

## Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

### Sumario

#### Editorial

**La pediatría territorial en atención primaria: un diseño triunfador** 337  
V. Morales Hidalgo

#### Temas de Formación Continuada (\*)

© **Neuroblastoma y tumores relacionados** 340  
A.I. Benito Bernal, R. Vila de Frutos

**Tumor de Wilms y otros tumores renales** 341  
M.D. Corral Sánchez, B.M. Tarabini-Castellani Giordía

**Tumores óseos. Rabdomiosarcomas** 348  
A. Sastre Urgellés, P. Rubio Aparicio

**Tumores cerebrales en niños** 357  
F. Vázquez Gómez, E. Carceller Ortega, Á. Lassaletta Aienza

**Avances en el tratamiento del cáncer infantil** 367  
A. Rubio San Simón, T. de Rojas de Pablo

**Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías** 372  
J. Huerta Aragonés, C. Mata Fernández

Disponible on-line también en inglés

Otros temas relacionados publicados en Pediatría Integral 386

#### © El Rincón del Residente

##### Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

**Edema en miembros inferiores, en busca del signo guía**  
V. Mimbbrero Gutiérrez, M. Curbelo Rodríguez, M. Cano Cabrera, B. Méndez Flores  
**Adenopatías cervicales. La importancia del diagnóstico anatomopatológico** 387  
I. Delicado Calderón, M. Gómez Muñoz, S. Torrejón Almeida, M. Cortés Hernández

#### © Historia de la Medicina y la Pediatría

**Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (5): Tetania, espasmofilia y raquitismo carencial** 388  
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta

#### © Representación del niño en la pintura española

**Ignacio Zuloaga: entre toreros y manolas** 389  
J. Fleta Zaragoza

Noticias 390

(\*)





### Directora Ejecutiva

*Executive director*

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD  
Madrid

### Subdirectores Ejecutivos

*Deputy Executive Directors*

J. de la Flor i Brú, MD  
Barcelona

T. de la Calle Cabrera, MD, PhD  
Salamanca

### Jefe de Redacción

*Managing Editor*

J. Pozo Román, MD, PhD  
Madrid

### Consejo Editorial *Editorial Board*

S. Ammerman, MD  
San Francisco (EE. UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD  
República Dominicana

J. Campistol Plana, MD, PhD  
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD  
Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD  
París (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD  
Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD  
Lérida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD  
Barcelona

M. García Boyano, MD  
Madrid

V. García Nieto, MD, PhD  
Canarias

F. García-Sala Viguer, MD  
Valencia

A. Girard, MD, PhD  
Argentina

D. Gómez de Andrés, MD, PhD  
Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD  
Madrid

J. López Ávila, MD, PhD  
Salamanca

J.C. López Robledillo, MD, PhD  
Madrid

F. López Sánchez, PhD  
Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD  
Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD  
Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD  
Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD  
Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD  
Madrid

P. Moleiro, MD  
Portugal

F. Moraga Llop, MD, PhD  
Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD  
Madrid

J. Naranjo, MD, PhD  
Ecuador

I. Noriega Echevarría, MD, PhD  
Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD  
Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD  
Salamanca

D. Rodríguez Álvarez, MD  
Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD  
Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD  
Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD  
Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD  
Santiago de Compostela

