpáticas emigran para formar los diferentes órganos del sistema nervioso simpático. Las glándulas suprarrenales contienen células cromafines productoras de catecolaminas y neuropéptidos.

Histológicamente los tumores de la cresta neural pueden ser clasificados como: ganglioneuromas (GN), ganglioneuroblastomas (GNB) y neuroblastomas (NB).

Los NB indiferenciados están compuestos por células pequeñas redondas que se tiñen de azul y forman nidos en la matriz fibrovascular; típicamente, se disponen formando rosetas características de Homer-Wright, estas pseudorosetas se pueden observar en el 15-50% de las muestras tumorales y pueden describirse como neuroblastos que rodean procesos neuronales eosinofílicos que son neuropilos (Fig. 2).

El tumor muestra típicamente células pequeñas uniformes con escaso citoplasma y núcleo hiper cromático. Los neuropilos son un patrón muy fino de procesos celulares que se extienden con aspecto de ser extracelulares, aunque corresponden a extensiones de la célula y son característicos del NB. Se contrastan con enolasa neuronal específica (ENE), cromogranina y sinaptofisina, además de S-100 y GD2.

En contraste, el GN maduro está compuesto por células ganglionares maduras, células de Schwann y procesos neuríticos (Fig. 3).

En el GNB se encuentra todo el espectro de diferenciación celular entre el NB y el GN. Se subclasifica en difuso o nodular, teniendo peor pronóstico el nodular.

Clasificación histopatológica de Shimada

Shimada desarrolla una clasificación histopatológica con valor pronóstico que considera: grado de diferenciación del neuroblasto, presencia o no del estroma swaniano (estroma rico o estroma pobre), índice de proliferación celular (índice de mitosis-cariorrexis -IMK-) y patrón nodular, además de la edad del niño.

Con estos componentes, podemos clasificar al paciente:

- **Grupo histológico favorable:** pacientes de cualquier edad con tumores ricos en estroma sin patrón nodular; pacientes de < de 18 meses y estroma pobre, IMK <200/5.000 con neuroblastos diferenciados o indiferenciados; y pacientes de < de 60 meses con estroma pobre e IMK <100/5.000 y neuroblastos bien diferenciados.
- **Grupo histológico desfavorable:** pacientes de cualquier edad con tumores con estroma rico y patrón

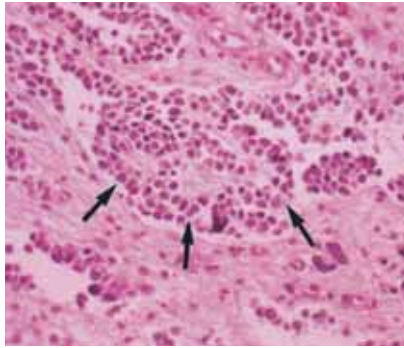


Figura 2. Rosetas de Homer-Wright.

nodular; pacientes de cualquier edad y estroma pobre, neuroblastos diferenciados o indiferenciados con IMK >200/5.000; pacientes de >18 meses con estroma pobre, neuroblastos bien diferenciados e IMK 100-200/5.000; y pacientes de > de 60 meses, estroma pobre neuroblasto diferenciado e IMK <100.

La clasificación de Shimada fue integrada en la *International Neuroblastoma Pathology Classification* (INPC) revisada en 2009⁽¹²⁾ (Tabla I).

Manifestaciones clínicas

Dependen de la localización del tumor y del grado de invasión de los tejidos vecinos, así como de las manifestaciones paraneoplásicas asociadas. Aunque hay que recordar que la manifestación más frecuente es una masa asintomática.

La localización en la cabeza y cuello: puede presentarse como una masa palpable, hemorragias periorbitarias, exoftalmos, equimosis y edema de los párpados, ptosis y miosis (signo de Claudio Bernard Horner) por compresión del plexo braquial (Fig. 4).

Alteración de otros pares craneales, también puede ocurrir.

En el tórax: 20% de los casos de los NB asientan en esta localización, es más frecuente en niños menores de 2 años. Suele ser un hallazgo casual al practicar una radiografía por síntomas catarrales. En los casos muy avanzados, puede presentar un síndrome de compresión de cava superior con disnea e ingurgitación del cuello y de la cara.

En el abdomen (75%): puede referir molestias abdominales inespecíficas, provocar estreñimiento, distensión ab-

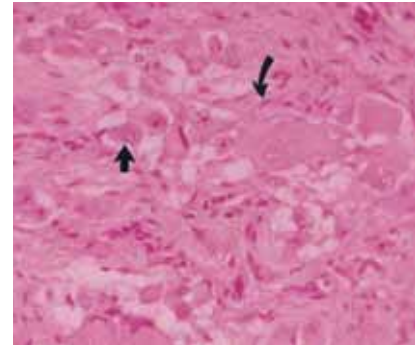


Figura 3. Tejido ganglionar maduro y estroma swaniano (flecha curva) y células ganglionares maduras con abundante citoplasma (flecha recta) en un GN.

dominal o palparse accidentalmente una masa indolora, profunda, generalmente mal delimitada y a veces abollonada, que pasa la línea media.

En la pelvis, puede provocar retención urinaria, estreñimiento o una masa presacra.

Área paraespinal: los NB en reloj de arena que se extienden al espacio intramedular y comprimen pueden ocasionar dolor de espalda, cojera, hipotonía, arreflexia, atrofia muscular, paraplejía, escoliosis o alteración de esfínteres.

En la piel: pueden mostrar nódulos de NB azulados y pequeños, frecuentes en lactantes (Fig. 5).

Síntomas paraneoplásicos

Otras manifestaciones pueden acompañar al NB bien localizado, como diseminado.

Al ser tumores productores de catecolaminas, pueden presentar: sofocos, cefaleas, palpitaciones, diarrea con fallo de medro asociada a distensión abdominal o hipertensión por aumento de renina en los que existe compresión renovascular. También pueden producir parathormona y cursar con hipercalcemia.

Encefalopatía mioclónica (2%)

Consiste en descargas bruscas de movimientos rápidos involuntarios de los ojos en todas direcciones de la mirada que no fija (opsoclonus). Asociadas a ellas presenta también mioclonías de los músculos del tronco y de las piernas.

Estos síntomas son paraneoplásicos y se pueden resolver o no con la re-

Tabla 1. International Neuroblastoma Risk Group (INRG). Consensus Pretreatment Classification schema

Estadio INRG	Edad en meses	Histología	Grado de diferenciación del tumor	N-MYC	11q aberración	Ploidía	Grupo de riesgo pretratamiento
L1/L2		Inmaduro GNB intermedio					Muy bajo
L1		Cualquiera menos GN maduro o GNB intermedio		NA			Muy bajo
				Ampl.			Alto
L2	<18 m	Cualquiera menos GN maduro y GNB intermedio		NA	No		Bajo
					Sí		Intermedio
	>18 m	GNB nodular NB	Diferenciado	NA	No		Bajo
			Pobrementemente diferenciado o indifer.	NA Ampl.	Sí		Intermedio Alto
M	<18 m			NA		Hiperdiploide	Bajo
	<12			NA		Diploide	Intermedio
	12-18			NA		Diploide	Intermedio
	<18			Ampl..			Alto
	>18						Alto
MS	<18 m			NA	No		Muy bajo
					Sí		Alto
					Ampl.		Alto

GN: ganglioneuroma; GNB: ganglioneuroblastoma; Ampl.: ampliado; NA: no ampliado. EFS: supervivencia libre de eventos; muy bajo riesgo (5 años EFS >85%); bajo riesgo (5 años EFS >75%); riesgo intermedio (5 años EFS 50-70%); alto riesgo (5 años EFS <50%); diploide (DNA index ≤1,0); ; hiperdiploide (DNA index >1,0 e incluye tumores casi triploides y casi tetraploides).



Figura 4. Signo de Claudio Bernard Horne: ptosis, miosis y endoftalmos.



Figura 5. Nódulos en un lactante de 8 m, metástasis de NB.

sección tumoral. Van asociadas a buen pronóstico vital, pero la mejoría puede ser lenta y parcial; con frecuencia, es

necesario tratar los síntomas. A veces las manifestaciones neurológicas pueden progresar y ser causa de un grave deterioro⁽¹³⁾.

Inversamente, todos los niños que presenten este síndrome de opsoclonomioclono deben ser investigados para descartar un NB.

El síndrome opsoclonomioclono parece ser causado por un mecanismo inmunológico que aún no está completamente definido. A diferencia de otros neuroblastomas, el tumor primario está infiltrado de forma difusa con linfocitos. Sugiere un mecanismo inmune por anticuerpos IgG e IgM que se unen al citoplasma de las células de Purkinje y axones de la materia blanca y de los nervios periféricos.

El tratamiento con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se considera eficaz, pero algunos pacientes muestran resistencia a la ACTH. Se ha informado que varios medicamentos, la plasmáferesis, la gammaglobulina (IVIG), y el rituximab han sido eficaces en casos específicos⁽¹⁴⁾.

Estudios diagnósticos

Laboratorio

Hemograma: puede ocurrir cualquier citopenia si hay invasión de la médula ósea (MO) por el tumor. **Catecolaminas en orina: ácido vanilmandélico (AVM) y ácido homovanílico (AH) y catecolaminas totales.** Se consideran elevadas si están 3 DS por encima de los valores normales para su edad. Su grado de elevación está asociado a supervivencia acortada. LDH y ferritina, aunque inespecíficas y no consideradas actualmente como marcadores tumorales, pueden encontrarse elevadas en este tumor. Enolasa Neuronal Específica (ENE): es una enzima que se sintetiza en las neuronas y en las células neuroendocrinas, es útil para la monitorización del NB, aunque no es específica, pues también puede estar elevada en otras circunstancias, tales como: lesiones neuronales, hemólisis y en otros tumores⁽¹⁵⁾.

Se encuentra elevada en el 65% de los NB al diagnóstico. Tiroxina hidroxilada

lasa: en MO por RT-PCR; marcador de enfermedad residual y de recidivas muy precoz. Se negativiza a los 3 meses del final del tratamiento.

Estudios de imagen

Están consensuados internacionalmente, tanto para el diagnóstico, la extensión local y las metástasis, así como para valorar la respuesta al tratamiento.

Con el fin de unificar criterios en la valoración del estadiaje del proceso, (INSS), en los últimos años, se ha incluido la valoración radiológica inicial con criterios unificados y así poder clasificar el estadio del tumor previamente a la cirugía (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System –INRGSS–*).

Gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG)

Este contraste es captado por las células del NB tanto por el citoplasma como por los gránulos de norepinefrina de las células, es un método muy sensible, al diagnóstico es positiva en el 95% de los casos. Se puede marcar con I-123, que tiene más sensibilidad y mejor calidad de imagen, solo 5% de exposición radioactiva. Actualmente, es el método más sensible y específico para el diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento, particularmente cuando se usa con un método semicuantitativo. El SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotones individuales) combinado con I-123 permite localizaciones anatómicas más precisas.

La gammagrafía con I-131 puede usarse como terapia. El I-131 emite partículas beta y rayos gamma que tienen una vida media de ocho días.

La distribución normal del MIBG incluye: hígado, miocardio, intestino, glándulas salivares, tiroides y riñón. Ocasionalmente, la grasa parda de los lactantes puede captarla en áreas supraclaviculares.

La captación en los NB ocurre en el 95% de los pacientes incluyendo el tumor primario, metástasis en MO y ganglios linfáticos. También es el mejor método para el seguimiento de los niños tratados⁽¹⁶⁾. La respuesta al tratamiento también puede ser evaluada por MIBG y ha sido usada como un marcador pronóstico.

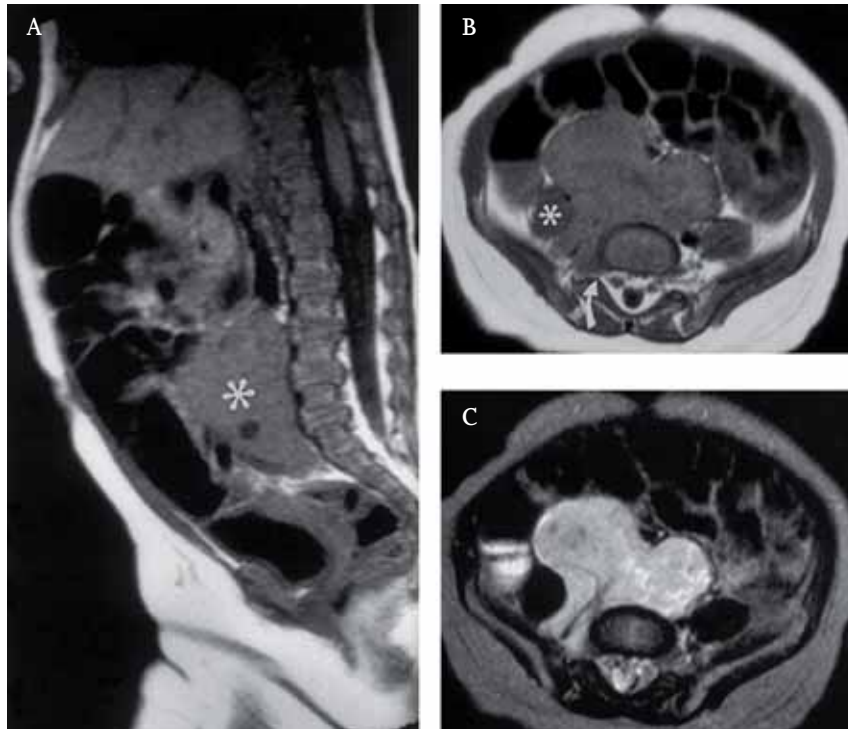


Figura 6. A) RMN sagital del abdomen mostrando una masa anterior a la columna lumbar. B) Corte axial en T1 que muestra una masa que crece entre el músculo psoas dcho. y la columna. C) Corte axial en T2 del mismo nivel, mostrando una masa con señal de alta intensidad.

Las metástasis en el sistema nervioso central no son frecuentes, pero no suelen captar MIBG y el PET (tomografía por emisión de positrones) con fluoro-deoxiglucosa (FDG) es el mejor método de estudio para estos casos.

La captación tumoral puede ser uniforme o irregular, con focos de menor captación que indican necrosis o áreas de diferenciación o clones de neuroblastos más inmaduros.

En los casos negativos, puede usarse la gammagrafía con Tec-99.

Ecografía

Se usa inicialmente para buscar una masa abdominal u otras masas en el tejido blando, también en lactantes con hígado aumentado o masa abdominal o pélvica. Sin embargo, para precisar el estudio tumoral se deben hacer estudios que definan mejor las características anatómicas del tumor.

RMN

Es la mejor imagen para el estudio del NB, además no radia por lo que ha suplantado a la TAC. Sus ventajas asientan en que determina con excelente definición el tumor

primario, la exacta extensión al canal espinal o la relación con el diafragma. También la afectación de la MO y la afectación cortical, aunque se han descrito falsos positivos en la RMN para el estudio de la afectación de la MO después del tratamiento.

El NB primario en RMN es, típicamente, un tumor heterogéneo con realce con el contraste de gadolinio; se puede observar necrosis o hemorragias, también calcificaciones, aunque pueden no ser detectadas. La afectación hepática se aprecia mejor en la RMN que en la TAC. En caso de masa torácica, es necesario realizar una radiografía de tórax y una RMN/TAC para su estudio.

TAC

Evidencia el sitio y la extensión del tumor, la invasión regional, vascularización y calcificaciones, que ocurren en el 80% de los pacientes, además de los ganglios linfáticos. Diferencia bien el NB con el T. de Wilms, las dos masas abdominales más frecuentes en la edad infantil. El tumor puede ser grande con áreas de necrosis y hemorragias, invadir el orificio de conjunción y el espacio epidural. La afectación del cráneo y de las regiones

Tabla II. Ambros PF (2009)

Consenso de los marcadores genéticos actualmente usados para estratificación terapéutica y propuestos para futuros análisis		
Marcadores de riesgo Genéticos INRG	Técnicas recomendadas o aceptadas	Pruebas de ADN recomendadas
Marcadores obligatorios	I-FISH	Dos colores I-FISH:
<i>NMYC</i>	PCR	BAC u otro gran cromosoma insert clon para el gen <i>NMYC</i> y gen de tamaño similar para otro gen/locus del brazo largo del cromosoma 2 (por ejemplo, <i>LAF</i> en 2q11)
	aCGH	pruebas comercialmente disponibles
	MLPA	

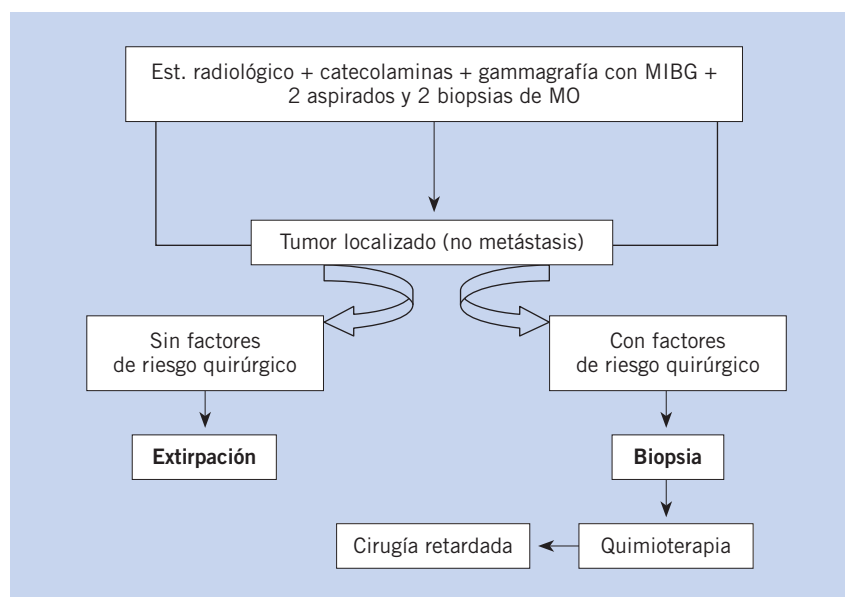


Figura 7.

orbitarias también puede estudiarse por TAC. La afectación cerebral es rara.

PET-FDG

Los datos de este estudio en NB son limitados, se basan en la captación de FDG por las células tumorales que tienen aumentado el metabolismo glicolítico y es proporcional a la masa celular y a la proliferación de la misma. Estos estudios se correlacionan bien con MIBG y la imagen convencional, aunque detectan más áreas afectadas a nivel osteomedular, comparadas con las gammagrafías con MIBG y con Tec. La detección de la enfermedad mínima residual no es posible por este método y tampoco la reacción de la MO tras la quimioterapia.

Diagnóstico anatomopatológico

El papel de la PET es definitivo en una pequeña porción de NB con MIBG negativo al diagnóstico, también en casos con NB del cuello combinando PET con TAC; ya que, la captación fisiológica de las glándulas salivares puede confundir las lesiones en tejidos blandos de este área.

El criterio mínimo establecido por acuerdo internacional para diagnosticar un neuroblastoma se basa en una de las características siguientes:

1. Un diagnóstico patológico inequívoco realizado por análisis del tejido tumoral con microscopía óptica, (con inmunohistología, microscopía electrónica o concentraciones elevadas de catecolaminas séricas o

de catecolaminas o sus metabolitos urinarios o sin estos)^(8,17).

2. La combinación de una muestra de médula ósea por aspiración o la biopsia por trépano que contenga células tumorales inequívocas (por ejemplo, sincitios o racimos de células inmunocitológicamente positivas) y concentraciones elevadas de catecolaminas séricas o de catecolaminas y de metabolitos urinarios, como se mencionó anteriormente⁽¹⁷⁾.

La biopsia o resección del tumor primario en estadios localizados, es necesaria para estudios biológicos e histológicos y asignar a los casos a la categoría de riesgo que les corresponda. En los tumores irresecables, no se deben intentar resecciones amplias. Se practicará un *second look* para resecar los restos tumorales tras la quimioterapia, biopsia y aspirado bicrestal de MO para descartar infiltración tumoral. Los estudios a realizar en el tejido tumoral: examen histológico y patrón para la clasificación de SHIMADA, tinciones inmuno histoquímicas (ENE, S-100, sinaptofisina, cromogranina y anti GD2), técnicas moleculares FISH y PCR para detectar amplificación de *NMYC* y otras alteraciones de interés pronóstico⁽¹⁸⁾ (Tabla II). El NB en MO puede ser difícil de demostrar, ya que es un tumor de células pequeñas redondas que coinciden con otros tumores frecuentes en la misma edad. Para su diagnóstico, se tienen que demostrar células inequívocas de NB y aumento de catecolaminas en la orina. La figura 7 ilustra el camino diagnóstico en NB (tomado de V. Castel y A. Cañete, 2010)⁽⁸⁾.

Estadios

El paciente debe ser estadiado con los resultados tras el estudio de las muestras biológicas, usando criterios anatómicos, moleculares y radiológicos o quirúrgicos, para estratificar los pacientes y determinar el mejor tratamiento.

El sistema internacional de estadiaje del neuroblastoma (INSS) es usado actualmente por todos los grupos cooperativos.

International Neuroblastoma Staging System:

- **Estadio 1:** tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales microscópicamente negativos

para el tumor (los ganglios adheridos al tumor primario y extirpados junto con éste pueden ser positivos).

- **Estadio 2A:** tumor localizado sin extirpación macroscópica completa; ganglios linfáticos ipsilaterales negativos microscópicamente para el tumor.
- **Estadio 2B:** tumor localizado con extirpación microscópica completa o sin ésta; ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales deben ser negativos para el tumor.
- **Estadio 3:** tumor irresecable unilateral, infiltrante, que pasa la línea media, con afectación de los ganglios linfáticos regionales o sin ésta; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos contralaterales; o tumor en la línea media con extensión infiltrativa bilateral (irresecable) o por afectación de ganglios linfáticos. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta o hacia el lado opuesto de la columna vertebral.
- **Estadio 4:** todo tumor primario diseminado a ganglios linfáticos distales, huesos, médula ósea, hígado o piel, a excepción del definido como estadio 4s.
- **Estadio 4s:** tumor primario localizado, como se define para el estadio 1, 2A y 2B con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea, circunscrito a lactantes menores de 12 meses de edad. La MIBG debe ser negativa para la MO y el número de células tumorales debe ser <10% en biopsia o aspirado de MO.

El INSS está basado en el grado de resección quirúrgica y no parece lo adecuado para el uso como clasificación de riesgo pretratamiento.

Debido a ello, se desarrolla un nuevo sistema que utiliza la imagen pretratamiento para clasificar el riesgo del tumor, con estudios uniformes y criterios bien definidos entre los grupos (Tabla III).

Se desarrolla el INRGSS como sigue:

- **L1:** tumor localizado que no afecta estructuras vitales (definidos de acuerdo con los factores de riesgo radiológicos) y confinado a un solo compartimento.

Tabla III. Factores de riesgo radiológico definidos en neuroblastoma

Extensión tumoral ipsilateral en dos compartimentos del cuerpo

Cuello-tórax, tórax-abdomen, abdomen-pelvis

Cuello

Tumor que engloba la carótida y/o la arteria vertebral y/o la yugular interna

Tumor que se extiende a la base del cráneo

Tumor que comprime la tráquea

Unión cérvico-torácica

Tumor que engloba las raíces del plexo braquial

Tumor que engloba los vasos subclavios y/o los vasos vertebrales y/o la arteria vertebral y/o la carótida

Tumor que comprime la tráquea

Tórax

Tumor que engloba la aorta y/o sus ramas principales

Tumor que comprime la tráquea y/o los bronquios principales

Tumor en el mediastino inferior infiltrando la unión costovertebral entre T9 y T12

Toraco-abdominal

Tumor que engloba la aorta y/o la vena cava

Abdomen/pelvis

Tumor que infiltra la *porta hepatis* y/o el ligamento hepato-duodenal

Tumor que engloba ramas de la arteria mesentérica superior en la raíz del mesenterio

Tumor que engloba origen del tronco celíaco y/o la arteria mesentérica superior

Tumor que invade uno o los dos pedículos renales

Tumor que engloba la aorta y/o la cava

Tumor que engloba los vasos ilíacos

Tumor pélvico que cruza el *notch* isquiático

Tumor con extensión intraespinal, cualquiera que sea la localización que tenga

Invasión de más de 1/3 en el plano axial y/o los espacios leptomeníngeos perimedulares no sean visibles y/o la señal del cordón medular sea anormal

Infiltración de órganos/estructuras adyacentes

Pericardio, diafragma, riñón, hígado, bloque duodeno-pancreático y mesenterio

Condiciones para valorar pero no consideradas IDRFs (Image-defined risk factors)

Tumores primarios multifocales

Derrame pleural con/sin células malignas

Ascitis, con/sin células malignas

- **L2:** tumor locorregional con presencia de uno o más factores de riesgo en el estudio de imagen.
- **M:** tumor con metástasis a distancia (excepto MS).
- **MS:** enfermedad metastásica en niños menores de 18 meses con metástasis en piel, hígado y/o MO.

Factores pronósticos en el neuroblastoma

Aproximadamente, el 70% de los pacientes con neuroblastoma presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El pronóstico de los pacientes con neuroblastoma está relacionado con: su edad en el momento del diagnóstico, el estadio clínico de la enfermedad, sitio del tumor primario,

histología tumoral y, en los pacientes mayores de un año de edad, compromiso de los ganglios linfáticos regionales. Las variables biológicas pronósticas se usan también para ayudar a determinar el tratamiento⁽¹⁹⁾. La supervivencia general a 5 años de todos los lactantes y niños con neuroblastoma ha aumentado del 52%, cuando se diagnosticaron entre 1973 y 1982, al 74% cuando se diagnosticaron entre 1999 y 2005; sin embargo, este número puede resultar engañoso debido al pronóstico extremadamente heterogéneo.

A la edad y al estadio se han añadido consideraciones histológicas y biológicas que permiten diferenciar mejor el pronóstico: **clínicos:** edad: > de 18 meses, estadio 3 y 4; **bioquímicos:** LDH: >1.500 U/L, índice AHV/AVM: >1,5,

Tabla IV. Aspectos genéticos y fenotípicos del neuroblastoma y categoría pronóstica (J.M Maris, 2010)

	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Estadio 4s
Extensión	Localizado	– Tumores localizados con extensión ganglionar locoregional – Mx en hueso y MO en lactantes <18 m	Mx en hueso y MO excepto en lactantes	Mx en hígado, piel y/o MO* en lactantes
Genética del tumor	Ganancias cromosómicas completas	Ganancias cromosómicas completas	Aberraciones cromosómicas segmentarias	Ganancias completas Tto. de soporte***
Tratamiento	Cirugía	Quimioterapia de intensidad moderada, cirugía**	Quimioterapia intensiva, cirugía, radioterapia en el lecho tumoral y Mx resistentes, QT ablativa con TASPE autólogo, retinoico + anticuerpo GD2, +/- IL2	
Supervivencia %	>98%	90-95%	40-50%	>90%

*MO con <10% de células tumorales y MIBG negativa para MO y NMYC no ampliado. **El papel de la cirugía es reseca masa tumoral sin arriesgar y evitando lesiones de estructuras circundantes y obtener material suficiente para los estudios biológicos. ***Se usan bajas dosis de QT/RT en pacientes con afectación hepática que puede ser vital, especialmente en lactantes menores de 2 meses que tienen muchísimo mayor riesgo de tener complicaciones vitales por el tamaño masivo del hígado. Mx: metástasis.

ferritina: >250 ng/ml, ENE: >100 ng/ml; **genéticos:** amplificación del NMYC, deleción del 11q hipoploidia; e **histológicos:** grupo histológico desfavorable según la clasificación de Shimada.

La edad, el estadio y la amplificación del NMYC son los factores pronósticos globalmente aceptados (Tabla III).

Tratamiento según grupo de riesgo

La importancia del enfoque del NB según los grupos de riesgo tiene como consecuencia adaptar el tratamiento adecuado a cada caso, permitiendo desescalar terapéutica en casos más favorables e intensificar en otros de mal pronóstico. Solo se podrá realizar con eficacia cuando tengamos un estudio correcto del paciente y completo de la biología del tumor (Tabla IV)⁽⁶⁾.

El cuidado de un paciente con NB depende de un equipo multidisciplinario donde se incluyen los oncólogos pediátricos, radiólogos, histólogos, cirujanos, radioterapeutas, médicos nucleares y enfermería, entre otros. Según se clasifiquen los pacientes en grupos de riesgo valorando todas las consideraciones anteriormente descritas tendrán un tratamiento diferente:

- **Grupo de bajo riesgo:** niños con NB estadio 1 ó 2 de cualquier edad y el estadio 4s, todos sin amplificación del NMYC, requieren un tratamiento que incluye cirugía y, en los casos

que comprimen la médula espinal, recibirán quimioterapia y dexametasona o bien radioterapia o laminectomía si hay deterioro neurológico muy rápido; y en los que la afectación hepática sea comprometedora de la vida, tendrán tratamiento con quimioterapia carboplatino/etopósido hasta detener la progresión de la enfermedad y estabilizar al paciente. Los lactantes con estadio 3 sin amplificación del NMYC sólo recibirán quimioterapia suave y cirugía diferida.

- **Grupo de riesgo intermedio:** niños > de 18 meses con estadio 3, sin amplificación del NMYC y estadio 4 en lactantes sin amplificación del NMYC, recibirán un tratamiento con cirugía y quimioterapia moderada. Biopsia al diagnóstico y cirugía retardada, pudiéndose extirpar el 70% de los tumores en estadio 3 y se reduce el riesgo quirúrgico. La quimioterapia incluye: ciclofosfamida, vincristina, carboplatino y etopósido, menos frecuentemente, doxorubicina y cisplatino.
- **Grupo de alto riesgo:** pacientes >18 meses con estadio 4 y cualquier estadio con amplificación del NMYC excepto el estadio 1. El tratamiento consiste en: quimioterapia de inducción COJEC +/- consolidación, cirugía, taspe autólogo, radioterapia en lecho tumoral, e inmunoterapia (reti-

noico, anticuerpo anti-GD2 +/- IL2) para la enfermedad mínima residual.

Nuevas direcciones del tratamiento del NB de alto riesgo

Con la idea de mejorar el pronóstico y evitar las recaídas, se están estudiando por los grupos más representativos nuevas dianas terapéuticas: Ac. antiGD2: se cree que previene las recaídas basándose en que puede erradicar las células tumorales residuales después de completar la quimioterapia. IL2: su uso está basado en la acción sinérgica con el ác. monoclonal al modificar el microambiente de la célula tumoral. Yu y cols.⁽²⁰⁾ demostraron con la incorporación de estos dos agentes al tratamiento clásico con retinoico, una mejoría de supervivencia hasta el 86%. Actualmente, se intenta mejorar la terapia con ác. retinoico fenretinide, es un retinoico sintético que tiene un efecto antitumoral primario al inducir la muerte tumoral en el NB. Basado en que las células del NB son derivadas del sistema nervioso parasimpático y tienen un receptor de superficie para la epinefrina. Usando análogos como la metaiodobencilguanidina I-131 como diana sobre las células del NB, ha demostrado ser el método más efectivo para el tratamiento del NB en recaída⁽²¹⁾. Se vuelve a considerar este tratamiento en la fase de consolidación. Inhibidor de la amorakinas A, regulador clave del ciclo celular G2-M está siendo ensayada actualmente por el grupo de Maris. El

descubrimiento del *ALK* como el gen más importante para la predisposición al NB, ya que se ha visto mutación del *ALK* o la amplificación del mismo en el 15% de los NB al diagnóstico y el 30% de los que recaen. Un tratamiento diana frente a este gen está actualmente en desarrollo⁽²²⁾.

Regresión espontánea del neuroblastoma

Este fenómeno se ha descrito bien en niños, especialmente en aquellos con el patrón 4S de diseminación metastásica. En un ensayo clínico alemán, la regresión espontánea o la falta de evolución se presentó en casi la mitad de 93 lactantes asintomáticos entre 12 meses o menos con tumores en estadios 1, 2 ó 3 sin amplificación del *MYCN*; todos fueron observados después de resección parcial o sin resección⁽²³⁾. La regresión generalmente tiene lugar solo en tumores con un número aproximadamente triploide de cromosomas que también carecen de la amplificación de *MYCN* y pérdida del cromosoma 1p. Las características relacionadas con la regresión espontánea incluyen la falta de expresión de telomerasa, la expresión de *Ha-ras*, y la expresión del receptor neurotrofina TrkA, un receptor del factor de crecimiento nervioso⁽²⁴⁾.

NB en adolescentes es un subgrupo especial que se caracteriza por factores pronósticos de alto riesgo y difieren de los que se encuentran en pacientes más jóvenes, especialmente con relación a las anomalías genéticas⁽²⁵⁾, sugiriendo un tratamiento diferente para este grupo de pacientes.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Lonergan GF, Schwab CM, Suárez ES, Carlason L. Neuroblastoma, Ganglioneuroblastoma and Ganglioglioma: Radiologic-Pathologic Correlation. *RG*. 2002; 22: 911-34.
- 2.*** Ishola TA, Chung DH. Neuroblastoma: *Surgical Oncol*. 2007; 16: 149-56.
3. Lanzkousky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Fourth Edition. Elsevier Inc.; 2005.
4. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L. Identification of *ALK* as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008; 16(455): 930-5.
- 5.** Park J R, Eggeret A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis and treatment. *Pediatr Clin N Am*. 2008; 55: 97-120.
- 6.** Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2202-11.

- 7.*** Vermeulen J, De Preter K, Mestdagh P, Laureys G, Speleman F, Vandekompele J. Predicting outcomes for children with neuroblastoma. *Discov Med*. 2010; 10: 29-36. Review.
- 8.*** Castel V, Cañete A. Neuroblastoma. En: Sánchez de Toledo J, Ortega JJ, eds. *Hepatología y Oncología Pediátricas*. Barcelona: Ergon; 2010. p. 281-90.
9. Komotar RJ, Otten ML, Starke RM, Anderson CE. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in Neuroblastoma. A critical Review. *Clin Med Oncology*. 2008; 2: 419-20.
10. Attiyeh EF, London WB, Mossé YP. Children's Oncology Group. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2243-53.
11. Wang J, Oue T, Uehara S, Yamanaka H, Oji Y, Fukuzawa M. The role of *WT1* gene in neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2011; 46: 326-31.
12. Conh SL, Pearson AD, London WB. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 289-97.
13. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL. Opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 36: 612-22.
14. Mitchell WG, Davalos-González Y, Brumm VL. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics*. 2002; 109: 86-98.
15. Planche V, Brochet C, Bakkouch A, Bernard M. Importance of haemolyses on neuron-specific enolase measurement. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010; 68: 239-42.
16. Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R. Criteria for evaluation of disease extent by (123) I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer*. 2010; 102: 1319-26.
17. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1466-77.
18. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer*. 2009; 100: 1471-82.
- 19.** Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982-1992. *Eur J Cancer*. 2000; 36: 901-8.
20. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1324-34.

21. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1007-13.
22. Mosse YP, Diskin SJ, Wasserman NL. Neuroblastomas have distinct genomic DNA profiles that predict clinical phenotype and regional gene expression. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007; 46: 936-49.
23. Hero B, Simon T, Spitz R. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1504-10.
24. Fritsch P, Kerbl R, Lackner H. "Wait and see" strategy in localized neuroblastoma in infants: an option not only for cases detected by mass screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43: 679-82.
25. Castel V, Villamón E, Cañete A. Neuroblastoma in adolescents: genetic and clinical characterisation. *Clin Transl Oncol*. 2010; 21: 49-54.

Bibliografía recomendada

- Ishola TA, Chung DH. Neuroblastoma: *Surgical Oncol*. 2007; 16: 149-56.
- Revisión del tema con especial atención a la patobiología, diagnóstico y tratamiento.
- Park J R, Eggeret A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis and treatment. *Pediatr Clin N Am*. 2008; 55: 97-120.
- Amplia revisión del tema con actualización en los aspectos biológicos y terapéuticos.
- Vermeulen J, De Preter K, Mestdagh P, Laureys G, Speleman F, Vandekompele J. Predicting outcomes for children with neuroblastoma. *Discov Med*. 2010; 10(50): 29-36.
- Revisión de los factores pronósticos y su patogenia.
- Castel V, Cañete A. Neuroblastoma, En: Sánchez de Toledo J, Ortega JJ, eds. *Hepatología y Oncología Pediátricas*. Barcelona: Ergon; 2010. p. 281-90.
- Práctica actualización de las características clínicas, pronósticas, diagnósticas y terapéuticas del neuroblastoma.
- Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2202-11.
- Puesta al día de los grupos de riesgo y avances en las nuevas líneas del tratamiento.
- Lonergan GF, Schwab CM, Suárez ES, Carlason L. Neuroblastoma, Ganglioneuroblastoma and Ganglioglioma: Radiologic-Pathologic Correlation. *RG*. 2002; 22: 911-34.
- Revisión de las características radiológicas del NB y utilidad de las distintas técnicas para su estudio.
- Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982-1992. *Eur J Cancer*. 2000; 36: 901-8.
- Importante revisión sobre datos de enfermos de NB comunicados al Grupo Europeo de Estudio del NB.

Caso clínico

Paciente de 6 años y 7 meses.

Antecedentes familiares

Padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Hermana de 4 a. Sana. AP: ingresada a los 9 m por cuadro febril catalogado de faringoamigdalitis de etiología viral. Angioma tuberoso 1x1 en región malar dcha.

Enfermedad actual

Comienza 2 meses antes del ingreso. Acude a su médico por dolor y rigidez a nivel cervical: tratamiento ibuprofeno y fisioterapia. Un mes después acude de nuevo porque no nota mejoría y además le duelen las piernas a lo largo de ambos muslos. Astenia y fiebre $<38^{\circ}\text{C}$. Se practica analítica: VSG: 90; hemograma: normal; PCR: 7,8 mg/dl; ASLO: 450; LDH: 587U/L; sideremia: 31 mg/dl; IS: 11; no se hizo ferritina.

Historia al ingreso

Consulta en nuestro servicio a los 2 meses de evolución porque persisten las molestias en piernas, brazos y espalda, no mejora con el reposo, no cojea. Cambios de carácter: irritable, triste. Persiste fiebre intermitente. Pérdida de 1 kg de peso.

Exploración

Decaída, triste. Ganglionar sin interés. Auscultación respiratoria: normal; auscultación cardíaca: destaca un tercer ruido, con cadencia de galope. No visceromegalias, ni se palpan masas, no signos inflamatorios articulares. Signos meníngeos negativos y pares craneales normales, 3 manchas café con leche en tronco y brazos. No se identifica foco infeccioso. TA: 102/60 mmHg, SatO_2 : 99%. Peso: 20,5 kg.

Estudios complementarios

ECG: frecuencia 120 L/min. No hallazgos patológicos. Eje QRS -10° , precordiales y repolarización: normales.

ECO Doppler: FE: 65%, FA: 35%. Estructura y flujos normales. Coronarias y pericardio: normal, analítica: VSG: 107, hemograma: H: 4.290, Hb: 10,7, L: 5.990. Ne: 61,3%, plaq.: 533.000, LDH: 700, PCR: 12.86 mg/dl, se cataloga de fiebre sin foco e ingresa para estudio.

Otros estudios: Rx tórax: imagen retrocardiaca paravertebral (Fig 8A). Fondo de ojo: normal, ecografía abdominal: normal, poblaciones linfocitarias: normal, proteinograma: hiper alfa2 inmunoglobulinas, C3, C4, CK-MB, FR, colesterol, triglicéridos, F. renal y hepática: normales, ferritina: 335, LDH: 979, fibrinógeno 586, DD: 2,77.

PCR: 6,59 mg/dl, Ac ANA, DNA, ENA, ANCA: negativos.

Se practica gammagrafía con MIBG (Fig. 8B).

Se determinan: AVM: 30 mg/24 h (N: 0,5-12), dopamina >1.194 ng/24 h (N: 190-450). Epinefrinas y metaneprinas:

normales, enolasa neuronal específica: 56 ng/ml (N: 2-18), ferritina: 416 ng/ml y biopsia de médula ósea (Fig. 10).