F. Santos Simarro, MD, PhD  
Madrid

T. Silber, MD, PhD  
Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD  
Londres (Inglaterra)

### Traducciones al inglés *English translations*

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD  
Madrid

### Junta Directiva de la SEPEAP

**Presidente de Honor**

† F. Prandi Farras

**Presidente de Honor**

J. del Pozo Machuca

**Presidente**

C. Coronel Rodríguez

**Vicepresidente**

J. Pellegrini Belinchón

**Secretaría General**

B. Aguirrezabalaga González

**Tesorero**

A. Hernández Hernández

**Presidente de la Fundación Prandi**

F. García-Sala Viguer

**Vocales**

R. Mazas Raba

M.A. Learte Álvarez

M.C. Sánchez Jiménez

B. Pelegrín López

G. García Ron

### Director Fundador

J. del Pozo Machuca

### Director de la WEB

J. López Ávila

### Vocales Regionales

**Andalucía occidental y Extremadura**

B. González García-Mier

**Andalucía oriental**

J.M. González Pérez

**Aragón, La Rioja y Soria**

M.I. Lostal Gracia

**Asturias-Cantabria-Castilla y León**

M.M. Matilla Barba

**Baleares**

E. Verges Aguiló

**Canarias. Las Palmas**

G. Cabrera Roca

**Canarias. Tenerife**

I. Miguel Mitre

**Castilla-La Mancha**

J.A. González Mateos

**Cataluña**

J. de la Flor i Bru

**Comunidad Valenciana**

R. Mínguez Verdejo

**Galicia**

M. Sampedro Campos

**Madrid**

M. Villa Arranz

**Murcia**

Á. Casquet Barceló

**Navarra**

R. Pelach Paniker

### Grupos de Trabajo (Coordinadores)

**Actualizaciones Bibliográficas**

F.J. López Ávila

**Asma y Alergia**

J. Pellegrini Belinchón

**Dermatología**

B. Pelegrín López

**Docencia y MIR**

O. González Calderón

**Dolor**

I. Manrique Martínez

**Educación para la Salud y Hábitos de Vida Saludables**

R. Mazas Raba

**Gastroenterología y Nutrición**

A. Hernández Hernández

**Investigación y Calidad**

V. Martínez Suárez

**Neonatología y Lactancia Materna**

J. Miranda Mallea y S. Martínez Arenas

**Neurodesarrollo**

A. García Ron

**Pediatría Social**

J. García Pérez

**Profesional**

A. Hernández Hernández

**Simulación**

L. Sánchez Santos

**Sueño**

R. Mínguez Verdejo

**Técnicas Diagnósticas en A.P.**

J. de la Flor i Brú

**Vacunas**

B. Aguirrezabalaga González



### En portada

Vista microscópica real de fluorescencia de células del neuroblastoma humano. Los núcleos están teñidos de rojo y los microfilamentos de verde. Es una neoplasia derivada de la cresta neural. Representa el tumor sólido extracraneal más frecuente de la edad pediátrica, siendo responsable de hasta el 15% de la mortalidad por cáncer en los menores de 15 años.

**Pediatría Integral on-line y normas de publicación:**  
[www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)

**Periodicidad:**  
8 números / año

**Suscripción:**  
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

**Secretaría Técnica:**  
[secretaria@pediatriaintegral.es](mailto:secretaria@pediatriaintegral.es)

**Publicidad:**  
[publicidad@pediatriaintegral.es](mailto:publicidad@pediatriaintegral.es)

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. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. 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, desde 2016, ocho 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 puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

© 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](http://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 se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.



**Título: Situaciones y trastornos oncológicos que el pediatra debe conocer.**

**Expediente nº 07-AFOC-00244.0/2021. 5 créditos.**

**Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-Sistema Nacional de Salud.**

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: [www.madrid.org](http://www.madrid.org)

Visite la web oficial de la Sociedad: [www.sepeap.org](http://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
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)



## Edita

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542

ISSN versión en línea: 2695-6640

SVP: 188-R-CM

Depósito Legal M-13628-1995

## Secretaría de redacción

[secretaria@pediatriaintegral.es](mailto:secretaria@pediatriaintegral.es)

## Publicidad

[publicidad@pediatriaintegral.es](mailto:publicidad@pediatriaintegral.es)

## Continuing Education Program in Community Pediatrics

### Summary

#### Editorial

**Territorial pediatrics in primary care: a winning design** 337  
V. Morales Hidalgo

#### Topics on Continuous Training in Paediatrics (\*)

© **Neuroblastoma and related tumors** 340  
A.I. Benito Bernal, R. Vila de Frutos

**Wilms tumor and other renal tumors** 341  
M.D. Corral Sánchez, B.M. Tarabini-Castellani Giordía

**Bone tumors. Rhabdomyosarcoma** 348  
A. Sastre Urgellés, P. Rubio Aparicio

**Childhood brain tumors** 357  
F. Vázquez Gómez, E. Carceller Ortega, Á. Lassaletta Aienza

**New developments in the treatment of childhood cancer** 367  
A. Rubio San Simón, T. de Rojas de Pablo

**Follow-up of childhood cancer in Primary Care. How to detect late effects** 372  
J. Huerta Aragonés, C. Mata Fernández

On-line version also available in English 

Other related topics published in *Pediatría Integral* 386

#### © The Resident's Corner

##### Clinical Case-Residents. Make your diagnosis

**Lower limb edema, in search of the guiding sign**  
V. Mimbbrero Gutiérrez, M. Curbelo Rodríguez, M. Cano Cabrera, B. Méndez Flores

**Cervical lymphadenopathies. The relevance of pathological diagnosis** 387  
I. Delicado Calderón, M. Gómez Muñoz, S. Torrejón Almeida, M. Cortés Hernández

#### © History of Medicine and Pediatrics

**Pediatric diseases that have gone down in history (5): Tetany, spasmodophilia, and deficiency rickets** 388  
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta

#### © Representation of children in Spanish painting

**Ignacio Zuloaga: in the midst of bullfighters and manolas** 389  
J. Fleta Zaragoza

News 390

(\*)





“ Ser pediatra no es solo trabajar como médico de niños, sino defender e implicarse en la lucha de los derechos fundamentales de la infancia ”

## V. Morales Hidalgo

Pediatra. Vicepresidente Sociedad Catalana de Pediatria, área profesional (2016-2021).  
Director Equipo Pediatria Territorial Alt Penedès Garraf (2008-2021)

## Editorial

# LA PEDIATRÍA TERRITORIAL EN ATENCIÓN PRIMARIA: UN DISEÑO TRIUNFADOR

Ser pediatra no es solo trabajar como médico de niños, sino defender e implicarse en la lucha de los derechos fundamentales de la infancia, y este ha sido el propósito de un grupo de profesionales que confían en que un futuro mejor es posible, llevando a cabo un proyecto con un diseño diferente de “organización” y no de “modelo” de Pediatría en la Atención Primaria (AP).

Un problema se define como un conjunto de hechos o circunstancias que dificultan la consecución de algún fin. La evidencia científica indica que los niños y adolescentes atendidos por especialistas en Pediatría, siguiendo un modelo de sanidad pública donde se mantienen los pediatras en la AP, mejoran notablemente los indicadores de salud en calidad y seguridad. En países vecinos, en los que el acceso sanitario a la atención pediátrica está limitado al ámbito hospitalario, se ha evidenciado un retraso en la detección precoz de patologías potencialmente graves, un menor índice de vacunación infantil y un alto nivel de ingresos hospitalarios evitables, entre otros. Esto demuestra que la presencia de la Pediatría en la AP, como *modelo*, está más relacionada con la sensibilidad social y la ideología política que con la evidencia científica<sup>(1-3)</sup>. Reconocer que tenemos un problema para mantener el *modelo* de Pediatría en la AP en nuestro país, es el primer paso para posteriormente poder abordarlo en profundidad. En un primer análisis, lo más evidente es la falta de pediatras. Con las cifras actuales, observamos que el número total de pediatras en España, entre pediatras hospitalarios y de AP, es de 12.389, y el número de “plazas” de Pediatría de AP, es de 6.402. Teniendo en cuenta que en AP el porcentaje de plazas ocupadas por médicos no pediatras es del 25,1%, uno de cada 4 niños/as es atendido en la AP por un médico que no es pediatra. Por lo tanto, 1.600 plazas están ocupadas por médicos no pediatras, situación que no sucede en la Pediatría hospitalaria. Las plazas para acceder a la formación de especialista en Pediatría vía MIR, en el año 2021, han sido de 491. Actualmente, en España, hay unos 1.838 residentes de Pediatría, que fundamentalmente efectúan su formación en el ámbito hospitalario, y su paso por la AP, en el mejor de los casos, es de 3 meses. Por consiguiente, podemos deducir

que en la AP faltan pediatras y el paso de los MIR por la AP es claramente insuficiente.

### ¿Dónde van los residentes de Pediatría cuando acaban la residencia?

Según los estudios más recientes<sup>(4)</sup>, el 52% se quedan en la atención hospitalaria (AH), ya sea en las unidades de hospitalización o en los servicios de urgencias, el 28% en la AP, el 10% en situación de mejora formativa (becas, máster, etc.), y el 10% en la medicina privada. Paradójicamente, donde hay más plazas disponibles y más necesidad de profesionales es en la AP, que sin embargo no es el ámbito profesional preferido, lo que empeora la situación de precariedad de los profesionales año tras año.