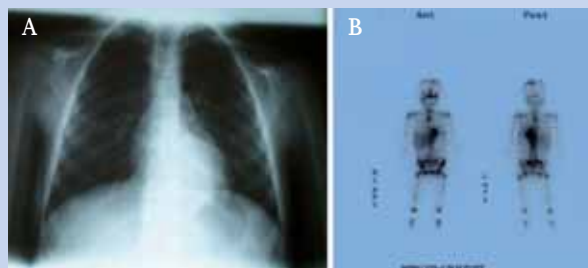


Figura 8. A) Rx de tórax: imagen de condensación retrocardiaca en forma de huso. B) Gammagrafía con MIBG: depósito patológico de trazador en región retrocardiaca a nivel de la tumoración existente en esa zona. Además, en calota craneal, vértebras dorsales, pala ilíaca izquierda, húmeros, fémures y 6° arco costal en hemitórax.



Figura 9. RMN. Masa paravertebral izquierda (3x8x6 cm) toracoabdominal y retrocruital con presencia de calcificaciones en su interior. Afectación ósea en D7-D8-D9-D10 y L5 sin invasión del canal medular.

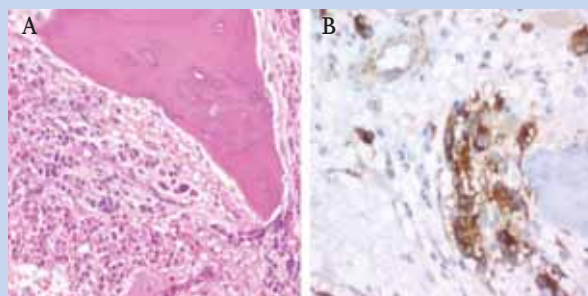


Figura 10. A) Cilindro óseo que presenta infiltración neoplásica en forma de pequeños islotes celulares a nivel inter y peritrabecular en algunas celdillas. Las células tumorales presentan núcleos ovoides hiper cromáticos y citoplasmas pobremente definidos. B) Con técnicas de inmunohistoquímica fueron enolasa +.

Tumores renales

M.C. Gancedo García, M.C. Hernández Gancedo,
J. Peñarrocha Terés

Centro de Salud Infanta Mercedes. Hospital Universitario La Paz. Madrid



Resumen

Objetivo: divulgar entre los pediatras los factores de riesgo asociados a los tumores renales malignos. El más común es el nefroblastoma o tumor de Wilms, que se asocia con anomalías en dos loci: 11p13 (*WT1*) y 11p15 (*WT2* o *BWS*), este último ligado también al síndrome de Beckwith-Wiedemann. Otros dos genes que parecen estar implicados son *WT3* y *WT4*; además, dos anomalías específicas (adquisición 1q y delección 22) se han correlacionado de manera independiente con un peor pronóstico en tumor de Wilms. Otras neoplasias tales como el nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado, el nefroma mesoblástico congénito, los tumores raboides, el sarcoma de células claras, el tumor renal osificante o los carcinomas de células renales son mucho menos frecuentes en niños.

Abstract

Objective: raising awareness among pediatricians risk factors associated with kidney malignant tumors. The most common of these is the nephroblastoma or Wilms tumor (*WT*), which is associated with anomalies in two loci: 11p13 (*WT1*) and 11p15 (*WT2* or *BWS*), the latter also linked to Beckwith-Wiedemann syndrome. Two other genes that seem to be implicated are *WT3* and *WT4*. In addition, 1q gains or 22 deletions have been shown to independently be associated with a worst prognosis in *WT*. Other malignancies such as cystic partially differentiated nephroblastoma, rhabdoid tumors, clear cell sarcoma of the kidney tumor ossifying or renal cell carcinomas are much less frequent in children.

Palabras clave: Tumor de Wilms; Nefroma quístico parcialmente diferenciado; Nefroma mesoblástico congénito; Tumores raboides sarcoma de células claras; Tumor renal osificante; Carcinoma de células renales y reninoma.

Key words: Wilms tumor; Nephroma cystic partially differentiated; Nephroma mesoblastic congenital; Tumors rhabdoides clear cell sarcoma; Kidney tumour ossifying; Renal cell carcinoma and reninoma.

Pediatr Integral 2012; XVI(7): 525-532

Nefroblastoma (tumor de Wilms)

Los nefroblastomas son derivados del blastema renal embrionario.

Es el tumor renal maligno más frecuente en niños y ocupa el 5º lugar en frecuencia entre los tumores malignos de la infancia, tras leucemias, linfomas, tumores cerebrales y neuroblastomas. En muchos casos se identifican nidos de tejido inmaduro: nefroblastomatosis, acompañando a

esta neoplasia. Afecta a 1 por 8-10.000 niños. Es el tipo de cáncer renal más común y representa alrededor del 6 por ciento de los cánceres infantiles.

Afortunadamente, el cáncer es poco frecuente en los niños y adolescentes, aunque la incidencia general de cáncer de la niñez ha estado aumentando lentamente desde 1975⁽¹⁾.

Es una enfermedad curable en la mayoría de los niños afectados.

Desde los años 80, la tasa de supervivencia a 5 años ha permanecido constante alrededor del 90%⁽²⁾.

Este resultado favorable se produce a pesar de las reducciones en la duración de la terapia, la dosis de radiación y la extensión de los campos irradiados⁽³⁾.

Es un tumor predominantemente de la infancia, el 90% de los casos se producen antes de los 6 años de edad; inusual en los primeros 6 meses de vida, se presenta esporádicamente en adultos,

en la mayoría de los casos, el tumor se detecta hacia el tercer año de vida.

No tiene predilección por sexos y su distribución mundial es más o menos homogénea. Son más frecuentes en afroamericanos y menos frecuentes en asiáticos. La India y Sudeste Asiático tienen unas incidencias anuales de 2-4 casos/10⁶. Las poblaciones pediátricas blancas de Europa, Norteamérica y Oceanía presentan valores medios que oscilan entre 6-9 casos/10⁶ año. Las tasas más elevadas corresponden a las poblaciones negras de EE.UU. (en Estados Unidos, el tumor de Wilms se diagnostica en aproximadamente 500 niños anualmente) y a diversos países africanos, como Nigeria, Zimbabwe y Uganda, con cifras entre 9 y 13,7 casos/10⁶/año. En el Reino Unido, la incidencia entre la población asiática es inferior a la de la población blanca autóctona. Todos estos resultados sugieren que los factores genéticos influyen más que los medioambientales.

No es habitual que el tumor de Wilms se transmita por herencia. El porcentaje de casos en los que un pariente se haya visto afectado no alcanza el 2 por ciento. El tumor de Wilms (hereditario o esporádico) parece resultar de cambios en uno o más de varios genes. Algunas mutaciones específicas de línea germinal en uno de estos genes (gen-1 del tumor de Wilms o *WT1*) localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (banda 11p13), no solamente están asociadas con el tumor de Wilms, sino que también causa una variedad de alteraciones genitourinarias tales como: criptorquidia e hipospadias, así como el **síndrome** poco común conocido como **Denys-Drash**. Un gen que causa aniridia (*PAX-6*) está situado cerca del gen *WT1* en el cromosoma 11p13, y las eliminaciones que abarcan los genes *WT1* pueden explicar la asociación entre la aniridia y el tumor de Wilms.

El síndrome de Denys-Drash cursa con pseudohermafroditismo masculino, insuficiencia renal de inicio precoz por esclerosis mesangial y un riesgo elevado de tumor de Wilms.

Los pacientes con aniridia o hemihipertrofia es recomendable evaluarlos cada 3 meses hasta la edad de 6 años.

Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Este síndrome se caracteriza por: macroglosia, hemihipertrofia, visceromegalias, hepatoblastoma y carcinoma suprarrenal.

Parece haber un segundo gen del tumor de Wilms en el locus del gen de Beckwith-Wiedemann o cerca de él en el cromosoma 11p15. Los niños con el síndrome de Beckwith-Wiedemann corren un riesgo mayor de desarrollar el tumor de Wilms. Aproximadamente, un quinto de los pacientes con el síndrome Beckwith-Wiedemann, que desarrollan el tumor de Wilms, presentan enfermedad bilateral, en el momento del diagnóstico.

Síndrome de WAGR⁽⁴⁾. El acrónimo WAGR está conformado por las iniciales de las cuatro enfermedades presentes en el síndrome de WAGR: tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental.

Su causa es la pérdida o desactivación de un gen supresor de tumores denominado *WT1*, que se encuentra en el cromosoma 11. Generalmente, los genes supresores de tumores suprimen el crecimiento tumoral controlando el crecimiento celular. Cuando estos genes sufren alteraciones, ya no pueden llevar a cabo su tarea adecuadamente, lo cual puede dar lugar a la formación de tumores.

Síntomas más frecuentes del tumor de Wilms

Los síntomas pueden incluir: masa visible y palpable en el abdomen⁽⁵⁾ o en flanco, frecuentemente es la madre la que lo palpa al bañar al niño, anorexia, astenia, vómitos, hinchazón abdominal, hematuria macroscópica, dolor abdominal, fiebre e hipertensión (secundaria a isquemia renal producida por compresión de la arteria renal, pudiendo llegar a producir insuficiencia cardíaca).

La tríada clásica de: hematuria, dolor en flanco y masa palpable del adulto, no tiene por qué presentarse en el niño.

Diagnóstico

Debe sospecharse ante cualquier niño pequeño al que se le palpe una masa abdominal.

Una hematuria macroscópica en un 25% de los casos sugiere un posible tumor renal.

El primer diagnóstico diferencial ha de establecerse con el neuroblastoma; la ecografía nos puede indicar que la masa está dentro del riñón.

La tomografía computarizada también nos mostrará si la masa es intrarrenal, si hay masas múltiples, la extensión del tumor y la afectación de grandes vasos, así como la afectación o no del otro riñón.

En los estudios de TC sin contraste, el tumor de Wilms típico se presenta en forma de masas no homogéneas con zonas de baja densidad que indican necrosis.

En el caso de sospechar metástasis hepáticas, ha de realizarse una TC abdominal.

La radiografía de tórax ha de realizarse puesto que es frecuente que al diagnóstico nos encontremos con metástasis pulmonares.

La evaluación de médula ósea y del hueso las haremos dependiendo de la histología y del dolor óseo.

Metástasis

El tumor puede alcanzar un gran tamaño y puede metastatizar hacia otros tejidos del cuerpo. El lugar más común hacia donde se puede propagar la enfermedad son los ganglios linfáticos, pulmones, hígado, riñón contralateral, cerebro o huesos. Aproximadamente, el 5 por ciento de los niños con tumor de Wilms tiene los dos pulmones afectados.

Diagnóstico diferencial

Descartado el neuroblastoma, el diagnóstico diferencial ha de establecerse con los quistes renales, la hidronefrosis, el carcinoma de células renales, el linfoma, el sarcoma y el nefroma mesoblástico.

Tratamiento del tumor de Wilms

En función de:

- Estadío.
 - La edad, estado general e historial médico.
 - La tolerancia a determinados fármacos.
 - Sus expectativas para la evolución de la enfermedad.
- El tratamiento puede incluir (solo o en combinación):
- Cirugía (para extirpar en forma parcial o total el riñón afectado y

cualquier estructura afectada). El tratamiento urgente de los tumores unilaterales es la extirpación del riñón afectado y ello incluso en el caso de que ya existan metástasis pulmonares; durante la intervención debe explorarse el riñón contralateral y el hígado, así como los ganglios retroperitoneales y la vena renal.

- Biopsia del tumor (si el tumor no se puede extirpar porque es demasiado grande o afecta a las estructuras circundantes, se necesita también una biopsia para el diagnóstico y la determinación de la etapa de la enfermedad).
- Quimioterapia (para reducir lo que queda del tumor o para tratar las metástasis o la recurrencia de la enfermedad).
- Radiación (también para reducir lo que queda del tumor o para tratar las metástasis o la recurrencia de la enfermedad).
- Generalmente, no se recomienda tratamiento preoperatorio en pacientes con neoplasia unilateral, pero sí lo está en enfermos con tumores bilaterales.
- Fármacos para controlar el dolor, la hipertensión, las náuseas y las infecciones.
- Seguimiento médico continuo para determinar la respuesta al tratamiento, detectar la recurrencia de la enfermedad, evaluar el funcionamiento del otro riñón y controlar los efectos secundarios del tratamiento.
- Terapia biológica. La terapia biológica es un tratamiento que utiliza el sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer. Se utilizan sustancias elaboradas por el cuerpo o en un laboratorio para reforzar, dirigir o restaurar las defensas naturales contra el cáncer. Este tipo de tratamiento también se llama bioterapia o inmunoterapia.
- Quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre. El tratamiento con quimioterapia con trasplante de células madre es un método para administrar dosis altas de quimioterapia y reemplazar las células que fueron destruidas por el tratamiento de cáncer reinyectadas, crecen (y restauran) las células sanguíneas del cuerpo.

Tumor de Wilms inoperable

En todos los tumores no operables se administra quimioterapia, el diagnóstico se suele realizar mediante biopsia percutánea.

La elección de la quimioterapia depende de criterios histológicos: para los estadios uno y dos: vincristina, dactinomicina y doxorubicina; y para los estadios III y IV: vincristina, dactinomicina, doxorubicina y ciclofosfamida.

Con estos tratamientos se consigue reducir el tumor en la mayoría de los casos, haciéndolo operable.

Tumor de Wilms bilateral

La quimioterapia es la misma que se utiliza en los inoperables, su objetivo es que se puedan operar. El tipo de cirugía vendrá determinada por la respuesta a la quimioterapia y por el tipo de tumor. En ocasiones, se utiliza radioterapia preoperatoria.

Pronóstico⁽⁶⁾

A principios del siglo XX, la mortalidad sobrepasaba el 90%; hoy, un siglo después, la supervivencia a los 5 años está próxima al 90%.

El pronóstico del nefroblastoma es bueno en estadios iniciales, sin anaplasia y edad menor de 2 años; en la actualidad, hay esquemas de quimioterapia que han demostrado muy buenos resultados y altos porcentajes de curación.

En el tumor de Wilms inoperable, con quimioterapia, cirugía y radioterapia, las supervivencias pueden estar por encima del 50%.

Con tratamiento multidisciplinar en el bilateral consigue tasas de supervivencia entre el 60-85%.

Factores de mal pronóstico

Gran tamaño de la masa tumoral; edad mayor de 2 años.

El pronóstico empeora en los tumores grandes, de más de 500 g, cuando la anaplasia es difusa el pronóstico es peor que en la focal; aunque, en ocasiones, pequeños focos presentan resistencia a la quimioterapia.

Estadio alto, estando la mayoría de los epiteliales en estadio I y la mayoría de los blastemales en estadio III o IV. Presencia de pseudocápsula inflamato-

ria, invasión del seno renal o de vasos intrarrenales.

Hallazgos macroscópicos: son lesiones únicas y unilaterales en la mayoría de casos, usualmente tienen gran tamaño: >5 cm o >500 g; son masas sólidas, bien circunscritas, a veces con una pseudocápsula; tienen consistencia blanda, friable, de color marrón o crema, con áreas de necrosis y de hemorragias que pueden producir cavidades quísticas. En algunos casos, hay septos intratumorales que le dan un aspecto lobulado. La lesión suele comprimir el resto del riñón y podemos ver extensión a la grasa perirrenal y/o del hilio. En algunos casos, la lesión protruye a cavidades pielocaliciales. El tumor es bilateral en <5% de casos y puede ser multicéntrico.

Hallazgos microscópicos: es una neoplasia con gran variabilidad histológica, pero hay tres componentes básicos que se encuentran en variable proporción: blastemal, epitelial y mesenquimal.

La mayoría de nefroblastomas muestran los tres componentes; si hay uno de ellos que forma más del 66% del tumor lo designamos de acuerdo con este componente.

Componente blastemal: compuesto por células indiferenciadas, pequeñas, redondas y azules con núcleos hiperromáticos, cromatina burda, nucléolos poco notorios o no visibles y escaso citoplasma; se disponen en láminas sólidas, cordones, nidos o adoptando un patrón basaloide. Presentan actividad mitótica prominente.

Cuando el blastema es el componente predominante, debe establecerse el diagnóstico diferencial con un sarcoma de Swing/PMST intrarrenal.

Componente epitelial: estructuras tubulares y glomerulares con aspecto primitivo (embrionario), a veces con formaciones papilares y rosetas. Podemos ver, en algunos casos, diferenciación escamosa, endocrina o neural.

El estroma muestra células fusiformes mesenquimatosas.

Componente mesenquimal: tiene aspecto fibroblástico, fibromixioide, mixoide o, menos comúnmente, se observa diferenciación al músculo esquelético, músculo liso, hueso, cartilago, tejido adiposo o tejido neuroglial.

Algunos casos son bifásicos y, ocasionalmente, monofásicos. En raras ocasiones encontramos diferenciación difusa al músculo esquelético (nefroblastoma rabdomiomatoso fetal) o combinaciones de elementos epiteliales y estromales maduros (nefroblastoma teratoide).

Inmunohistoquímica

La utilidad es más bien poca.

Están empezando a utilizarse anticuerpos de generación reciente como el dirigido contra la proteína WT1.

Histología

Uno de los signos más importantes de diagnosticar bajo el punto de vista microscópico en el tumor de Wilms es la anaplasia.

Se define la anaplasia como: la presencia de figuras mitóticas anormales junto o con núcleos hiper cromáticos de un diámetro al menos tres veces mayor que el de núcleos de células.

La anaplasia está asociada con mayor resistencia a la quimioterapia y no es un marcador de agresividad tumoral. Anteriormente, se llamaba anaplasia focal a los tumores con <10% de campos microscópicos conteniendo características anaplásicas.

La inmunohistoquímica (IHQ) generalmente no aporta datos adicionales en el estudio de nefroblastomas. El componente blastemal es positivo para vimentina pero no suele mostrar marcadores que indiquen alguna diferenciación. El componente mesenquimal puede ser positivo para algunos marcadores de acuerdo al componente, p. ej., marcadores musculares si se diferencia al músculo.

Por microscopía electrónica, el tumor recuerda el metanefros en desarrollo, con uniones celulares bien desarrolladas, microvellosidades y una capa de material grueso que rodea las células.

Biología molecular

Hoy por hoy, el cariotipo rutinario no aporta información de utilidad práctica que enriquezca el informe del patólogo.

Clasificación clínico-patológica

El Grupo Nacional de Estudio sobre el Tumor de Wilms ha creado un sis-

tema de clasificación clinicopatológico según el cual, la etapa clínica la determina el cirujano pediatra en la sala de operaciones y la confirma el patólogo. La clasificación se basa en el grado de extensión macroscópica y microscópica del tumor y es la misma para tumores con características histológicas favorables o desfavorables. Por lo tanto, los pacientes deberán ser caracterizados utilizando ambos criterios (por ejemplo, etapa II, con histología favorable, o etapa II, histología desfavorable).

Estadificación de los tumores renales pediátricos (*National Wilms Tumor Study Group*)

Estadio I

El tumor de Wilms en etapa I está definido como un tumor limitado al riñón y completamente extirpable.

La superficie de la cápsula renal está intacta y el tumor no se rompe ni antes de la escisión ni durante la misma. Los vasos del seno renal no están infiltrados y no hay tumor residual más allá de los márgenes de resección. Puede haber invasión pequeña de los tejidos blandos del seno renal, pero los márgenes de resección mediales deben estar libres de tumor.

En el estadio I, el tumor se puede extraer completamente durante la cirugía y se presentan todas las situaciones siguientes:

- Se encontró el cáncer solamente en el riñón y el tumor no se diseminó a los vasos sanguíneos del riñón.
- No se abrió la capa exterior del riñón.
- No se abrió el tumor.
- No se realizó una biopsia del riñón.
- No se encontraron células cancerosas en los bordes del área donde se extirpó el tumor.

Estadio II

El tumor de Wilms en etapa II se define como un tumor que se extiende más allá del riñón pero que se extirpa completamente.

Extensión regional del tumor; infiltración vascular; biopsia del tumor o siembra local del tumor limitada al flanco. Ausencia de tumor residual evidente más allá de los márgenes de

escisión. Se diagnostica este estadio en cualquiera de las siguientes situaciones: a) el tumor penetra la cápsula renal o compromete vasos del seno renal, pero, con márgenes quirúrgicos negativos para compromiso tumoral; b) invasión vascular fuera del parénquima renal; c) caída del tejido tumoral en el flanco durante la cirugía (pero no contaminación peritoneal; y d) se hizo biopsia previa del tumor.

Estadio III

El tumor de Wilms en etapa III se define como un tumor residual que está limitado al abdomen, sin diseminación hematológica.

Incluye casos con cualquiera de las siguientes características: a) tumor residual en abdomen; b) tumor en ganglios linfáticos abdominales; c) contaminación peritoneal difusa por crecimiento tumoral directo, implantes o derrame durante el acto quirúrgico; y d) márgenes quirúrgicos positivos.

Estadio IV

El tumor de Wilms en etapa IV se define como la presencia de metástasis hematológica (incluyendo órganos intra-abdominales) o a ganglios linfáticos extra-abdominales (o más allá de la región de drenaje del riñón).

Existen depósitos metastásicos más allá de la etapa III, por ejemplo, al pulmón, el hígado, los huesos, el cerebro o a una combinación de estos sitios o afuera del abdomen y pelvis.

Estadio V

El tumor de Wilms en etapa V se define como complicación renal bilateral en el momento del diagnóstico inicial, se encuentran células cancerosas en ambos riñones.

En los pacientes comprometidos de forma bilateral, se deberá intentar clasificar cada lado según los criterios anteriores en base al grado de la enfermedad antes de la biopsia. La supervivencia a 4 años es del 94% para aquellos pacientes cuya lesión más avanzada estaba en etapa I o II; y del 76% para aquellos cuya lesión más avanzada estaba en etapa III.

Anaplasia etapa I-IV (histología no favorable)

Los niños con tumores anaplásicos en etapa I tienen un pronóstico excelente. En su manejo puede emplearse el mismo régimen que se les da a los pacientes en etapa I de histología favorable. Los niños con anaplasia difusa en etapa II hasta la etapa IV, sin embargo, representan un grupo de mayor riesgo⁽⁴⁾. Estos tumores son mucho más resistentes a la quimioterapia que, tradicionalmente, se administra a niños con tumor de Wilms (con histología favorable).

Diagnóstico diferencial: incluye una gran cantidad de lesiones neoplásicas de células pequeñas que semejan mucho el componente blastemal o aun epitelial: *nefroblastomas, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), tumor de células pequeñas redondas, tumor desmoplásico intraabdominal, linfoma, sarcoma de células claras y, algunas veces, carcinoma de células renales*. En el diagnóstico diferencial es muy importante la localización y la presentación clínica. Las metástasis pulmonares sugieren un nefroblastoma más que un neuroblastoma; los nefroblastomas pocas veces metastatizan a hueso, al contrario que el sarcoma de células claras. La IHQ es muy útil en el diagnóstico de neuroblastomas, tumor desmoplásico intraabdominal de células pequeñas y redondas, y linfomas.

Algunos síndromes paraneoplásicos raros se asocian al tumor de Wilms, el tumor puede producir hipocalcemia secundaria y eritropoyetina, que determina policitemia.

Nfroblastoma quístico parcialmente diferenciado

Son lesiones que, según algunos autores, podrían evolucionar de nefroblastoma o de restos nefrogénicos, aunque hay controversia respecto a su histogénesis. Se le suele relacionar también con *nefroma quístico* (quiste multilocular). Hay dos picos de edad en la que se presentan: niños menores de dos años y adultos de edad media o mayores; en los primeros, hay predominancia masculina, y en los segundos, femenina. Muchos casos son asintomáticos, pero pueden presentarse como masa o hematuria.

Son lesiones benignas pero pueden recurrir si no son completamente resecados.

Son, usualmente, unilaterales y solitarios, miden 5-10 cm en promedio y macroscópicamente son bien circunscritos, multiquísticos y sin hemorragia o necrosis. Las cavidades son de tamaño variable y están separadas por septos fibrosos, sin masas o nódulos expansivos (si es así debe plantearse la presencia de un nefroblastoma o de un carcinoma (en adultos).

Hallazgos microscópicos: las cavidades quísticas están revestidas por epitelio cúbico simple que puede estar aplanado por compresión, su citoplasma es eosinofílico y sus núcleos no muestran atipia. Los septos están formados por tejido fibroso y contienen nidos de blastema, sin formar masas sólidas expansivas (sería entonces un nefroblastoma). La diferenciación con el nefroma quístico está en que éste no contiene nidos de blastema.

En algunos casos, podemos ver células claras en las cavidades, pero no debe haber nódulos en los septos. Ocasionalmente, hay elementos heterólogos (músculo y grasa, principalmente).

Nefroma mesoblástico congénito

También se le ha llamado hamartoma leiomiomatoso. Es una neoplasia renal congénita, usualmente detectada antes de los 12 meses de edad, aunque se han descrito casos en adultos⁽⁷⁾, la edad promedio es de dos meses. Se suelen presentar como masas intraabdominales y, ocasionalmente, se relacionan con polihidramnios, durante el embarazo, hipertensión, hematuria y parto prematuro.

Es un tumor que produce renina.

Las lesiones suelen curarse con la resección quirúrgica y no necesitan radio o quimioterapia. En pocos casos se han descrito metástasis a distancia, y hasta en el 7% hay recurrencia local que puede producir invasión al retroperitoneo e incluso metástasis a distancia (cerebro o pulmón) y complicaciones que pueden ser mortales. No hay criterios histológicos que se correlacionen consistentemente con el pronóstico y, al parecer, la edad (menor de 3 meses) y una adecuada resección quirúrgica

completa, son los mejores indicadores pronósticos. En general, se comporta como un tumor renal benigno.

Macroscópicamente, son masas sólidas, marrones grisáceas, amarillas o con aspecto arremolinado, que recuerda los leiomiomas uterinos. Los límites pueden ser infiltrativos o nítidos. En algunos casos, hay hemorragia y necrosis. La mayoría están ubicados cerca del hilio y pueden comprimirlo; en algunos casos, el tumor sobrepasa más allá de la cápsula renal.

Hallazgos microscópicos: la característica principal es la proliferación de células fusiformes con un grado de celularidad variable. Estas células tienen características del mesénquima secundario que, en contraste con el mesénquima primitivo, no tienen la capacidad de formar elementos epiteliales. Las células en proliferación tienen características de miofibroblastos, fibroblastos o de músculo liso. La neoplasia puede rodear túbulo y glomérulo, en algunos casos, podemos encontrar cartílago y hematopoyesis extramedular. La cantidad de mitosis es variable pero suele aumentar con el aumento en el grado de celularidad.

Hay un patrón clásico con baja celularidad y conteo mitótico que recuerda las fibromatosis (30%). Otro patrón es el descrito como variante celular (50%), en él la celularidad y número de mitosis es mayor; otros dos subtipos: de células gruesas y cortas con células más grandes, núcleo vesicular y nucléolo prominente, se suelen acompañar por áreas con células más fusiformes; y el subtipo de "células azules": células más pequeñas, densamente agrupadas y con poco citoplasma. Estos subtipos no tienen implicaciones clínicas o de comportamiento biológico. Pueden combinarse los patrones clásico y celular (20%).

La mayoría de las características microscópicas con valor pronóstico en otros tumores, en el nefroma mesoblástico congénito carecen de significado.

Por IHQ, las células son positivas para vimentina, actina y desmina; la CK suele ser negativa en las células neoplásicas y resaltan los componentes epiteliales atrapados en el tumor.

Citogenética: no hay alteraciones en el cromosoma 11 descritos en el Wilms; se describen polisomías en los cromosomas

somas 8, 11, 17 y 20. Recientemente, se ha encontrado en estos tumores la translocación t(12;15) (p13;q25) que resulta en la fusión: ETV6-NTRK3, la misma alteración que se detecta en fibrosarcomas infantiles, sugiriendo que pueden tratarse de una misma neoplasia.

Diagnóstico diferencial: nefroblastoma: no hay blastema y no presenta diferenciación heteróloga. Con el sarcoma de células claras: puede ser un diagnóstico diferencial difícil; en el nefroma mesoblástico la celularidad puede ser más alta con superposición de núcleos, células más fusiformes y citoplasma menos claro; la positividad para desmina y actina es propia del nefroma mesoblástico.

Tumor rabdoide^(8,9)

El tumor rabdoide es el más maligno de todas las neoplasias renales pediátricas, son extensamente metastatizantes y suelen causar la muerte en los primeros 12 meses después del diagnóstico.

Los tumores rabdoideos (TR) del riñón son neoplasias raras y clínicamente muy agresivas. La mayoría se presentan en el primer año de vida. Alrededor del 90% de casos ocurren antes de los 2 años de edad y son muy inusuales después de los 4 años, aunque puede verse desde la etapa neonatal hasta los 8 años de edad, con una edad promedio de 11 meses. Son algo más frecuentes en hombres (1,5:1), manifestándose generalmente con hematuria o lesiones intracraneales primarias o metastásicas de forma sincrónica o metacrónica. Histológicamente, se caracteriza por células con nucléolos eosinofílicos e inclusiones intracitoplasmáticas filamentosas, diferenciándose del TW por colecciones subcapsulares, lóbulos tumorales separados por áreas de necrosis y calcificaciones lineales. Es la neoplasia renal con peor pronóstico, siendo muy agresivo con potencial de metástasis temprana a hígado, cerebro, linfáticos y hueso.

Generalmente, al momento del diagnóstico, el estadio clínico es avanzado. Una edad de presentación muy temprana así como un estadio clínico avanzado son considerados factores de mal pronóstico. Usualmente, se manifiestan con una masa abdominal palpable, frecuentemente acompañada de hipercalcemia.

Los pulmones son el sitio donde con mayor frecuencia metastizan. En algunos pacientes pueden también presentarse con un tumor primario del SNC, medulloblastomas, PNET o astrocitomas.

Poco frecuente con histogénesis desconocida; corresponde a menos del 2% de tumores renales de la infancia.

Se describe también un tipo de tumor, llamado de igual manera, en sitios extrarrenales (tejidos blandos) pero con un rango de edad de presentación mucho más amplio. Es relativamente frecuente encontrar áreas con aspecto rabdoide en carcinomas renales (hasta en el 5%), se asocia a tumores grado 3 y 4 de Fuhrman, estadio avanzado y se relacionan con peor pronóstico y alta mortalidad; en estos casos no se trata de un tipo de tumor, sino de un aspecto morfológico de diferentes carcinomas; debemos plantearnos esta posibilidad en casos de tumores con aspecto rabdoide y edad mayor de 5 años.

Hallazgos macroscópicos: estos tumores son blandos, carnosos, grisáceos o con tono amarillo, usualmente grandes, no encapsulados, con lesiones satélite, hemorragia y necrosis. Generalmente, invaden la pelvis renal y la comprimen; se ubican en la porción media del órgano.

Hallazgos microscópicos: hay un crecimiento sólido de una población de células grandes, monótonas, con núcleos grandes y excéntricos, con nucléolos prominentes y citoplasma eosinofílico abundante que contiene una típica inclusión hialina grande que desplaza el núcleo; estas inclusiones no las vemos en todas las células, pero son prominentes y fáciles de encontrar. Esta neoplasia está compuesta de células con inclusiones fibrilares eosinófilas. Con el patrón clásico pueden combinarse otros patrones: epitelioide, vascular, fusiforme, pseudopapilar, esclerosante, linfomatoide y quístico.

Diagnóstico diferencial: el principal problema diagnóstico se plantea con otros tumores que pueden presentar características rabdoideas y que incluyen: *nefroblastoma*, *carcinoma de células renales*, *nefroma mesoblástico*, *carcinoma urotelial*, *carcinoma medular renal* y *rabdomiosarcoma*; un amplio muestreo de estos tumores mostrará el aspecto característico de cada uno. Es muy importante también correlacionar con la edad y tener presente que el tu-

mor rabdoide se presenta en menores de 5 años y lo diagnosticamos luego de estudiar múltiples cortes del tumor.

Carcinoma de células renales (CRs)

Es un tumor de presentación rara durante el primer decenio de la vida. Su forma de debutar suele ser con dolor abdominal y hematuria; la clínica es muy parecida a la de los adultos con carcinomas de células renales.

El pronóstico en aquellos enfermos con enfermedad residual tras la intervención es sombrío, no obstante, la curación de este tipo de tumor es posible.

Es importante la sospecha en niños mayores de 5 años en los que se detecten masas renales.

Se ha identificado un grupo de CRs en niños que muestra translocaciones cromosómicas que involucran un punto de rompimiento específico en Xp11.2. Se ha demostrado que esta región cromosómica alberga el gen *TFE3*, que codifica un factor de transcripción. Las translocaciones resultan en un gen de fusión en el que *TFE3* se combina con promotores de otros genes, lo que probablemente representa un evento de transformación oncogénica en estos tumores, los cuales son algunas veces llamados "carcinomas con translocación Xp11" (*Xp11-translocation carcinomas*).

Los dos tipos más importantes que caracterizan a este grupo de CRs son t(X;1), y t(X;17). Estas dos translocaciones originan dos transcritos de fusión diferentes: PRCC-TFE3, y ASPL-TFE3, respectivamente. Otras anomalías cromosómicas que afectan a la región Xp11.2 incluyen t(X;1) (p11.2;p34), e inv(X) (p11.2;q12), ambas relacionadas con CRs papilares que muestran fusión de *TFE3* con variantes de empalme (*splicing variants*) de los genes *PSF* y *NonO(p54^{rrb})*. Las semejanzas clinicopatológicas que se observan entre los dos grupos mayores de tumores que comparten las mismas alteraciones citogenéticas hacen que estos grupos se sitúen como entidades especiales dentro del espectro de CRs de niños.

Además de las translocaciones Xp11.2, Argani y cols.⁽¹⁰⁾ han descrito la translocación t(6;11) (p21;q12) en otros CRs con fusión de los genes α (11q12) y *TFEB* (6p21). El fenotipo de tumores con esta alteración tiene carac-

terísticas típicas (esta anomalía provoca la expresión anómala de *TFE3*⁽⁹⁾). Es interesante mencionar que tanto *TFE3* como *TFE2* pertenecen a la misma familia de factores de transcripción.

Las alteraciones citogenéticas relacionadas a CRs pueden ser detectadas por medio del cariotipo convencional, FISH y RT-PCR. A través de inmunohistoquímica, puede detectarse la expresión nuclear tanto de *TFE3* como de *TFE2* en tumores que tienen translocaciones Xp11.2 y 6;11, respectivamente, permitiendo estudios utilizando tejido incluido en parafina (Argani 2003 y 2005)^(10,11).

Tumor renal osificante de la infancia^(11,12)

Es un tumor muy raro con solo algunos ejemplos informados en la literatura mundial. Se presentan como masas calcificadas en el sistema pielocalicial con bordes mal definidos en la médula renal.

Microscópicamente, está formado por áreas poco celulares con células de núcleos pequeños redondos u ovals y citoplasma pálido, que se encuentran inmersas en una matriz de hueso denso. Hay muy pocas o ninguna mitosis detectable. No hay osteoclastos ni tejido cartilaginoso.

Es una lesión benigna sin informes de recurrencia o metástasis.

El tratamiento es la resección quirúrgica.

Sarcoma de células claras⁽¹³⁾

También llamado "tumor renal de la infancia metastatizante a hueso".

Es una neoplasia poco frecuente que tiene tendencia a metastatizar a huesos; además, puede haber metástasis a ganglios linfáticos, cerebro, pulmón, hígado y tejidos blandos. Su histogénesis es desconocida; podrían diferenciarse hacia mesénquima nefrogénico primitivo. Corresponde al 4-5% de neoplasias renales pediátricas.

Se suelen presentar entre los 1 y 3 años de edad, son muy raros antes de los 6 meses y no se describen casos en adultos. Hay predominancia en el sexo masculino. No hay predominancia de alguna raza, no se asocian con enfermedades genéticas y no parece haber casos familiares.

Es muy metastatizante y de mal pronóstico.

El tratamiento incluye cirugía y quimioterapia; su tratamiento es diferente al del nefroblastoma, ya que son resistentes a esta quimioterapia. En muchos casos, hay recurrencias tardías, después de varios años.

Diagnóstico diferencial: *con nefroblastoma:* no se evidencia blastema ni componentes mesenquimales heterólogos en el sarcoma de células claras. *Con el tumor rabdoide:* no hay, en el sarcoma de células claras, los núcleos prominentes y el citoplasma abundante del tumor rabdoide; en ocasiones, pueden presentar áreas parecidas a las del tumor rabdoide pero, en general, habrá áreas más características del sarcoma de células claras. Las variantes morfológicas pueden llevar a plantearse otras opciones en el diagnóstico diferencial, en estos casos un muestreo generoso del tumor revelará áreas más típicas con células de citoplasma pálido, apariencia homogénea y tendencia a englobar estructuras del parénquima renal.

Tumor de células juxtaglomerulares

También conocido como reninoma⁽¹⁴⁾.

Es un tumor poco habitual, se localiza en las células del aparato juxtaglomerular y por el exceso en la producción de renina se asocia con hipertensión. Se puede presentar en adolescentes y, con una frecuencia mayor, lo hace en mujeres. Las lesiones son benignas y la presencia de recurrencias o de metástasis es muy rara.

La positividad por IHQ y la producción de renina no es exclusiva de los reninomas, puesto que cualquier tumor que comprima la arteria renal puede producir un aumento de renina.

Otros tumores pueden presentar esta característica: carcinomas de células renales, nefroblastomas, adenocarcinomas pancreáticos, hepatoblastomas, carcinomas de pulmón y otros. Además, cualquier tumor que comprima la arteria renal puede llevar a un incremento en la producción de renina.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1.*** Smith MA, Seibel NL, Altekuse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-

first century. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15): 2625-34.

- 2.*** Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics.* 1997; 99(1): 139-41.
- 3.*** Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16(12): 3744-51.
- 4.*** Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14: 5-11.
- 5.*** Ayala López I, Sánchez Dasca P, Gancedo García C, Muñoz Villa A, Pérez Bustamante I, et al. Unusual caso de tumor de Wilms. *An Esp Pediatr.* 1991; 35(5): 356-8.
- 6.*** Jaffe N, Huff V. Neoplasms of the kidney. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 499.
- 7.*** Tejido Sánchez A, de la Morena Gallego JM, García de la Torre JP, Villacampa Auba F, Martín Muñoz MP, Pamplona Casamayor M, et al. Mesoblastic nephroma in the adult: report a new case. *Arch Esp Urol.* 2001; 54: 65-8.
- 8.*** Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, Guthrie KA, Norkool P, Li S, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30): 7641-5.
- 9.*** Hamilton T, Green D, et al. Bilateral Wilms' tumor with anaplasia: Lesson from the National Wilms' Tumor Study. *J Ped Surg.* 2006; 41: 1641-4.
- 10.*** Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(6): 750-61.
- 11.*** Cajaiba MM, Reyes-Múgica M. Tumores renales de la infancia y adolescencia asociados a anomalías cromosómicas. *Actas Urol Esp.* 2007; 31(9).
- 12.*** Sotelo-Ávila C, et al. Ossifying renal tumor of infancy: a clinicopathologic study of nine cases. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1995; 15: 745-62.
- 13.*** Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol.* 2005; 8: 320-38.
- 14.*** Abbi RK, McVicar M, Teichberg S, Fish L, Kahn E. Pathologic characterization of a renin-secreting juxtaglomerular cell tumor in a child and review of the pediatric literature. *Pediatr Pathol.* 1993; 13(4): 443-51.

Otros artículos de especial interés

- Clasificación histológica de tumores renales (OMS). En: Eble JN, et al., eds. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.

Las neoplasias más frecuentes son de origen epitelial y se clasifican en benignas y malignas. Por ser las más frecuentes en el diagnóstico anatómopatológico, empezaremos con las neoplasias epiteliales malignas: carcinomas, luego las epiteliales benignas, las estromales o con componente mixto y, finalmente, las neoplasias pediátricas, que constituyen un grupo aparte por sus características

morfológicas que recuerdan tejido nefrogénico y por su presentación clínica.

- Morán E, Rogel R, Soto A, Ruiz-Cerdá J, Budía A, Saloñ JV, et al. ¿Es factible una nueva clasificación del grado de Fuhrman en el tumor renal de células claras? Actas Esp Urol. 2012. doi:10.1016/j.acuro.2011.11.006.

Caso clínico

Mujer de 23 años, primigesta, sin ningún antecedente de interés, en la semana 35+1 de gestación se realizó una ecografía rutinaria de control. El embarazo había cursado dentro de la normalidad.

En la biometría realizada destacaba una circunferencia abdominal fetal (CAF) de 366, por encima del percentil 95, el resto de la biometría fetal fue normal; se identificó una masa hiperecogénica, de 61×56×74 mm, localizada en la fosa renal izqda.