Podemos concluir que al terminar la residencia de Pediatría, los pediatras priorizan la AH, formándose en una subespecialidad o en la obtención de un máster. La subespecialidad adquirida, en aquellos casos en que el máster sea oficial, se reconoce con créditos universitarios para el ejercicio profesional, pero no figura en el marco legal que desarrolla la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias 44/2003.

### ¿Por qué se da esta situación?, ¿qué problemas hay en la AP para que los residentes prefieran el hospital?

En diversos estudios<sup>(5,6)</sup>, especialmente en la “Encuesta sobre la situación profesional de la Pediatría en España”, la presión asistencial es uno de los principales problemas. En más de un 60%, los cupos asignados superan los estándares admitidos como admisibles, sin contar con las sobrecargas cuando se presentan bajas, permisos por vacaciones o formaciones. A la par, los pediatras de AP españoles, consideran la estabilidad laboral como uno de los principales factores que determina la calidad en el trabajo, cuando actualmente el 46,4% son interinos, el 20% eventuales y solo

el 33,4% tienen una plaza en propiedad. Hay déficit de pediatras en la AP y están sometidos a una importante inestabilidad laboral. La feminización es del 76% entre los especialistas en Pediatría de AP y la gestión de la conciliación familiar es muy deficiente. Las plazas y los turnos más precarios se reservan para los recién incorporados, creando un clima laboral que no facilita el trabajo en equipo. Más de un tercio de pediatras no trabajan junto a profesionales de enfermería dedicados exclusivamente a Pediatría. Menos de un 6% están implicados en labores organizativas, y el 76% creen que los gestores políticos no comparten sus preocupaciones asistenciales. Un 40% de los pediatras de AP opina que las condiciones en que realizan la consulta no les permiten realizar un trabajo satisfactorio, con consultas masificadas e infradotadas, conclusiones también del mencionado artículo<sup>(6)</sup>. La coordinación entre la Pediatría de AP y AH es considerada por la mayoría de pediatras deficiente y muy mejorable. El 67% de los pediatras de AP tienen más de 45 años, con lo que las incorporaciones y las jubilaciones presentan un balance con una tasa de recambio generacional muy negativa e inasumible. La formación y la investigación es otro de los déficits identificados. Los profesionales que las desarrollan no son reconocidos ni remunerados como tutores y el 88% de los pediatras de AP o no han publicado ningún artículo o han publicado 10 o menos. Los pediatras de AP que completan su carrera académica con la realización de la tesis doctoral son del 15%, en comparación con el 36,4% del resto de licenciados en medicina.

Todos estos datos muestran una frustrante realidad, una nula planificación institucional y una organización obsoleta, que aboca a un futuro desalentador, que sin duda, desincentiva a los residentes a elegir el camino de la Pediatría de AP.

Partiendo de este análisis, describiremos cual fue nuestro punto de partida y nuestras propuestas. En Cataluña, en el año 1985 la organización de la AP se reguló por el decreto 84/1985 de 21 de marzo, en que los pediatras estaban integrados dentro de los equipos de AP, similar a la reforma efectuada en el resto de España. En el año 2007, el Departament de Salut, la Societat Catalana de Pediatría, el Institut Català de la Salut (ICS) y otros proveedores, así como otras sociedades científicas, elaboraron y publicaron el "*Plan Estratégico de Ordenación de Pediatría en la AP en Cataluña*" (PEOPAP)<sup>(7)</sup>. Por primera vez, se reconocían las serias dificultades por las que pasaba la organización en Pediatría y se proponía una estrategia, que por medio de una organización de los recursos asistenciales a nivel territorial, podría aportar soluciones y mantener la calidad y la excelencia de la atención pediátrica en AP. Se proponían dos modelos de organización territorial: el "modelo 1" basado en la exclusiva organización de la AP y el "modelo 2" que, a grandes rasgos, proponía una organización conjunta entre la AP y la AH. En nuestro caso, en el año 2007, nos encontrábamos con una comarca rural, el Alt Penedès, a 50 km de Barcelona, en un amplio territorio de 500 km<sup>2</sup>, con 25 municipios y una población de 16.000 niños/as. En esta zona había un total de 12 plazas de pediatra, de las que exclusivamente 8 estaban ocupadas y de estas, solo 5 eran pediatras titulados y sin enfermeras fijas en Pediatría. Contábamos con un hospital comarcal dotado de servicio de urgencias y sala de partos, pero sin ingresos, y con la mayoría de especialidades pediátricas compartidas con adultos, y el Hospital de tercer nivel en Barcelona. Estábamos sufriendo un progresivo deterioro de la asistencia pediátrica con plazas sin ocupar, un mínimo número de pediatras titulados, profesionales

que renunciaban a su plaza y preferían desplazarse a los hospitales o a Barcelona, y sin enfermeras de Pediatría. Posiblemente, como os encontraréis muchos de vosotros actualmente.

Con la publicación del PEOPAP, vimos una oportunidad. Por primera vez, había oficialmente una estructura que podía servir como eje vertebrador y un camino a seguir para actualizar la organización de la atención pediátrica, pero nadie se atrevía a ponerlo en práctica. Como en múltiples iniciativas institucionales, los responsables cambian de departamento o empleo, y los sanitarios, a los que va destinada la reorganización, continúan en sus puestos de trabajo. Nosotros nos aferramos a este plan estratégico y propusimos a nuestra dirección tener la oportunidad de desarrollarlo. La situación estaba al límite y para mantener la asistencia pediátrica en una comarca rural alejada de Barcelona no se vislumbraba otra alternativa, y es por ello que presentamos un plan estratégico para el Equipo de Pediatría Territorial Alt Penedés (EPTAP).

Nuestra propuesta estratégica fue la siguiente:

- *Visión territorial integral y comunitaria*: nos hacemos cargo de la asistencia pediátrica con visión completa del territorio, desaparecen las divisiones de profesionales y población sectorizada, todos nos responsabilizamos de un territorio, no de un área básica de salud, sino de las 3 áreas básicas de salud del territorio, en beneficio de la equidad territorial.
- *Autonomía del Equipo*: herramientas de gestión similares a las de los equipos de médicos de familia, dotación de presupuesto, dotación de profesionales, consultas y recursos materiales con dirección propia, liderada por pediatras y enfermeras de Pediatría.
- *Trabajo en Equipo*: con visión bio-psico-social centrada en la persona, con orientación comunitaria.
- *Elaboración de un Plan Funcional*: consensuado entre profesionales, proveedores y representantes sociales.
- *Desarrollo del Modelo 1, según el (PEOPAP)*, con 3 puntos de asistencia.
- *Garantizar la Calidad y Seguridad asistencial*, como modelo pediátrico.
- *Elaboración de una cartera de servicios*: adaptada a los recursos profesionales y ayuda en el diagnóstico en consulta para aumentar la capacidad de resolución de la AP.
- *Trabajar en red multiprofesional y multidisciplinar*: con herramientas de tecnologías de la comunicación e información entre niveles asistenciales y proveedores.
- *Soporte administrativo* para la gestión propia de agendas, gestión de la demanda en Pediatría y elaboración de la programación en función de los recursos territoriales.
- *Potenciar la Formación y la Investigación*, desarrollando un modelo de colaboración entre niveles asistenciales.
- *Pautas y protocolos*, comunes entre niveles asistenciales para disminuir la variabilidad asistencial.
- *Plan de comunicación*, interno y externo. Participación en redes sociales y creación de un bloc para consultas de las familias.
- *Evaluación anual periódica de indicadores*, que midan la efectividad de la organización en resultados en salud, eficiencia, equidad y satisfacción de personas y profesionales.