El riñón derecho y ambas glándulas adrenales eran normales.

El índice de líquido amniótico (ILA) medido en los 4 cuadrantes era de 27 mm, por lo que el diagnóstico fue de polihidramnios.

El estudio ecográfico morfológico del resto de la anatomía fetal fue normal.

Con los datos anteriores se sospechó como causa del cuadro un nefroma mesoblástico congénito, complicado con un polihidramnios.

Se realizaron controles ecográficos seriados cada 2 semanas y se vio un aumento de tamaño de la masa de 63×59×77 mm, y del ILA a 38.

En la cuarta semana del diagnóstico, la masa alcanzaba 64×61×79 mm y el ILA era de 49; en ese momento presentaba 39 semanas de gestación.

Se programó para cesárea, naciendo una niña. En la exploración física, se palpaba una masa muy dura y móvil localizada en el flanco izqda. La ecografía abdominal mostraba una masa de 72×51 mm, dependiente del riñón izquierdo.

El neonato presentó desde el segundo día del nacimiento hipertensión arterial, que precisó perfusión continua de hidralazina y captopril.

Posteriormente, se realizó la intervención quirúrgica, practicándose una nefroureterectomía izqda., sin complicaciones. El estudio histológico de la masa confirmó el diagnóstico de nefroma mesoblástico.

El postoperatorio presentó una evolución clínica favorable; las tensiones arteriales se estabilizaron sin tratamiento médico.

Tumores óseos. Rabdomiosarcomas

A. Muñoz Villa

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid



Resumen

Los tumores óseos malignos son mucho menos frecuentes en el niño que los tumores benignos. Los más frecuentes son el sarcoma de Ewing y el sarcoma osteogénico. El sarcoma de Ewing puede aparecer tanto en los huesos de las extremidades como en los axiales. Una cuarta parte de los pacientes presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico; mientras que, el resto padece metástasis subclínicas. El tratamiento es multidisciplinario: cirugía, quimioterapia y radioterapia, y debe ser individualizado en función de factores como la edad, la existencia o no de metástasis detectables y los marcadores genéticos, entre otros. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) supera en la actualidad el 60%. El sarcoma osteogénico aparece de forma prevalente en los huesos de las extremidades. Entre el 10 y el 15% presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico. El tratamiento se basa en la combinación de la cirugía sobre el tumor primario y la quimioterapia. La SLE en los pacientes sin metástasis detectables está en torno al 70%. Los tumores óseos benignos y los procesos pseudo-tumorales pueden aparecer a cualquier edad. Los más frecuentes son el osteocondroma, el osteoma osteoide y el quiste óseo aneurismático. Su tratamiento es quirúrgico. El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de partes blandas más frecuente en la infancia y la adolescencia. Casi la mitad de los casos se diagnostican antes de los 5 años de edad. Se origina en el mesénquima embrionario que da lugar al músculo esquelético estriado. Se caracteriza por un crecimiento local rápido y persistente, con diseminación metastásica precoz por vía linfática y hematogena. Su tratamiento es multidisciplinar, combinando cirugía y/o radioterapia con la poliquimioterapia. Actualmente se obtienen globalmente SLE en torno al 60-70%. Los pacientes con metástasis detectables al diagnóstico tienen un peor pronóstico, con SLE que no supera el 30%.

Abstract

Malignant bone tumors are much less frequent in the child than benign tumors. The most frequent ones are Ewing's sarcoma and the osteogenic sarcoma. Ewing's sarcoma can appear both in the limb bones and in the axial ones. One fourth of the patients have detectable metastases on diagnosis while the rest suffer subclinical metastases. Treatment is multidisciplinary. Surgery, chemotherapy and radiotherapy are used and should be individualized based on factors such as age, existence or not of detectable metastases and genetic markers, among others. Disease-free survival (DFS) currently exceeds 60%. Osteogenic sarcoma appears prevalently in the limb bones. Detectable metastases are present in 10 to 15% at the time of diagnoses. Treatment is based on the combination of surgery on the primary tumor and chemotherapy. DFS in the patients without detectable metastases is about 70%. Benign bone tumors and pseudo-tumoral conditions may appear at any age. The most frequent ones are osteochondroma, osteoid osteoma and aneurysmal bone cysts. Their treatment is surgical.

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most frequent sarcoma of the soft tissues in childhood and adolescence. Almost half of the cases are diagnosed before 5 years of age. It originates in the embryonic mesenchyme towards the striated skeletal muscle. It is characterized by rapid and persistent local growth, with early lymph node and hematogenous metastatic dissemination. Its treatment is multidisciplinary, combining surgery and/or radiotherapy with polychemotherapy. Currently, global DFS is achieved in approximately 60-70%. Patients with detectable metastases on diagnosis have worse prognosis with DFS that does not exceed 30%.

Palabras clave: Sarcoma de Ewing; Sarcoma osteogénico; Cirugía; Quimioterapia; Radioterapia; Tumores óseos benignos; Rabdomiosarcoma; Poliquimioterapia.

Key words: Ewing sarcoma; Osteosarcoma; Surgery; Chemotherapy; Radiotherapy; Non malignant bone tumors; Rhabdomyosarcoma; Polichemotherapy.

Tumores óseos

Tumores malignos

Introducción

Los dos tumores óseos malignos más frecuentes en la infancia son el sarcoma de Ewing y el sarcoma osteogénico. Representan alrededor del 5% de las neoplasias malignas en la edad pediátrica.

Sarcoma de Ewing y tumores neuroectodérmicos primitivos

Epidemiología

Su incidencia aproximada es de tres casos por millón de niños menores de 15 años y por año y es el tumor óseo más frecuente en la primera década de la vida, aunque aparecen preferentemente en la segunda década (64%).

Se ha creado el término tumores de la familia Ewing (TFEw) para englobar el sarcoma de Ewing y el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET). Predominan en la raza blanca y son infrecuentes en la raza negra y en los países del este y del sudeste asiático. No se han descrito como malignización de lesiones óseas primitivamente benignas. La exposición a radiaciones no incrementa su frecuencia y no parecen relacionados con el crecimiento⁽¹⁾.

Biología molecular y anatomía patológica

Los TFEw muestran una alteración citogenética consistente en una traslocación entre el cromosoma 11 y el 22.

Esta aberración genética es la más frecuente, encontrándose en el 90% de estos tumores. Existen dos variantes de esta traslocación, denominadas 1 y 2, siendo esta última la que comporta un peor pronóstico^(2,3). Los TFEw proceden de las células postganglionares parasimpáticas. Muestran un grado creciente de diferenciación neuronal, desde el sarcoma de Ewing típico con escasa o nula diferenciación al PNET con marcada diferenciación.

Clínica

El sarcoma de Ewing puede localizarse en cualquier hueso plano (45%) o largo (55%) y los síntomas iniciales son inespecíficos.

En los huesos largos la localización más frecuente es la diafisaria. Los tejidos blandos contiguos al tumor suelen estar invadidos. Los síntomas atribuibles al tumor suelen estar presentes varios meses antes de que se llegue al diagnóstico. Predomina el dolor y, más tardíamente, aparece la tumoración. Suele haber fiebre y afectación del estado general. Los tumores costales pueden desarrollarse intratorácicamente, dando lugar a dificultad respiratoria y/o derrame pleural. La afectación vertebral puede originar signos de compresión medular o radicular. En ocasiones, el primer signo de la enfermedad es una fractura patológica. Alrededor del 25% de los pacientes tienen metástasis detectables al diagnóstico, generalmente en pulmón.

Pruebas complementarias

La prueba radiológica de elección es la Resonancia Nuclear Magnética (RNM), que debe complementarse con el estudio isotópico, Tomografía Axial Computarizada (TAC) pulmonar y aspirado de médula ósea para detectar la presencia de metástasis⁽⁴⁾.

Los pacientes suelen presentar anemia y leucocitosis. La VGS está aumentada en más del 50% de los casos. La LDH está aumentada correlativamente a la masa tumoral.

Diagnóstico, diagnóstico diferencial y factores pronósticos

El diagnóstico se basa en la biopsia del tumor primario. El diagnóstico diferencial debe hacerse con tumores paraneoplásicos, como el granuloma eosinófilo y tumores malignos, como el sarcoma osteogénico y las metástasis óseas del neuroblastoma.

En cuanto a los factores pronósticos, los pacientes menores de 15 años tienen mejor pronóstico. El volumen tumoral superior a 200 ml se correlaciona con un peor pronóstico. Ya hemos mencionado los factores pronósticos relacionados con la biología molecular. Las localizaciones axiales tienen peor pronóstico que las de extremidades. Los pacientes con buena respuesta a la quimioterapia preoperatoria (alto grado de necrosis en la pieza operatoria), tienen mejor pronóstico⁽⁵⁾.

Tratamiento

La cirugía, la radioterapia y la poliquimioterapia intensiva son las bases del tratamiento, que persigue curar la enfermedad con la máxima funcionalidad y las mínimas secuelas⁽⁵⁾.

En la enfermedad no metastásica, la introducción de la quimioterapia ha mejorado extraordinariamente la supervivencia. Frente al 10% de SLE que se obtenía sólo con la cirugía, se ha pasado, en la actualidad, a SLE en torno al 70%. Los agentes más activos son los alquilantes (ciclofosfamida e ifosfamida), la doxorubicina, la actinomicina D y el etopósido. La quimioterapia actúa frente a las micrometástasis y frente al tumor primario, facilitando en muchos casos una cirugía conservadora anatómica y funcionalmente. En cuanto al tratamiento del tumor primario, el sarcoma de Ewing es sensible a la radioterapia, por lo que, unida a la cirugía, se utiliza para su control. Hay que tener en cuenta los serios efectos de la radioterapia sobre un hueso en crecimiento, especialmente en los pacientes de menor edad y la posibilidad de segundos tumores en la zona irradiada. En los pacientes con metástasis detectables al diagnóstico, la SLE no supera el 25-30% con las terapias convencionales. Por ello, se utiliza en estos pacientes la megaterapia (quimioterapia mieloablativa) con rescate hematopoyético.

Resultados

La Sociedad Española de Oncología Pediátrica inició, en 1966, una serie de protocolos multidisciplinarios para el tratamiento del sarcoma de Ewing con los que se han obtenido SLE globales del 60%, que se incrementó hasta el 80% en los tumores de extremidades no metastásicos con volumen tumoral inferior a 100 ml. En pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, la megaterapia obtuvo una SLE superior al 60%. Estos resultados son similares a los obtenidos internacionalmente en estudios unicéntricos y multicéntricos⁽⁶⁾.

Sarcoma osteogénico

Introducción

El sarcoma osteogénico es el tumor óseo más frecuente en la infancia y adolescencia y constituye alrededor del 4% de las neoplasias infantiles.

Según las estadísticas del *National Cancer Institute* (EE.UU.), la incidencia del sarcoma osteogénico en su población de 0 a 19 años es de 0,6 casos por 100.000 y de 0,4 en la población de 0 a 14 años⁽⁷⁾. En España, los registros poblacionales de cáncer muestran una incidencia similar⁽⁸⁾.

Características epidemiológicas

El sarcoma osteogénico puede presentarse a cualquier edad, pero más del 75% de los casos aparecen entre los 12 y los 25 años. La máxima frecuencia de presentación se da en la segunda década de la vida, coincidiendo con el estirón puberal, lo que sugiere una relación entre el rápido crecimiento óseo y el desarrollo de esta neoplasia.

Algunos datos avalan esta relación. Los pacientes con sarcoma osteogénico son, en general, más altos que sus coetáneos y la enfermedad aparece a edad más temprana en las niñas, en las que el estirón puberal es más precoz. Existe un predominio de presentación en varones. Se ha descrito una mayor incidencia en la población de origen hispano de Estados Unidos, así como un menor número de casos en los países asiáticos⁽⁷⁾.

Etiología y bases genéticas

La etiología de esta enfermedad sigue siendo desconocida: la relación entre la expresión tisular de la proteína p53 y la evolución de la enfermedad está sujeta a controversia.

Las radiaciones ionizantes son responsables de un 3% de estas neoplasias. También la administración de quimioterapia con agentes alquilantes se ha asociado a la aparición de sarcomas osteogénicos. Los pacientes con retinoblastoma presentan una predisposición genética a desarrollar sarcoma osteogénico. El locus específico del retinoblastoma, situado en el cromosoma 13, está también implicado en la aparición del sarcoma osteogénico.

Histopatología

Los sarcomas osteogénicos se dividen por su origen en intramedulares y yuxtacorticales (superficiales).

Desde el punto de vista histológico se distinguen diversas variantes. La más común es la osteoblástica, presente en más de la mitad de los casos. Las variantes condroblástica y fibroblástica las siguen en frecuencia. Otras variantes son la telangiectásica, con mínima producción de osteoide, y el sarcoma osteogénico de célula pequeña.

Clínica

El tumor se desarrolla, preferentemente, en los huesos largos de las extremidades y aparece raramente en los huesos axiales. La mayor parte de los casos aparecen en el entorno anatómico de la rodilla.

Las localizaciones más frecuentes, por orden de frecuencia, son: fémur distal, tibia proximal, húmero proximal, fémur proximal, tibia distal y peroné. Las localizaciones axiales más frecuentes son: pelvis, vértebras y huesos del cráneo.

Habitualmente, los síntomas de comienzo de la enfermedad consisten en dolor y tumefacción. La clínica suele ser inicialmente leve y con frecuencia transcurren periodos largos desde su aparición al diagnóstico. Un estudio observó un intervalo entre 1 y 48 meses, con una mediana de 3,8 meses. Los pacientes mayores de 12 años se diagnosticaron más tardíamente que los más pequeños. La demora fue mayor si el médico consultado fue el de cabecera y el diagnóstico fue más rápido si el paciente fue visto en urgencias⁽⁹⁾.

Entre el 15 y el 20% de los pacientes presentan metástasis detectables en el momento del diagnóstico, casi siempre pulmonares, seguidas de las óseas, ganglionares, hepáticas y cerebrales. Los estudios históricos han demostrado que prácticamente la totalidad de los pacientes tienen metástasis subclínicas al diagnóstico.

El volumen del tumor primario es un importante factor pronóstico y terapéutico⁽¹⁰⁾.

Exploraciones complementarias

Los datos de laboratorio más característicos son la elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y de lactodehidrogenasa. La angiogénesis intratumoral cuantificada mediante densidad microvascular (MVD) ha demostrado ser un valioso indicador pronóstico.

Estudios radiológicos e isotópicos

Las imágenes más precisas se obtienen con la TAC y la RNM. La gammagrafía ósea permite valorar la extensión del tumor primario y la posible afectación de otros huesos. Es imprescindible practicar a todos los pacientes una TAC pulmonar para detectar la presencia de metástasis pulmonares y/ pleurales.

Tratamiento

El tratamiento del sarcoma osteogénico es multidisciplinar, combinando quimioterapia pre y postoperatoria con la cirugía ortopédica. El principal objetivo es conseguir un adecuado control local de la enfermedad, así como el tratamiento de las metástasis subclínicas y, en su caso, clínicas, con las menores secuelas posibles⁽¹¹⁾.

El principio de la cirugía tumoral de resección en bloque y con márgenes sanos es fundamental para el control local del tumor, lo que, gracias a la quimioterapia preoperatoria y a la RNM para la planificación quirúrgica, se consigue con mayor seguridad, lográndose actualmente en la mayoría de los pacientes evitar la amputación. El tipo de reconstrucción del segmento óseo resecado puede variar entre el aloinjerto y la prótesis. En los niños, el empleo de la prótesis está más limitado que en el adulto por las dificultades para adaptarse al crecimiento del niño⁽¹²⁾.

La mayoría de los protocolos actuales de quimioterapia incluyen el metotrexato a altas dosis (MTX ad), cisplatino (CIS), adriamicina (ADRIA) e ifosfamida (IFO). Actualmente, la mayoría de los protocolos incluyen la aplicación de dichos fármacos pre y postoperatoriamente⁽¹³⁾. El grado de necrosis tumoral tras la quimioterapia preoperatoria observado en la pieza operatoria es un factor pronóstico decisivo⁽¹³⁾. La utilización de menor número de drogas o en combinaciones diferentes no mejora los resultados⁽¹⁴⁾. La Sociedad Española de Oncología Pediátrica inició, en 1996, sus protocolos multidisciplinarios en el sarcoma osteogénico⁽¹⁵⁾. Utilizando pre y postoperatoriamente MTXad, CIS, ADRIA e IFO en los osteosarcomas de extremidades sin metástasis al diagnóstico, obtuvo una SLE del 62%. La

SLE fue del 70% en los pacientes con alto grado de necrosis tumoral tras la quimioterapia preoperatoria, frente a un 44% en los casos de baja necrosis ($p=0,01$). En el 85% de los pacientes pudo realizarse cirugía conservadora⁽¹⁵⁾. En los pacientes con metástasis al diagnóstico, la SLE fue muy baja (13%). En 2001, se puso en marcha un nuevo protocolo con los mismos fármacos, pero con reducción de dosis para disminuir la toxicidad del protocolo, obteniéndose una SLE similar. Estos resultados son equivalentes a los obtenidos en otros estudios unicéntricos y multicéntricos^(13,14).

El paciente con metástasis detectables en el momento del diagnóstico tiene un pronóstico muy pobre. La presencia de más de tres lesiones pulmonares y la afectación pulmonar bilateral lo ensombrecen. La calidad de la cirugía sobre el tumor primario y las metástasis son el factor pronóstico fundamental. La aplicación de megaterapias con poliquimioterapias mieloablativas y rescate hematopoyético no ha mejorado la supervivencia⁽¹⁶⁾.

De las nuevas opciones terapéuticas surgidas en los últimos años tiene especial interés la mifamurtida, un modulador de la inmunidad innata que estimula los macrófagos y los monocitos, dando lugar a productos químicos con posibles efectos tumorocidas que pueden ayudar a controlar la enfermedad metastásica subclínica: su utilización, unida a la quimioterapia convencional, parece incrementar significativamente la supervivencia⁽¹⁷⁾.

Tumores benignos

Las lesiones óseas benignas y los procesos óseos pseudotumorales son más frecuentes en el niño que los tumores malignos. Ni la historia clínica, ni la exploración física, ni los estudios complementarios bastan por sí solos para determinar el carácter benigno o maligno de una lesión ósea, siendo necesario el estudio histológico de la lesión⁽¹⁸⁾.

Las lesiones de crecimiento rápido suelen asociarse a procesos malignos, pero algunas lesiones benignas, como el quiste óseo aneurismático, pueden crecer con mayor rapidez que los tumores malignos^(18,19).

Muchos tumores óseos benignos son diagnosticados casualmente o después de una fractura patológica.

El estudio radiológico de la lesión precisa siempre de imágenes en dos planos y, en caso necesario, complementar el estudio con TAC y/o RNM^(19,20).

El **ostecondroma** (exóstosis) es uno de los tumores benignos más frecuentes en niños. Aparece en la metafisis de los huesos largos: tercio distal del fémur, tercio proximal de la tibia y tercio proximal del húmero. Suelen diagnosticarse entre los 7 y los 15 años de edad, al advertirse una masa ósea no dolorosa. Radiológicamente tienen el aspecto de tallos o proyecciones de base ancha originados en la superficie del hueso. Se efectúa la resección quirúrgica cuando causan síntomas⁽¹⁸⁾. Más infrecuente es la exóstosis hereditaria múltiple.

El **condroblastoma** es una lesión infrecuente localizada en la epífisis de los huesos largos. Suele diagnosticarse en la segunda década de la vida al aparecer dolores en la articulación adyacente. Radiológicamente, se observa una imagen de radiotransparencia bien delimitada en la epífisis o la apófisis del hueso afectado. Se trata mediante curetaje e injerto óseo antes de que afecte a la articulación⁽²¹⁾.

El **osteoma osteoide** es un tumor de pequeño tamaño, diagnosticado generalmente entre los 5 y los 20 años de edad. Provoca un dolor progresivo de predominio nocturno y sus localizaciones prevalentes son el tercio proximal del fémur y de la tibia. Radiológicamente, aparecen como una imagen redondeada u ovoide rodeada de hueso esclerótico. Los pacientes con dolor intenso precisan de la extirpación del tumor.

Los **fibromas** (fibroma no osificante, defecto cortical fibroso, defecto fibroso metafisario) son lesiones fibrosas del hueso, probablemente debidas a un defecto de osificación, y suelen ser asintomáticas, encontrándose casualmente en estudios radiológicos por otros procesos. Pueden llegar a producir fracturas patológicas, por lo que se recomienda su extirpación y colocación de un injerto en las lesiones extensas⁽²¹⁾.

El **quiste óseo aneurismático** es una lesión reactiva del hueso. El fémur, la

tibia y las vértebras son los huesos más afectados. La lesión consiste en espacios cavernosos ocupados por sangre y restos sólidos. Radiológicamente, aparece como una lesión lítica excéntrica. El tratamiento consiste en curetaje o extirpación⁽²¹⁾.

La **displasia fibrosa** es una anomalía del desarrollo causada por la sustitución del hueso esponjoso por materia fibrosa. Las lesiones pueden ser únicas o multifocales, estables o progresivas. La tríada lesiones multifocales, pubertad precoz y pigmentación cutánea es el síndrome de McCune-Albright. Puede haber desigualdad de la longitud de los miembros, arqueamiento de la tibia y fracturas patológicas. Pueden ser necesarias técnicas reconstructivas para permitir la estabilidad del paciente.

La **displasia osteofibrosa** afecta a los niños antes de los diez años y aparece, generalmente, en la tibia. Se diferencia de la displasia fibrosa clínica, radiológica e histológicamente. Los pacientes pueden presentar tumefacción o aumento del miembro. Algunas lesiones pueden regresar espontáneamente.

El **granuloma eosinófilo** es la forma monostótica de la **histiocitosis de células de Langerhans** y, como tal, es una lesión paraneoplásica⁽¹⁸⁾. Suele aparecer durante las primeras décadas de la vida y es más frecuente entre los 5 y los 10 años. El cráneo es la localización más habitual, aunque puede aparecer en cualquier hueso. Las lesiones vertebrales provocan dolor, rigidez y, en ocasiones, sintomatología neurológica. Las lesiones son radiotransparentes, con bordes generalmente bien definidos y con reacción perióstica⁽¹⁹⁾. Hay que efectuar siempre un estudio de todo el esqueleto (preferentemente, mediante gammagrafía) para descartar las formas poliostóticas y debe investigarse la posible existencia de afectación visceral. Si el tamaño y la localización de la lesión lo requieren, puede efectuarse curetaje con o sin injerto óseo.

La intervención quirúrgica de las lesiones óseas benignas puede ser, en ocasiones, de gran complejidad y requiere siempre por parte del cirujano una amplia experiencia en el tratamiento de estas lesiones⁽²¹⁾.

Rabdomiosarcomas

Introducción

Los tumores de partes blandas en la infancia constituyen un grupo de neoplasias de las cuales la más frecuente es el rabdomiosarcoma (RMS), que representa aproximadamente el 5% de los tumores malignos en la infancia y la adolescencia. Su incidencia es de 5 casos por millón de niños menores de 15 años. Es un tumor maligno embrionario derivado de células mesenquimales primarias (rabdomioblastos) con diferenciación incompleta a células de músculo estriado. Pueden localizarse en cualquier parte del organismo en que haya tejido mesenquimal⁽²²⁾.

Etiología

La etiología del RMS es desconocida. Hay un componente genético, como demuestra la mayor incidencia del tumor en pacientes con síndromes de Wiedemann-Beckwith, de Gorlin y de neurofibromatosis tipo I, entre otros⁽²³⁾.

Anatomía patológica

El RMS es un tumor de célula redonda cuyo diagnóstico diferencial debe hacerse con el neuroblastoma y los tumores de la familia Ewing (TFEw)⁽²³⁾.

Actualmente se clasifican según su significación pronóstica en RMS botriode y de células fusiformes (buen pronóstico), RMS embrionario (pronóstico intermedio) y rabdomiosarcoma alveolar (mal pronóstico, tendencia a ocasionar metástasis y mayor resistencia al tratamiento). La forma pleomórfica es una variedad muy rara de RMS y se diagnostica cuando se encuentran células anaplásicas en agregados grandes o en vainas difusas.

Estos subtipos histológicos presentan alteraciones citogenéticas diferentes. Los análisis citogenéticos del RMS han permitido conocer en los cromosomas de este tumor anomalías numéricas y estructurales. El RMS embrionario rara vez se acompaña de translocaciones; el RMS alveolar se caracteriza por un reordenamiento de los cromosomas 2 y 13, el t(2;13) (q35,q14) presente en el 80% de los mismos. En raros casos de RMS, se identifica una translocación variante de los mismos, la t(1,13) (p36, q14).

Actualmente se está investigando el valor, como factor pronóstico, de la anomalía numérica de los cromosomas o ploidía. Los RMS con un contenido hiperploide de DNA tienen una supervivencia significativamente superior a los de contenido tetraploide (casi siempre alveolares). Hasta el 50% de los RMS presentan mutaciones del gen p53 (tanto las formas alveolares como las embrionarias)^(23,24).

Clínica

Las formas más frecuentes de presentación clínica son^(23,24):

- Genitourinaria (25%), vejiga y próstata (15%) y vagina y útero (10%). Las principales manifestaciones clínicas son obstrucción urinaria en el primer grupo y sangrado vaginal/tumor vulvar en el segundo.
- Cabeza y cuello (25%), paraneúrgicos (15%), senos paranasales, fosa nasal, etc. (10%); se manifiestan como masa palpable.
- Extremidades (20%), órbita (10%) y otras (vías biliares, pared torácica, 20%)⁽²²⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación se basa en el estudio histológico de una porción representativa de la masa tumoral. La aspiración y biopsia de la médula ósea deben realizarse siempre. La TAC con y sin contraste es el estudio radiológico de elección en los tumores localizados en cabeza, cuello, abdomen y pelvis. En todos los casos, se realizará una TAC de tórax para investigar la presencia de metástasis. La utilización de isótopos radiactivos permite la identificación de depósitos metastásicos óseos. La RNM es de gran utilidad para la detección y definición de las lesiones de cabeza, extremidades y región paraespinal⁽²⁵⁾.

Factores pronósticos

Los principales factores pronósticos son⁽²⁶⁾:

- **Estadaje** (según la clasificación del IRS estadounidense):
 - Grupo I. Enfermedad localizada completamente extirpada.
 - Grupo II. Extirpación macroscópica total con evidencia de extensión loco-regional.

- Grupo III. Extirpación incompleta con enfermedad residual macroscópica.
- Grupo IV. Enfermedad metastásica al diagnóstico (pulmones, hígado, médula ósea, cerebro, etc).
- Tipo histológico (véase más arriba).
- Localización anatómica: favorable: órbita, cabeza y cuello no paraneúrgico, genitourinario no vejiga ni próstata. Desfavorable: el resto de localizaciones.
- Tamaño: favorable: ≤5 cm. Desfavorable: >5 cm.

Tratamiento

El tratamiento del RMS es multidisciplinar. El control del tumor local se aborda con la cirugía y/ o la radioterapia asociadas a quimioterapia para el control de la enfermedad diseminada detectable o no al diagnóstico^(25,26).

Todos los pacientes diagnosticados de RMS deben ser tratados con quimioterapia. Los fármacos usados en función de los factores pronósticos incluyen: vincristina, actinomicina D, ciclofosfámido o ifosfamida y adriamicina.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con RMS ha experimentado una gran mejoría en las últimas décadas, tanto en Europa (grupo MMT SIOP) como en Estados Unidos (grupo IRS). Globalmente, la SLE se sitúa en el 60-70%.

Sin embargo, los pacientes con enfermedad metastásica detectable al diagnóstico alcanzan una SLE inferior al 30%. En ellos, la megaterapia mieloablativa con rescate hematopoyético no ha mejorado los resultados de la terapia convencional^(25,26).

Otros sarcomas de partes blandas distintos del rabdomiosarcoma

Los sarcomas de partes blandas no RMS en la infancia son un grupo de tumores poco frecuentes (2-3 casos/1.000.000/año), con importante heterogeneidad clínica, histológica y biológica⁽²³⁾.

La mayoría de la información disponible procede de estudios realizados en adultos. En general, en los niños tienen

mejor pronóstico que en los adolescentes, que suelen tener un comportamiento más parecido al de los adultos⁽²²⁾.

Los tipos de presentación más frecuente son: el fibrosarcoma, el sarcoma sinovial, el histiocitoma fibroso maligno y el hemangiopericitoma.

El estadiaje es el mismo que se utiliza para el RMS.

Los principios generales del tratamiento son⁽²⁷⁾:

- **Cirugía.** Debe tratar de obtenerse siempre la extirpación completa del tumor. La quimioterapia no puede compensar una cirugía inicial inadecuada.
- **Radioterapia.** Mejora el control local en pacientes con tumor residual microscópico y debe administrarse a los pacientes con restos tumorales tras la cirugía (grupos II y III). Sólo en los niños muy pequeños con fibrosarcoma tipo infantil puede obviarse la radioterapia, incluso en pacientes con restos macroscópicos, ya que la quimioterapia puede permitir el control del tumor.
- **Quimioterapia.** El papel de la quimioterapia en estos tumores no está bien definido. Los quimioterápicos más utilizados son: vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida.

Bibliografía

Los artículos señalados con *** son trabajos fundamentales en la materia tratada y proporcionan una a información básica e indispensable.

Los artículos señalados con ** son trabajos complementarios a los anteriores, que amplían o precisan determinados aspectos

- 1.** Hameed M, Dorfman H. Primary malignant bone tumors: recent developments. *Semin Diagn Pathol.* 2011; 28: 86-101.
- 2.** Sankar S, Lessnick SL. Promiscuous partnerships in Ewing sarcoma. *Cancer Genet.* 2011; 204: 351-65.
- 3.*** Gamberi G, Cocchi S, Benini S, Magagnoli G, Morandi L, Kreshak J, et al. Molecular diagnosis in Ewing family tumors: the Rizzoli experience. 222 consecutive cases in four years. *J Mol Diagn.* 2011; 13: 313-24.
- 4.*** Benassi MS, Rimondi E, Balladeli A, Ghinelli C, Magagnoli C, Vanel D. The role of imaging for translational research in bone tumors. *Eur J Radiol* 2011; (Epub ahead of print).
- 5.** Potratz J, Jürgens H, Dirksen U. Ewing sarcoma: biology-based therapeutic perspectives. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 29: 12-27.
- 6.*** Sierrasesúmaga L, San Julián M, Aristu J. Familia de tumores Ewing. En: Sierrasesúmaga L, Antillón F, eds. *Tratado de Oncología pediátrica.* Madrid: Pearson Educación; 2006. p. 617-36.
- 7.** Alterkruse SF, Kosary CL, Krapcho M, eds. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2007.* National Cancer Institute. Bethesda. MD.
- 8.** Peris Bonet R, Felipe García S, Fuentes García G, Galcerán J, Marcos-Gragera R, Felipe S, et al. Childhood cancer incidence and survival in Spain. *Ann Oncol.* 2010; 21(Suppl 3): 103-10.
- 9.** Goyal S, Roscoe J, Ryder W D, Gattamanen HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone tumors. *Eur J Cancer.* 2004; 40: 2280-6.
- 10.** Jun AL, Min SK, Dong HK. Relative tumor burden predicts metastasis-free survival in pediatric osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50: 195-200.
- 11.** Aninga JK, Gerderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminau AH, Hogendorn PC, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma. Where do we stand? *Eur J Cancer.* 2011; 47: 2431-45.
- 12.** De las Heras J. Abordaje quirúrgico del sarcoma osteogénico en el niño. *Clin Transl Oncol.* 2011; Invited Monography 3: 22-4.
- 13.** Rajani R, Gibbs CP. Treatment of bone tumors. *Surg Pathol Clin.* 2012; 5: 301-18.
- 14.*** Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, Sydes MR, Hook JM, Trani L, et al. Survival from high-grade localized extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2012; 23(6): 1607-16.
- 15.*** Muñoz A, Alfaro J, Pardo N, García-Miguel P, Quintero V, Gros L, et al. Long-term results of the Spanish Protocol SO-95 for the treatment of non metastatic high-grade osteosarcoma of the extremities in children. *Clin Transl Oncol.* 2009; 11: 387-92.
- 16.** Pardo N. El paciente con metástasis al diagnóstico. *Clin Transl Oncol.* 2011; Invited Monography 3: 48-9.
- 17.*** Meyers PA. Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9: 1035-49.
- 18.** Gereige R, Kumar M. Bone lesions: benign and malignant. *Pediatr Rev.* 2010; 31: 355-62.
- 19.** Wiers MR. Evaluation of pediatric bone lesions. *Pediatr Radiol.* 2010; 40: 468-73.
- 20.** Caufourier C, Leprovost N, Guillou-Jarmard MR, Compère JF, Bèneteau H. Benign bone forming tumors. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2009; 110: 202-8.
- 21.*** Eyesan SU, Idowu OK, Obalum DC, Nnodu OE, Abdulkareem FB. Surgical considerations for benign bone tumors. *Niger J Clin Pract.* 2011; 14: 146-50.
- 22.*** Maldonado MS. Sarcomas de partes blandas en la infancia. En: Muñoz Villa A, ed. *Tumores pediátricos.* Madrid: You and Us; 2007. p. 119-36.
- 23.** Gallego S. Sarcomas de partes blandas. En: Sánchez de Toledo J, Ortega JJ, eds. *Manual práctico de hematología y oncología pediátricas.* Madrid: Ergon; 2010. p. 303-12.
- 24.** Duan F, Smith LM, Gustafson DM, Zhang C, Dunlevy MJ, Gastier-Foster JM, et al. Genomic and clinical analysis of fusion gene amplification in rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012; 51(7): 662-74.
- 25.*** Dasgupta R, Rodeberg DA. Update on rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21: 68-78.
- 26.** Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(1): 5-10.
- 27.** Hayes-Jordan A. Recent advances in non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21: 61-7.

Caso clínico

Anamnesis

Niña de 5 años de edad que, dos meses antes de acudir a la consulta, presenta afectación del estado general, astenia y febrícula. Diagnosticada inicialmente de proceso viral, ante la persistencia de los síntomas acude a un servicio de urgencia. Dos días antes ha empezado a presentar dificultad a la deambulación, que se ha acentuado el día de la consulta.

Exploración física

Regular estado general, palidez de piel. Temperatura corporal: 38°C. Faringe normal. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen sin hallazgos. Exploración de miembros inferiores normal. Rigidez de espalda más acentuada en la zona dorso-lumbar con limitación de la movilidad.

Dificultad a la deambulación con tendencia a la claudicación más acentuada en miembro inferior derecho.

Reflejos osteotendinosos abolidos en ambos miembros inferiores.

Pruebas complementarias

Hemograma: moderada anemia normocrómica, con discreta leucocitosis y desviación izquierda. VSG: 60 mm/hora, LDH marcadamente elevado. Resto de bioquímica sanguínea normal.

Se practica de urgencia TAC y RNM de columna con especial atención a la región dorsolumbar: se observa una lesión a nivel de L1 con compresión medular. Se efectúa TAC torácica, que es normal.

Tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal

S. Fernández-Plaza, B. Reques Llorente*

Centro de Salud Miguel Servet. Alcorcón, Madrid.

*Centro de Salud Somosaguas. Pozuelo de Alarcón, Madrid



Resumen

La supervivencia del cáncer infantil ha mejorado de forma significativa en los últimos años. Este descenso de la mortalidad ha sido consecuencia de la aplicación de nuevos y mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La investigación y el desarrollo de medidas de soporte han contribuido, también de manera significativa, a esta mejora. En este artículo se han revisado los distintos tratamientos empleados en la actualidad en el cáncer infantil, y algunos de los tratamientos en desarrollo. El objetivo de la investigación de las nuevas terapias se dirige, de un lado, a mejorar la supervivencia de los pacientes y, de otro, a minimizar la toxicidad a corto y, en especial, en la población pediátrica a largo plazo.

Abstract

Child cancer survival has significantly improved in recent years. This decrease in mortality is due to the application of new and better diagnostic and therapeutic procedures. Research and development of support measures have also contributed significantly to this improvement. This article reviews the different treatments used at present in childhood cancer and some of the developing treatments. The objective of the research of new therapies is aimed, on the one hand, to improve patient survival and, on the other, to minimize short-term toxicity, and especially in the pediatric population in the long term.

Palabras clave: Terapia multimodal; Quimioterapia adyuvante; Radioterapia; Inmunoterapia; Trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Key words: Multimodal therapy; Adjuvant chemotherapy; Radiotherapy; Immunotherapy; Hematopoietic stem cell transplantation.

Pediatr Integral 2012; XVI(7): 540-551

Cáncer en pediatría: incidencia y supervivencia

El tratamiento del cáncer en la infancia nos plantea nuevos retos, como aplicar terapias menos tóxicas en tumores con mejores supervivencias y plantear nuevas estrategias en pacientes con un elevado riesgo de recaída, manteniendo siempre el objetivo riesgo/beneficio y mejorando su supervivencia.

El cáncer es una enfermedad relativamente infrecuente en la infancia. Cada año, entre 1 y 2 por cada 10.000 menores de 14 años son diagnosticados de cáncer en Estados Unidos. España se sitúa en el contexto europeo occidental, con unas cifras de incidencia similares a las europeas que, en número de casos, significa 900 nuevos diagnósticos anuales (de 0 a 14 años). Sin embargo, el cáncer sigue

siendo la causa más frecuente de fallecimiento por enfermedad en el periodo comprendido entre el año y los 14 años de vida. El pronóstico de los niños diagnosticados de cáncer ha mejorado de forma significativa desde los años 60. Durante este periodo, la supervivencia estimada a los 5 años del diagnóstico era inferior al 30%. Desde entonces, se ha producido un incremento progresivo en las cifras de supervivencia

de los tumores en la edad pediátrica. Según los datos publicados por el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP), referidos al periodo 2000-2004, en España la supervivencia a los 3 y 5 años del diagnóstico es próxima al 80%, resultados que sitúan a España en el nivel de los de Estados Unidos y Europa (Fig. 1)⁽¹⁾.

El descenso de la mortalidad por tumores en la infancia ha sido consecuencia de la investigación de nuevos y mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos y el desarrollo de nuevas terapias de soporte.

Según el RNTI-SEHOP, el cáncer infantil más frecuente es la leucemia aguda (25,8%). Le siguen en frecuencia los tumores del sistema nervioso central (19,8%), linfomas (13,3%), tumores óseos (10,5%) y tumores renales (6,2%). Existen otros tumores menos frecuentes, como el retinoblastoma, los tumores hepáticos o los tumores de células germinales (Fig. 2). La frecuencia de cada uno de ellos varía según el grupo de edad de los niños. Así, en los menores de 5 años el tumor más frecuente es la leucemia, le siguen los tumores del sistema nervioso central y los neuroblastomas. Esta última entidad es, prácticamente, inexistente en mayores de 14 años, donde los linfomas pueden, en algunas series, llegar a ser el tumor más frecuente (Tabla I).

El incremento de supervivencia más evidente se ha producido en la leucemia aguda linfoblástica, una enfermedad prácticamente incurable en los años 60 y que, en la actualidad, tiene supervivencias a los 5 años del diagnóstico cercanas al 85%. Sin embargo, la supervivencia de la leucemia mieloide aguda sigue sin superar el 50% a pesar de los esfuerzos realizados para elaborar nuevas estrategias terapéuticas. La mortalidad de los tumores sólidos también se ha reducido en los últimos 20 años, de forma significativa, es el caso del tumor de Wilms cuya supervivencia ha pasado del 33 al 92% en la última década. El pronóstico de los tumores del SNC y tumores óseos también ha experimentado una clara mejoría, situándose actualmente en el 68 y 65%, respectivamente.

El tratamiento del cáncer infantil tiene, como objetivo principal, desarrollar estrategias que minimicen la toxicidad

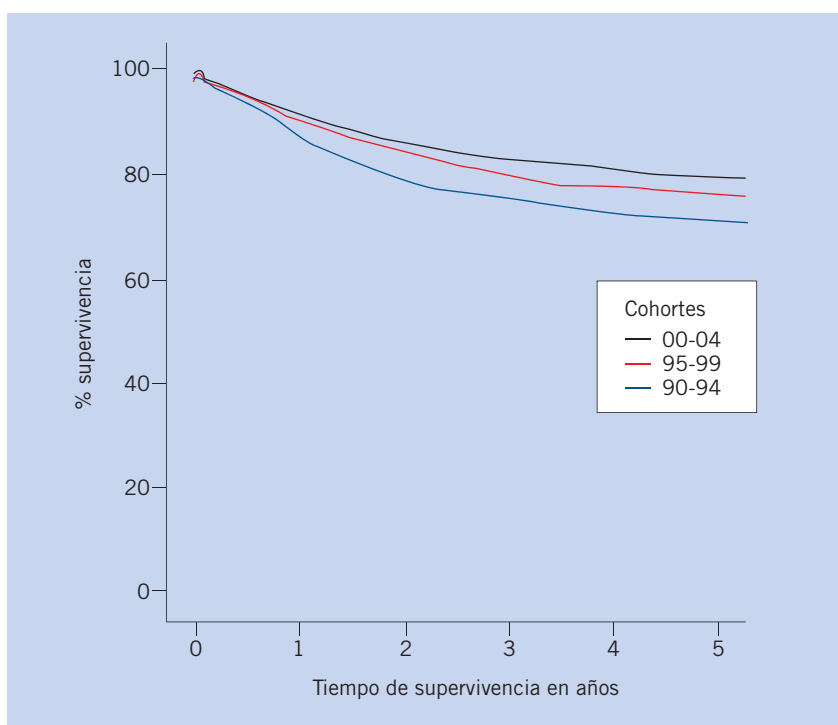


Figura 1. Supervivencia a los 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años. Número de casos: 3.058.

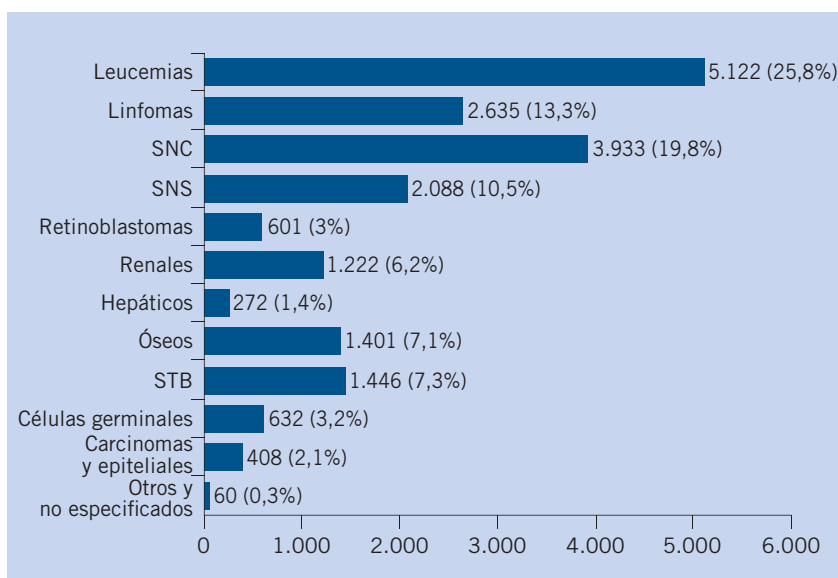


Figura 2. Porcentajes de casos registrados por grupo diagnóstico. 0-14 años periodo 1980-2010. Excluidos, no clasificables de la ICC.

terapéutica, reduciendo la morbimortalidad. En las últimas décadas, se ha producido una evolución de los sistemas de estadiaje tumoral incorporando, no solo características clínicas y/o quirúrgicas, sino también biológicas, en la toma de decisiones terapéuticas. En la mayoría de los tumores sólidos infantiles, el tra-

tamiento multimodal del cáncer asocia cirugía y radioterapia para conseguir el control local del tumor y la quimioterapia para erradicar la enfermedad sistémica. Los avances conseguidos en el tratamiento de los tumores infantiles se deben, en gran medida, a los estudios y ensayos clínicos realizados por

los distintos grupos cooperativos multidisciplinarios, junto con los mejores conocimientos de farmacocinética, farmacogenética y resistencia a drogas y la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

Quimioterapia en el tratamiento del cáncer infantil

Los protocolos de quimioterapia incluyen la asociación de quimioterápicos con diferentes mecanismos de acción para obtener mejor respuesta tumoral. Los ensayos clínicos constituyen la piedra angular del tratamiento a la hora de incorporar nuevas terapias en los esquemas actuales.

Desde la introducción de la quimioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas en la década de los 40, el pronóstico de los pacientes pediátricos diagnosticados de cáncer ha mejorado de forma significativa⁽²⁾. Este incremento tan impactante de la supervivencia en el cáncer es consecuencia directa de la incorporación de los fármacos antitumorales a los antiguos esquemas terapéuticos basados exclusivamente en el abordaje del tumor primario con cirugía y/o radioterapia (Tabla II).

Entre los principios básicos que rigen el uso de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores infantiles se incluyen: la administración simultánea de múltiples citostáticos con distintos mecanismos de acción, lo que se conoce como *quimioterapia combinada*, la administración de quimioterapia antes del desarrollo de metástasis clínicamente evidentes y el uso de los fármacos a la máxima dosis tolerada. Aun así, la toxicidad asociada a estos fármacos es considerable; por lo que, las terapias de soporte, como la administración de factores de crecimiento, las transfusiones de hemoderivados o el tratamiento antibiótico de las distintas infecciones secundarias constituyen un pilar fundamental en el manejo de estos pacientes⁽³⁾.

Quimioterapia combinada

Con la quimioterapia combinada se administran, de forma simultánea y secuencial, asociaciones de agentes citotóxicos con diferentes mecanismos de acción en intervalos de tiempo adecuados. En comparación con las pautas

Tabla I. Casos registrados por grupo diagnóstico y edad. 0-14 años. 1990-2010. Excluidos no clasificables ICC

Grupos diagnósticos	Grupos de edad								Total
	0		1-4		5-9		10-14		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Leucemias	22	6,8	142	43,8	105	32,4	55	17	324
Linfomas	1	0,3	52	17	112	36,7	140	45,9	305
SNC	51	9,2	168	30,4	218	39,4	116	21	553
SNS	129	39,3	155	47,3	34	10,4	10	3	328
Retinoblastomas	39	45,3	46	53,5	1	1,2	0	0	86
Renales	36	18,8	107	56	38	19,9	10	5,2	191
Hepáticos	14	35,9	21	53,8	2	5,1	2	5,1	39
Óseos	2	0,9	13	5,9	61	27,6	145	65,6	221
STB	16	7,8	71	34,6	72	35,1	46	22,4	205
Células germinales	20	18,9	32	30,2	22	20,8	32	30,2	106
Carcinomas y epiteliales	4	9,3	6	14	7	16,3	26	60,5	43
Otros y no especificados	0	0	3	37,5	2	25	3	37,5	8
Total	334	13,9	816	33,9	674	28	585	24,3	2.409

Tabla II. Estrategias terapéuticas en el tratamiento de los principales tumores infantiles

Diagnóstico	Quimioterapia	Tratamiento intratecal	Cirugía	Radioterapia
LLA	X	X	–	+/- SNC
LMA	X	X	–	–
NHL	X	–	–	X
Enf. Hodgkin	X	–	X	X
Neuroblastoma	X	–	X	–
T. Wilms	X	–	X	–
Osteosarcoma	X	–	X	–
S. Ewing	X	–	X	X
Tumores SNC	+/-	X	X	X

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda. NHL: linfoma no Hodgkin; SNC: afectación del sistema nervioso central.

de tratamiento basadas en la administración de un único fármaco, la combinación de distintas drogas ha permitido aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión de su enfermedad y prolonga la duración de la misma. El objetivo de la administración secuencial de varios quimioterápicos es vencer la resistencia de las células tumorales a los fármacos aislados, resistencia que se ha observado hasta en un 50% de los tu-

moreos recién diagnosticados. Resulta imposible predecir si un determinado tumor responderá a un citostático específico; por ello, la asociación de varios fármacos aumenta las probabilidades de respuesta tumoral y puede prevenir o retrasar la aparición de resistencias adquiridas en tumores inicialmente respondedores. Los fármacos seleccionados deben presentar actividad individual frente al tumor específico, escasa

Tabla III. Efectos de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia de pacientes pediátricos con cáncer

Tumor	T. adyuvante	Supervivencia (%)	
		-T. adyuvante	+T. adyuvante
T. Wilms	Vincristina, actinomicina +- doxorubicina	40	90
S. Ewing	Vincristina, actinomicina, ciclofosfamida	5	50-60
Linfoma	CHOP, COMP, LASA2-L2	<10	50-90
Rabdomiosarcoma	Vincristina, actinomicina, ciclofosfamida	10-20	65
Osteosarcoma	HDMTX, doxorubicina, cisplatino, BCD	15	65
Astrocitoma	Prednisona, vincristina, lomustina	20	45

(+): con quimioterapia adyuvante; (-): sin quimioterapia adyuvante; C: ciclofosfamida; H: doxorubicina; O: vincristina; M: metotrexate; P: prednisona; HDMTX: altas dosis de metotrexate; B: bleomicina; D: actinomicina; LASA2-L2: protocolo de 10 fármacos. *Pediatr Clin North Am.* 1991; 38: 249.

superposición de efectos tóxicos y actividad sinérgica o aditiva, es decir, que no presenten resistencias cruzadas.

Quimioterapia adyuvante

La *quimioterapia adyuvante* consiste en administrar quimioterapia sistémica tras el control local del tumor primario mediante cirugía y/o radioterapia en pacientes con alto riesgo de recaída metastásica, como los que presentan tumores de gran volumen (Tabla III). La finalidad de la quimioterapia adyuvante es eliminar la enfermedad microscópica presente al diagnóstico que no se elimina con el tratamiento convencional. Se ha demostrado eficaz en los tumores pediátricos más frecuentes, incluyendo: tumor de Wilms, linfomas, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rabdomiosarcoma (Tabla II). Desde el punto de vista experimental, varios factores pueden justificar la eficacia y, por tanto, el uso de la quimioterapia adyuvante en los niños. En primer lugar, las células que constituyen la enfermedad microscópica se encuentran en fase de división celular activa, lo cual las hace susceptibles al efecto de los citostáticos. En segundo lugar, las posibilidades de que surjan clones quimiorresistentes son menores debido al escaso número de células que conforman las micrometástasis. Clínicamente, se ha podido demostrar la correlación entre una baja carga tumoral y la eficacia de la quimioterapia. Niños con tumores de gran volumen o diseminados tienen menor probabilidad de curación que otros pacientes pediátricos con el mismo tipo de tumor y menor carga tumoral⁽³⁾.

La selección de los fármacos adecuados y los tiempos de administración óptimos son consideraciones básicas a la hora de diseñar los regímenes de quimioterapia adyuvante eficaz.

La quimioterapia adyuvante debe iniciarse de forma precoz tras el tratamiento local del tumor; ya que, un excesivo retraso para permitir al paciente la recuperación de una intervención quirúrgica o de la radioterapia, puede comprometer sus posibilidades de curación. En aquellas circunstancias en las que se prevé un posible retraso en la administración de la quimioterapia adyuvante por las posibles interacciones entre los fármacos y la cirugía o la radioterapia, puede recurrirse a la administración de los quimioterápicos antes del tratamiento local definitivo. La administración de quimioterapia como tratamiento inicial en tumores localmente avanzados se conoce como *quimioterapia neoadyuvante*, favorece el control local de la enfermedad ya que reduce el tamaño del tumor y facilita el tratamiento quirúrgico/radioterápico posterior, también disminuye las posibilidades de complicaciones derivadas de estos procedimientos, como hemorragias o diseminación tumoral intraoperatoria. Además, permite valorar la respuesta histológica del tumor al tratamiento inicial y proporciona tratamiento precoz de la enfermedad microscópica metastásica.

Quimioterapia de rescate

El fracaso de los protocolos de terapia combinada reduce las posibilidades de éxito en el tratamiento del tumor. En caso de recidiva de la enfermedad,

se debe emplear una segunda línea de tratamiento compuesta por fármacos con diferente mecanismo de acción a los empleados con anterioridad. Este tipo de tratamiento tiene como objetivo obtener una nueva remisión completa de la enfermedad. Los esquemas de quimioterapia encaminados a erradicar de nuevo la enfermedad se conocen con el nombre de *quimioterapias de rescate*. Los resultados terapéuticos de este tipo de tratamientos son peores de modo general a los obtenidos con los esquemas iniciales.

Resistencia a fármacos

El principal motivo de fracaso terapéutico en el cáncer infantil es la *resistencia a citostáticos*. Los mecanismos de quimiorresistencia tienen un papel fundamental a la hora de seleccionar los fármacos que se incluyen en los distintos regímenes de quimioterapia y en los tratamientos de segunda línea (quimioterapia de rescate)⁽⁴⁾. Esta resistencia puede existir desde el inicio del tratamiento en tumores expuestos a quimioterapia por primera vez o bien puede adquirirse a lo largo de la terapia. Por otro lado, la resistencia puede ser específica para un solo agente o inespecífica, afectando de forma simultánea a distintas clases de quimioterápicos, es lo que se conoce como *resistencia a múltiples drogas*. La resistencia a múltiples drogas tiene un origen genético y se relaciona con la amplificación de determinados genes en las células tumorales resistentes. El mecanismo mejor conocido consiste en un aumento de la eliminación del fármaco fuera de la célula con la consecuente disminución

de su concentración intracelular. La glicoproteína transportadora de membrana P (gp-P), codificada por el gen *mdr-1*, actúa como bomba de flujo y transporte fuera de la célula de los fármacos. La expresión aumentada del gen *mdr-1* o de la proteína por él codificada, se correlaciona con el nivel de resistencia al tratamiento, con la respuesta inicial a la quimioterapia y con la supervivencia. Algunos estudios realizados en neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, leucemia linfoblástica aguda y retinoblastoma, sugieren una correlación entre la expresión de niveles elevados de gp-P o del gen *mdr-1* y la resistencia a múltiples fármacos⁽⁴⁾. Esto implicaría una menor probabilidad de supervivencia y una duración menor de la remisión. Sin embargo, el significado clínico de la expresión de la gp-P en los tumores infantiles es, aún hoy, controvertido.

Se ha intentado actuar sobre los mecanismos de resistencia a múltiples drogas mediante distintos quimiosensibilizantes. Existen ensayos clínicos con verapamilo y ciclosporina, pero los efectos tóxicos de estos fármacos impiden usar dosis óptimas que bloqueen la gp-P. Actualmente, se están desarrollando nuevos agentes, como el valsopodar, inhibidor selectivo de la gp-P, que se encuentra en fases iniciales de ensayos clínicos en niños. No obstante, hay que tener en cuenta que la gp-P se expresa en tejidos sanos, como las células del túbulo renal o hígado, y esto podría interferir en el proceso de eliminación del fármaco aumentando su toxicidad también en ellos.

Nuevos fármacos en oncología

En los últimos años no han aparecido muchas nuevas moléculas en el campo de la oncología, aunque algunas de ellas han resultado realmente innovadoras, como veremos más adelante. Los esfuerzos para mejorar el arsenal terapéutico de los especialistas en oncología se han dirigido, principalmente, a la modificación de agentes ya conocidos para alterar sus perfiles farmacocinéticos, y su distribución tisular y de este modo mejorar su eficacia y/o disminuir sus toxicidades. El desarrollo de todos estos fármacos se ha realizado, como en el resto de las especialidades, a través de ensayos clínicos. En muchos casos, estos ensayos se han realizado en los niños

tras haberse demostrado su eficacia y su menor toxicidad en adultos. Los ensayos clínicos se desarrollan en fases, siendo distinto en cada una de ellas el objetivo del estudio⁽³⁾.

- En la *fase I* se estudian las toxicidades asociadas a un fármaco y se determina la dosis máxima tolerable (DMT).
- La *fase II* investiga en pequeñas cohortes de pacientes con diferentes tipos de tumores la DMT para determinar si el fármaco es activo frente a esos tumores.
- En la *fase III* se estudia la actividad del fármaco en comparación con otros tratamientos en uso.

Cuando los ensayos clínicos se realizan para evaluar un régimen de tratamiento multimodal, las fases I y II se combinan, denominándose en estos casos *estudio piloto*.

Modificaciones de fármacos convencionales

Las modificaciones más extendidas en fármacos previamente utilizados en oncología son de dos tipos:

- La asociación de un polietilén glicol a la molécula ya conocida modifica sus características y, de modo general, se reconoce que prolonga su vida media. Este mecanismo se conoce como pegilación de un fármaco.
- La encapsulación de la molécula en un liposoma disminuye la toxicidad de la misma. Las llamadas formas liposómicas de distintos fármacos han demostrado, al menos, igual eficacia que el fármaco original con menor toxicidad.

Son varios los fármacos tradicionales que han sido modificados por alguna de estas vías. Revisaremos algunos ejemplos en los siguientes párrafos.

La doxorubicina es una antraciclina que forma parte de los protocolos de tratamiento de numerosos tumores infantiles. La toxicidad sobre las mucosas y la cardiotoxicidad son los principales efectos secundarios que limitan la dosis a emplear. La doxorubicina liposomal (Myocet®) es una nueva formulación de la doxorubicina, en la que una molécula de doxorubicina se encapsula en un liposoma⁽⁵⁾. En adultos ha demostrado, al menos, igual eficacia a la forma no liposomal, siendo menor su toxicidad

cardiaca. Sin embargo, en niños todavía no hay estudios aleatorizados, aunque en algunas series ha demostrado igual eficacia a la forma convencional. Otro fármaco muy empleado en oncología que ha disminuido drásticamente su toxicidad tras encapsularse en un liposoma, es la anfotericina B. La toxicidad renal de la anfotericina B limitaba su uso en gran número de pacientes. Sin embargo, en los últimos años, la forma liposomal ha demostrado igual eficacia antifúngica que la molécula base con menor toxicidad, no solo durante su infusión (fiebre, escalofríos), sino también a nivel renal.

Otros fármacos se han modificado pegilándose, es el caso de la asparraginasas y el factor de crecimiento granulocitario o filgrastim (G-CSF). La asociación de un polietilén glicol a asparraginasas ha demostrado disminuir la inmunogenicidad de la proteína y aumentar su vida media. Esto ha permitido una administración menos frecuente sin disminuir su actividad enzimática. El fármaco así obtenido se ha denominado pegaspargasa. Ésta, además, tiene menor toxicidad que la asparraginasas obtenida de *Escherichia coli* o especies de *Erwinia*⁽⁶⁾. Otra molécula modificada mediante pegilación ha sido el filgrastim. El filgrastim se emplea en hemato-oncología para disminuir la toxicidad hematológica de los ciclos de quimioterapia. Su uso se ha extendido en los últimos años en casi todos los protocolos de tratamiento en que se emplean altas dosis de quimioterapia. La pegilación del fármaco base ha permitido modificar su perfil farmacocinético, siendo de este modo necesaria su administración en una sola ocasión por ciclo en vez de administrarse diariamente, como requiere la molécula convencional.

Los análogos de los nucleósidos son empleados de forma generalizada en el tratamiento de las leucemias, algunos de estos análogos se han conseguido modificar para mejorar su perfil terapéutico y reducir su toxicidad. El Depocyte® es una formulación de citarabina encapsulada en una matriz lipídica que, cuando se administra por vía intratecal, mantiene niveles en líquido cefalorraquídeo durante más tiempo que la citarabina, consiguiendo buenos resultados en el tratamiento de las meningitis carcino-

matosas. La clofarabina con dos grupos halógenos que estabilizan la molécula presenta menos toxicidad neurológica que otros análogos de los nucleósidos, como la fludarabina y la cladribina.

Terapias moleculares dirigidas

Las nuevas tecnologías han permitido identificar y describir nuevas moléculas diana en la terapia contra el cáncer cuya aplicación en pediatría tendrá una gran relevancia en el futuro.

Las terapias moleculares dirigidas han supuesto un gran avance en el tratamiento del cáncer desde que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en adultos, en 2001, el uso del inhibidor específico de la tirosin quinasa, el *imatinib*, para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Los inhibidores moleculares son fármacos que destruyen la célula tumoral actuando contra moléculas específicas implicadas en su división y crecimiento y, por lo tanto, en su supervivencia⁽⁷⁾. Su principal diferencia con otros agentes citotóxicos radica en su capacidad para actuar exclusivamente sobre células neoplásicas sin afectar a las células sanas. Esto permitiría un efecto antitumoral con una toxicidad mínima. No obstante, existen una serie de aspectos que hay que tener en cuenta cuando hablamos de la toxicidad de las terapias moleculares. Aunque estos agentes no produzcan la típica mielosupresión y toxicidad digestiva/mucositis de los citotóxicos convencionales, sí tienen toxicidad indirecta secundaria a su mecanismo de acción, como veremos más adelante en el caso de los anticuerpos monoclonales.

Aplicar estas nuevas terapias plantea dificultades a la hora de incorporarlas en los protocolos de tratamiento con quimioterapia convencional, no hay que olvidar que la combinación de distintos fármacos puede tener efectos sinérgicos, aditivos o antagonistas. Existen diferentes tipos de moléculas que pueden usarse en las terapias dirigidas.

Anticuerpos monoclonales

A mediados de los años 70, Kohler y Milstein desarrollaron por primera vez métodos para generar anticuerpos monoclonales; desde entonces, numerosos anticuerpos monoclonales están

aprobados en el tratamiento del cáncer y se están incorporando a los protocolos infantiles. Inicialmente, se emplearon anticuerpos murinos. Tras fusionar células B de ratón con células tumorales no secretoras de mieloma, crearon células denominadas hibridomas capaces de generar un anticuerpo específico denominado anticuerpo monoclonal (Mab). El uso de estos anticuerpos murinos estaba limitado por la respuesta negativa que el sistema inmunológico desarrollaba contra ellos con la formación de anticuerpos anti-anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) producían reacciones alérgicas graves y, en algunos casos, podían llegar a neutralizar los anticuerpos monoclonales. Para minimizar la formación de los HAMA, se han usado técnicas de ingeniería genética, creando anticuerpos *humanizados*. Estos anticuerpos monoclonales humanizados resultan menos inmunógenos y, por tanto, presentan menos toxicidad⁽⁸⁾.

Una vez que el anticuerpo monoclonal se une a su molécula específica, puede actuar de distintas formas: citotoxicidad mediada por complemento, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, bloqueando las señales celulares, lo que provoca apoptosis celular... También, pueden asociarse a sustancias como radionucleidos u otros agentes de elevada toxicidad para conseguir depositarlos directamente en la célula tumoral. Esto plantea la necesidad de identificar anticuerpos con suficiente especificidad y afinidad por las células tumorales, que no se expresen en células sanas del individuo. Este objetivo es complicado, ya que gran número de antígenos son compartidos por las células tumorales y los tejidos normales. Para solventar el problema de la toxicidad derivada de la presencia de antígenos en células sanas y tumorales, se han buscado algunas soluciones, como emplear anticuerpos que compartan sus antígenos diana con órganos o tejidos cuya toxicidad no comprometa la vida de los pacientes. Por ello es necesario cuantificar la expresión de un antígeno concreto en los distintos tejidos humanos. Un ejemplo de la importancia de la identificación de estos antígenos lo constituye el desarrollo de anticuerpos anti-CD10 (antígeno CALLA común de la leucemia linfoblástica agu-

da). Este antígeno, no solo se expresa en las células tumorales, sino también en las células del túbulo renal. Su uso lesionaría de modo irreversible el túbulo renal haciendo, por tanto, imposible su desarrollo en clínica humana.

La terapia con anticuerpos monoclonales se ha ensayado como terapia única con escasos resultados. Sin embargo, los últimos ensayos han estudiado su uso en combinación con quimioterápicos clásicos. El objetivo de estos ensayos es el control de la enfermedad por la quimioterapia convencional y la eliminación de la enfermedad mínima residual por los anticuerpos monoclonales. Este tipo de aproximación terapéutica se encuentra bastante desarrollada en los adultos y su uso en pediatría no está aún muy extendido. Su utilidad es muy discutida en la actualidad, ya que dependerá de la expresión del antígeno diana en la célula progenitora tumoral indiferenciada y la capacidad de actuar sobre ella y no solo sobre sus descendientes diferenciadas que sí expresan ese antígeno. Un ejemplo lo encontraríamos en la leucemia mieloide aguda (LMA), en la que el antígeno diana CD33 no está presente en la célula madre leucémica en muchos subtipos de LMA. Sin embargo, en algunos subtipos de LMA, como la leucemia promielocítica, el CD33 es un excelente antígeno puesto que está presente en las células madre tumorales, lo que permitiría su erradicación. El uso del ácido transretinoico en la LM3 se basa en este principio.

Otros ejemplos de anticuerpos monoclonales empleados en clínica en la actualidad son anti-GD2 en casos de neuroblastoma⁽⁷⁾. Anticuerpos anti-CD19 o CD-20 en el caso de neoplasias linfoides. También se están desarrollando anticuerpos contra MRD-1 o MRP que puedan eliminar células tumorales con sobreexpresión de estas proteínas, actuando de este modo sobre los mecanismos de resistencia a quimioterápicos.

La radioterapia

Las nuevas tecnologías aplicadas a la radioterapia y el mejor conocimiento de las interacciones entre la radioterapia y la quimioterapia actual, han permitido difundir el uso de la radioterapia en los últimos 10 años.

La radioterapia constituye un procedimiento terapéutico de gran eficacia en el tratamiento del cáncer en todos los grupos de edad. No obstante, su aplicación en la infancia requiere una especial atención debido a sus potenciales efectos sobre los tejidos en fase de crecimiento y desarrollo y el riesgo de segundos tumores a largo plazo. En los últimos años, se han producido importantes avances tecnológicos en el empleo de esta modalidad terapéutica, que permiten radiar de forma precisa el tumor, disminuyendo los daños a los tejidos periféricos.

Las bases biológicas de la radioterapia se fundamentan en las diferentes respuestas del tejido sano y tumoral a las radiaciones ionizantes en función de la dosis y los tiempos de administración. La dosis de radiación se administra de forma fraccionada en distintas sesiones durante un periodo de tiempo variable que oscila entre 3-6 semanas en la mayoría de los casos, esto se conoce como *fraccionamiento de la dosis*. El fraccionamiento de la dosis total de radiación proporciona suficiente tiempo a las células normales para reparar los daños subletales ocasionados por la radiación sin permitir que lo hagan las tumorales. El acúmulo de lesiones subletales en la célula neoplásica provoca un daño letal en ésta. La relación tiempo/dosis de la radioterapia se define por: la *dosis total* de radiación (medida en Grays), el número de “*fracciones*” necesarias para administrar la dosis total, la *dosis por fracción* y la *duración* total del tratamiento.

Las dosis de radiación empleadas y la forma de administración dependen de la edad del paciente, la localización, el tipo y la radiosensibilidad del tumor (Tabla IV). La existencia de enfermedades asociadas y el uso de otras modalidades terapéuticas, como la quimioterapia y la cirugía, también son definitivas a la hora de planificar la radioterapia.

Esquemas de fraccionamiento

En la mayoría de los centros el *fraccionamiento convencional* consiste en administrar entre 180 y 200 cGy por fracción una vez al día durante 5 días a la semana hasta completar dosis totales de radiación entre 50-75 Gy. En niños, tanto la dosis por fracción como

Tabla IV. Esquemas de fraccionamiento de radioterapia

	Nº dosis/día	Dosis total	Dosis/fracción
Fraccionamiento convencional	1	50-75 Gy	180-200 cGy
Hiperfraccionamiento	2	75-80 Gy	75-80 cGy
Fraccionamiento acelerado	2	50-70 Gy	150-180 cGy

la dosis total de radiación, se ajustan de forma individualizada al tipo de tumor. Tumores muy radiosensibles, como los linfomas Hodgkin, la leucemia aguda y los germinomas reciben dosis mínimas por fracción de 150 cGy.

Diferentes estudios realizados en la década de los años 70 y 80 mostraron que reduciendo la dosis por fracción se pueden alcanzar dosis acumuladas de radiación superiores, minimizando así los efectos a largo plazo sobre los tejidos normales y manteniendo el control del tumor. Con el *hiperfraccionamiento* se administra una dosis por fracción reducida que permite programar dos sesiones de tratamiento al día, separadas por 6 horas o más; de esa forma, se asegura el tiempo suficiente para que las células sanas reparen el daño subletal producido por las radiaciones.

El *fraccionamiento acelerado* también emplea dos fracciones diarias de dosis convencional (150-180 cGy por fracción) pero sin incrementar la dosis total de radiación. Este esquema de fraccionamiento consigue reducir el tiempo de tratamiento, lo cual es útil en tumores con una elevada capacidad de crecimiento y reparación de daño subletal. En general, se emplea poco en pediatría.

La radioterapia también se usa con fines paliativos en los tumores infantiles. Se ha demostrado eficaz en el tratamiento del dolor que no responde a analgésicos, narcóticos u otros procedimientos. Las pautas de tratamiento son variables en función de la expectativa de vida del paciente, desde una sola sesión hasta tratamientos durante varias semanas.

Por último, no hay que olvidar la aplicación de la radioterapia en situaciones de urgencia oncológica, como los síndromes de compresión medular o el síndrome de vena cava superior, entre otros.

Modalidades de radioterapia

El objetivo fundamental de la radioterapia es aumentar la dosis de radiación

Tabla V. Dosis generales de radiación en los tumores pediátricos más frecuentes

Tumor	Dosis de radiación (Gy)
Enfermedad de Hodgkin	
– Radioterapia aislada	36-40
– Radioterapia combinada	15-25
Rabdomiosarcoma	40-55
Neuroblastoma	
– Menor de 12 meses	15
– Mayor de 12 meses	20-35
LLA (SNC)	18-24
Meduloblastoma	
– Craneoespinal	23-40
– Fosa posterior	54-55
S. Ewing	45-60

sobre el tumor y minimizar la que absorben los tejidos normales periféricos. Los avances tecnológicos y mejor conocimiento biológico de los mecanismos de lesión y reparación de las células de tejido normal y las células tumorales han permitido obtener importantes mejoras en este sentido⁽⁹⁾.

En los últimos años, se están desarrollando sistemas que permiten reducir la dosis de radiación sobre los tejidos u órganos sanos. Entre estas nuevas modalidades de radiación se encuentran la radioterapia con intensidad modulada, la radiación con protones y la braquiterapia.

La radioterapia de intensidad modulada (RTIM) se inicia a mediados de los años 90, la dosis de radiación que se deposita en cada zona se calcula en un sistema de tres dimensiones (3D), lo cual permite delimitar el tejido sano y tumoral de forma muy precisa⁽¹⁰⁾. Pueden incluso crearse zonas cóncavas de distribución de la dosis, lo cual es muy útil en determinadas localizaciones como

en algunos tumores de tejidos blandos para evitar radiar la médula espinal o la cabeza del húmero. Su papel también es fundamental cuando queremos evitar sobre radiar determinadas estructuras de importancia próximas al tumor, como la cóclea en el tratamiento de los tumores de fosa posterior, como el meduloblastoma. Los pacientes con meduloblastoma reciben tratamiento con platino, un quimioterápico con importante ototoxicidad, junto con radiación cráneo-espinal. Los niños desarrollan importantes pérdidas auditivas como toxicidad de dicho esquema terapéutico. La radioterapia convencional administra dosis uniformes de radiación a lo largo de la fosa posterior y de las estructuras auditivas; con la integración de las nuevas técnicas se consigue reducir hasta un 65% las dosis de radiación sobre la cóclea y, consecuentemente, disminuir la ototoxicidad. Entre los sistemas usados para administrar la RTIM, se incluyen la tomografía y el *ciberknife*.

La braquiterapia es una modalidad de radioterapia que consiste en colocar sustancias radioactivas en contacto directo con el tejido tumoral con la finalidad de depositar dosis muy elevadas de radiación en el tumor. En la población infantil, la braquiterapia puede presentar ventajas sobre la radiación externa en determinados tumores, como los rhabdomyosarcomas pélvicos (uterinos vaginales o perirectales), los retinoblastomas (cuando el tumor es de pequeño tamaño, unilateral y con mínimo riesgo de enfermedad multifocal) o en los sarcomas de tejidos blandos de las extremidades inferiores, reduciendo las dosis de radiación en los cartílagos de crecimiento. Sin embargo, su uso no está muy extendido, ya que, desde el punto de vista práctico, la indicación de braquiterapia se limita a lechos tumorales cuyo diámetro mayor no es superior a los 5-10 cm.

La radioterapia con haces de protones es de gran interés en el tratamiento del cáncer en niños, principalmente en los tumores del sistema central. Los protones son partículas pesadas que no eliminan su energía según van penetrando en los tejidos, como ocurre con los fotones, su máximo pico de radiación se libera cuando se para la partícula en el interior de los tejidos, propiedad

que permite calcular la energía del haz de protones y cuál será su trayectoria y profundidad. Esta técnica reduce de forma significativa la dispersión de la radiación en los tejidos sanos.

Otro de los grandes avances en la radioterapia oncológica se produce en los años 80 con introducción de la tomografía computarizada (TC), que realiza reconstrucciones tridimensionales del área clínica a irradiar. Con la terapia conformal tridimensional (TC3D) se consiguen imágenes con TC o resonancia magnética nuclear (RMN) que permiten al radioterapeuta delimitar de forma precisa el área del tumor y las zonas de diseminación microscópica, evitando estructuras vitales y tejidos normales, definen el tumor desde un punto de vista estructural pero no funcional. Debido a la gran definición de la radioterapia de intensidad modulada, el riesgo de no irradiar zonas de enfermedad microscópica es muy elevado. Este problema se intenta obviar mediante las técnicas de imagen funcionales y no solo estructurales, como la tomografía de emisión de positrones (PET) o la resonancia magnética espectroscópica (RMS).

La radiocirugía estereotáctica es una alternativa a la cirugía invasiva. Funciona igual que otras modalidades de radioterapia, no elimina el tumor sino que distorsiona el ADN de las células tumorales y, como resultado, no pueden reproducirse. Puede realizarse en una sola sesión, aunque en muchos casos es preciso un tratamiento fraccionado denominado radioterapia estereotáctica.

Finalmente, hay que mencionar la radioterapia metabólica con I131 meta-yodo-bencilguanidina (MIG) y la radioinmunoterapia. Marcando MIBG con I131 pueden administrarse dosis elevadas de radiación en las células del neuroblastoma. Existen estudios experimentales en niños diagnosticados de neuroblastomas refractarios con enfermedad progresiva con resultados esperanzadores a expensas de una toxicidad aceptable.

Toxicidad de la radioterapia

La toxicidad de la radioterapia sobre los tejidos normales puede observarse durante el tratamiento o años después.

Los efectos secundarios de la radioterapia dependen de los parámetros del

tratamiento (dosis de radiación total, esquemas de fraccionamiento, dosis por fracción), de factores intrínsecos del huésped (estado nutricional, hipoxemia y factores genéticos celulares que predisponen al daño por radiación) y de la asociación de otros tratamientos de forma simultánea (cirugía y/o quimioterapia).

Según el momento de aparición, se agrupan en: *agudos*, aquellos que tienen lugar durante o inmediatamente después de la radiación y que pueden modificarse con la intensidad de la dosis; *subagudos*, los efectos adversos que tienen lugar entre los 3 y 9 meses del tratamiento; y, finalmente, *efectos tardíos*, los que aparecen de forma característica al año de recibir la radioterapia.

- **Toxicidad aguda:** los efectos secundarios agudos son considerados normales y esperables. Aparecen en tejidos con un elevado índice de proliferación celular, como los epitelios, el aparato digestivo y las células hematopoyéticas. Los cambios en los epitelios pueden objetivarse de forma inmediata tras la exposición a la radiación. El eritema cutáneo y la sialoadenitis se manifiestan a las pocas horas, y son más frecuentes en la radiación corporal total que en la radioterapia local. La alopecia aparece en la tercera semana de la radiación craneal y la recuperación parcial o total del pelo se produce a los 3 meses del tratamiento, dependiendo de las dosis de radiación que recibe la zona tratada. La afectación de las mucosas presenta características similares a las lesiones de la piel, se manifiesta como un intenso enanema que, en ocasiones, se complica al sobreinfectarse por *Candida*; cuando las lesiones se extienden a la hipofaringe y esófago, el niño puede presentar distintos grados de odinofagia. Los efectos secundarios sistémicos (náuseas, vómitos, astenia y anorexia) ocurren a los días de iniciar el tratamiento y su frecuencia e intensidad también dependen de la superficie y localización de la zona irradiada. La toxicidad medular es variable, la radiación local provoca una linfopenia precoz. Al final de la segunda semana de tratamiento descienden los recuentos de neu-

trófilos de forma poco llamativa, en los procedimientos con superficies radiadas de gran tamaño (radiación cráneo-espinal, torácica o abdominal extensa); sin embargo, en aquellos procedimientos en los que se irradia la médula (pelvis) ósea, las cifras de neutrófilos disminuyen de forma importante. El número de plaquetas baja entre la segunda y tercera semana de tratamiento de forma similar a los neutrófilos.

La quimioterapia asociada a radiación puede aumentar, acelerar o retrasar la aparición de toxicidad aguda en los tejidos normales, especialmente cuando se administra actinomicina D, metotrexate o cisplatino. El cisplatino a bajas dosis administrado junto con la radiación produce un efecto sinérgico conocido como *radiosensibilización*. Por el contrario, la radioterapia también puede alterar el metabolismo de los citostáticos, aumentando su toxicidad; un ejemplo sería el de la radiación craneal, que asociada a la administración de metotrexate sistémico, puede producir un cuadro de leucoencefalopatía necrotizante en los pacientes pediátricos.

- **Toxicidad subaguda y tardía:** se manifiesta después de 3 meses de la radiación. Los efectos a largo plazo pueden aparecer hasta años después del tratamiento. Estos efectos tardíos son irreversibles y progresivos, y se deben principalmente a la acción de citocinas y factores de crecimiento que se liberan en la zona radiada y que provocan la lesión del endotelio vascular y las células parenquimatosas del tejido radiado. Incluyen cuadros de fibrosis progresiva pulmonar intersticial, pericarditis, disfunción tiroidea e hipofisaria, nefritis y obstrucción intestinal, entre otros. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de la radioterapia en la infancia es su efecto sobre los tejidos en crecimiento y desarrollo. Se han objetivado secuelas neurológicas y cognitivas en los niños con tumores del sistema nervioso central irradiados a edades tempranas. La toxicidad subaguda sobre el sistema nervioso central produce la destrucción progresiva de la sustancia blan-

ca junto con cambios en los astrocitos responsables del mantenimiento de la barrera hematoencefálica. Clínicamente, la toxicidad subaguda de la radioterapia craneal se traduce en el denominado “síndrome de somnolencia” (somnolencia, anorexia y febrícula), que típicamente aparece a las 4-8 semanas de la radiación en la leucemia aguda linfoblástica o en los tumores primarios del SNC. De forma paralela, durante las 4-8 semanas (aunque puede prolongarse hasta 12 meses), la radiación puede empeorar de forma transitoria los síntomas propios de la enfermedad como consecuencia de la necrosis tumoral que produce el tratamiento, estos casos responden al tratamiento con esteroides. Los efectos tardíos sobre el SNC son secundarios a la necrosis celular focal, que aparece a los 6-24 meses de la radiación. Se producen cuando la dosis total es mayor de 60 Gy o en dosis por fracción superiores a los 240-300 cGy y la probabilidad de estas lesiones es mayor en niños menores de 5 años. Los *efectos neurocognitivos* provocados por la radioterapia están claramente descritos en la literatura, el grado de afectación del coeficiente intelectual depende de la dosis y la edad del niño y suele manifestarse a los 2-5 años de la radioterapia. El descenso del CI es secundario al déficit de atención y la alteración en los procesos de memoria y pueden contribuir a él las secuelas neurológicas de la neurocirugía. Este descenso del CI afecta principalmente a los niños entre 3-5 años, por lo que muchos protocolos de tratamiento no incluyen la radiación craneal en niños menores de esa edad. También, se ha comprobado un efecto sobre el crecimiento óseo por alteración de los cartílagos epifisarios. La magnitud de dicho retraso dependerá de la edad en el momento de la radiación y de la dosis administrada. Dosis superiores a 20 Gy tienen un efecto significativo en el crecimiento óseo.