Con estas propuestas de futuro, iniciamos nuestro proyecto en enero del año 2008. Ofrecíamos expectativas de futuro, con la posibilidad de desarrollar una carrera profesional de trabajo en equipo, con una organización y un liderazgo pediátrico, abierto a la innovación, preocupados por cuidar a las personas, dinámico y dispuesto a adaptarse al cambio. Progresivamente, logramos incorporar nuevos profesionales, motivados por el proyecto y así ir completando la plantilla. Simultáneamente, el Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona, nuestro hospital terciario de referencia, puso en marcha el programa “*Vincles*” (vínculos) que nos permitió que una entidad con su prestigio diera soporte al proyecto, iniciándose un camino de colaboraciones mutuas que ha ido creciendo en el tiempo. En el año 2012, tras 4 años estabilizados, evolucionamos al modelo 2 del PEOPAP, firmando un convenio de colaboración entre los diferentes proveedores de AP y AH del territorio. Esto nos facilitó solucionar las dificultades burocráticas típicas de sistemas de gestión, nada adaptados a la realidad y poco ágiles en la administración pública. En el año 2014, en relación a los Estándares de Calidad asistencial del ICS en Cataluña, el equipo logró posicionarse en el primer puesto. En el año 2015, nos fusionamos el equipo del Alt Penedés y el equipo del Garraf, pasando a ser 35 pediatras y 35 enfermeras de Pediatría, atendiendo a 38.000 niños/as, con un 80% de pediatras titulados y todas las plazas de pediatras y enfermeras pediátricas cubiertas. Todo no fueron facilidades: institucionalmente hubo que convenir a directivos poco dispuestos a apostar por nuevas fórmulas y también a profesionales que abandonaron por las incertidumbres y los requerimientos adaptativos a que está sometido un nuevo proyecto. Es muy difícil separar, en situaciones conflictivas, el aspecto laboral y el profesional, especialmente en proyectos con expectativas a largo plazo. En el año 2019, después de 11 años, logramos el reconocimiento de un marco normativo y jurídico por parte del ICS y su consejo de administración, en el que se acordó y así se publicó en el diario oficial de la Generalitat de Cataluña<sup>(8)</sup>, que “*debido a los buenos resultados obtenidos por el Equipo territorial del Alt Penedés y Garraf, acuerda continuar con la implantación de 23 nuevos equipos territoriales en Cataluña, adaptando las áreas básicas de salud para poder desplegar adecuadamente en el territorio los equipos de Pediatría*”, proporcionando definitivamente un marco normativo y jurídico.

Fuimos los primeros como equipo de Pediatría en el ICS, pero no los únicos en Cataluña. Progresivamente, se sumaron a este tipo de modelo de organización otras experiencias exitosas, tanto urbanas como rurales, como son la Pediatría de los Pirineos o el Centro de Atención Pediátrica Integral Barcelona Esquerra (CAPIBE) y, actualmente, muchos más.

Resumir en pocas palabras una organización considerada de éxito, en un territorio concreto con su idiosincrasia, es demasiado pretencioso, pero de lo que sí estamos seguros y queremos transmitir, es que el esfuerzo invertido ha merecido la pena<sup>(9)</sup>.

Finalmente, y tras estos años de experiencia, el éxito del cambio reside en una sólida planificación estratégica y en afianzar unos puntos clave que me gustaría compartir. Primero, tener un objetivo claro y bien definido. Al tratarse de un objetivo a largo plazo, de futuro, que ha de aglutinar profesionales ilusionados, implicados y unidos por la confianza en un equipo con un liderazgo pediátrico. Igual que sería absurdo que un dermatólogo liderara un servicio de Ginecología, es absurdo que un médico de familia lidere un equipo

de Pediatría. Segundo, hay que trabajar conjuntamente con las instituciones, proveedores sanitarios, ayuntamientos, sociedades científicas y sindicatos, sin olvidar que nuestro principal objetivo es ofrecer asistencia sanitaria a las familias y a la comunidad. Y en tercer lugar, todo lo anterior no sirve de nada sino se acompaña de un balance presupuestario. Es básico disponer de presupuestos propios, porque un proyecto sin gestión presupuestaria propia difícilmente tendrá éxito. Gestionar agendas o recursos humanos es hacer el trabajo más difícil, limitando mucho la capacidad de decisión. Planificar y elaborar propuestas dentro de un equipo de Pediatría requiere una formación y unos conocimientos en gestión que, frecuentemente, hemos menospreciado los pediatras asistenciales. Hay que poder defender y dar respuesta en los diferentes foros, como son los comités directivos, de los resultados obtenidos por los equipos de Pediatría.

En estos tiempos difíciles, como los actuales, mi propuesta es dar un poco de aire fresco y esperanza. Estamos a tiempo de no perpetuar la frustración y tenemos que animar a los profesionales más experimentados a contagiar ilusión a los más jóvenes por la Pediatría de AP, con el entusiasmo y la determinación que han demostrado durante estos años para no echar a perder el esfuerzo realizado, ya que el conformismo nos relega a la frustración. El problema está en la “organización” desfasada y desmotivadora, no en el “modelo” de Pediatría en la AP, por eso es importante no equivocarse el objetivo, porque el cambio es necesario y posible.