Por último, el desarrollo de tumores secundarios está documentado hasta en un 5,8% de los supervivientes de cánceres infantiles que recibieron radioterapia

durante el tratamiento de su proceso. Los tumores secundarios a radiación más frecuentes son el cáncer de mama, los sarcomas de tejidos blandos, como el osteosarcoma y los carcinomas de piel y tiroides, que se desarrollan entre 9 y 16 años después de la radiación⁽¹¹⁾.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es un componente esencial en el tratamiento multimodal del cáncer en pediatría. Su papel en el estadiaje tumoral es definitivo en la mayoría de los tumores sólidos. La biopsia y el grado de resección van a condicionar la actitud terapéutica posterior en mucha ocasiones.

Antes de la aplicación de la radioterapia y quimioterapia, la cirugía constituía el único tratamiento posible de los tumores sólidos; no obstante, solo un pequeño porcentaje de pacientes con tumores localizados se curaban.

Actualmente, la cirugía en el cáncer infantil sigue siendo imprescindible para el diagnóstico y tratamiento de los tumores en la infancia, aunque la mayoría de los casos precisan un abordaje multimodal.

El papel de la cirugía en el diagnóstico de los tumores infantiles es doble. Por un lado, las distintas neoplasias precisan en la mayoría de los casos realizar una *biopsia*. La biopsia permite obtener material para realizar un diagnóstico histopatológico del tumor, y también para llevar a cabo estudios genéticos, bioquímicos o inmunológicos con los que se ha podido conocer mejor la biología de los tumores infantiles, y aplicarlos a la búsqueda de tratamientos más específicos y eficaces. Sin olvidar que la biopsia es un procedimiento con riesgos, beneficios, limitaciones y consecuencias que deben ser explicadas al paciente (si la edad lo indica) y a su familia⁽¹²⁾.

La segunda aplicación de la cirugía en el diagnóstico consiste en realizar el *estadiaje del tumor*. El cirujano tiene un papel fundamental en la asignación de un estadio. En la mayoría de los tumores sólidos, la extensión de la enfermedad residual tras la resección, y la afectación de ganglios son factores pronósticos. Los esquemas de tratamiento actuales se basan en el estadio del tumor para determinar cuestiones como la exten-

sión de la radioterapia o la intensidad de la quimioterapia, entre otros. Existen datos que corroboran que la incidencia de recaídas en pacientes mal clasificados es superior en algunos tumores⁽¹³⁾.

El papel tradicional de la cirugía en el tratamiento del cáncer ha sido el de la *resección tumoral*. Sin embargo, las indicaciones quirúrgicas varían de unos tumores a otros. A continuación, exponemos las peculiaridades del tratamiento quirúrgico de algunos de los procesos neoplásicos más frecuentes en la infancia.

El tratamiento quirúrgico del tumor de Wilms es controvertido, los dos principales grupos cooperativos recomiendan esquemas de tratamiento opuestos, por un lado la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica (SIOP) recomienda administrar quimioterapia neoadyuvante y, posteriormente, realizar la resección quirúrgica del tumor. La finalidad de la quimioterapia neoadyuvante empleada en los esquemas de la SIOP es reducir, por un lado, el tamaño tumoral y, por otro, la posibilidad de complicaciones asociadas a la cirugía, como la hemorragia o la diseminación tumoral. Por otro lado está el Grupo de Estudio del Tumor de Wilms (NWTSG), que recomienda realizar una nefrectomía radical sin quimioterapia neoadyuvante previa alegando la necesidad de obtener un diagnóstico histopatológico y correcto estadiaje del tumor desde el principio.

En el neuroblastoma, el papel de la cirugía es variable en función de la localización y extensión del tumor. Los tumores en estadios precoces con marcadores biológicos favorables se benefician de la resección quirúrgica sin asociar otras modalidades de tratamiento. En el resto de tumores, el tamaño tumoral o la localización hacen que la resección completa inicial sea poco probable o muy compleja quirúrgicamente, por lo que precisan quimioterapia neoadyuvante.

Los rhabdomiomas son tumores de origen mesenquimal que se localizan con mayor frecuencia en el cuello (35%), el tracto genitourinario (25%) y las extremidades (19%). Suelen extirparse aquellos cuya extensión es limitada y la localización accesible quirúrgicamente; en el resto de los pacientes la quimioterapia y la radioterapia son el tratamiento de elección.

El papel de la cirugía en el tratamiento de los linfomas, como la enfermedad de Hodgkin, se limita, en la mayoría de los casos, a establecer el diagnóstico mediante la biopsia. En épocas pasadas, el estadiaje de estos tumores se realizaba mediante laparotomía abdominal y esplenectomía. Con la mejora de las técnicas de diagnóstico por imagen, la mayoría de los esquemas contemplan un estadiaje clínico y no quirúrgico de los linfomas.

Finalmente, la cirugía también tiene un papel importante en la *terapia de soporte*. La colocación de accesos vasculares venosos ha facilitado de forma significativa el tratamiento de los niños con cáncer. La mayoría de estos pacientes reciben tratamientos de quimioterapia prolongados y, a través de estos accesos vasculares, se extraen muestras de sangre para analítica, se administran hemoderivados, fluidos y antibióticos, así como la quimioterapia. Los catéteres pueden ser temporales o permanentes, externos o internos.

- *Catéteres externos temporales*, implantados periféricamente, su principal ventaja radica en que se pueden colocar con sedación y retirar con anestesia local.
- *Catéteres externos permanentes (tipo Hickman o Broviac)*, son tunelizados en el tejido subcutáneo, reduciendo el riesgo de infección respecto a los anteriores. Pueden tener una o dos luces y precisan anestesia general para colocarlos y retirarlos.
- *Catéteres internos permanentes, implantables con reservorio cutáneo (portacaths subcutáneos)*. Tienen algunas ventajas, como un menor riesgo de infección, mejor calidad de vida del paciente y mínimo dolor en su manipulación. Requieren anestesia general para colocarlos y retirarlos.

Las complicaciones de un acceso venoso central pueden ser mecánicas, infecciosas o relacionadas con la infusión. Las complicaciones infecciosas son las más frecuentes y están en relación directa con el descenso del recuento de neutrófilos en pacientes sometidos a quimioterapia. Entre las complicaciones mecánicas, se incluyen el neumotórax, el sangrado por desgarro venoso o le-

sión arterial, el taponamiento cardiaco y la trombosis.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de progenitores hematopoyéticos puede considerarse un procedimiento habitual, tanto en el tratamiento de enfermedades hematológicas, como en el de tumores sólidos.

La reconstitución de la hematopoyesis mediante la infusión de progenitores o células madre hematopoyéticas es un procedimiento terapéutico usado en el tratamiento de múltiples enfermedades malignas infantiles. En los últimos años, se han producido una serie de avances clave que han permitido difundir su aplicación y mejorar sus resultados. En primera instancia, se ha profundizado en el conocimiento de la histocompatibilidad en el trasplante alogénico y se han desarrollado métodos que permiten seleccionar mejor a los donantes. También, se han identificado nuevas fuentes de progenitores hematopoyéticos, como la sangre del cordón umbilical o la sangre periférica que se usan junto con la médula ósea. Finalmente, han mejorado el conocimiento y tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped y las medidas de soporte durante el periodo de inmunosupresión postrasplante que se produce en estos procedimientos.

Trasplante autólogo

El origen del trasplante *autólogo* se remonta a la necesidad de administrar dosis elevadas de quimioterapia en pacientes pediátricos con tumores quimiosensibles para mejorar su supervivencia; sin embargo, la toxicidad hematológica secundaria (neutropenia, anemia y trombopenia) es un factor que limita el uso de dosis altas de estos fármacos. Este problema puede obviarse recogiendo células progenitoras hematopoyéticas del propio paciente en las fases iniciales del tratamiento, conservándolas en frío e infundiéndolas tras administrar altas dosis de quimioterapia con el fin de restituir la hematopoyesis en el niño. Este procedimiento se emplea durante el tratamiento de algunos tumores sólidos de alto riesgo en la infancia, como: el neuroblastoma, los sarcomas de Ewing o los tumores del SNC, entre otros. La

supervivencia del neuroblastoma de alto riesgo no supera el 20%. Los esfuerzos para mejorar estos datos, incluyen una quimioterapia de inducción intensificada y una consolidación con altas dosis de antineoplásicos y rescate con trasplante autólogo de progenitores⁽¹⁴⁾. También se han obtenido resultados preliminares muy prometedores en niños de corta edad con tumores del SNC para evitar la radioterapia; sin embargo, estos resultados están muy condicionados por el tamaño del tumor residual tras la cirugía y la respuesta a la quimioterapia convencional. Su uso como consolidación del tratamiento en la leucemia aguda mieloblástica aguda es muy discutido.

Trasplante alogénico

La infusión de progenitores de un donante sano diferente del receptor, habitualmente un hermano con *HLA idéntico*, pero también un donante no emparentado, se conoce como trasplante alogénico. El criterio principal a la hora de seleccionar a un donante para un trasplante alogénico es el grado de histocompatibilidad: cuanto mayores sean las diferencias en el HLA, mayor será la probabilidad de rechazo y de enfermedad injerto contra huésped. Este procedimiento es de primera elección en algunas enfermedades no malignas (aplasia medular, enfermedades congénitas, como anemia de Fanconi o inmunodeficiencias, y hemoglobinopatías, como drepanocitosis o talasemias graves). Además de en algunas enfermedades malignas hematológicas (leucemia mieloblástica, síndromes mielodisplásicos, y leucemia linfoblástica en segunda remisión completa tras recaída temprana medular). El empleo de donantes no familiares (*no emparentados*) se encuentra más restringido, y sus indicaciones deben ser, en la mayoría de los casos, discutidas en base a casos concretos. Clásicamente, los resultados obtenidos con donantes voluntarios no emparentados eran inferiores a los obtenidos tras un trasplante de un donante familiar compatible, pero en los últimos años han mejorado de forma significativa, por lo que su uso se está extendiendo y sus indicaciones, ampliándose.

Los *donantes haploidénticos* familiares suponen una nueva posibilidad en el trasplante alogénico. Donante y receptor

son familiares y, aunque no son exactamente idénticos, comparten la mitad de los genes que codifican el HLA. El principal problema del uso de estos donantes es el riesgo de enfermedad injerto contra huésped. Sin embargo, el tiempo necesario para localizar a estos donantes es corto en comparación con los donantes no emparentados, lo cual supone una ventaja frente al donante no emparentado⁽¹⁵⁾.

Fuentes de progenitores hematopoyéticos

Inicialmente, los progenitores hematopoyéticos se obtenían de la médula ósea, en un acto quirúrgico consistente en la punción directa de las crestas ilíacas. En la década de los noventa se extendió el uso de progenitores hematopoyéticos obtenidos de la sangre periférica. Este procedimiento consiste en la administración de fármacos (factores estimulantes de colonias granulocíticas, G-CSF) que consiguen aumentar el número de progenitores en la sangre circulante, para más tarde ser extraídos mediante *leucoaféresis*. El peso del donante es un factor limitante en el uso de esta fuente debido al riesgo de hipovolemia. Aunque algunos autores han publicado sus resultados en niños de bajo peso, recomiendan que se realice en centros con amplia experiencia. Este tipo de progenitores consiguen una recuperación hematopoyética más rápida que los obtenidos de médula ósea, aunque con mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica. En las últimas décadas se está extendiendo, especialmente en las unidades de pediatría, el uso de progenitores obtenidos desde sangre del cordón umbilical⁽¹⁶⁾. Estos parecen tener una recuperación más lenta de la funcionalidad hematopoyética, pero con menor incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda. Una de sus principales limitaciones es el peso de los niños más mayores, en los que los progenitores obtenidos del cordón no serían suficientes.

Para finalizar, no debemos olvidar que un 20% aproximadamente de los niños diagnosticados de cáncer fallecen. Proporcionar unos cuidados paliativos de calidad es un objetivo prioritario de su tratamiento cuando la curación del cáncer no es una opción. Los cuidados

del niño con cáncer en fases avanzadas deben ser abordados por un equipo multidisciplinario que cubra las necesidades físicas y emocionales del niño y su familia.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.*** Peris Bonet R, et al. Cáncer infantil en España. 30 años de estadísticas 1980-2010. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universitat de Valencia; 2011.
- 2.*** Ortega Aramburu JJ. Leucemias agudas en el niño: treinta años después (1968-1997). Hematológica (ed esp). 1998; 83: 128-50.
- 3.*** Adamson P, Bagatell R, Balis FN, Blaney SM. General principles of chemotherapy. En: Pizzo PA, Pooplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; p. 279-355.
- 4.* Chan H DeBoer G, Haddad G, Gallie BL, Ling V. Multidrug resistance in pediatric malignancies. Hematol Oncol Clin N Am. 1995; 9: 275-317.
- 5.* Muñoz A, Maldonado M, Pardo N, Fernández JM, Vela E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLD) for advanced sarcomas in children: preliminary results. Pediatr Blood and Cancer. 2004; 43: 152-5.
- 6.* Avramis V, Sencer S, Periclou, A Sather H, Brostrom B, Cohen L et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a Children's Cancer Group Study. Blood. 2002; 99: 1986-94.
- 7.** Areci J, Cripe T. Emerging cancer-targeted therapies. Pediatr Clin N Am. 2002; 49: 1339-68.
- 8.*** Bernstein ML. Targeted therapy in pediatric and adolescent oncology. Cancer. 2011; 117(10 Supl): 2268-74.
- 9.** Swift P. Novel Techniques in the delivery of radiation in pediatric oncology. Pediatr Clin N Am. 2002; 49: 1107-29.
- 10.*** Sterzing F, Stoiber E, Nill S, et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and Adolescents - a single institution's experience and a review of the literature. Radiat Oncol. 2009; 4: 37.
- 11.*** Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-Term Effects of Radiation Exposure among Adult Survivors of Childhood Cancer: results from the Childhood Cancer Survivor Study. Radiat Res. 2010; 174(6): 840-50.

- 12.*** Weldom CB, Jaksic T, Shamberger RC. General principles of surgery. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins; p. 386-405.
- 13.* Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg*. 1999; 229(2): 292-7.
- 14.*** Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and Allogeneic Cellular Therapies for High-Risk Pediatric Solid Tumors. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(1): 47-66.
- 15.** González-Vicent, Molina B, Andión M, et al. Allogeneic hematopoietic trans-

plantation using haploidentical donor vs. unrelated cord blood donor in pediatric patients: a single-center retrospective study. *Eur J Haematol*. 2011; 87(1): 46-53.

- 16.** Kurtzberg J. Update on umbilical cord blood transplantation. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21(1): 22-9.

Bibliografía recomendada

- Madero López L, Muñoz Villa A. Quimioterapia del cáncer pediátrico. *Hematología y oncología pediátricas*. Ergon; 1997. p. 275-308.

Es una excelente revisión de la quimioterapia aplicada a la infancia. Incluye una relación de

los principales fármacos y sus efectos secundarios. Sencillo y bastante completo. Pendiente de actualizar.

- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th edition. Section 3. Principles of multimodal therapy. p. 279-508.

El texto más completo y avanzado sobre el tratamiento del cáncer en la infancia. En inglés, se puede acceder *on-line*.

- www.cure4kids.org. Página web del *St. Jude Children's Research Hospital*.

Acceso gratuito a las sesiones impartidas en dicho centro con los últimos avances en oncología y revisiones sistemáticas, muy interesante.

Caso clínico

Anamnesis

Lactante de 20 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés para el caso, que acude a urgencias remitida desde otro centro para valoración de una masa abdominal. En el último mes, la paciente se encuentra irritable y cansada. Al realizar un análisis de sangre se objetiva una hemoglobina de 7,7 g/dl. En las últimas 48 horas refiere aumento del perímetro abdominal.

Exploración física

Tº: 36,6°C, TA: 144/96, FC: 157 lpm, peso: 9,700 kg.

Regular estado general, impresiona de enfermedad grave. Palidez mucocutánea intensa. Redistribución vascular abdominal y abdomen distendido, tenso con gran masa abdominal de consistencia pétreo en hemiabdomen derecho que cruza la línea media. Genitales con labios mayores violáceos y congestivos. En la auscultación cardiopulmonar la paciente presenta taquicardia y en la exploración neurológica destaca la irritabilidad.

Exploraciones complementarias al ingreso

- RMN abdominal: gran masa abdominal compatible con neuroblastoma que cruza ampliamente línea media englobando múltiples estructuras vasculares arteriales. No se identifica vena cava inferior abdominal.
- Catecolaminas realizadas en orina de 24 horas: positivas.
- Biopsia de la tumoración: tumor de células redondas azules sin signos histológicos de diferenciación celular. No concluyente.
- Gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG): gran masa en hemiabdomen derecho que evidencia depósito de MIBG, no se objetivan depósitos a distancia excepto dudosos en columna distal.

- Estudios de extensión: negativos.
- Análisis MYCN DNA: se detecta amplificación MYCN.

Evolución clínica y tratamiento

La paciente es diagnosticada de neuroblastoma abdominal suprarrenal estadio III con amplificación de N-myc. Recibe los siguientes tratamientos:

- De mayo a julio de 2010, quimioterapia según protocolo SIOP. NBL-1 según esquema COJEC (ciclofosfamida, etopósido, vincristina, carboplatino y cisplatino).
- En agosto de 2010, se realiza cirugía del tumor primario con resección completa.
- En octubre de 2010, se administran altas dosis de quimioterapia y rescate con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica.
- En enero de 2011, recibe radioterapia abdominal sobre el tumor primario, con acelerador lineal con fotones, fraccionada a 5 dosis semanales de 1,5 Gy por fracción hasta una dosis total de 21 Gy. La radiación se realiza con sedación por la edad del paciente.
- En febrero de 2011, tras finalizar la radioterapia, inicia tratamiento con antiG2 e interleucina 2, presentando como complicación una reacción anafiláctica, por lo que se decide suspender su administración. A continuación, recibe tratamiento con ácido 13-cis-retinoico hasta octubre de 2011.

En octubre de 2011, a los 3 años de vida, reingresa por un cuadro con hipertensión intracraneal y sospecha de recaída tumoral que se confirma con técnicas de imagen y biopsia. Para el tratamiento de las lesiones intracraneales se administra radioterapia craneoespinal (21 Gy) y quimioterapia concomitante (etopósido + topotecan). Actualmente, la paciente recibe tratamiento sistémico de rescate con doxorubicina liposomal no pegilada (Myocet®) y temozolamida.

Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías

M. Muriel Ramos

Medico adjunto. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca



Resumen

El seguimiento continuado de los pacientes pediátricos que han sufrido un cáncer es fundamental, ya que las diferentes terapéuticas a las que pueden ser sometidos: quimioterapia, radioterapia y cirugía inducen efectos secundarios al actuar en un organismo en constante desarrollo y es por ello que todos los aparatos y sistemas son susceptibles de sufrir secundarismos agudos y crónicos por el tratamiento. El pediatra de Atención Primaria constituye un eslabón importante dentro del equipo multidisciplinar en la atención y seguimiento de estos pacientes. Por este motivo, deben conocer bien la existencia de esta patología, los factores de riesgo que la pueden condicionar, su prevención y tratamiento, ofreciendo a estos pacientes una curación completa que permita su reintegración total en la sociedad.

Abstract

The ongoing monitoring of pediatric patients who have had a cancer is crucial, since different treatment to which they may be undergoing: chemotherapy, radiotherapy and surgery, induce side effects by acting on a body in constant development and this is why all organs and systems are susceptible to secondary effects of acute and chronic treatment. The primary care pediatrician is an important link within the multidisciplinary team care and monitoring of these patients. For this reason they should be familiar with the existence of this condition, the risk factors that may influence prevention and treatment, offering patients a complete cure to allow full reintegration into society.

Palabras clave: Cáncer; Efectos secundarios; Toxicidad; Segundas neoplasias; Pediatría primaria.

Key words: Cancer; Secondary effects; Toxicity; Second malignant tumors; Pediatrician.

Pediatr Integral 2012; XVI(7): 552-564

Introducción

La tasa de incidencia en España de tumores malignos es de 150 por millón de niños y, a pesar de no ser una enfermedad frecuente, son la primera causa de mortalidad en la edad pediátrica, tras el primer año de vida. No obstante, como consecuencia de los avances en los procedimientos diagnóstico-terapéuticos y el desarrollo de nuevas terapias de soporte, la supervivencia global ha mejorado. Se sitúa alrededor del ochenta por ciento a los cinco años,

esto conlleva que, en la actualidad, uno de cada mil jóvenes mayores de veinte años pueda ser superviviente de cáncer infantil.

La mayoría de los niños con esta patología se tratan en unidades especiales de hemato-oncología pediátrica, dentro de protocolos de diagnóstico y tratamiento multicéntricos, en una atención multidisciplinar en la que se integran aspectos médicos y psicológicos. El papel del Pediatra de Atención Primaria (PAP) en la atención integral del niño

con cáncer es fundamental, requerirá su participación en el diagnóstico de sospecha y en el seguimiento durante las distintas fases del tratamiento. Ello le permitirá conocer los riesgos condicionados por la enfermedad, localización y tratamiento aplicado y establecer las medidas de prevención y diagnóstico de los posibles efectos adversos.

El PAP debe mantener estrecho contacto con el centro oncológico infantil desde el momento del diagnóstico, conocer los tratamientos a los que está so-

metido su paciente y los posibles efectos secundarios; ya que, deberá atender al niño en los periodos de tratamiento ambulatorio y en las fases de recuperación, así como reconocer en qué situaciones deberá remitirlo a la unidad oncológica de referencia. Además, una vez finalizado el tratamiento, el PAP debe vigilar e identificar los efectos secundarios adversos, que son heterogéneos y pueden aparecer hasta en un sesenta y siete por ciento de los supervivientes, por lo que un seguimiento continuado y metódico es imprescindible para prevenir y tratarlos de modo precoz⁽¹⁾.

En este trabajo revisaremos, en primer lugar, posibles motivos de consulta de estos pacientes con su PAP, durante la fase ambulatoria del tratamiento y, en un segundo apartado, analizaremos las principales secuelas tardías y segundas neoplasias que pueden ser observadas en el paciente oncológico como consecuencia de su enfermedad y de los diferentes tratamientos recibidos.

Seguimiento en Atención Primaria en fase de tratamiento

El PAP, al ser el facultativo más próximo, deberá atender al niño con problemas intercurrentes en los periodos de tratamiento ambulatorio y en las fases de recuperación.

El oncólogo infantil debe informar del diagnóstico y tratamiento que está recibiendo el niño y el PAP debe acordar con el equipo oncológico si puede asumir su tratamiento en caso de enfermedades agudas intercurrentes o es conveniente su derivación al hospital. Algunos aspectos y motivos de consulta, en Atención Primaria, en esta fase, pueden ser:

Fiebre e infecciones

La fiebre es el primer signo de infección en los niños con procesos oncológicos. Se define como una única determinación de temperatura axilar superior a 38,5°C o dos de 38°C en una hora.

A veces constituye el único signo de infección⁽²⁾, ya que la granulocitopenia que pueden presentar impide la respuesta inflamatoria (dolor, eritema, induración, etc.).

Tabla 1. Criterios de bajo riesgo de infección en neutropénicos

- Neutrófilos $>0,1 \times 10^9/L$ y monocitos $>0,1 \times 10^9/L$
- Duración de la neutropenia <7 días
- Resolución esperada de la neutropenia <10 días
- Edad >2 años
- Función renal y hepática normal
- Ausencia de signos de infección local del catéter
- Enfermedad de base en remisión
- Temperatura máxima $<39^\circ C$
- Ausencia de mucositis, dolor abdominal, vómitos o diarrea, hipotensión, diátesis hemorrágica, taquipnea o hipoxemia, alteración neurológica

En estos pacientes, tanto la enfermedad como el tratamiento alteran los mecanismos de defensa y, aunque la alteración inmunitaria es global, la existencia de neutropenia constituye uno de los riesgos principales. Es por este motivo que la primera evaluación, en caso de fiebre, consiste en estimar el grado de inmunosupresión, en función de la fase del tratamiento en que se encuentren. Si tienen alto riesgo de neutropenia, deben ser remitidos a su hospital de referencia, pues esta situación es una urgencia que requiere tratamiento endovenoso inmediato. En caso de un paciente que recibe terapia de mantenimiento, cumpliendo todos los criterios de bajo riesgo de infección (Tabla 1), puede prescribirse tratamiento ambulatorio con antibiótico oral (amoxicilina-clavulánico: 80 mg/kg/día) siguiendo su evolución en 24-48 horas o antes en caso de empeoramiento, manteniendo un contacto con el oncólogo por su precisa consulta en el hospital. Si el paciente ha finalizado el tratamiento quimioterápico en los tres a seis meses previos, su sistema inmunológico probablemente sea inmunocompetente y su proceso febril se puede valorar y tratar como el de cualquier otro niño.

La infección por virus herpes simple y varicela zóster puede originar complicaciones notables en niños inmunosuprimidos. Estos pacientes, ante cualquier erupción cutánea sospechosa de varicela, deben ser remitidos a su centro hospitalario, ya que la terapia inmunosupresora a la que pueden estar sometidos, especialmente si contiene corticoides, conlleva un grave peligro de enfermedad diseminada visceral y requiere un tratamiento precoz con

aciclovir intravenoso a altas dosis. Los niños con anticuerpos frente al virus varicela zóster son susceptibles de reactivación por su inmunosupresión, dando lugar a herpes zóster, cuyo tratamiento inicial con aciclovir requiere la vía hematogena hasta que las lesiones no progresen.

Las ulceraciones de la mucosa oral secundarias a la quimioterapia y radioterapia pueden sobreinfectarse por *Candida albicans* y, menos frecuentemente, por virus herpes o bacterias. La candidiasis orofaríngea se manifiesta por placas blanquecinas de bordes sobreelevados e indurados, además puede producir queilitis a nivel de las comisuras bucales. El tratamiento se realiza habitualmente con soluciones tópicas (nistatina). Si la respuesta no es efectiva, se puede utilizar fluconazol oral.

La estomatitis herpética da lugar a lesiones vesiculosas que pueden conllevar una elevada morbilidad por el dolor que dificulta la alimentación y compromete el estado nutricional. El tratamiento consiste en administrar aciclovir oral (10-20 mg/kg/día), cinco dosis diarias.

Profilaxis infecciosa

En los niños con cáncer, la inmunosupresión condiciona una mayor susceptibilidad a la infección, es por lo que su prevención tiene gran interés y se programa en diferentes niveles: medidas generales conductuales, mejora de defectos inmunitarios y reducción de adquisición de patógenos potenciales⁽³⁾.

Medidas generales conductuales

- Higiene corporal con ducha o baño diario.

- Lavado cuidadoso y frecuente de las manos, especialmente antes de las comidas y después del baño. También es conveniente que lo practiquen los convivientes.
- Cepillado dental frecuente y uso de colutorios con clorhexidina.
- Limpieza de la zona perianal, al menos una vez al día. También después de la defecación y, en los lactantes, cada cambio de pañal.
- Evitar maniobras que alteren la integridad de las barreras cutáneas. No aplicar supositorios, enemas ni tampones.
- El sondaje urinario puede ser fuente de infección.
- Evitar contacto con personas que han padecido enfermedades infecto-contagiosas, especialmente gripe, sarampión y varicela. Si algún conviviente sufre proceso catarral, debe usar mascarilla en su relación con el niño enfermo.
- No acudir a lugares donde haya aglomeraciones.

Mejoría de los defectos inmunitarios

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos suponen una medida preventiva de las infecciones al disminuir la intensidad y duración de la neutropenia secundaria a la quimioterapia. Su prescripción, en general, se realiza en el ámbito hospitalario. Se administra a dosis de 5 mcg/kg/día por vía subcutánea y se mantiene hasta un recuento de neutrófilos superior a 1.000/mm³ en dos hemogramas consecutivos. En los niños suele ser bien tolerado aunque, en algunas ocasiones, puede dar lugar a dolores óseos y, menos frecuentemente, a febrícula y vómitos.

Supresión de patógenos potenciales

La administración de trimetoprim-sulfametoxazol es altamente eficaz frente a microorganismos oportunistas como *Neumocystis jiroveci*, que puede causar una neumonía mortal en estos pacientes. Se utiliza a dosis de 5 mg/kg/día durante tres días a la semana y se debe administrar durante la quimioterapia y hasta seis meses finalizada ésta.

La utilización de fluconazol como profilaxis de infecciones fúngicas se contempla en algunos regímenes terapéuticos muy inmunosupresores. La

dosis es de 3-5 mg/kg/día, durante tres días a la semana.

La exposición al virus de la varicela, en un paciente seronegativo, obliga a la utilización preventiva de gammaglobulina específica de manera precoz, antes de las 96 horas de la exposición, con el objeto de que la infección adopte formas más leves.

Mucositis

La mucositis es una reacción inflamatoria de la mucosa del tracto digestivo que se puede extender desde la boca hasta el ano, siendo uno de los principales efectos adversos de la quimio y/o radioterapia.

Al actuar sobre células en fase multiplicativa, afectan de manera importante a la mucosa del tracto digestivo, al ser un tejido con altas tasas de replicación celular⁽⁴⁾. En la boca (estomatitis) se manifiesta con enrojecimiento y/o úlceras de mucosas. La OMS distingue cuatro grados según la gravedad:

- Grado 1. Dolor oral con o sin eritema, sin úlceras.
- Grado 2. Eritema y ulceración, pueden tragar sólidos.
- Grado 3. Eritema y ulceración, no pueden tragar sólidos.
- Grado 4. Eritema y ulceración, no pueden alimentarse.

El tratamiento recomendado es:

- Higiene bucal adecuada, con cepillado suave después de las comidas, enjuagues con colutorios antisépticos no alcohólicos, dieta blanda, líquidos fríos y nutritivos. Evitar alimentos que desencadenen dolor: ácidos, picantes y comidas calientes.
- Glutamina. Es un aminoácido no esencial que ayuda a mantener la integridad de la mucosa intestinal, puede ser sintetizado a nivel hepático y muscular en grandes cantidades. En caso de enfermedades graves y en el cáncer, el organismo llega a deplecionarse de sus reservas afectando a la función inmune y a la barrera intestinal. Por estas propiedades, se ha usado por vía oral a dosis de 5 g/m²/día en la prevención y tratamiento de las mucositis, encontrándose en algunos estudios disminución en su duración y severidad.

- Fármacos que recubren las mucosas formando una barrera protectora, reduciendo el dolor y la inflamación. El sucralfato presenta esas funciones; además, previene la actividad mitótica de la mucosa, al incrementar la prostaglandina E, es por lo que enjuagues con el mismo y también con ácido hialurónico se han utilizado con este fin.
- La analgesia siempre es necesaria y hay que pautarla de manera adecuada utilizando la escala del dolor. Los opioides transdérmicos, además de su efectividad en el dolor severo, ofrecen la ventaja de su administración en un paciente con dificultad para la ingesta.

Cuando la mucositis interfiere en la correcta hidratación y nutrición el paciente será remitido al hospital para su tratamiento intravenoso.

Vómitos

La quimioterapia y la radioterapia tienen, como efectos adversos molestos y debilitantes, náuseas y vómitos, que pueden ser motivo de consulta de estos pacientes en Atención Primaria, síntomas que, sin profilaxis efectiva, deterioran la calidad de vida del paciente y pueden motivar su reingreso por deshidratación.

La quimioterapia induce náuseas y vómitos por el daño que causa a las células del tracto gastrointestinal y por su integración en la zona gatillo-quimiorreceptora al estimular directamente el centro del vómito en la formación reticular medular. Los receptores de serotonina (5-HT), particularmente el subtipo 3 (5-HT₃), juegan un papel en la mediación de estos síntomas. Los vómitos inducidos por radioterapia suelen ser menos severos en su desencadenamiento, también juega un papel de inducción la serotonina.

Según el momento de su aparición podemos distinguir tres tipos: *agudos*: si se producen dentro de las veinticuatro primeras horas tras la quimioterapia; *tardíos*: si se presentan entre dos a cinco días de la terapia; y *anticipatorios*: si se manifiestan antes de que la quimioterapia se administre y se deben al miedo y ansiedad que produce el tratamiento, así como a la memoria de episodios previos⁽⁵⁾.

Fármacos antieméticos

En la prevención de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia, los receptores implicados en el mecanismo del vómito deben ser bloqueados antes de que el estímulo tenga lugar y permanecer tanto tiempo como los síntomas puedan manifestarse.

En el tratamiento de los vómitos son eficaces agentes que bloquean los receptores de serotonina (ondansetrón, granisetrón, tropisetrón) que son potentes antieméticos. Su dosis y forma de administración se recogen en la tabla II. La vía sublingual es útil para su empleo en régimen ambulatorio en el control de los vómitos tardíos.

La dexametasona es otro fármaco antiemético, de mecanismo de acción poco conocido. Se piensa que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Puede incrementar la capacidad antiemética de los antagonistas de los receptores 5-HT₃ cuando se da combinada con estos.

Las benzodiazepinas, como el lorazepam, junto con soporte psicológico y emocional, constituyen el tratamiento más adecuado para los vómitos anticipatorios. La dosis es de 0,025-0,050 mg/kg, oral o intravenosa treinta minutos antes de la quimioterapia.

En general, se recomienda la utilización de antagonistas de receptores 5-HT₃ cuando los regímenes son medio o moderadamente emetógenos, combinándose con dexametasona en tratamientos altamente emetizantes.

Seguimiento en Atención Primaria de las secuelas tardías del niño oncológico

El PAP juega un papel importante en el seguimiento de los niños supervivientes para identificar los efectos secundarios a medio y largo plazo que pueden aparecer meses o años después de finalizar el tratamiento. En un primer contacto, es importante elaborar una breve historia con la enfermedad y los tratamientos recibidos (Tabla III).

Las posibilidades de desarrollar un efecto secundario depende de la interacción entre el paciente, el tumor y el tratamiento⁽⁷⁾.

- Los factores dependientes del niño incluyen: el estado de desarrollo, la predisposición genética, la sensibilidad

Tabla II. Principales antieméticos utilizados en pediatría

Agente	Eficacia antiemética		Vías de administración	Dosis
	Aguda	Tardía		
Ondansetrón	+++	+	v.o./i.v.	0,15 mg/kg/8 h
Granisetrón	+++	+	v.o./i.v.	20-40 mcg/kg/24 h
Tropisetrón	+++	+	v.o./i.v.	0,2 mg/kg/24 h (máximo 5 mg)
Dexametasona	++	++	v.o./i.v.	10 mg/m ² (máximo 20 mg)

Tabla III. Historia oncológica

Datos demográficos	Nombre. Sexo. Fecha nacimiento
Diagnóstico	Edad. Localización. Fecha inicio/finalización tratamiento
Quimioterapia	Fármacos utilizados. Dosis acumulativa. Vía administración
Radioterapia	Edad al inicio. Localización. Dosis total recibida
Cirugía	Tipo y localización

de los tejidos, la capacidad de recuperación del tejido sano, la enfermedad subyacente y la existencia de mecanismos compensadores.

- Los factores dependientes del tumor incluyen: la localización, el grado de extensión, los efectos sistémicos de disfunción orgánica y los efectos mecánicos indirectos.
- Los factores dependientes del tratamiento están en relación con las diferentes modalidades terapéuticas: cirugía, quimioterapia y radioterapia, los cuales inciden en un organismo en constante evolución en el que todos los órganos y aparatos son susceptibles de ser dañados.

La cirugía, en la actualidad, tiene un papel más conservador y las indicaciones son menos radicales y no mutilantes, tendiendo a preservar los órganos y sus funciones. Los efectos secundarios dependerán del tipo de intervención (nefroureterectomía en el tumor de Wilms, cirugía de tumores del SNC, etc.) y, en general, se manifiestan como lesiones cosméticas o funcionales de los órganos o sistemas afectados.

Desde el punto de vista de la quimioterapia, es importante que el pediatra sea conocedor del tratamiento global que se administró al paciente y que habrá recogido en la historia de su primera consulta. Los efectos adversos de la quimioterapia se relacionan con el daño producido sobre las células parenquimatosas, dependiendo, en unos casos, de la dosis recibida y, en otros, secundarios a

predisposición genética. Hay toxicidades farmacoespecíficas conocidas, que más adelante señalaremos, al comentar los efectos tardíos frecuentes.

La radioterapia es el componente terapéutico más relacionado con las secuelas tardías. Las manifestaciones secundarias, en general, se traducen en hipotrofia-atrofia y fibrosis que, a su vez, producen alteraciones cosméticas y funcionales y potencial carcinogénico que se manifiesta con riesgo aumentado de segundas neoplasias.

Los efectos secundarios más frecuentemente observados son la disfunción orgánica, que puede ser múltiple, y el desarrollo de segundas neoplasias.

Disfunción orgánica

El tratamiento del cáncer infantil basado en cirugía, quimioterapia y radioterapia, además de intervenir sobre el tumor, actúa sobre un organismo en crecimiento y desarrollo y puede dar lugar a múltiples alteraciones que, de una forma global, vemos reflejadas en la tabla IV; algunas, por su importancia, comentaremos de forma individual^(8,9).

Cardiotoxicidad

Las secuelas cardíacas suelen deberse a irradiación mediastínica y/o determinados agentes quimioterápicos, sobre todo antraciclina, y se manifiestan en forma de derrames pericárdicos, pericarditis constrictiva o miocardiopatías.

Tabla IV. Efectos tardíos del tratamiento del niño con cáncer

<i>Disfunción orgánica</i>	<i>Efectos tardíos</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Factores de riesgo añadido</i>	<i>Grupos diagnósticos alto riesgo</i>
Corazón	Cardiomiopatías Arritmias Cardiomiopatías Arritmias Fibrosis pericárdica Infarto miocárdio Cardioesclerosis	Quimioterapia: – Daunorrubicina – Doxorubicina – Idarubicina Irradiación cardiaca: – Tórax – Mantle – Mediastino – Axila – Columna vertebral – Abdomen superior	– Sexo femenino – Edad <5 años al inicio tratamiento – Altas dosis quimioterapia >300 mg/m ² – Dosis radiación cardiaca >30 Gy – Uso combinado irradiación y quimioterapia cardiotoxica	Linfoma de Hodgkin Leucemia Linfoma no Hodgkin Sarcoma Tumor de Wilms Neuroblastoma
Pulmón	Fibrosis pulmonar Neumonitis intersticial Enfermedad pulmonar restrictiva Enfermedad pulmonar obstructiva	Quimioterapia: – Bleomicina – Busulfán – Carmustina – Lomustina Irradiación pulmonar: – Mantle – Mediastino – Pulmonar total	– Altas dosis quimioterapia – Terapia combinada con irradiación y con quimioterapia tóxica pulmonar	Tumor cerebral Tumor de células germinales Linfoma de Hodgkin Sarcoma de la pared torácico o intratorácico
Riñón	Insuficiencia renal Hipertensión Afectación glomerular Afectación tubular	Quimioterapia: – Ifosfamida – Cisplatino – Carboplatino Irradiación sobre riñón: – Abdominal total – Abdomen superior	– Ifosfamida dosis >60 g/m ² – Cisplatino dosis >200 mg/m ² – Radiación renal >15 Gy – Terapia combinada	Tumor cerebral Tumor de células germinales Sarcoma Tumor de Wilms Neuroblastoma Hepatoblastoma Carcinoma
Gastrointestinal	Enterocolitis crónica Estenosis Obstrucción intestinal	Irradiación sobre tracto gastrointestinal >30 Gy Cirugía abdominal	– Dosis de radiación sobre intestino >45 Gy – Terapia combinada de irradiación abdominal y quimioterapia radiomimética (dactinomicina o antraciclinas) – Modalidad de terapia combinada de cirugía abdominal e irradiación	Sarcoma (retroperitoneal o pélvico primario)
Endocrino	Deficiencia GH Pubertad precoz Obesidad Hipotiroidismo central Deficiencia gonadotropinas Insuficiencia adrenal central Hipotiroidismo primario	Irradiación hipotálamo-hipofisaria: – Craneal – Orbitaria/ojo – Infratemporal – Nasofaríngea – Cuello (irradiación mantle)	– Mujeres – Radiación hipotálamo-hipófisis >18 Gy – Edad < 4 años – Radiación sobre tiroides >20 Gy	Leucemia linfoblástica aguda Sarcoma facial Carcinoma nasofaríngeo Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin

.../...