## Bibliografía

1. Buñuel Álvarez JC, García Vera C, González Rodríguez P, Aparicio Rodrigo M, Barroso Espadero D, Cortés Marina RB, et al. ¿Qué profesional médico es el más adecuado para impartir cuidados en salud a niños en Atención Primaria en países desarrollados?: Revisión sistemática. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010; 12: 9-72.
2. Aparicio Rodrigo M, Ruiz Canela J, Buñuel Álvarez JC, García Vera C, Esparza Olcina MJ, Barroso Espadero D, et al. Paediatricians provide higher quality care to children and adolescents in primary care: A systematic review. *Acta Paediatr*. 2020; 109: 1989-2007. doi: 10.1111/apa.15324. Epub 2020 May 25. PMID: 32311805.
3. Wolfe I, Cass H, Thompson MJ, Craft A, Peile E, Wiegiersma PA, et al. How can we improve child health services? *BMJ*. 2011; 342: 901-4.
4. Álvarez Casaño M, Gorrotxategi Gorrotxategi PJ, Castillo Campos L, Cámara Otegui A, Martín Moya R, Fuentes Redondo T, et al. Salidas laborales de los residentes de Pediatría. Datos del periodo 2014-2017. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2019; 21: 247-53.
5. Alegre SC, Fernández IC, García AC, Suárez VM. Encuesta sobre la situación profesional de la Pediatría en España – Pediatría Integral. 2020; XXIV: 285-94.
6. Gorrotxategi Gorrotxategi PJ, García Vera C, Graffigna Lojendio A, Sánchez Pina C, Palomino Urda N, Rodríguez Fernández-Oliva CR, et al. Situación de la Pediatría de Atención Primaria en España en 2018. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2018; 20: e89-e104.
7. Pla Estratègic d'Ordenació de Pediatría a l'AP de Catalunya. Departament de Salut Catalunya. Accesible on line. Consultado el 10 de mayo de 2021. Disponible en: [https://salutweb.gencat.cat/web/content/\\_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Serveis-sanitaris/Altres-models-anteriors-datencio-sanitaria/Pla-estrategic-dordenacio-de-latencio-de-pediatria-latencio-primaria/Que-es/pediatria2007.pdf](https://salutweb.gencat.cat/web/content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Serveis-sanitaris/Altres-models-anteriors-datencio-sanitaria/Pla-estrategic-dordenacio-de-latencio-de-pediatria-latencio-primaria/Que-es/pediatria2007.pdf).
8. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. Núm. 7911 - 5.7.2019. Departament de Salut. ACORD 13/2018, de 29 de novembre, del Consell d'Administració de l'Institut Català de la Salut, pel qual es creen nous equips d'atenció primària de pediatria territorial.
9. Morales Hidalgo V, Gatell Carbó A. La Pediatría que volem. *Pediatr Catalana*. 2020; 80: 48-53.

# Neuroblastoma y tumores relacionados

A.I. Benito Bernal, R. Vila de Frutos

\*Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético.  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



## Resumen

El neuroblastoma es una neoplasia derivada de la cresta neural. Representa el tumor sólido extracraneal más frecuente de la edad pediátrica, siendo responsable de hasta el 15% de la mortalidad por cáncer en los menores de 15 años.

Puede originarse en cualquier lugar del sistema nervioso simpático, en los ganglios paravertebrales desde el cuello hasta la pelvis o en las glándulas suprarrenales. Su presentación clínica varía según localización del tumor primario, presencia de metástasis o de algún síndrome paraneoplásico.

Es una enfermedad heterogénea, cuyo pronóstico y tratamiento dependen de la edad al diagnóstico, estadio y características histológicas y moleculares del tumor primario. Los lactantes pequeños suelen presentar neuroblastomas metastásicos que regresan espontáneamente, mientras que en niños mayores la misma enfermedad puede avanzar inexorablemente a pesar del tratamiento intensivo. La amplificación del oncogén *NMYC* es el principal factor de mal pronóstico, condicionando una baja supervivencia a corto plazo, con frecuentes recaídas precoces.

El tratamiento ajustado al grupo de riesgo ha mejorado el pronóstico de los pacientes de riesgo bajo e intermedio, pero la supervivencia a largo plazo en el grupo de alto riesgo es aún insuficiente. Estrategias terapéuticas basadas en inmunoterapia o dirigidas contra determinadas dianas moleculares se encuentran actualmente en investigación.