Tabla IV. Efectos tardíos del tratamiento del niño con cáncer (continuación)

Disfunción orgánica	Efectos tardíos	Tratamiento	Factores de riesgo añadido	Grupos diagnósticos alto riesgo
Gónadas	Disfunción gonadal Pubertad retrasada Menopausia prematura Disfunción de células germinales Infertilidad	Quimioterapia, alquilantes: – Busulfán – Carmustina – Clorambucil – Ciclofosfamida – Lomustina – Melfalán – Procarbazona – Mecloretamina Irradiación A. reproductor: – Abdominal total/mujer – Pélvica – C. lumbosacra/mujer – Testicular	– Altas dosis alquilantes – Radiación dosis >15 Gy mujeres prepuberales – Radiación dosis >10 Gy mujeres puberales – Irradiación sobre células germinales en el varón – Insuficiencia androgénica por irradiación gonadal >20-30 Gy	Leucemia linfoblástica aguda alto riesgo Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin desfavorable Linfoma no Hodgkin desfavorable Sarcoma Neuroblastoma Tumor de Wilms avanzado
Neurocognitivo	Déficit neurocognitivos Déficit funcionales en: Funciones ejecutivas Funciones de atención Memoria Déficit aprendizaje Coeficiente intelectual disminuido Cambios conductuales	Quimioterapia: – Metotrexato Irradiación cerebral: – Craneal – Oído/infratentorial	– Edad <3 años al inicio tratamiento – Sexo femenino – Tumor supratentorial – Historia familiar de problemas atención-aprendizaje – Dosis de radiación >24 Gy – Irradiación cerebral total	Leucemia aguda linfoblástica Tumor cerebral Sarcoma (cabeza, cuello y osteosarcoma)
Neurosensorial	Hipoacusia neurosensorial Hipoacusia conductora Timpanoesclerosis Otosclerosis Disfunción T. Eustaquio Defectos visuales Cataratas Atrofia conducto lacrimonasal Xeroftalmia Retinopatía Glaucoma Neuropatía sensorial periférica	Quimioterapia: – Cisplatino – Carboplatino Irradiación oído: – Craneal – Infratemporal – Nasofaríngea Irradiación oído: – Craneal – Infratemporal – Nasofaríngea Quimioterapia: – Busulfán – Glucocorticoides Irradiación ojo: – Craneal – Orbitaria/ojo Quimioterapia: – Vincristina – Vinblastina – Cisplatino – Carboplatino	– Altas dosis cisplatino (360 mg/m ²) – Radiación sobre oído (>30 Gy) – Radiación y cisplatino concomitante – Radiación sobre oído (>30 Gy) – Radiación sobre ojo (>15 Gy) para cataratas; >45 Gy para retinopatía y alteraciones visuales – Dosis cisplatino >300 mg/m ²	Tumor cerebral Tumor de células germinales Sarcoma (cabeza y cuello) Neuroblastoma Hepatoblastoma Tumor cerebral Sarcoma (cabeza y cuello) Tumor cerebral Leucemia aguda linfoblástica Retinoblastoma Rabdomiosarcoma de órbita Leucemia linfoblástica aguda Tumor cerebral Linfoma de Hodgkin Tumor células germinales Linfoma no Hodgkin Sarcoma Neuroblastoma Tumor de Wilms Carcinoma
Neuromotor	Neuropatía periférica motora	Quimioterapia: – Vincristina – Vinblastina		Leucemia linfoblástica aguda Linfoma Hodgkin Linfoma no Hodgkin Sarcoma Tumor cerebral Neuroblastoma Tumor de Wilms

Adaptado de Kurt A.

Las antraciclinas son los quimioterápicos de mayor efecto cardiotoxico que depende de la dosis acumulada, siendo de riesgo si es superior a 300 mg/m². Su toxicidad sobre el miocardio es debida a la disminución de miocitos funcionantes, lo que determina una pérdida de masa ventricular con la consiguiente alteración de la contractilidad cardiaca. La asociación de antraciclinas y alquilantes aumenta el riesgo. La ciclofosfamida a dosis altas puede producir necrosis del músculo cardiaco. Otros factores que predisponen a mayor toxicidad de las antraciclinas son: edad temprana, sexo femenino, déficit de GH asociado y la administración concomitante de irradiación mediastínica⁽¹⁰⁾.

En la vigilancia cardiaca se utiliza el electrocardiograma y estudios ecocardiográficos. Cuando un niño de riesgo presenta algún dato sospechoso, debe ser enviado al cardiólogo. Así pues, es necesario el seguimiento a largo plazo de los niños tratados con dichos agentes, aconsejándose medidas preventivas, alimentación apropiada, ejercicio moderado y evitar, en la adolescencia, el alcohol y el tabaco.

Alteraciones pulmonares

La función pulmonar puede verse afectada en pacientes sometidos a tratamiento con bleomicina y metotrexato que pueden producir fibrosis pulmonar. La radioterapia puede ser motivo de complicaciones precoces tales como neumonitis intersticial o más tardías, como la fibrosis.

El grado de toxicidad es dosis dependiente acumulativa y concomitantemente es agravada por la quimioterapia. La vigilancia de los niños que hayan recibido estos tratamientos incluye: valorar tolerancia al ejercicio, pruebas de función respiratoria, que habitualmente demuestran patrones de tipo restrictivo, y estudios radiológicos. Se recomienda una vida saludable evitando el hábito tabáquico y evaluación por especialista cuando el niño desarrolle disnea, intolerancia al ejercicio o tos crónica.

Alteraciones nefrológicas

Los efectos secundarios nefrológicos se deben a la cirugía, a algunos quimioterápicos y a la radioterapia y pueden presentarse a lo largo de todo el tracto urinario.

La nefrectomía, principalmente en niños con tumor de Wilms, puede determinar una hipertrofia compensadora del otro riñón y favorecer la instauración de una insuficiencia renal progresiva motivada por la sobrecarga renal y por los citostáticos. La quimioterapia puede producir tanto daño glomerular, que se manifiesta por proteinuria e hipertensión, como tubular que da lugar a alteraciones electrolíticas. Los citostáticos de mayor toxicidad renal son: ciclofosfamida, ifosfamida, metotrexato, cisplatino y carboplatino. La toxicidad vesical, manifestada como fibrosis, puede ser secundaria a la radioterapia y también a ciclofosfamida e ifosfamida que pueden ocasionar cistitis hemorrágicas secundarias a su metabolito, la acroleína. Es tóxica sobre el epitelio vesical, si no se utiliza un protector como el MESNA junto con hiperhidratación cuando se van a utilizar estos fármacos. Los antibióticos nefrotóxicos agravan el riesgo renal.

Dado que las alteraciones renales pueden ser poco sintomáticas, su vigilancia se realizará mediante controles periódicos de tensión arterial, electrolitos y función renal. Si el filtrado glomerular es menor de 60 ml/min/1,73 m² deben ser remitidos al especialista.

Alteraciones gastrointestinales

Las alteraciones digestivas que más frecuentemente se observan en los niños supervivientes de cáncer son la enteritis, la fibrosis y las alteraciones hepáticas.

La irradiación abdominal, que se aplica fundamentalmente en el tratamiento del neuroblastoma, sarcomas abdominales y tumor de Wilms, puede dar lugar a enteritis que es más frecuente si el paciente ha recibido fármacos radiomiméticos, como la actinomicina D y las antraciclinas. La manifestación más común es la obstrucción favorecida, a su vez, por la cirugía, que supone riesgo de adherencias. También, se han descrito fístulas, úlceras y síndromes de mala absorción. La evolución de las lesiones puede ser recurrente. La radioterapia sola también puede dar lugar a enteritis que depende de la dosis administrada. Cuando supera los 60 Gy aparece hasta en un treinta por ciento de los casos.

La toxicidad hepática es poco frecuente en los niños sometidos a los protocolos de tratamiento actual. El fármaco antineoplásico que mejor se conoce como determinante de la hepatopatía crónica es el metotrexato. Su uso prolongado puede inducir fibrosis y cirrosis hepática. La incidencia de hepatitis transfusional ha disminuido notablemente por el uso rutinario, en las donaciones, de *screening* para hepatitis B y C.

La vigilancia gastrointestinal, en estos pacientes, conlleva determinación de transaminasas y bilirrubina, consejos de modo de vida, evitando el alcohol y recomendando inmunización frente a hepatitis A y B.

Alteraciones endocrinológicas y de la fertilidad

Son las que aparecen con más frecuencia y como consecuencia de la alteración producida a nivel del eje hipotálamo-hipofisario, gónadas y tiroides.

En general, las manifestaciones endocrinológicas se producen fundamentalmente por efecto de la radioterapia administrada a los tumores del sistema nervioso central, cuello y gónadas y pueden verse facilitadas con la administración concomitante de diversos citostáticos.

Los principales efectos secundarios endocrinológicos son:

Alteraciones del crecimiento

La alteración del crecimiento, dentro de las posibles secuelas a largo plazo, es un problema habitual e importante. Los mecanismos implicados en su aparición son múltiples (déficit nutricionales, de hormona del crecimiento, de tireotropa, radioterapia espinal, quimioterapia intensiva, desarrollo sexual precoz), aunque el factor más frecuentemente relacionado es el déficit de secreción de hormona del crecimiento (GH), generalmente originada por la radioterapia administrada. Su gravedad depende de la dosis recibida (segura >30 Gy), la edad a la que se recibió (muy sensibles niños menores de cinco años) y la administración simultánea de quimioterapia.

Para evitar esta repercusión sobre el crecimiento, los tratamientos actuales

han limitado el uso de radioterapia en el tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA), quedando restringida su indicación a formas con alto riesgo. En los tumores del sistema nervioso central (SNC), se han utilizado técnicas de hiperfraccionamiento, evitándose en menores de tres años.

El desarrollo somático debe ser controlado mediante el seguimiento clínico de su velocidad de crecimiento y estudiando la secreción hormonal en los que muestren algún tipo de anomalía antropométrica. Los que presenten una secreción hormonal anormal pueden ser tributarios de tratamiento con GH, iniciándola siempre después de dos años de finalizada la quimioterapia, periodo en el que las recidivas tumorales son más frecuentes.

Alteraciones tiroideas

La irradiación de cabeza y cuello o la terapéutica con metaiodobencilguanidina (MIBG) pueden dar lugar a alteración de la función tiroidea que debe ser objeto de valoración en todos los pacientes que la hayan recibido⁽¹¹⁾.

En este sentido, es necesaria una exploración clínica y ecográfica tiroidea y la determinación de T3, T4 y TSH con el fin de determinar posibles cuadros de hipotiroidismo subclínico, con niveles normales de T3 y T4, a expensas de hipersecreción de TSH. Esta situación, de forma mantenida, puede condicionar el riesgo de neoplasias tiroideas; para evitarlo es necesario, en estos niños, la instauración de tratamiento sustitutivo hormonal con L-tiroxina oral.

Alteraciones gonadales

La disfunción gonadal, que puede conducir a la esterilidad o a una disminución de la fertilidad, puede ser debida a la acción de quimioterápicos, de radioterapia abdominal gonadal y sobre el eje hipotálamo-hipofisario y de la cirugía.

Manifestaciones en el varón: con la quimioterapia, la infertilidad es más común que la insuficiencia androgénica, ya que las células germinales y de Sertoli, por su rápida división celular, son más vulnerables a la toxicidad que las células de Leydig. Estas sintetizan la testosterona necesaria para el normal

desarrollo puberal, por lo que las manifestaciones de los caracteres sexuales secundarios suelen estar conservadas.

Los citostáticos pueden inducir lesiones gonadales, algunos de forma transitoria, produciendo azoospermia. Fármacos como la ciclofosfamida, las mostazas nitrogenadas o la procarbazona pueden ocasionar lesiones irreversibles en el varón.

La radioterapia sobre los testículos, dependiendo de la dosis recibida, puede producir desde oligoespermia hasta azoospermia; por este motivo, en varones púberes, siempre que sea posible, es conveniente la obtención y conservación de esperma antes de iniciar el tratamiento oncológico.

Para su vigilancia, es útil la medición del volumen testicular mediante el orquidómetro y la determinación de FSH, LH y testosterona. Si la gonadotropina está elevada y la testosterona baja, los pacientes necesitarán terapia sustitutiva y serán objeto de valoración por el endocrinólogo. Un espermiograma completará el estudio en el varón púber.

Manifestaciones en la mujer: la irradiación ovárica da lugar a alteraciones dependiendo de la dosis y edad de la paciente. Se pueden presentar clínicamente como retraso puberal y oligomenorrea o amenorrea. La radioterapia a dosis de 40 Gy provoca un fallo ovárico irreversible. También la quimioterapia es capaz de ocasionar deterioro de la función ovárica, aunque la morbilidad es inferior a la producida en varones. Se ha descrito una incidencia de menopausia prematura diez veces superior en supervivientes respecto a sus controles sanos.

Una correcta evaluación de la función ovárica exige la determinación del estado puberal, historia menstrual, valores basales de FSH, LH, estradiol, progesterona y un estudio ecográfico. La alteración o ausencia de signos de pubertad a los doce años o la falta de progresión puberal, en mayores de trece años, justifica su valoración endocrinológica.

En cuanto a la fertilidad, se ha observado aumento de abortos espontáneos, muertes perinatales y prematuridad en mujeres que recibieron quimio y radioterapia combinadas o radioterapia sola. Actualmente, la criopreservación de corteza ovárica abre un camino esperanza-

dor en la preservación de la fertilidad y es una opción disponible en algunos centros, aunque quedan por determinar protocolos específicamente diseñados para la población pediátrica⁽¹²⁾.

Alteraciones auditivas

El antineoplásico más ototóxico es cisplatino, que da lugar a una hipoacusia por neurotoxicidad coclear y se debe al daño sobre las células pilosas del órgano de Corti y la *stria vascularis*.

Además, está potenciada por la capacidad de producir neuropatía periférica sobre el nervio acústico en forma de lesión retrococlear. Su toxicidad guarda relación con la dosis acumulativa administrada, la edad temprana y la susceptibilidad individual. El carboplatino también puede originar ototoxicidad aunque con menos frecuencia. La radioterapia concomitante puede potenciar estos efectos⁽¹³⁾.

El control auditivo debe ser parte del seguimiento cuando la quimioterapia incluya cisplatino para poder descubrir los signos de pérdida auditiva e iniciar precozmente la rehabilitación auditiva.

Alteraciones oculares

A nivel ocular, el desarrollo de cataratas, como consecuencia de la irradiación del cristalino, es una complicación bien conocida, incrementándose el riesgo si hay asociación de tratamiento con corticoides.

Las cataratas son el efecto más importante secundario a la administración de radioterapia y están relacionadas con la cantidad y fraccionamiento de la dosis, habiendo mejorado en los últimos años las técnicas de administración. A largo plazo, también se pueden observar como complicaciones: retinopatía, neuritis óptica, atrofia orbitaria con alteraciones óseas e hiposecreción lacrimal.

Otros problemas oculares se asocian a diversos antineoplásicos: pérdida de pestañas y cejas, hemorragias retinianas secundarias a trombopenias o alteraciones de la coagulación. Estas últimas pueden producir pérdida de agudeza visual tardía.

Alteraciones neurológicas

Pueden expresarse como alteraciones neuropsicológicas y también como

anomalías en la relación social y del comportamiento.

Manifestaciones neuropsicológicas

La gravedad de los déficit neurocognitivos está directamente relacionada con la agresividad del tratamiento sobre el SNC.

Los más dañinos son la cirugía en el sistema nervioso central, la radioterapia craneal, la quimioterapia intratecal y sistémica, con determinados fármacos como el metotrexato y el ARA-C a altas dosis y, sobre todo, la conjunción de varios de estos tratamientos⁽¹⁴⁾.

Esta circunstancia hace más vulnerable a disfunciones neurocognitivas algunos grupos diagnósticos: LLA, tumores cerebrales, retinoblastoma, neuroblastoma, tumores de células germinales y hepatoblastoma.

La radioterapia craneal incide en la aparición de secuelas de forma directamente proporcional a la dosis acumulada e inversamente a la edad de administración, siendo más susceptibles los niños menores de tres años en los que, esta terapia, puede dar lugar a una leucoencefalopatía necrotizante progresiva. Otros efectos descritos de la radioterapia sobre el SNC son: desmielinización, ventriculomegalia y calcificaciones.

La disfunción neurocognitiva más frecuente se caracteriza por: disminución del coeficiente intelectual, déficit de atención, de memoria e incapacidad para incorporar habilidades, y se manifiesta en un bajo rendimiento escolar y menor desarrollo intelectual.

En cuanto a la quimioterapia, los fármacos implicados en toxicidad sobre el SNC son varios:

- *Arabinósido de citosina*. Administrado por vía intratecal o intraventricular, puede llegar a ocasionar necrosis focal. Su administración intravenosa a altas dosis puede producir lesión cerebelosa y ulterior ataxia.
- *Metotrexato*. Utilizado a altas dosis por vía intravenosa e intratecal puede dar lugar a mielitis y también a leucoencefalopatía generalizada.
- *Vincristina*. Tiene un efecto neurotóxico precoz, generalmente reversible, aunque también puede ocasionar una neuritis permanente.
- *Asparaginasa*. Ocasionalmente puede dar lugar a accidentes cerebro-

vasculares debido a sus alteraciones sobre la coagulación sanguínea y, secundariamente, pueden ocasionar déficit focales motores e intelectuales.

Los niños de riesgo deben ser monitorizados para evaluación de las capacidades escolares, intelectuales de percepción, lenguaje, memoria y aprendizaje. La mejor prevención consiste en evitar, en la medida de lo posible, tratamientos radicales sobre el SNC (no aplicar radioterapia a menores de tres años) así como planificar una asistencia específica que incluya apoyo educacional y psicológico, fomentando terapias cognitivo-conductuales, incluso farmacológicas, que potencien las cualidades del niño.

Manifestaciones psicosociales

Los problemas de adaptación psicosociales pueden originarse en distintas áreas:

Alteraciones psiquiátricas. Los estudios realizados en este ámbito parecen indicar que estos pacientes presentan una incidencia similar a la población normal de patología psiquiátrica grave. Sin embargo, pueden ser más vulnerables a actuaciones específicas de tensión emocional y ajuste social. Se ha encontrado, en ellos, mayor incidencia de episodios de tristeza, así como presencia de breves periodos de depresión y temores relacionados con su salud.

Escolarización y formación profesional. La asistencia al colegio es básica en la vida de cualquier niño y forma parte de su razón de ser: aprendizaje, socialización e identidad. Es por lo que se debe procurar que los niños con cáncer reanuden su escolarización, incluso en fases tempranas de la terapia. Durante la hospitalización, las aulas hospitalarias van a permitir la continuidad en las tareas escolares y también propiciar el contacto con los profesores del colegio para plantear, en cuanto sea posible, una integración rápida y eficaz a la rutina escolar. El objetivo es mantener el grado académico y de esta manera aumentar su autoestima, continuar el contacto con sus compañeros y evitar el aislamiento. Se describen dificultades escolares, con peores logros académicos, por alteración en la dinámica familiar y mayor tolerancia y permisividad de los padres. El PAP debe

intervenir en la colaboración y ayuda a los familiares en el afrontamiento de estos problemas.

Relación social. Un número importante de pacientes refieren, en algún momento de su evolución, un deterioro de sus relaciones sociales, en parte inducido por el aislamiento real o imaginario ante el diagnóstico de cáncer y por la sobreprotección familiar. Las dificultades para las relaciones sociales se reflejan en un menor índice de matrimonios, siendo la edad del primer matrimonio más tardía, y presentando una tasa de divorcios mayor que en la población general.

Los problemas en el mundo laboral antes estaban condicionados al ser discriminados en ocasiones por el antecedente de haber padecido un cáncer en la infancia. En la actualidad, la legislación laboral garantiza su igualdad.

Otro aspecto a tener en cuenta es el impacto de la enfermedad cancerosa sobre el entorno familiar⁽¹⁵⁾. Entre los padres de estos enfermos se observa una alta frecuencia de conflictos de pareja y mayor tasa de separaciones. Los hermanos del paciente se pueden sentir “olvidados”, al percibir que los padres atienden preferentemente al hermano enfermo y surgen en ellos cambios conductuales que se pueden manifestar como cefaleas, anorexia, insomnio, irritabilidad, agresividad, trastornos escolares y miedo a la muerte. Se ha comprobado que, cuanto mayor es el conocimiento y la implicación en el problema de salud del hermano, resultan menos afectados por el proceso. Es fundamental conseguir la adaptación del niño y su familia a esa nueva realidad, debiendo recurrir a mecanismos de afrontamiento de tipo socioeconómico, cultural, de atención conyugal y de apoyo familiar. Recientemente la legislación permite, cuando los dos padres trabajan, la baja laboral remunerada de uno de ellos para atender al niño enfermo.

El PAP constituye una fuente primaria de información y apoyo que puede proporcionar un efecto beneficioso en el ajuste psicológico de los miembros familiares, protegiéndolos de posibles discriminaciones sociales por el hecho de haber padecido uno de los componentes, un cáncer.

Tabla V. Propuesta de vacunación en niños con cáncer

Vacuna	Calendario incompleto prequimioterapia	Calendario completo prequimioterapia
SRP	Dos dosis separadas por 3 meses después de 6 meses de finalizar quimioterapia	Una dosis de refuerzo después de 6 meses de finalizar quimioterapia
VVZ	Dos dosis separadas por 3 meses en remisión 1 año y >700 leucocitos y >100.000 plaquetas Si periodo epidémico y mantenimiento, suspender quimioterapia una semana pre y post-vacuna	Una dosis refuerzo en remisión 1 año y >700 leucocitos y >100.00 plaquetas Si mantenimiento, una semana pre y post-vacuna sin quimioterapia
DT	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Tos ferina	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
IPV	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Hib	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Neumococo	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Meningococo	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Influenza	Dos dosis si <9 años	Una dosis
Hepatitis A	Dos dosis separadas por 6 meses	Una dosis
Hepatitis B	Esquema 0-1,2-6. 12 meses	Dos dosis separadas por 6 meses

DT: difteria, tétanos; Hib: Haemophilus influenzae; IPV: polio inactivada; SRP: sarampión, rubéola, parotiditis; VVZ: virus, varicela, zóster.

Segundas neoplasias

La aparición de un segundo tumor constituye una complicación grave del cáncer infantil.

El riesgo es de tres a diez veces lo esperado para la población general. El tiempo medio de latencia entre la primera y la segunda neoplasia es de unos ocho años, aunque, en ocasiones, transcurren hasta veinte años después de la primera. Las neoplasias primarias que más frecuentemente originan un segundo tumor son el linfoma de Hodgkin el retinoblastoma, el sarcoma de partes blandas y la leucemia linfoblástica aguda.

Entre los factores de riesgo para su aparición se incluyen la edad y el sexo⁽¹⁶⁾. En general, a menor edad mayor susceptibilidad, en especial cuando la primera se experimenta antes de los cinco años. En cuanto al sexo, el riesgo es mayor en niñas.

Los factores genéticos predisponentes son varios: síndromes de cáncer familiar conocidos, condiciones genéticas predisponentes, historia familiar de cáncer, polimorfismos genéticos en enzimas metabolizadoras de fármacos que pueden producir la eliminación anómala de quimioterapia o la reparación defectuosa del daño génico producido por quimioterapia y radioterapia o carcinógenos ambientales.

Los factores de riesgo relacionados con el tratamiento radioterápico pueden condicionar la aparición, con un intervalo de varios años, de tumores sólidos en los campos de irradiación y cuya naturaleza histológica sea diferente a la primera neoplasia. Los órganos más afectados por neoplasias secundarias a la radioterapia son: el tiroides, el SNC, la mama, el hueso y las partes blandas.

Dentro de los citostáticos, los más carcinogénicos son los alquilantes (melfalán, busulfán, mostaza nitrogenada, ciclofosfamida) y los inhibidores de la topoisomerasa II (etopóxido, tenipóxido, antraciclinas, mitosantonina). Las segundas neoplasias más frecuentemente relacionadas con estos agentes son las leucemias agudas mieloides.

El PAP debe conocer los factores de riesgo que pueden condicionar las segundas neoplasias y conocer el tiempo de latencia para su aparición, siendo necesario un seguimiento muy estricto para su detección.

Vacunaciones en niños con cáncer

Un aspecto importante en el seguimiento de estos niños por su PAP lo constituye el control y actualización del calendario vacunal, que se verá modificado en relación con el tratamiento recibido, la edad y la enfermedad de base.

Los protocolos de tratamiento del cáncer, muy inmunosupresores, convierten a estos pacientes en inmunodeprimidos, pues la quimioterapia afecta a linfocitos B y T, tanto cuantitativa como cualitativamente.

Tras terminar la quimioterapia, los linfocitos B suelen recuperar cifras normales a los tres meses, en tanto que los linfocitos T tardan más tiempo, generalmente seis meses, a partir de los cuales el paciente puede volver a responder a las vacunas y formar anticuerpos protectores.

La propuesta vacunal en niños con cáncer depende de si ha sido posible completar el esquema de inmunización antes de iniciar la quimioterapia. Existen escasos datos de seguimiento de las vacunas atenuadas y se asume una falta de eficacia en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva con una situación de profunda inmunosupresión. En la tabla V, se recogen las propuestas de vacunación de niños con cáncer según el documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y del Comité de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría⁽¹⁷⁾. En general, en pacientes que completaron el esquema vacunal, probablemente sea suficiente administrar una dosis de recuerdo de las vacunas administradas prequimioterapia, tres meses después de finalizada

para vacunas inactivadas y seis meses después para vacunas vivas atenuadas. El niño que no completó el esquema vacunal deberá recibir revacunación completa al finalizar la quimioterapia. La vacuna de la gripe se administrará en cualquier periodo de la quimioterapia, la morbilidad de la enfermedad en estos niños justifica la inmunización.

En general, las vacunas con microorganismos vivos están contraindicadas mientras el enfermo no esté en remisión, reciba quimioterapia y durante los seis meses siguientes a la finalización del tratamiento. Es muy conveniente la vacunación frente a infecciones transmisibles de los contactos, convivientes y personal sanitario.

Función del pediatra de Atención Primaria

El PAP, al ser el facultativo más próximo al niño con cáncer, interviene decisivamente en los cuidados de estos pacientes, atendiendo a los procesos intercurrentes que aparecen durante los periodos de permanencia domiciliaria cada vez más frecuentes. Es debido, en parte, a que los hospitales de día pediátricos permiten el tratamiento ambulatorio, haciendo que la hospitalización sea lo más breve posible. También, su función es esencial en el seguimiento y vigilancia en los supervivientes de cáncer infantil, cuyo número se ha incrementado en los últimos años, entre otras causas por regímenes terapéuticos de mayor intensidad que exigen un conocimiento de los efectos adversos tardíos que pueden ocasionar, así como la necesidad de su prevención y tratamiento, pues el objetivo actual en cáncer es curar con la mayor calidad de vida que permita una integración total en la sociedad.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1.* Escribano E, García-Miguel P, González A, González MJ. El papel del pediatra de

Atención Primaria en la atención a los niños con cáncer. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005; 7: 371-6.

2. Muriel M, Infecciones en inmunodeprimidos. *Pediatr Integral*. 2006; X(3): 179-90.
- 3.*** Golden E, Beach B, Hastings C. The pediatrician and medical care of the child with cancer. *Pediatr Clin N Am*. 2002; 49: 1319-38.
- 4.* Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile*. 2011; 139: 373-81.
- 5.** Fernández S, Sevilla J, Madero L. Terapia de soporte. En: Madero L, Muñoz A, eds. *Hematología y oncología pediátrica*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2005.
- 6.* Norga K. Pediatric oncology for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 253-5.
- 7.*** Del Moral Romero E. Seguimiento en atención primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías. *Pediatr Integral*. 2008; XII(7): 715-26.
- 8.*** Lanzkowsky P, Redner A. Evaluation, investigations and management of late effects of childhood cancer. En: Lanzkowsky P, eds. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 4th ed. New York: Academic Press; 2005. p. 749-74.
- 9.** Oeffinger KC, Nathan PC, Leontien MS, Kremer CM. Challenges after curative treatment for childhood cancer and long-term follow up of survivors. *Pediatr Clin N Am*. 2008; 55: 251-73.
- 10.** Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Epstein ML, Lipshulz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1997; 15(4): 1544-52.
- 11.** Bölling T, Geisenheiser A, Pape H, et al. Hypothyroidism after head-and-neck radiotherapy in children and adolescents: preliminary results of the "Registry for the evaluation of side effects after radiotherapy in childhood and adolescents" (RiSK). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(5): e787-91.
- 12.** Andres MM, Castel V. Preservación de la fertilidad y en niños y adolescentes con cáncer: Situación actual y perspectivas futuras. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(5): 440-6.
- 13.* Grewal S, Merchant T, Reymond R, McInerney M, Hodge C, Shearer P. Auditory

late effect of childhood cancer therapy: A report from the children's oncology group. *Pediatrics*. 2010; 125: e938-50.

- 14.** Nathan P, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23(5): 1065-82.
- 15.*** Taso M. Seguimiento en atención primaria del niño oncológico. En: Pozo J, Redondo A, Gancedo MC, Bolívar V, eds. *Tratado de Pediatría extrahospitalaria*. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2011. p. 903-12.
- 16.*** Calvo Escribano C. Efectos tardíos del tratamiento del niño con cáncer. *An Pediatr Contin*. 2006; 4(1): 71-7.
- 17.*** Mellado MJ, Moreno D, Ruiz J, Hernández San Pelayo T, Navarro ML. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr*. 2010; 75(6): 413.e1-22.

Bibliografía recomendada

– Kurt BA, Armstrong GT, Cash DK, Krasin MJ et al. Primary care management of the childhood cancer survivor. *J Pediatr*. 2008; 152: 458-66.

Los autores describen esquemáticamente los diferentes riesgos derivados del tratamiento del cáncer en el niño y su predisposición a efectos tardíos, así como los órganos afectados con el fin de que el pediatra de Atención Primaria pueda conocerlos y propiciar los cuidados necesarios una vez que la terapia del tumor se ha completado.

– <http://www.survivorshipguideline.org>. Documento de consenso de expertos en efectos tardíos del tratamiento del cáncer con recomendaciones para su evaluación. Están basados en revisión de la literatura, experiencia clínica colectiva del panel de expertos, con el objeto de estandarizar y mejorar el seguimiento de la atención prestada a los supervivientes de cáncer pediátrico.

– Indiano JM, Moraga FA. Efectos secundarios tardíos en el niño con cáncer. Barcelona: JR Proust; 1998.

En esta monografía se revisan la mayor parte de las secuelas tardías observadas en el paciente pediátrico con cáncer y su relación con las terapéuticas recibidas: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Se dan normas en cuanto al seguimiento, prevención y detección precoz de efectos secundarios a largo plazo en los supervivientes.

Caso clínico

Paciente de trece años de edad que ingresa de urgencia por presentar un cuadro de dificultad respiratoria severa en tratamiento con salbutamol y budesonida inhalados. Refería, desde veinte días antes, una tumoración cervical media derecha.

Exploración física

Agitación, hiperextensión del cuello, estridor inspiratorio, tiraje subcostal y en yugulo, adenopatía laterocervical derecha no dolorosa de 3x4 centímetros. Auscultación respiratoria hipoventilación y transmisión de estridor. Abdomen normal sin visceromegalia.

Exámenes complementarios

Analítica: hemograma: leucocitos: 14.800 mm³ (86% neutrófilos, 7% linfocitos, 6% monocitos). Serie roja y plaquetaria normales. VSG: 44, PCR: 1,3 mg/dl, LDH: 213 U/L. Poblaciones linfocitarias: CD3 1.317 mm³, CD4 745 mm³ y CD8 569 mm³.

Radiografía de tórax: estrechamiento tercio inferior de la tráquea.

TAC torácica: estenosis traqueal con una luz de 0,5x1,2 cm a tres centímetros del manubrio esternal, múltiples ade-

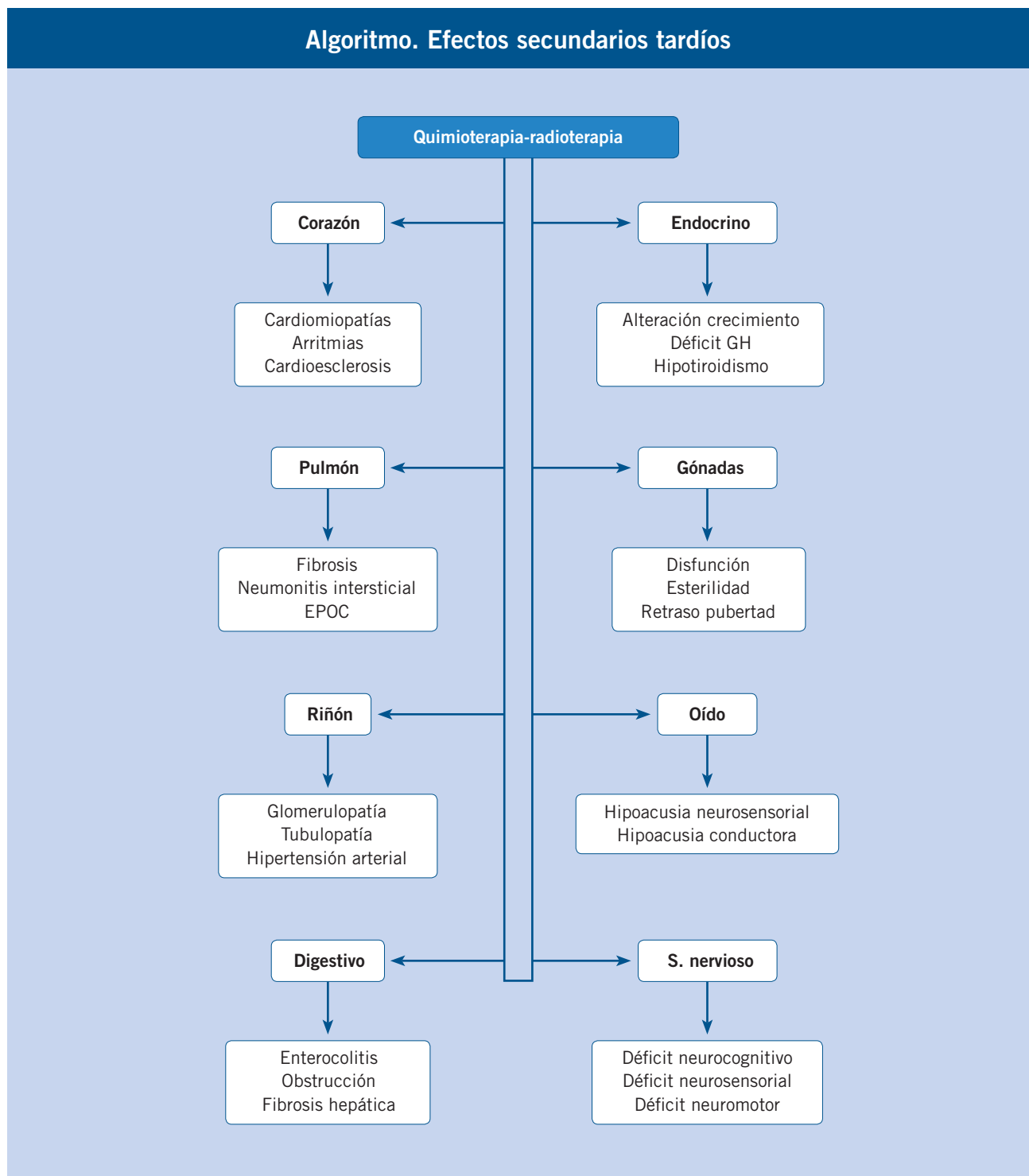
nopatías laterocervicales de predominio derecho, masa adenopática en mediastino anterior.

Ante la intensa dificultad respiratoria, se realiza intervención quirúrgica de urgencia, hallando tumoración dura, tiroidea derecha, que infiltra cricoides primer y segundo anillo traqueal con prolongación mediastínica. Se realiza toma biopsica con estudio anatomopatológico compatible con infiltración por enfermedad de Hodgkin tipo esclerosis nodular. El estudio de extensión no demuestra lesiones a otros niveles.

Diagnóstico

Enfermedad de Hodgkin estadio II.E.X

Recibe tratamiento con protocolo EH-N1 (2OPPA+4COMP) con radioterapia de 40 Gy sobre el cuello. El paciente tiene buena respuesta con remisión completa de la enfermedad. En su seguimiento, a los dos años de finalizado el tratamiento, se encontró en remisión completa clínica y analítica, se detecta en estudio de función tiroidea los siguientes valores: T3: 2 nmol/L; T4: 88 nmol/L, T3 L 3,1 pg/ml, T4 L 1,1 ng/ml, TSH: 9,7 μU/ml.





Valoración radiológica de imágenes líticas óseas

G. Albi Rodríguez

Profesor asociado del Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Facultativo especialista en Radiodiagnóstico del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Pediatr Integral 2012; XVI(7): 565-573

Introducción

Existe una gran variedad de patología ósea que puede afectar al niño. Puede ser tumoral, infecciosa, inflamatoria o malformativa. A su vez, clínicamente, se pueden manifestar como dolor óseo, aparecer de forma incidental en estudios de imagen realizados por otro motivo, presentarse como una fractura patológica, encuadrarse en procesos sistémicos, etc.

Las alteraciones óseas en los estudios radiológicos se pueden identificar de múltiples formas. En el presente artículo, nos vamos a centrar en aquellas lesiones que aparecen como imágenes líticas, en la mayoría de los casos por patología tumoral o infecciosa. Vamos a estudiar cómo se debe interpretar la radiografía simple en la que aparecen, qué hallazgos radiológicos nos van a obligar a hacer un estudio más exhaustivo, o qué lesiones no será necesario que investiguemos. También, describiremos las lesiones óseas malignas más frecuentes en la infancia, sobre todo tumores primarios, sus formas de presentación y sus características radiológicas; así como otras lesiones óseas de interés.

La técnica de imagen inicial de elección para la valoración de la patología ósea es la radiografía simple, que nos va a permitir detectar la mayoría de lesiones y establecer un diagnóstico diferencial bastante preciso. En muchas ocasiones, va a ser el único procedimiento que realicemos. La resonancia magnética (RM) se emplea para caracterizar la lesión detectada mediante la radiología, determinar su extensión y la afectación de partes blandas, y dar información útil al traumatólogo de cara a la cirugía. La tomografía computarizada (TC) se reserva para los casos en los que se quiere estudiar la existencia de afectación cortical, reacción perióstica o guiar una biopsia percutánea.

Interpretación

Cuando se explora radiológicamente una estructura ósea es obligatorio obtener dos proyecciones ortogonales, esto

es, perpendiculares entre sí, para no pasar por alto patología que puede quedar oculta con un solo plano. Debe estar centrada y bien colimada en la zona de interés, por lo que es fundamental aportar en los datos clínicos la mayor cantidad de información posible.

La radiografía debe estar correctamente realizada desde un punto de vista técnico, de calidad de imagen suficiente para hacer un diagnóstico con la menor dosis de radiación posible y seguir el principio ALARA⁽¹⁾.

Datos clínicos

Para la interpretación de una lesión ósea identificada en una radiografía es imprescindible tener en cuenta: la edad del paciente, la localización y características de la lesión en la imagen^(2,3).

Otros datos que pueden orientar en el diagnóstico son la existencia de dolor, fiebre, antecedente neoplásico, analítica compatible con un proceso infeccioso, etc.

Edad (Fig. 1)

Es un dato fundamental para establecer un diagnóstico diferencial, la incidencia de muchas lesiones óseas varían con la edad. Existen lesiones exclusivas de la edad pediátrica, mientras que otras pueden aparecer tanto en niños como en adultos. Por ejemplo, el neuroblastoma metastásico es más frecuente en menores de 2 años; el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing en menores de 30 años. El tumor de células gigantes no aparece en menores de 25 años, ya que ocurre cuando la fisis está cerrada. Entre la patología benigna que podemos ver en la edad pediátrica están: el granuloma eosinófilo, el quiste óseo aneurismático, el quiste óseo simple, el fibroma no osificante y el condroblastoma. Aunque también existe patología que puede presentarse a cualquier edad, como la displasia fibrosa o la osteomielitis⁽²⁻⁴⁾.

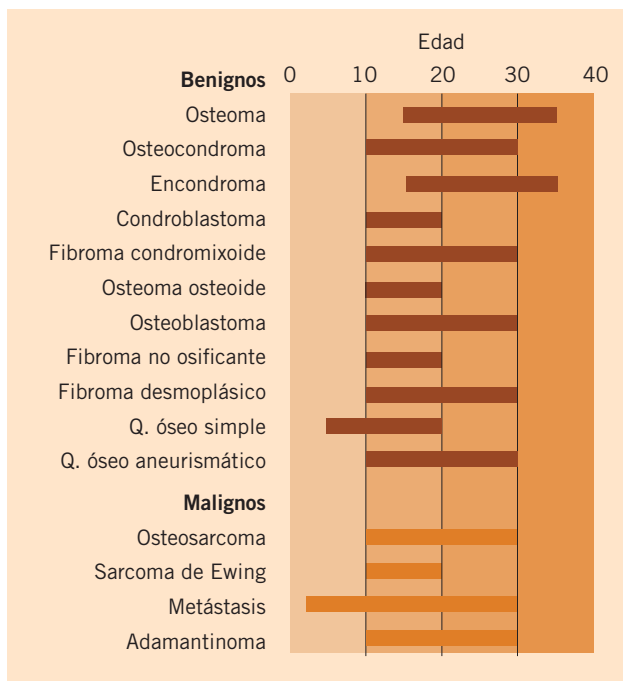


Figura 1. Esquema de la distribución por edades de las lesiones óseas benignas y malignas más frecuentes en menores de 40 años.

El osteosarcoma y el sarcoma de Ewing son los tumores primarios malignos más frecuentes en la infancia, con un pico de incidencia entre los 10 y 25 años. Las metástasis óseas son infrecuentes en la edad pediátrica, a excepción, como se ha comentado anteriormente, del neuroblastoma metastásico⁽⁵⁾.

Dolor

El dolor óseo en el niño es muy común y la causa suele ser obvia. Es necesario realizar una historia clínica y exploración física completa, no solo centrada en la zona del dolor, sino también se deben buscar síntomas y signos sistémicos. En determinadas ocasiones, se deberán hacer estudios de laboratorio y de imagen⁽⁶⁾.

Cuando la causa del dolor no puede ser establecida por la historia clínica, la exploración física y la analítica, es preciso hacer un estudio de imagen de la zona afectada, inicialmente una radiografía simple. Tanto la patología maligna (osteosarcoma y sarcoma de Ewing) como benigna (osteomielitis, histiocitosis de células de Langerhans) pueden debutar como dolor óseo⁽⁷⁾.

En algunos casos, como en el osteoma osteoide, el dolor presenta unas características especiales, ya que se produce, generalmente, por la noche y suele ceder con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos⁽³⁾.

Otras lesiones son asintomáticas, como la displasia fibrosa, el encondroma, el fibroma no osificante y el quiste óseo solitario⁽³⁾.

Valoración de la radiografía simple^(3,4,8)

Lodwick, en la década de 1960, sistematizó la valoración de los tumores óseos, clasificó su morfología en función de la destrucción ósea, la reacción perióstica, la mineralización de la matriz tumoral y el tamaño y forma de la lesión⁽⁸⁾.

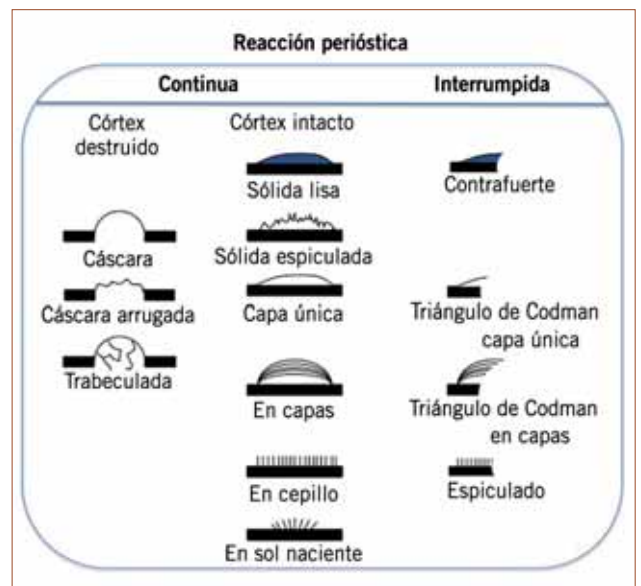


Figura 2. Esquema de los diferentes tipos de reacciones periósticas.

Cuando se evalúa una patología ósea en la radiografía hay que estudiar:

- La cortical ósea, el periostio y las partes blandas.
- La densidad de la lesión: líticas, esclerosantes o mixtas; y la matriz tumoral.
- La localización y multiplicidad.

Cortical ósea

- *Adelgazamiento cortical*: festoneado endostal (como en el encondroma), agujeros intracorticales o reabsorción subperióstica.
- *Engrosamiento cortical*: en algunos casos, como en el osteoma osteoide o en la fractura de estrés, se produce una esclerosis reactiva perilesional.
- *Fractura*: se identifica una línea radioluciente sin esclerosis de sus márgenes.
- *Expansión cortical*: en las lesiones de crecimiento lento y continuo se produce una erosión endóstica progresiva con formación de hueso perióstico, lo que simula un “abombamiento” cortical. En las lesiones de crecimiento más rápido no da tiempo a la formación del neocórtex, por lo que su margen periférico es tan fino que no se identifica en la radiografía.
- *Destrucción cortical*: este signo se identifica en tumores malignos y en la osteomielitis, y se presenta de dos formas: *agujero cortical*, agujero de tamaño significativo con bordes irregulares; *permeación cortical*, la lesión atraviesa la cortical por múltiples perforaciones.

Periostio

Es una fina membrana que recubre la cortical del hueso que, cuando se ve agredida, reacciona formando hueso de distintas morfologías (Fig. 2):

- Reacción perióstica sólida continua. Se aprecia una capa continua de hueso nuevo. Puede ser delgada (1-2 mm), gruesa (ondulante o elíptica densa) o en contrafuerte.

Suele ser en procesos de evolución lenta, generalmente benignos, como el osteoma osteoide (reacción perióstica elíptica densa).

- Reacción perióstica discontinua. Se da en lesiones agresivas, tanto benignas (osteomielitis, granuloma eosinófilo, fracturas) como malignas (sarcoma de Ewing, osteosarcoma). Pueden ser “*en capas de cebollas*”, varias capas alternativas concéntricas radiotransparentes y radiopacas, en lesiones de crecimiento cíclico, como el sarcoma de Ewing. *Espiculada*, son espículas perpendiculares a la cortical como resultado de un crecimiento tumoral progresivo, en “patrón en sol naciente” (osteosarcoma) o “patrón en cepillo” (sarcoma de Ewing). *Triángulo de Codman*, el tumor destruye la cortical mediante un agujero y en su crecimiento los restos periósticos forman una estructura triangular en los bordes, aparece en lesiones de crecimiento rápido, como el osteosarcoma.

Partes blandas

La radiografía no permite valorar correctamente los tejidos blandos, ya que las estructuras musculares, tendinosas, vasculonerviosas o masas tumorales no calcificadas se identifican como densidad agua, indistinguibles entre sí. El desplazamiento u obliteración de las líneas grasas nos pueden poner sobre la pista de la existencia de una masa de partes blandas asociada a la lesión ósea.

Cuando nos encontramos una masa de partes blandas con afectación ósea, puede ser difícil determinar su origen, una ayuda es el epicentro de la lesión (fuera o dentro del hueso), la angulación de los bordes del agujero cortical (hacia fuera o hacia dentro del hueso) y la presencia de reacción perióstica en las lesiones óseas. Esta disyuntiva puede darse en lesiones agresivas, como en varios tipos de tumores malignos o en la osteomielitis.

Densidad de la lesión^(3,8)

Pueden ser osteolíticas o esclerosas.

Cuando estudiamos una **lesión lítica** tenemos que introducir un concepto nuevo, el de zona de transición, la interfase entre el hueso sano y la lesión. En aquellas de crecimiento lento, el hueso es capaz de reaccionar rodeándolas, por lo que tienen bordes bien definidos (zona de transición estrecha entre la lesión y el hueso). En las de crecimiento rápido, al hueso sano no le da tiempo a formar una reacción frente a la lesión, presentan bordes mal definidos (zona de transición amplia). Según este concepto, Lodwick describió tres patrones básicos:

- **Tipo I o patrón geográfico**, área de destrucción completa del hueso con pérdida focal de la estructura y densidad óseas. Pueden ser con zona de transición estrecha (Tabla I) o amplia, y dependiendo de sus bordes se subdivide en:
 - Tipo IA, bordes bien definidos escleróticos (zona de transición estrecha), generalmente benigna y de crecimiento lento.
 - Tipo IB, bordes bien definidos no escleróticos (zona de transición estrecha).
 - Tipo IC, bordes mal definidos (zona de transición amplia), orienta a lesiones agresivas, como el osteosarcoma o el sarcoma de Ewing.

Tabla I. Lesiones líticas con zona de transición estrecha

- Fibroma no osificante
- Osteoblastoma
- Osteomielitis
- Quiste óseo solitario
- Quiste óseo aneurismático
- Displasia fibrosa
- Granuloma eosinófilo
- Encondroma
- Condroblastoma

- **Tipo II o patrón apollado**, aparecen múltiples áreas de destrucción ósea, de tamaño variable (2-5 mm), en lesiones de rápido crecimiento con una zona de transición amplia. Sugestivo de tumores malignos, aunque la osteomielitis o el granuloma eosinófilo pueden presentarse con este patrón.

- **Tipo III o patrón permeativo**, con múltiples áreas líticas de pequeño tamaño (menores de 2 mm), redondeadas, con una gran zona de transición, mal delimitada y con un margen casi imperceptible con el hueso sano. Un ejemplo de este patrón es el sarcoma de Ewing.

Las **lesiones escleróticas** siempre tienen una zona de transición estrecha independientemente de su agresividad, ejemplo de este tipo son el osteoma osteoide y el osteocondroma (exóstosis), o el osteosarcoma de tipo escleroso.

El patrón **mixto**, lítico-esclerótico, puede verse en la evolución de lesiones líticas benignas, como el fibroma no osificante, que llega a regresar espontáneamente. Durante la reparación de una fractura aparece un área de densidad mixta que evoluciona a un callo radiodenso, generalmente existe un antecedente traumático.

Matriz tumoral^(3,8)

Ciertos tumores producen una sustancia extracelular mineralizada que se conoce como matriz, y que en algunos casos tiene una apariencia característica en la radiografía, de mucha utilidad para orientar el tipo histológico del tumor primario.

- **Matriz osteoide**: formación densa y amorfa de osteoide, con forma de calcificaciones algodonosas o de nubes, como en el osteosarcoma.
- **Matriz cartilaginosa**: son calcificaciones puntiformes, irregulares (en racimos o en palomitas de maíz) o curvilíneas (forma de comas, arcos o anillos). Patrón visualizado en tumores cartilaginosos como el encondroma o el osteocondroma.
- **Matriz fibrosa**: se identifica en la radiografía simple como un aumento uniforme de densidad, con un aspecto en vidrio deslustrado, y aparece en lesiones como la displasia fibrosa.
- **Matriz grasa**: es muy difícil de detectar mediante la radiología simple, para ello se requiere una TC. Se visualiza en el lipoma intraóseo.

Trabeculación⁽³⁾

En algunas lesiones se pueden identificar imágenes lineales densas en su interior, como en el quiste óseo aneurismático

Tabla II. Lesiones óseas. Localización en huesos largos

Epífisis	Diáfisis
Condrioblastoma	Fibroma no osificante
Osteomielitis	Quiste óseo simple
Osteoma osteoide	Quiste óseo aneurismático
Encondroma	Encondroma
Granuloma eosinófilo	Osteoma osteoide
	Osteoblastoma
Metáfisis	Displasia fibrosa
Fibroma no osificante	Sarcoma de Ewing
Quiste óseo simple	Leucemia, linfoma
Osteocondroma	Neuroblastoma metastásico
Osteosarcoma	Adamantinoma
Osteomielitis, absceso de Brodie	Granuloma eosinófilo

(trabéculas finas horizontales) o en el osteosarcoma telangiectásico.

Localización y multiplicidad^(3,5,8)

Hay que valorar la distribución en el esqueleto, la localización en el hueso y si existe la posibilidad de encontrarnos varias lesiones en diferentes huesos.

En cuanto a la *distribución* de la patología ósea en la infancia, los tumores y las infecciones predominan en los huesos largos, alrededor de las rodillas y en el húmero proximal. Los tumores cartilagosos en las manos y en los pies suelen ser benignos. El cordoma aparece en el clivus o el sacro. En la columna vertebral, los tumores malignos suelen presentarse en los cuerpos vertebrales; mientras que, los benignos lo hacen en los elementos posteriores, como el quiste óseo aneurismático o el osteoblastoma.

Un dato importante en el diagnóstico diferencial es la *localización dentro del hueso* (Tabla II), ya que refleja el sitio de mayor actividad celular. En la adolescencia, las zonas de mayor actividad son las metáfisis alrededor de la rodilla y en el húmero proximal; el osteosarcoma suele ser metafisario o metafisodiafisario, mientras que el sarcoma de Ewing es típicamente diafisario, aunque también puede originarse en la metáfisis. Otros tumores diafisarios son los originados en la médula ósea, como la leucemia, los linfomas, los neuroblastomas y los granulomas eosinófilos. Aunque hay que recordar que la patología tumoral que se desarrolla a partir de células de la médula ósea puede ocurrir a lo largo de todo el hueso. Las lesiones epifisarias en el niño son limitadas, podemos encontrarnos condrioblastomas, abscesos (piógenos o tuberculosos) y, menos frecuentemente, osteomas osteoides, encondromas y granulomas eosinófilos.

La localización en el plano transversal también es de gran utilidad, pueden ser medular central, medular excéntrico, cortical o paraostal/yuxtacortical. Para determinar este hallazgo es fundamental, como se ha comentado anteriormente, realizar las exploraciones radiológicas en dos proyecciones ortogonales. También son de gran importancia la RM y la TC. Como ejemplos:

- Medular central: quiste óseo simple, displasia fibrosa, sarcoma de Ewing.

- Medular excéntrico: quiste óseo aneurismático.
- Cortical: osteoma osteoide, fibroma no osificante.
- Paraostal/yuxtacortical: osteocondroma, osteosarcoma paraostal.

Hay que tener en cuenta que lesiones que típicamente son excéntricas pueden aparecer centralmente cuando alcanzan un gran tamaño o el hueso afectado es de pequeño calibre.

Algunas lesiones tumorales, como los osteocondromas o la histiocitosis de células de Langerhans, pueden desarrollarse en varios huesos simultáneamente. También ocurre en la leucemia, el neuroblastoma metastásico o en la osteomielitis crónica recurrente multifocal.

Datos radiológicos de benignidad vs. malignidad^(2,3)

La radiología simple en muchas ocasiones nos va a permitir determinar qué lesiones hay que ignorar o cuáles deben ser biopsiadas o tratadas, ya sea por sospecha de malignidad o por riesgo de producirse una fractura patológica.

En el estudio de las lesiones óseas no debemos emplear, en general, los términos de benignidad o malignidad, sino que debemos determinar la agresividad de la lesión. Como hemos comentado anteriormente, existen lesiones benignas, como la osteomielitis, que comparten características radiológicas de agresividad con la patología tumoral maligna.

A modo de resumen, las características radiológicas de *baja agresividad* son:

- Bordes bien definidos o esclerosos.
- Zona de transición estrecha.
- Ausencia de reacción perióstica o reacción perióstica sólida continua.

En contra, datos de *agresividad* son:

- Los bordes mal definidos de la lesión (tipo IC).
- Los patrones apolillado o permeativo.
- La destrucción cortical.
- La reacción perióstica discontinua (en capas de cebolla, espiculada o el triángulo de Codman).
- La presencia de masa de partes blandas.

Patología específica

Osteosarcoma^(9,10)

Es el tumor óseo primario más frecuente en la infancia, sobre todo durante la pubertad, cuando ocurre un rápido crecimiento.

Histológicamente se trata de una neoplasia compuesta por células madre mesenquimales productoras de osteoide o hueso inmaduro. Se pueden clasificar de varias maneras, por la existencia de una enfermedad ósea previa, por el tipo histológico, o por la localización en el hueso. Así, el osteosarcoma clásico o convencional se origina del centro medular del hueso, mientras que los periostal y paraostal o yuxtacortical se producen en la superficie ósea. En este artículo nos vamos a referir, sobre todo, al osteosarcoma convencional, clásico o central.

- **Osteosarcoma convencional, clásico o central** (Figs. 3-5): *Edad:* ocurre, fundamentalmente, en la 2^a-3^a década de la vida.

Género: más frecuentemente, en varones.



Figura 3. Radiografía de la rodilla derecha en la que se aprecia un osteosarcoma clásico situado en la metáfisis proximal de la tibia. Se observa una lesión lítica con formación de matriz tumoral en su interior (calcificaciones mal definidas), con destrucción cortical y con un pequeño componente de partes blandas (flecha).



Figura 4. Osteosarcoma en la metáfisis proximal del fémur, con una masa de partes blandas (flecha gruesa) y matriz tumoral (flecha fina).

Clínica: dolor, tumefacción, limitación a la movilidad, calor y fiebre.

Localización: en metáfisis de los huesos largos (80%), fémur, tibia y húmero. El 50-75% de los casos en huesos de la rodilla. Menos frecuente en la diáfisis y excepcionales en la epífisis. La afectación rara de la columna suele ser en los cuerpos vertebrales.

Hallazgos radiológicos: lo habitual es un patrón mixto de osteólisis y osteoesclerosis. Aparece una lesión lítica agresiva metafisaria intramedular, mal definida, con rotura cortical y una gran masa de partes blandas. Formación de matriz ósea en forma de focos de esclerosis. Con reacciones periósticas agresivas, como el triángulo de Codman o el espiculado en "sol naciente". Pueden extenderse a epífisis y a diáfisis.

- **Osteosarcoma telangiectásico.** Se trata de un tipo histológico especial, con unas peculiaridades en la imagen, ya que presentan unas cavidades quísticas llenas de sangre. Como en el osteosarcoma convencional, asienta en las metáfisis de los huesos tubulares, más frecuentemente en el fémur.

Se visualiza como una lesión lítica, expansiva, grande, sin formación de hueso perióstico, con masa de partes blandas. En la RM se pueden identificar unas cavidades quísticas con niveles líquido-líquido, parecidas a las que se aprecian en el quiste óseo aneurismático.

El osteosarcoma plantea el diagnóstico diferencial con el sarcoma de Ewing, lo fundamental es detectar los datos de agresividad de ambas entidades para no pasarlas por alto; y la osteomielitis.



Figura 5. Osteosarcoma en la metáfisis proximal del fémur (flecha gruesa); lesión con signos de agresividad, destrucción cortical y reacción perióstica laminada discontinua tipo "triángulo de Codman" (flecha fina).



Figura 6. Lesión lítica permeativa en el radio, con destrucción cortical en forma de pequeños agujeros (punta de flecha), metafisodiafisaria distal, con una fractura asociada (flecha). Sarcoma de Ewing de localización poco habitual.

Otras técnicas de imagen, como la TC y la RM, se utilizan para estudiar la extensión, la relación con estructuras neurovasculares vecinas y la respuesta al tratamiento, o realizar una biopsia guiada con TC.

Sarcoma de Ewing^(7,9,10) (Figs. 6 y 7)

Es el segundo tumor óseo primario de la infancia. Es una neoplasia formada por células redondas, pequeñas y azules, originadas de células de la cresta neural.

Edad: el 95% de los casos ocurren entre los 5 y los 30 años.

Clínica: similar al osteosarcoma, con dolor, tumefacción, fiebre, pérdida de peso, anemia y leucocitosis.

Localización: característicamente, en huesos de la mitad inferior del cuerpo, en huesos largos de las extremidades inferiores, seguidos de la pelvis y columna. En orden de fre-



Figura 7. Radiografía lateral (A) y anteroposterior (B) del extremo distal de la pierna derecha, se aprecia una lesión ósea metafisodiafisaria tibial distal, con destrucción cortical (punta de flecha en A y B), reacción perióstica sólida lisa (flecha en B) pero con un gran componente de partes blandas (flecha en A), que se corresponde con un sarcoma de Ewing.

cuencia: fémur, ilion, tibia, húmero, peroné y costillas. En los huesos tubulares es metafisodiafisario o diafisario. En la columna predomina la afectación sacra y de los cuerpos vertebrales. En el tórax asienta, fundamentalmente, en las costillas.

Hallazgos radiológicos: reflejan la agresividad de este tipo de neoplasia. Puede presentarse como una lesión lítica intramedular mal definida, con un patrón permeativo o apollado, y con destrucción cortical; también como una lesión mixta lítica-esclerótica o predominantemente esclerótica. A menudo con reacción perióstica agresiva discontinua laminada en capas o espiculada en cepillo. Asocia gran masa de partes blandas. Al contrario que en el osteosarcoma, no es frecuente la formación de matriz tumoral.

La RM se emplea para determinar su extensión, tamaño y relaciones con las estructuras vecinas.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con el osteosarcoma, el linfoma y con la osteomielitis.

Osteomielitis⁽⁷⁾ (Figs. 8 y 9)

En los niños suele ser de origen hematógeno. Clínicamente, puede ser difícil de diagnosticar, en los niños pequeños se puede manifestar como cojera o dolor al movimiento pasivo, con fiebre, leucocitosis y proteína C reactiva (PCR) elevada, aunque en algunos casos puede ser normal. El hemocultivo es positivo solo en un 32-60% de los casos. El cultivo del aspirado del hueso afectado puede ser negativo en un 40-60%. El microorganismo más frecuente es el *Staphylococcus aureus*, seguido por el estreptococo beta hemolítico, el *Streptococcus pneumoniae*, la *E. coli* y la *Pseudomonas aeruginosa*.

Puede ser aguda, subaguda o crónica. En un solo hueso o multifocal.

Suele afectar a las metafisis de los huesos largos, sobre todo al fémur distal y a la tibia proximal, como el osteosarcoma.

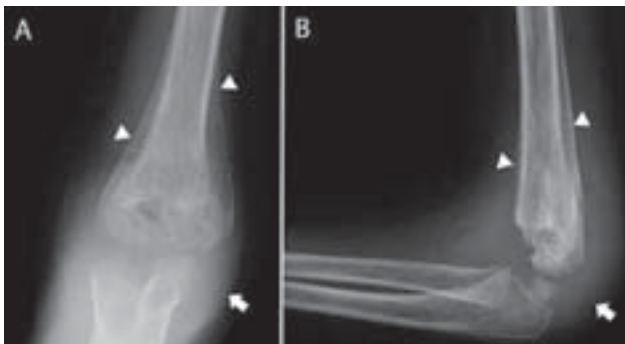


Figura 8. Radiografía anteroposterior (A) y lateral (B) del codo derecho, con una lesión lítica en el extremo distal del húmero, que presenta una importante reacción perióstica en capas (puntas de flechas), en relación con una osteomielitis que asocia una artritis de la articulación del codo (flechas).

En las primeras fases, la radiografía puede ser normal o sólo apreciarse edema en las partes blandas adyacentes a la metáfisis afectada. Se evidencia destrucción ósea y reacción perióstica a las 2-3 semanas. La destrucción suele ser de aspecto moteado, mal definida, con diferentes grados de pérdida cortical y, generalmente, en las metáfisis. Las reacciones periósticas pueden ser laminadas, en “capas de cebollas”, espiculadas o como un “triángulo de Codman”.

En la osteomielitis subaguda o crónica se puede formar un absceso de Brodie en la metáfisis, con un tamaño entre 1 y 4 cm. Radiológicamente, se visualiza como una lesión lítica redondeada u ovalada con esclerosis periférica, con una zona de transición estrecha y bien definida, al contrario de lo que ocurre en la osteomielitis aguda.

Histiocitosis de células de Langerhans^(7,11,12)

Esta entidad se considera que puede manifestarse de tres formas distintas: el granuloma eosinófilo, la más leve, como lesiones óseas líticas únicas o múltiples, de curso benigno con un 100% de supervivencia con mínimo o ningún tratamiento; la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, la más variada, crónica; y la enfermedad de Letterer-Siwe, aguda, que puede afectar a cualquier órgano y tiene peor pronóstico.

Las tres entidades tienen en común que, histológicamente, se encuentran células histiocíticas específicas (células de Langerhans) que contienen cuerpos citoplásmicos de inclusión.

El pico de incidencia es entre uno y cuatro años, aunque su presentación puede ser a cualquier edad.

El hueso es el órgano que más frecuentemente se afecta, y la mayoría de los casos se manifiestan como una lesión ósea solitaria, con predilección por los huesos planos, siendo la localización más frecuente el cráneo, seguida por la pelvis, la columna vertebral, la mandíbula y las costillas. Es la causa más frecuente de vértebra plana en la infancia. En un tercio de los casos se pueden afectar los huesos largos, sobre todo el fémur, el húmero y la tibia. En estos la localización más habitual es la diáfisis (58%) seguida por la metáfisis.

Los pacientes se presentan con edema y/o dolor que, inicialmente, solo es por la noche. La afectación vertebral puede tener un componente de partes blandas que, en ocasiones, puede dar síntomas neurológicos.



Figura 9. Lesión lítica en la metáfisis distal del radio derecho (punta de flecha) con reacción perióstica en capas (flecha), que se corresponde con una osteomielitis.

En cuanto a los estudios de imagen, la mejor técnica es la radiología simple; de hecho, cuando se sospecha o confirma esta entidad, es imprescindible realizar una serie ósea para descartar una afectación múltiple. La TC es muy útil para valorar las lesiones que afectan a los huesos planos, sobre todo la base del cráneo que, por su complejidad anatómica, es muy difícil de evaluar con radiología simple. La RM se utiliza para la evaluación de los huesos largos, el cráneo y el sistema nervioso central.

Los hallazgos radiológicos pueden variar dependiendo de la fase de la enfermedad. En la fase aguda, en el cráneo y en la pelvis aparecen como áreas líticas bien definidas sin esclerosis marginal. En los huesos largos se pueden presentar con rasgos de agresividad, como lesiones líticas con un patrón permeativo de márgenes mal definidos, similar al sarcoma de Ewing o a la osteomielitis. En ocasiones, el interior de la lesión puede tener un fragmento de hueso intacto conocido como secuestro, que lo diferencia de procesos malignos. Pueden evolucionar hacia la curación con bordes esclerosos bien definidos o progresar con un festoneado endostal, erosión cortical, reacción perióstica y masa de partes blandas. En la fase crónica, las lesiones son más definidas, con esclerosis reactiva alrededor, que puede ser un signo de curación y de buen pronóstico.

En el cráneo, las lesiones se suelen localizar en el díploe, son redondeadas u ovaladas con márgenes bien definidos, denominadas lesiones en sacabocados (Fig. 10). Cuando se afecta de forma desigual las tablas interna y externa dan un aspecto biselado. Cuando el secuestro aparece en el interior



Figura 10. Lesión lítica en el díploe craneal (flecha), bien definida, de bordes no esclerosos, en relación con histiocitosis de células de Langerhans.

de una lesión craneal se le ha llamado “secuestro en botón”, que en niños también se puede dar en procesos infecciosos, quistes dermoides y epidermoides, necrosis por radiación y curación de un defecto quirúrgico. La reacción perióstica está ausente en lesiones que afectan a la bóveda craneal.

Cuando asienta en la mandíbula o en el hueso maxilar, se produce una destrucción del hueso alveolar, y da una apariencia de “diente flotante”.

En la columna espinal existe una predilección por los cuerpos vertebrales torácicos, seguidos por los lumbares y cervicales. La afectación de los elementos posteriores es menos frecuente. Generalmente se manifiesta como una vértebra plana (Fig. 11) y, en ocasiones, como un acuñamiento anterior del cuerpo vertebral. En la TC y la RM se puede identificar el componente de partes blandas epidural que puede asociarse a estas lesiones. La recuperación total o parcial de la altura del cuerpo vertebral suele ser la tónica habitual en la curación de una vértebra plana, de modo que los déficit neurológicos generalmente se resuelven según se produce la curación ósea.

Osteoma osteoide⁽¹⁰⁾

Es un tumor osteoblástico benigno, que aparece frecuentemente entre los 7 y los 25 años, generalmente en varones. Se manifiesta característicamente como dolor óseo nocturno que mejora con los salicilatos. Puede acompañarse de edema e inflamación de partes blandas.

El hueso que más se afecta es el fémur, seguido de la tibia, entre ambos suman el 50% del total de casos. Habitualmente, asienta en la diáfisis de los huesos largos, aunque puede extenderse a la metáfisis. Cuando aparece en las vértebras, suele ser en los elementos posteriores, sobre todo, en las lumbares.



Figura 11. “Vértebra plana” (flecha), como manifestación de una histiocitosis de células de Langerhans (granuloma eosinófilo).

Radiológicamente, se visualiza como una lesión lítica ovalada o redondeada rodeada por una zona de esclerosis. En los huesos largos aparece típicamente en la cortical ósea como un área radiolúcida de pequeño tamaño, habitualmente menor de un centímetro, con esclerosis y engrosamiento de la cortical que lo rodea. El “nidus” o lesión lítica puede ser uniformemente radiolúcida o presentar calcificaciones en su interior, y suele localizarse en el centro de la zona esclerótica (Fig. 12). Se diferencia de las fracturas de estrés en que estas suelen ser lineales, y del osteoblastoma en que este generalmente es de mayor tamaño.

En los huesos del carpo, tarso o epífisis de los huesos largos, se localiza en el hueso esponjoso como una lesión bien delimitada, parcial o totalmente calcificada. Si aparece cuando un núcleo de osificación no está del todo desarrollado, puede producir una alteración en el crecimiento normal de la fisis.

En la columna vertebral suelen producir dolor intenso, por la noche y con los movimientos, a menudo acompañado de escoliosis. La lesión se localiza en el lado cóncavo de la curva. Se puede apreciar esclerosis de los pedículos, las láminas, los procesos articulares y, menos frecuentemente, de los procesos transversos o espinosos.

Como mejor se identifica el *nidus* es con la TC o la RM.

Fibroma no osificante y defecto fibroso cortical^(10,13)

Son lesiones óseas frecuentes, histológicamente similares. Ambos términos se usan indistintamente, aunque el primero



Figura 12. Radiografía anteroposterior (A) y lateral (B) de la rodilla derecha, en la que se aprecia un osteoma osteoide en la metáfisis proximal de la tibia (flecha), como una lesión lítica cortical, menor de 1 cm, y con una pequeña calcificación en su interior (en B).



Figura 13. Lesión lítica cortical de borde escleroso y festoneado, en la metáfisis proximal del fémur izquierdo (flecha), compatible con un defecto fibroso cortical.

se aplica más correctamente a las lesiones mayores sintomáticas y, el segundo, a alteraciones más pequeñas y asintomáticas.

Pueden manifestarse como una fractura patológica o ser un hallazgo incidental en una radiografía simple.

Suelen aparecer como lesiones líticas en la cortical de la metáfisis de los huesos largos, fémur y tibia, fundamentalmente, a poca distancia de la fisis. Tienen una morfología ovalada o esférica, son bien definidas, sin reacción perióstica (Fig. 13). Las lesiones de mayor tamaño son más alargadas y de aspecto lobulado, pueden tener adelgazamiento o expansión cortical.

Por los hallazgos radiológicos específicos no es necesario hacer otros métodos de imagen. Y por su historia natural no se realiza ninguna medida terapéutica, ya que suele seguir una secuencia: inicialmente puede aumentar, luego migrar en dirección a la diáfisis, disminuir, desarrollar un borde esclerótico y, finalmente, desaparecer.

Bibliografía

1. Frush DP, Frush KS. The ALARA concept in pediatric imaging: building bridges between radiology and emergency medicine: consensus conference on imaging safety and quality for children in the emergency setting, Feb. 23-24, 2008, Orlando, FL - Executive Summary. *Pediatr Radiol.* 2008; 38(Suppl 4): S629-32.
2. Wyers MR. Evaluation of pediatric bone lesions. *Pediatr Radiol.* 2010; 40: 468-73.
3. Berná Mestre JD, Puerta Sales A, Berná Serna JD. Principios de interpretación radiológica en el aparato locomotor. En: Cura JL del, Pedraza S, Gayete A, eds. *Radiología Esencial.* Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009. p. 721-7.
4. Balach T, Stacy GS, Peabody TD. The clinical evaluation of bone tumors. *Radiol Clin North Am.* 2011; 49: 1079-93.
5. Davies AM. Imaging in skeletal paediatric oncology. *Eur J Radiol.* 2001; 37: 79-94.
6. Junnila JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part I. Initial evaluation. *Am Fam Physician.* 2006; 74: 115-22.
7. McCarville MB. The child with bone pain: malignancies and mimickers. *Cancer Imaging.* 2009; 9: S115-21.
8. Hwang S, Panicek DM. The evolution of musculoskeletal tumor imaging. *Radiol Clin North Am.* 2009; 47: 435-53.
9. Kaste SC. Imaging pediatric bone sarcomas. *Radiol Clin North Am.* 2011; 49: 749-65.
10. Resnick D, Greenway GD. Tumores y lesiones seudotumorales de los huesos: imágenes y anatomopatología de las lesiones específicas. En: Resnick D, ed. *Huesos y articulaciones en imagen.* Madrid: Marbán; 2001. p. 991-1063.
11. Resnick D. Lipidosis, histiocitosis e hiperlipoproteinemias. En: Resnick D, ed. *Huesos y articulaciones en imagen.* Madrid: Marbán; 2001. p. 615-20.
12. Azouz EM, Saigal G, Rodríguez MM, Podda A. Langerhans' cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol.* 2005; 35: 103-15.
13. Vanel D. The incidental skeletal lesion: ignore or explore? *Cancer Imaging.* 2009; 9: S38-43.



La educación del inconsciente

J.A. Marina

Catedrático de Filosofía. Director de la Universidad de Padres (UP)



Pediatr Integral 2012; XVII(7): 574-577

Los descubrimientos neurológicos abren ante nosotros lo que me gusta llamar una “nueva frontera educativa”. Estos nuevos conocimientos diseñan una arquitectura de la inteligencia en dos niveles –generador y ejecutivo– en la que se basan los programas educativos de la UP (Marina, 2011, Marina, 2012). El reciente libro de Daniel Kahneman *Pensar rápido, pensar despacio* confirma, una vez más, la validez de este modelo dual (Kahneman, 2012). Como se puede ver en la figura 1, el esquema es sencillo.

La inteligencia es una organización dinámica. Está dirigida a guiar el comportamiento aprovechando la mejor información posible, gestionando las emociones, y perfeccionando los hábitos operativos, mentales y físicos. La inteligencia generadora capta, elabora y guarda la información. Una parte de esta información pasa, por procedimientos que no se comprenden bien, a estado consciente, y sobre ella actúa la inteligencia ejecutiva para seleccionar, bloquear o ejecutar las propuestas de la inteligencia generadora. De la buena educación de ambos niveles y de su interacción emerge el talento, como la inteligencia que sabe elegir bien las metas, buscar la información necesaria, elaborar planes y mantener el esfuerzo. En esta serie de artículos, ya he hablado de la educación de la inteligencia ejecutiva, hoy trataré de un tema complejo, pero sobre el que tenemos cada vez más datos: la educación de la inteligencia generadora. Y como la mayor parte de su actividad se desarrolla fuera del nivel consciente, es justo hablar de la educación del inconsciente. Algunos autores han calculado que sólo el 5% de nuestro comportamiento es consciente (Solms y Turnbull, 2004, Bargh y Chartrand, 1999). El resto puede denominarse “inconsciente operativo”. Precisando su definición del término “inconsciente”, Damasio dice: “A decir

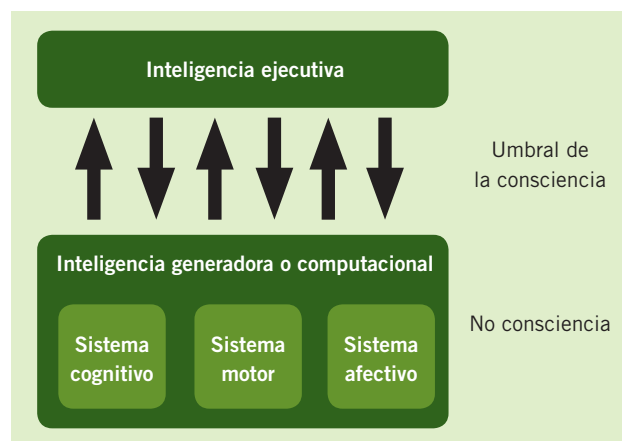


Figura 1.

verdad, la lista de lo no conocido es asombrosa y ésta incluye todas las imágenes formadas a las que no prestamos atención, todas las configuraciones neuronales que nunca llegan a convertirse en imágenes, todas las disponibilidades que se han adquirido con la experiencia, que están latentes y que, tal vez, nunca se conviertan en una configuración neuronal explícita; todo el remodelado silencioso de tales disponibilidades y su silenciosa reconexión en red que no será nunca conocido explícitamente, toda la sabiduría y todo el conocimiento escondidos que la naturaleza ha encarnado en las disponibilidades innatas y homeostáticas” (Damasio, 2010). Para distinguirlo del inconsciente dinámico del psicoanálisis, comienza a hablarse del “nuevo inconsciente” (Hassin, Uleman, Bargh, 2005; Naccache, 2009).

Consultorio abierto

Envíe su consulta a: J.A. Marina. E-mail: jamarina@telefonica.net

Ha habido un fuerte debate sobre la función que ejercen los estados conscientes. Muchos neurólogos han negado su utilidad arguyendo que esos estados están precedidos de los acontecimientos neuronales causantes que son lo verdaderamente importante, ya que la conciencia va siempre un poco retrasada respecto del cerebro. Los experimentos de Benjamin Libet lo demostraron al comprobar que unos 200 milisegundos antes de que un sujeto tenga la intención de hacer un movimiento, ya se han activado las zonas premotoras correspondientes (Libet, 2004). La opinión actualmente más extendida entre los neurólogos es que la consciencia mejora el sistema de control de conducta. Paul Rozin, en 1976, adelantó la idea de que el gran salto de la inteligencia humana fue su posibilidad de “llevar a la consciencia” el conocimiento presente en la memoria humana, pero ubicado en el “inconsciente cognitivo” (Rozin, 1976). La consciencia es un tipo de información integradora, que unifica datos internos y externos, y que permite dirigir, no solo la acción, sino los antecedentes cognitivos de la acción, al poder utilizar la propia memoria y dirigir el aprendizaje.

La inteligencia generadora trabaja incansablemente. Más incluso de lo que sospechábamos, como han mostrado los estudios de Marcus E. Raichle. La actividad basal del cerebro consume aproximadamente el 80% de su energía y la realización de un trabajo consciente apenas aumenta un 5% ese gasto (Raichle, 2009). Tan gigantesca actividad está, probablemente, exigida por el mantenimiento de los circuitos de la memoria, de la información acerca del mundo y la consolidación de los hábitos procedimentales. La memoria es el órgano de trabajo de la inteligencia generadora, pero no se trata de una memoria concebida como almacén de información, sino como la capacidad de aprendizaje de cualquier función cerebral. Todos nuestros sistemas neuronales están dotados de memoria (Fuster, 1995). Constituyen la memoria implícita, una parte del inconsciente.

Atendiendo a las distintas funciones que realiza, el “inconsciente operativo”, el “nuevo inconsciente”, se divide en “inconsciente motor”, “inconsciente emocional” e “inconsciente cognitivo”. El inconsciente motor dirige nuestros movimientos, mediante programas innatos o aprendidos, que sabemos usar sin necesidad de saber cómo funcionan. El inconsciente emocional, como se han esforzado en mostrar LeDoux y Damasio, causa los sentimientos. Hay emociones (*emotions*) que permanecen inconscientes, sin convertirse en sentimientos (*feelings*). Jacoby ha proporcionado pruebas de que los procesos conscientes e inconscientes son independientes. El sistema del miedo, por ejemplo, puede acceder a la conciencia, pero opera independientemente de ella, haciendo del miedo un prototipo del sistema emocional inconsciente (Jacoby LI, Yonellinas AP, Jennings JM, 1997). Öhman ha demostrado que la respuesta de miedo no requiere de la conciencia. Reclutó a un grupo de estudiantes con miedo a las serpientes, otro con miedo a las arañas y otro que no tenía miedo ni a unas ni a otras y que actuaba como grupo de control. Se les mostraron imágenes de serpientes, arañas, flores, hongos, a una velocidad que no permitía a los sujetos percibirlos. Sin embargo, la conductancia de la piel de los sujetos miedosos se elevaba al presentar el imperceptible objeto de su miedo

(Öhman, 1999). El “inconsciente cognitivo”, descrito por Kihlstrom, implica todos los procesos de memoria implícita, la memoria procedimental y también el sistema de creencias tal como ha estudiado desde un punto de vista neurológico Michel Gazzaniga (Gazzaniga, 2010).

Educar la inteligencia generadora supone mejorar los patrones de actividad mental y física, las ideas, los sentimientos para aumentar su capacidad de elegir bien las metas, resolver problemas y estar en buena forma para conseguir los objetivos vitales. Esta es la nueva frontera educativa y a nadie se le puede escapar su importancia. Pero, para poder establecer programas eficaces, necesitamos conocer cómo funciona. Para ello, neurólogos y psicólogos están identificando unos sistemas operativos concretos, que son los responsables de producir los *outputs* conscientes y sobre los que se puede intervenir. Reciben varios nombres: modelos (Damasio, Johnson Laird), patrones (Hayek, Gazzaniga), guiones (Shank), marcos (Minski), “constructos personales” (Kelly) o “esquemas”, que es el más extendido. La noción de “esquema” fue utilizada por Piaget, por Bartlet, y por gran parte de los psicólogos cognitivos y los terapeutas. Son estructuras mentales activas, de base neuronal, que resultan modificadas por la experiencia, pero que pueden adquirir las características de un hábito y, por lo tanto, ser difíciles de modificar. Prefiero usar la expresión “esquemas matriciales”, para subrayar su carácter generativo (Marina, 1994).

Es importante subrayar que tienen dos características propias del hábito: su automaticidad y su fijeza, adquirida normalmente por repetición. La actividad de la inteligencia generadora es automática, y cada vez que automatizamos un procedimiento estamos interviniendo en la constitución de la inteligencia generadora, es decir, educándola. En los últimos años, la neurología se está ocupando de los hábitos a partir, sobre todo, de los trabajos de Larry Squire (Duhigg, 2012). El hábito mental y físico más complejo que aprendemos es el habla. La formación de una frase y su elocución sonora, un prodigio de complejidad, son mecanismos absolutamente automatizados que, sin embargo, precisamente porque descargan la atención, que puede dedicarse a otra cosa, se pueden utilizar en proyectos creativos. Todos sabemos que es un hábito difícil de adquirir pero que, en cualquier momento, podemos comenzar el aprendizaje de un nuevo lenguaje. No hay atajos respecto de la adquisición de hábitos. Por eso, toda la optimista llamada a cambiar, reinventarse, convertirse en otro sin esfuerzo, se puede considerar un timo. La formación de hábitos que no se limiten a repetir, sino que aumenten las posibilidades del sujeto son una fantástica exclusiva de la naturaleza humana (Marina, 2012).

Así pues, la educación de la inteligencia generadora pretende ayudarla a que adquiera hábitos operativos (intelectuales, emocionales o ejecutivos eficientes). Aaron Beck ha identificado los siguientes tipos de esquemas: 1) esquemas cognitivos: tienen que ver con la abstracción, interpretación y recuerdo; 2) esquemas afectivos: son responsables de la generación de sentimientos; 3) esquemas motivacionales: se relacionan con los deseos; 4) esquemas instrumentales: preparan para la acción; y 5) esquemas de control: están involucrados en la auto-observación y la inhibición y dirección de las

acciones (Beck y cols., 1995). En nuestros programas hemos intentado ayudar a construir estos esquemas o a cambiarlos en caso de que los adquiridos sean perjudiciales.

¿Cómo funciona este tipo de educación en la práctica? Comencemos por un caso sencillo: el aprendizaje de nuevos procesos motores. Los niños aprenden a coordinar sus movimientos según programas neurológicamente establecidos. Andan sin saber cómo lo hacen. Pero pueden mejorar o ampliar esas operaciones. Aprovechando las habilidades innatas podemos construir otra serie de habilidades más refinadas y eficaces. Pensemos en las destrezas físicas. Devolver una pelota con una raqueta saben hacerlo todos los niños a partir de los cinco o seis años. Pero devolver una pelota que sale a 200 kilómetros por hora exige casi adivinar la trayectoria. Tras un saque, el jugador tiene que hacer las siguientes operaciones: en el momento en que la pelota abandona la raqueta del tenista que ha efectuado el saque, el cerebro del jugador que está al resto calcula aproximadamente dónde aterrizará y dónde la interceptará su raqueta. Este cálculo incluye la velocidad inicial de la pelota, combinado con los datos de la disminución progresiva de la velocidad y el efecto del viento y, después, el bote de la pelota. Simultáneamente da órdenes a la musculatura, no todas de una vez, sino constantemente, con información refinada y actualizada. Los músculos tienen que cooperar. Los pies se mueven, la raqueta se sitúa detrás. Manteniendo un ángulo constante. El contacto tiene lugar en un momento preciso, que depende de si la orden es para que la pelota cruce la pista, o vaya paralela a la línea, orden que no se emite hasta después de un análisis casi instantáneo del movimiento y de la postura del oponente. Todo esto hay que hacerlo en un segundo. Todos estos complejos cálculos los realiza automáticamente, pero no son innatos: ha aprendido a hacerlos a esa velocidad. De este proceso podemos sacar un importante principio educativo:

Progreso = habilidades innatas + proyecto + entrenamiento

Los esquemas emocionales son más complejos, pero también se adquieren o al menos se modifican mediante la educación. En ellos distinguimos al menos tres ingredientes: 1) biológico. Nacemos con ciertas propensiones afectivas, genéticamente condicionadas; 2) las creencias que tenemos acerca de nosotros mismos, de los demás, de nuestra capacidad para enfrentarnos con los problemas; y 3) nuestro sistema de deseos y preferencias. Ni todos deseamos lo mismo, ni lo deseamos con la misma intensidad. Greenberg ha estudiado la composición de esos esquemas y el modo de construirlos o cambiarlos (Greenberg, 1996). Hay un componente temperamental, que hay que tener en cuenta, pero que pueden ser cambiados mediante la experiencia. Las técnicas de desensibilización a objetos aversivos son muy eficaces. Otro elemento importante son las creencias. Una parte importante de las terapias usan en la actualidad procedimientos cognitivos. “Las estructuras subyacentes responsables de nuestras experiencias subjetivas –escribe Beck– suelen ser relativamente estables y persistentes. Son, en sí mismas, conscientes, aunque por medio de la introspección podemos identificar su contenido. Sin embargo, a través de procesos conscientes tales como el reconocimiento, la evaluación y la puesta a prueba de sus interpretaciones

(técnicas básicas de la terapia cognitiva) las personas pueden modificar la actividad de sus estructuras subyacentes y, en algunos casos, cambiarlas sustancialmente”. Taylor e Ingram, en 1999, demostraron que la formación de esquemas cognitivos negativos puede contribuir a desarrollar una depresión hasta en niños de 8 años. Los autores afirman que: “cada vez que se enfrentan a emociones negativas, los niños de alto riesgo desarrollan, acumulan, fortalecen y consolidan su reserva de información en estructuras disfuncionales autorreferenciadas que determinan su autoimagen y su forma de procesar la información cuando los acontecimientos adversos activan estas estructuras en el futuro”. Además, este tipo de esquemas predisponen para una serie de reacciones emocionales u otras. Si el niño desarrolla ideas sobre el mundo que incluyen peligrosidad y catástrofe, tendrá una mayor predisposición a la ansiedad. Mientras que si sus ideas incluyen más creencias relacionadas con su propia inutilidad y con sentimientos de culpa, tenderá más a la depresión. Esto es fundamental en el sentido de que los esquemas de los niños son mucho más maleables y mucho más cambiantes que los esquemas de los adultos. Si intervenimos a edades tempranas cambiando estos esquemas estaremos haciendo una labor preventiva enorme cara a posibles problemas emocionales (Friedberg y McClure, 2005).

Richard Davidson es un neurólogo especializado en temas de afectividad. Considera que el perfil emocional individual está formado por seis dimensiones, que para nosotros serían siete esquemas matriciales:

1. Resistencia: la rapidez o la lentitud con que uno se recupera de la adversidad.
2. Actitud: el tiempo que somos capaces de hacer que dure una emoción positiva.
3. Intuición social: la pericia a la hora de captar las señales sociales que emiten las personas que uno tiene a su alrededor.
4. Autoconciencia; modo en que percibimos los sentimientos corporales que reflejan las emociones.
5. Sensibilidad al contexto: cómo se nos dan regular nuestras respuestas emocionales para tomar en cuenta el contexto en que nos encontramos.
6. Atención: lo clara y enfocada que es nuestra concentración.

Como neurólogo ha estudiado que estos perfiles individuales emergen de las estructuras neuronales y endocrinas, pero muy sugestivamente titula el último capítulo de su obra “Rehacer las conexiones neuronales” (Davidson, 2012). Los esquemas emocionales se cambian con la acción y con el cambio de creencias. Ambos procedimientos son utilizados por las terapias cognitivo-conductuales, que son las que tienen más éxito en la actualidad y de las que debemos aprender los educadores. Las terapias conductuales, pero también las simplemente cognitivas, producen cambios en el cerebro, como han demostrado las imágenes funcionales (Bakker y cols., 2001, Kandel, 2007). Disponemos de muchos programas para cambiar actitudes y hábitos emocionales cambiando las creencias. Ha sido la obra de Albert Ellis, Aaron Beck y Martin Seligman, con todo el equipo de la Psicología Positiva.

La educación del inconsciente cognitivo ha sido la primera en estudiarse, porque era muy evidente que los hábitos

del pensamiento o la memoria eran fáciles de educar. Sin embargo, como se hacía mediante métodos conscientes, se perdió de vista que, una vez automatizados o incluidos en la memoria a largo plazo, se convertían en parte de la inteligencia generadora. El tema del inconsciente cognitivo fue tratado al estudiar la creación matemática, porque muchos matemáticos no sabían explicar cómo se les ocurrían sus ideas.

Gauss, el mayor genio matemático de la historia, contó en una carta su descubrimiento de un complejo teorema de la teoría de números: “Hace dos días, lo logré, no por mis penosos esfuerzos, sino por la gracia de Dios. Cómo, tras un repentino resplandor de relámpago, el enigma apareció resuelto. Yo mismo no puedo decir cuál fue el hilo conductor que conectó lo que yo sabía previamente con lo que hizo mi éxito posible”. Hamilton describió así su descubrimiento de los cuaternios: “Vinieron a la vida completamente maduros, el 16 de octubre de 1843, cuando paseaba con la señora Hamilton hacia Dublín, al llegar al puente de Brougham. Allí saltaron en mi interior como chispas las ecuaciones que buscaba”. Henri Poincaré recuerda que la solución al complicado problema de las funciones fuchsianas apareció de repente en su cabeza, cuando no estaba pensando en ellas, en el momento de subir a un autobús para iniciar una excursión. Poincaré sacó de estos fenómenos la conclusión obvia: él no estaba pensando en esas funciones, pero su cerebro, sí. La creación matemática, concluyó, es inconsciente. El caso más llamativo es el de Ramanujan, un magnífico matemático autodidacta, que aseguraba que los teoremas se los comunicaba una diosa y que él no sabía de dónde le llegaban. Una vez más, asistimos a los prodigiosos recursos de la memoria.

Por eso, la educación de la memoria es uno de los temas estrella de la neurología actual, a través de concepto de *working memory*. La capacidad de razonamiento, la creatividad, el ingenio, dependen de la configuración de esa memoria de trabajo y de la capacidad de activarla al emprender una meta (Marina, 2012).

Este es un breve resumen de las oportunidades educativas que la neurología, la psicología clínica y la psicoterapia nos están brindando. Sólo nos falta saber aprovecharlas.

Bibliografía

1. Akker A, Van Balkom AJ, Van Dick R. Comparing psychotherapy and pharmacotherapy. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 1164-6.
2. Bargh JA, Chartrand TL. The unbearable automaticity of being. *American Psychologist*; 1999.
3. Beck AT, Freeman A. *Terapia cognitiva de los trastornos de personalidad*. Barcelona: Paidós; 1995.
4. Damasio A. *Y el cerebro creó al hombre*. Barcelona: Destino; 2010.
5. Davidson RJ. *El perfil emocional de tu cerebro*. Barcelona: Destino; 2011.
6. Duhigg C. *El poder de los hábitos*. Barcelona: Urano; 2012.
7. Friedberg R, McClure JM. *Práctica clínica de terapia cognitiva con niños y adolescentes*. Barcelona: Paidós; 2005.
8. Fuster JM. *Memory in the Cerebral Cortex*. Cambridge: Bradford Press, MIT; 1995.
9. Gazzaniga M. *¿Qué nos hace humanos?* Barcelona: Paidós; 2010.
10. Greenberg LS, Rice LN, Elliott R. *Facilitando el cambio emocional*. Barcelona: Paidós; 1996.
11. Hassin RR, Uleman JS, Bargh JA. *The New Unconscious*. Nueva York: Oxford University Press; 2005.
12. Jacoby LI, Yonelinas AP, Jennings JM. The Relation between Consciousness and Unconscious (Automatic) Influences: A declaration of Independence. En: Cohen JD, Schooler JW, eds. *Scientific Approaches to Consciousness*, Erlbaum, Hillsdale; 1997. p. 13-48.
13. Kahneman D. *Pensar rápido, pensar despacio*. Barcelona: Destino; 2012.
14. Kandel ER. *Psiquiatría, psicoanálisis y la nueva biología de la mente*. Barcelona: Ars Medica; 2007.
15. Libet B. *Mind time: The temporal factor in consciousness*. Cambridge: Harvard University Press; 2004.
16. Marina JA. *Teoría de la inteligencia creadora*. Barcelona: Anagrama; 1994.
17. Marina JA. *El cerebro infantil; la gran oportunidad*. Barcelona: Ariel; 2011.
18. Marina JA. *La inteligencia ejecutiva*. Barcelona: Ariel; 2012.
19. Marina JA. *El bucle prodigioso*. Barcelona: Anagrama; 2012.
20. Naccache L. *Le Nouvel Inconscient*. París: Odile Jacob; 2009.
21. Öhman A. Distinguishing Unconscious from Conscious emotional Processes: Methodological Considerations and Theoretical Implications. En: Dalglish T, Power M, eds. *Handbook of Cognition and Emotion*. Nueva York: Wiley; 1999.
22. Raichle ME. A paradigm shift in functional brain imaging. *J Neurosci*. 2009; 29(41): 12729-34.
23. Rozin P. The evolution of intelligence and access to the cognitive unconscious. En: Sprague JM, Epstein AN, eds. *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*. Nueva York: Academic Press; 1976.
24. Solms M, Turnbull O. *El cerebro y el mundo interior*. FCE. México; 2004.



El Rincón del Residente

Coordinadores:

D. Gómez Andrés, J. Pérez Sanz, J. Rodríguez Contreras
Residentes de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

El Rincón del Residente es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos clínicos, imágenes y revisión bibliográfica. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Fiebre prolongada intermitente y pancitopenia



B. Fernández Caamaño*, E. Castaño Andreu*,
F. Baquero Artigao**, M.J. García de Miguel**

*MIR de Pediatría. **Médicos Adjuntos. Servicio de Infectología Pediátrica.
Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid



Resumen

Presentamos el caso de una niña de 2 años de edad que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por fiebre intermitente de tres semanas de evolución. Se objetiva pancitopenia en el control analítico. Planteamos una serie de preguntas sobre el diagnóstico diferencial de cuadros clínicos que puedan cursar con estos hallazgos, así como sobre las técnicas diagnósticas y el tratamiento de nuestro caso.

Abstract

We report the case of a 2 year-old girl who came to the Emergency Department of our Hospital with a 3-week history of intermittent fever. Pancytopenia was detected in analytical scrutiny. We suggest some questions about the differential diagnosis of medical conditions that can present with these findings, as well as diagnostic procedures and management of our case.

Pediatr Integral 2012; XVI(7): 578-581

Caso clínico

Anamnesis

Enfermedad actual: niña de dos años de edad que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de fiebre intermitente de tres semanas de evolución. Durante este período, había sido diagnosticada inicialmente de otitis media (siendo tratada con amoxicilina clavulánico), posteriormente de farin-

goamigdalitis aguda (tratada con amoxicilina) y en las 48 horas previas a su visita a urgencias, de infección respiratoria de vías altas (pautándose exclusivamente tratamiento antitérmico). Tras la administración de ambos ciclos de antibióticos permanece afebril durante alrededor de 48 horas, reapareciendo posteriormente la fiebre, con picos de hasta 40°C. No refieren contacto con animales. No presenta síndrome constitucional.

Antecedentes personales

Embarazo controlado con serologías normales. En las ecografías prenatales se objetiva arteria umbilical única y foco ecogénico en ventrículo derecho, que se controla al nacimiento sin significación clínica. Parto vaginal eutócico a las 40 semanas. Periodo neonatal normal. Calendario vacunal completo para su edad. No presenta enfermedades crónicas. No alergias conocidas. No intervenciones quirúrgicas.

Antecedentes familiares:

Padres sanos no consanguíneos de origen español. No enfermedades infectocontagiosas en la familia en el momento actual.

Exploración física

Peso: 12,5 kg (P60), TA: 94/59, Fc: 113 lpm, Fr: 28 rpm, SatO₂: 100%.

Buen estado general. Palidez cutánea y mucosa. Buena hidratación y nutrición. Buena perfusión periférica con pulsos presentes y simétricos.

No exantemas ni petequias. No signos de dificultad respiratoria.

Auscultación cardíaca con ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, buena entrada de aire bilateral y sin ruidos patológicos.

Abdomen blando y depresible, no doloroso, sin masas. Polo de bazo palpable. No hepatomegalia. Orofaringe y otoscopia bilateral sin hallazgos. No adenopatías significativas cervicales ni a otros niveles.

Glasgow: 15/15. Consciente y orientada. No rigidez de nuca ni signos meníngeos. Pares craneales normales. Exploración cerebelosa normal. Pupilas isocóricas y normorreactivas.

Pruebas complementarias

Hemograma: hemoglobina: 9,2 g/dl; hematocrito: 28%; VCM: 71 fL, HCM: 23,3 pg; CHCM: 32,7 g/dl; RDW: 15,7%, 3.100 leucocitos/mm³ (1.050 neutrófilos, 1.880 linfocitos, 150 monocitos, 0 basófilos y eosinófilos), 55.000 plaquetas/mm³; VPM: 5,7 fL.

Bioquímica: GOT: 88 UI/L; GPT: 133 UI/L; bilirrubina directa: 0,2 mg/dl e indirecta de 0,2 mg/dl; PCR de 90,05 mg/L.

1. Ante este cuadro de pancitopenia y fiebre, ¿cuál debe ser nuestra actitud?
 - a. Repetiremos en una semana un hemograma para confirmar los hallazgos analíticos.
 - b. Derivar al hospital para ingreso y estudio.
 - c. Probablemente se trata de una pancitopenia secundaria a una infección, por lo que pautaremos antibiótico y valoraremos repetir un control analítico en un mes tras la mejoría del cuadro infeccioso.
 - d. Se dará un volante para citarse en consultas externas de hematología.
 - e. Se dará un volante para citarse en consultas externas de infectología.
2. Dentro del diagnóstico diferencial de una pancitopenia, ¿cuál le parece menos probable?
 - a. Anemia aplásica.
 - b. Síndrome linfoproliferativo.
 - c. Procesos infecciosos.

- d. Enfermedad de Blount.
- e. Leucemia aguda.

Se reinterroga a los padres de la paciente que refieren que ha estado en un campamento 3 días antes del inicio del cuadro. Niegan ingesta de tóxicos ni fármacos diferentes a la antibioterapia. Se realiza nuevo control analítico comprobándose la pancitopenia. Presenta una fórmula manual normal sin blastos en sangre periférica y con una VSG de 58 mm/h.

3. En caso de tratarse de un proceso infeccioso, ¿cuál de los siguientes le parece el menos probable?
 - a. Leishmaniasis.
 - b. Tuberculosis diseminada.
 - c. Brucelosis.
 - d. VRS.
 - e. CMV.
4. ¿Qué pruebas complementarias solicitaría para orientar el diagnóstico?
 - a. Serologías para posibles agentes infecciosos.
 - b. Frotis de sangre periférica y reticulocitos.
 - c. Aspirado y biopsia de médula ósea.
 - d. Inmunoglobulinas.
 - e. Todas son correctas.

Los controles analíticos muestran reticulocitos de 1,39% (valores normales hasta 2%), Frotis de sangre periférica sin células malignas y con microcitosis, hipocromía y leve anisocitosis. Además se objetiva hipergammaglobulinemia (IgG: 2.060 mg/dl; valores normales para 2 años: 415-1.274 mg/dl; IgA e IgM normales).

Se extrae hemocultivo y serología para toxoplasma, leishmania y virus, obteniéndose una positividad por inmunofluorescencia indirecta (IFI) para leishmania de 1/320 (considerándose positivo a partir de 1/64). Asimismo presenta una PCR positiva en sangre y un antígeno de leishmania positivo en orina. En el aspirado de médula ósea se objetivaron leishmanias en la tinción directa y tanto la PCR como el cultivo fueron positivos.

5. ¿Cuál de las siguientes técnicas es más sensible para el diagnóstico de leishmaniasis visceral?
 - a. Serología.
 - b. Visión directa parásito.
 - c. PCR sangre.
 - d. PCR médula ósea.
 - e. Antígeno en orina.
6. Tras haberse confirmado la leishmaniasis visceral, ¿cuál le parece el tratamiento más apropiado?
 - a. Anfotericina B liposomal.
 - b. Antimoniato de N-metil glutamina.
 - c. Estibogluconato sódico.
 - d. Paramomicina.
 - e. Pentamidina.
7. ¿Durante cuantos días se mantendrá el tratamiento?
 - a. Tratamiento intravenoso durante 10 días.
 - b. Tratamiento intravenoso durante 7 días y repetir tras un mes otro ciclo de 7 días para evitar recidivas.
 - c. Tratamiento vía oral durante 7 días.
 - d. Tratamiento intravenoso durante 5 días y repetir nueva dosis el día 10.
 - e. Tratamiento intravenoso durante 7 días.

Respuestas a las preguntas

- Pregunta 1. Respuesta correcta: b.
La pancitopenia es la disminución en los recuentos periféricos de las tres líneas hematológicas: leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Los pacientes pueden presentarse con disnea de pequeños esfuerzos por la anemia, propensión al sangrado por la trombocitopenia y, menos frecuentemente, susceptibilidad a infecciones en pacientes con leucopenia. Se debe tratar de establecer si el paciente está aguda o crónicamente enfermo. En caso de enfermedad aguda (**paciente febril, hemodinámicamente inestable, síndrome constitucional acelerado**) se debe manejar como una urgencia médica. En el resto de los casos se puede valorar de forma consensuada con el especialista realizar de forma programada el estudio de médula ósea y de otras pruebas complementarias.
- Preguntas 2 y 3. Respuesta correcta pregunta 2: d. Respuesta correcta pregunta 3: d.
El hallazgo de una pancitopenia genera una gran alarma, dada la posibilidad de tratarse de un fallo medular o un proceso maligno, sobre todo cuando se acompaña de adenopatías y organomegalias. Sin embargo, su etiología es muy diversa. Puede deberse a la **producción defectuosa a nivel de la médula ósea**; bien sea por enfermedades congénitas (enfermedad de Gaucher, anemia de Fanconi, enfermedad de Schwachmann-Diamond...), como a enfermedades adquiridas (infiltración de médula ósea, radioterapia, quimioterapia, anemia megaloblástica, mielodisplasia, mielofibrosis, anorexia nerviosa...); o producirse por **destrucción acelerada de los productos sanguíneos, bien sea a nivel periférico** (citopenias autoinmunes) o por **secuestro esplénico** debido al hiperesplenismo (enfermedad hepática, hipertensión portal, síndrome hemofagocítico, brucelosis, leishmaniasis visceral...). Otro tipo de infecciones, como las producidas por el citomegalovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de Epstein-Barr, o la tuberculosis, pueden producir pancitopenia por ambos mecanismos. Diversos fármacos y tóxicos, así como algunas enfermedades del tejido conectivo (lupus y artritis reumatoide) también pueden producir pancitopenia. La enfermedad de Blount se caracteriza por un crecimiento anormal de la región medial de la epífisis proximal de la tibia, condicionando angulación progresiva en varo por debajo de la rodilla. No cursa con alteraciones hematológicas.
- Pregunta 4. Respuesta correcta: e.
Nuestra paciente presenta citopenia de las tres series junto con fiebre intermitente de 3 semanas de duración. El **frotis de sangre periférica**: permite objetivar la presencia de blastos (leucemia), hipersegmentación (síndrome mielodisplásico, anemia megaloblástica) o granulación tóxica (infecciones) de los neutrófilos. La evaluación de los **índices eritrocitarios** puede darnos información sobre la etiología: la presencia de macrocitosis (incremento del volumen corpuscular medio eritrocitario) es sugestivo de deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico (anemia megaloblástica). Un incremento del volumen corpuscular medio con presencia de células en diana eritrocitarias puede

orientarnos a hiperesplenismo por enfermedad hepática. La determinación de **reticulocitos**, si están elevados sugieren cuadro hemolítico, hemorragia o hiperesplenismo, y si están descendidos indican hipoplasia o aplasia medular. Es imprescindible el estudio de **coagulación y bioquímica básica, con función hepática y renal**. Descartaremos también signos de hemólisis con determinaciones como la **LDH o la bilirrubina indirecta**. Se debe realizar un **aspirado de médula ósea** salvo que tengamos certeza de la etiología de la pancitopenia y no requiera una evaluación del tejido hematopoyético, situación que suele darse con poca frecuencia.

Según la sospecha diagnóstica valoraremos otras pruebas complementarias: **hemocultivo y serologías** para distintos agentes infecciosos; **inmunoglobulinas** ante sospecha de leishmaniasis (curso con hipergammaglobulinemia); **ecografía abdominal**, la cual nos permitirá demostrar la presencia de hipertensión portal, hepatopatía e hiperesplenismo; **vitamina B₁₂ y ácido fólico** ante sospecha de anemia megaloblástica.

- Pregunta 5. Respuesta correcta: d.
Para el diagnóstico de leishmaniasis existen diversas pruebas complementarias, sin embargo no todas son igual de sensibles ni específicas.
El diagnóstico puede ser confirmado mediante *visión directa o cultivo* para *Leishmania* en médula ósea, bazo, hígado o ganglios linfáticos. La mayor sensibilidad, corresponde a las muestras de bazo, pero por la posibilidad de complicaciones, no es el material analizado habitualmente. En niños el diagnóstico se realiza en la mayoría de los casos en el aspirado de médula ósea.
La sensibilidad del cultivo en médula ósea es del 44%, mientras que la visualización directa del parásito por microscopía presenta una sensibilidad del 67%.
Los *anticuerpos* antileishmania pueden estar elevados en pacientes inmunocompetentes con leishmaniasis visceral. La inmunoabsorción enzimática (ELISA) y la inmunofluorescencia indirecta (IFI) son las técnicas más utilizadas. El inconveniente del diagnóstico serológico es que puede haber niños sanos con títulos bajos, que los niveles pueden ser bajos o indetectables al inicio de la enfermedad y que pueden permanecer elevados durante meses tras la infección. **Las técnicas serológicas presentan sensibilidades variables según la técnica utilizada entre un 89-96%.**
La **detección del antígeno de *Leishmania*** supone una buena alternativa en pacientes inmunocomprometidos y por su relación con la carga parasitaria. Su determinación en **orina presenta una sensibilidad del 69%.**
Los *métodos moleculares* se han convertido en los últimos años en el método diagnóstico de elección, debido a su notable sensibilidad y especificidad. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) puede realizarse en distintas muestras de tejidos o directamente de sangre periférica. **La sensibilidad de la PCR en sangre periférica es de alrededor del 79%.** No obstante, la mayor sensibilidad se obtiene con la **PCR de médula ósea (98-100%).**
- Preguntas 6 y 7. Respuesta correcta pregunta 6: a. Respuesta correcta pregunta 7: d.

Leishmania sp es un parásito digénico por su doble forma de presentación; tiene flagelo y es móvil en el insecto, por lo que se denomina promastigote (*mastigos* = látigo), y carece de él al parasitar los macrófagos de los hospedadores vertebrados, por lo que recibe el nombre de amastigote, dando lugar a los cuerpos de Leishman-Donovan.

El insecto vector son las moscas flebótomos y está clasificada por la OMS como una zoonosis, ya que los mamíferos actúan como huéspedes reservorios (en nuestro medio más frecuentemente, los perros).

Su distribución geográfica es amplia y endémica en la India, Asia, Sudamérica y Área Mediterránea. El término leishmaniasis engloba las diferentes entidades clínicas según la especie de parásito y la geografía: **Leishmaniasis visceral o Kala-Azar:** *L. donovani*, *L. infantum* (la única especie endémica en nuestro país) o *L. chagasi*; **Leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo** o Botón de Oriente: *L. tropica*, *L. major*; **Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo:** *L. braziliensis*; **Leishmaniasis mucocutánea o espundia:** *L. braziliensis*.

En España presenta máxima incidencia en el litoral mediterráneo y algunas áreas del interior, como Cáceres, Toledo y Madrid. Suele afectar fundamentalmente a niños. Clínicamente los hallazgos más constantes son fiebre prolongada, palidez y hepatoesplenomegalia. La ictericia, edema y ascitis pueden estar presentes. Analíticamente es característica la anemia, leucopenia, trombopenia e hipergammaglobulinemia. Los niveles de transaminasas pueden estar elevados. Si no se diagnostica y se trata adecuadamente puede producir caquexia, sangrado por la trombocitopenia, susceptibilidad a infecciones e, incluso, la muerte.

Respecto al tratamiento de la leishmaniasis visceral, los antimoniales pentavalentes han constituido su tratamiento

clásico. Sin embargo, la aparición de fracasos terapéuticos, la larga duración del tratamiento y su toxicidad, han condicionado la introducción de nuevas terapias como la anfotericina B liposomal (ABL) (4 mg/kg/día del día 1 al 5 y una dosis adicional el día 10) que es, en la actualidad, el tratamiento de elección.

Palabras clave

Pancitopenia; leishmaniasis visceral; Fiebre de origen desconocido.

Pancytopenia; visceral leishmaniasis; Fever of unknown origin.

Bibliografía

1. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft S, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: Current status of control, diagnosis and treatment, and proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 494-501.
2. Kafetzis DA. An overview of paediatric leishmaniasis. *J Postgrad Med.* 2003; 49(1): 31-8.
3. Figueras Nadal MC, García de Miguel MJ, Asensi Botet F, Velasco Bernardo R, Canals Baeza A, Ausín Aoiz I. Short course treatment for visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in immunocompetent patients. *An Pediatr (Barc).* 2003; 59(6): 535-40.
4. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, Bailo B, Cañavate C, Figueras MC, Alvar J. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric Mediterranean visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(7): 2343-7.
5. Palumbo E. Visceral leishmaniasis in children: a review. *Minerva Pediatr.* 2010; 62(4): 389-95.
6. Srividya G, Kulshrestha A, Singh R, Salotra P. Diagnosis of visceral leishmaniasis: developments over the last decade. *Parasitol Res.* 2012; 110(3): 1065-78.



Investigar en Atención Primaria

En esta nueva sección se van a presentar los capítulos del libro "Manual de Iniciación a la Investigación en Pediatría de Atención Primaria" recientemente editado por la SEPEAP. Consideramos esencial potenciar y desarrollar los conocimientos, habilidades y actitudes de los pediatras de Atención Primaria en el campo de la investigación, que contribuirá a mejorar el cuidado de nuestros pacientes. Os animamos a que nos enviéis vuestros trabajos de investigación, que tras la evaluación por el Consejo editorial, podrán ser publicados en la revista. ¡Esperamos vuestras aportaciones!
Consejo editorial de PI

Investigación en red



S. Alberola López, J.M. Andrés de Llano*

Pediatra. Centro de Salud "Jardinillos". *Complejo Asistencial. Palencia

Pediatr Integral 2012; XVI(7): 582.e1-582.e4

Disponible en Internet desde el 22 de octubre de 2012

Introducción

En este capítulo se va a abordar el tema de la Investigación en Red partiendo de cero. Está especialmente dirigido a las personas que no hayan oído hablar de las Redes de Investigación o que tengan una idea general y difusa de las mismas. Los iniciados pueden abstenerse.

Nuestro objetivo es definir y aclarar los aspectos básicos y suscitar en los pediatras el interés por las Redes de Investi-

gación a nuestro alcance. Vaya por delante que, dado que la mayoría de los puntos que se abordan son teóricos y conceptuales, se ha decidido conservar en buena parte de ellos la redacción original de los documentos que los definen y que se mencionan al final del texto.

No ha sido fácil reunir y consultar bibliografía al uso para la elaboración de este tema. Muchas de las citas consultadas son, como no podía ser de otra manera, páginas web.



Necrológicas



Prof. Ángel Nogales Espert

Adiós a un gran pediatra

El reciente fallecimiento del Prof. Ángel Nogales Espert (L'Alcudia, Valencia) produce indudable y doloroso impacto en la Pediatría de España. Y, de un modo muy especial, en Valencia y en Madrid. El Prof. Nogales realiza sus estudios de Licenciatura en la Facultad de Medicina de Valencia, siempre con brillantes resultados que hacen ya destacar su entonces juvenil valía intelectual. Bien pronto atraído por la docencia, comienza a colaborar con la pujante Escuela de Puericultura de la capital del Turia. No deja de cultivar su actividad clínica, ejerciendo algún tiempo, siempre con éxito, como alergólogo pediátrico.

Pero estamos ante un cultivado opositor nato: supera, así, su ingreso en el cuerpo de pediatras de la Seguridad Social, y en el distinguido escalafón de Médicos Puericultores del Estado. Su brillantez expositiva atrae la atención de algún miembro de los tribunales que le juzgan, como el Prof. Ciriaco Laguna, quien reclama su presencia en Madrid. Nuestro siempre fiel valenciano va a iniciar una fulgurante carrera docente universitaria en la capital de España. Superando la dureza de las oposiciones de aquellos años, llega a Prof. Agregado y bien pronto Catedrático de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid –colaborando con el Prof. Casado de Frías– y Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital 12 de Octubre, también en Madrid.

La valía personal de Ángel Nogales le permite ingresar como Académico de Número en la Real Academia de Medicina –inolvidable discurso de ingreso– y a ejercer como Vicedecano y, posteriormente, Decano de la Facultad de Medicina Complutense. Su incansable actividad le llevó, incluso, a presentarse como candidato al Rectorado de la Universidad Complutense.

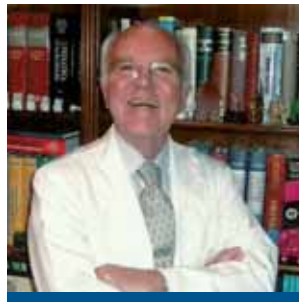
Pero hay más que destacar de la talla humana y científica de tan ilustre Profesor: Ángel Nogales siempre comprendió y apoyó la creación y actividad de la Pediatría Extrahospitalaria dentro de la Asociación Española de Pediatría. Durante su etapa de Presidente de la Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha, el autor de estas líneas tuvo el honor de figurar como primer Vocal Extrahospitalario de la Junta Directiva, para posteriormente ser designado Vicepresidente y años más tarde Presidente de dicha Sociedad. Siempre gracias a la confianza e impulso del Prof. Nogales hacia un Pediatra Extrahospitalario.

Desde esta Revista, órgano de expresión de la Pediatría Extrahospitalaria, nos unimos con todo afecto y reconocimiento al duelo generado por la desaparición de tan ilustre

y querido Pediatra. Descanse en paz nuestro inolvidable compañero y amigo.

Carlos Marina López
Médico Puericultor del Estado

Crítica de libros



Carlos Marina
Pediatra y Profesor de la
Universidad Europea de
Madrid (UEM)



Guía práctica del buen trato al niño

J. García Pérez, V. Martínez Suárez, coordinadores
Madrid: IMC; 2012

Comienza el nuevo curso con la aparición de un interesante libro –*Guía práctica del buen trato al niño*– merecedor de obligado comentario para todos los relacionados con cualquier etapa de la infancia y adolescencia. Con el recuerdo de la Declaración de los Derechos del Niño por la Asamblea General de las Naciones Unidas, el 20 de noviembre de 1989, dos inquietos pediatras, el *Dr. Jesús García Pérez* y el *Dr. Venancio Martínez Suárez*, coordinan a un selecto y multidisciplinar equipo de colaboradores para dar forma a esta extraordinaria guía promocionadora del buen trato al niño. No vamos a encontrar mejor prevención del mal trato infantil que la atenta lectura de este siempre positivo mensaje clave del contenido de tan recomendable Guía.

La agradable presentación, tamaño y clara impresión del libro hacen muy atractivo y fácil su manejo y posibilidad de rápida y oportuna consulta para el lector interesado, con el pediatra, siempre a la cabeza, sin olvidar a padres y educadores, y cualquier estrato o institución social relacionada con el niño.

La lectura de cada capítulo genera tal interés práctico para el mejor cuidado del variado entorno del niño, que estimula la continuada revisión de todos y cada uno de los temas incluidos en la Guía. Temas que nos van a facilitar un inolvidable paseo por los variados escenarios que conforman la vida del niño: la

familia y la escuela –siempre en primer lugar– pero sin olvidar los entornos sanitario, recreativo y social, todos de obligada lectura. El buen trato en los niños adoptados, en los ingresados en instituciones de acogida, así como las señales de alerta de indeseable maltrato, van a llevar al lector a temas tan originales como el papel en el buen trato de tan diversas instituciones como: la Policía y los Juzgados, la Guardia Civil, los mencionados Centros de Acogida, los Medios de Comunicación, sin olvidar el interesante capítulo dedicado a los Niños con Dificultades Especiales.

El Dr. Jesús García Pérez, pediatra “todo terreno” y coordinador de esta Guía, dedica un capítulo a la aplicación de los derechos del niño como buen trato para la prevención del maltrato. Este es, precisamente, el efecto “vacunal” que nos ha producido la lectura de tan recomendable GUÍA: la creación de “anticuerpos anti-maltrato” como lógica “reacción inmunológica” tras el atento seguimiento de las múltiples y variadas sugerencias contenidas en el texto que se comenta.

Nuestra más cordial y sincera enhorabuena a coordinadores y colaboradores, así como a la **Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria** y demás instituciones implicadas en la edición de esta *Guía Práctica del Buen Trato al niño*.

Visita nuestra web

Director: Dr. A. Redondo Romero



www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.

- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de *Pediatría Integral*.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de *Pediatría Integral*.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral

Volumen XVI, Número 6

“Oncología 1”

Editorial. *M.I. Hidalgo Vicario*

1. Bases genéticas y moleculares de los tumores infantiles
A. González-Meneses López
2. Detección precoz del cáncer en Atención Primaria
V. Losa Frías, A.M. García Sánchez, P.I. Navas Alonso, M. Zamora Gómez
3. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda
A. Lassaletta Atienza
4. Linfomas de Hodgkin y linfoma no Hodgkin
J. Sánchez de Toledo Codina, C. Sábado Álvarez
5. Tumores cerebrales en niños
F. Villarejo, J.F. Martínez Lage
6. Síndromes de histiocitosis
L. Madero López, L.M. Parra Ramírez

Temas de los próximos números

Volumen XVI, Número 8

“Cardiología”

1. Síncopes y mareos. *A. Tamariz-Martel*
2. Exámenes de aptitud deportiva.
C. Moreno Pascual
3. Trastornos de ritmo cardiaco más frecuentes en pediatría. Síndrome de QT largo
R. Brugada
4. Cardiopatías congénitas más frecuentes y seguimiento en AP
R.M. Perich Durán
5. Hipertensión arterial
A. Ortigado Matamala
6. *Miocardopatías*
F. Centeno Malfaz

Fe de erratas

En la pregunta 16 del Cuestionario de Acreditación, relacionada con el artículo *Alteraciones del pelo y las uñas* (*Pediatr Integral* 2012; XVI(4): 286-300) aparece como respuesta correcta la d cuando la correcta es la b. Se procede a la anulación de la pregunta.

En las páginas 367-368 correspondientes al subapartado *Talasemias* del artículo *Anemias microcíticas. Anemia ferropénica* del autor L.C. Blesa Baviera (*Pediatr Integral* 2012; XVI(5): 366-377), debido a un error de impresión, cada vez que se hace referencia a la letra griega gamma “γ” aparece un cuadrado en vez de dicha letra.