## Abstract

*Neuroblastoma is a malignant neoplasia derived from the neural crest. It is the most frequent extracranial solid tumor in children, accounting for 15% of cancer mortality below the age of 15 years of age.*

*The tumor may arise anywhere in the sympathetic nervous system, in the paravertebral sympathetic chain ganglia from the neck to the pelvis, or in the adrenal glands. Clinical presentation is variable according to the location of the primary tumor, spread of the disease or presence of paraneoplastic syndromes.*

*Neuroblastoma is a heterogeneous disease where prognosis and treatment rely on age at presentation, stage of the disease, and the histologic and molecular characteristics of the primary tumor. Usually, infants present with metastatic disease undergoing spontaneous regression, whilst in elder children the same disease experiences an inexorable progression despite intensive treatment. Amplification of *MYCN* oncogene is the main factor determining an unfavorable prognosis, usually associated with poor survival and high rate of early relapses.*

*Although treatment of neuroblastoma based in risk groups has improved the outcomes of low- and intermediate-risk patients, the overall survival rate of the high-risk group remains unsatisfactory. Therapeutic approaches based on immunotherapy or directed against specific molecular targets are currently under investigation.*

**Palabras clave:** Neuroblastoma; Ganglioneuroblastoma; Cresta Neural; *NMYC*; Dinutuximab.

**Key words:** Neuroblastoma; Ganglioneuroblastoma; Neural Crest; *MYCN* Oncogene; Dinutuximab.

## Introducción

El neuroblastoma, segundo tumor sólido más frecuente de la infancia después de los tumores del sistema nervioso central, se caracteriza por su heterogeneidad clínica y biológica.

El neuroblastoma (NBL) es el tumor sólido extracraneal más frecuente de la edad pediátrica, diagnosticándose el 90% de los casos en niños < 5 años de edad<sup>(1,2)</sup>. Es una enfermedad compleja y heterogénea donde diversos factores como: la edad

al diagnóstico, el estadio, la localización del tumor primario y sus características histológicas y moleculares, determinan el pronóstico y condicionan el tratamiento<sup>(1-10)</sup>.

Los tumores neuroblásticos (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y

ganglioneuroma) derivan de las células de la cresta neural (CN) comprometidas hacia el desarrollo del sistema nervioso simpático (SNS) y de las células gangliónicas de la médula adrenal<sup>(11-14)</sup>. Su localización anatómica es diversa; se pueden originar a cualquier nivel en los ganglios simpáticos paravertebrales, desde el cuello hasta la pelvis, o en las glándulas suprarrenales.

Su presentación clínica es también variable, condicionada por la localización del tumor primario y la extensión de la enfermedad, presentando metástasis hasta el 50% de los pacientes al diagnóstico<sup>(7-9)</sup>. Así, las familias pueden consultar con el pediatra de Atención Primaria o en el servicio de urgencias de Pediatría, por síntomas tan diversos como: una masa abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, fiebre, dificultad respiratoria o síntomas neurológicos compatibles con compresión medular o, con menor frecuencia, un síndrome opsoclonus-mioclonus<sup>(7-10,15,16)</sup>.

Su historia natural es también heterogénea. En neonatos y lactantes < 1 año de vida es, por lo general, un tumor de buen pronóstico con características biológicas favorables y que, en muchos casos, regresa espontáneamente; mientras que, en otros, madura a un ganglioneuroma benigno. En cambio, en niños > 18 meses de edad, suele tener un pronóstico desfavorable a pesar del tratamiento multimodal intensivo<sup>(7-10,13,15,16)</sup>.

Los avances en el estadiaje de la enfermedad, conseguidos gracias a las nuevas técnicas de imagen y de genética molecular, han facilitado la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo con criterios definidos de tratamiento<sup>(5,6,17)</sup>. Esto ha mejorado la supervivencia global a largo plazo, que se sitúa entre el 85-90%, para los pacientes de riesgo bajo o intermedio.

A pesar del tratamiento intensivo con quimioterapia, cirugía y radioterapia, seguidos de trasplante autólogo, ácido 13-cis retinoico e inmunoterapia, la supervivencia de los pacientes de alto riesgo no ha mejorado sustancialmente, siendo < 10% tras una recaída o en pacientes con enfermedad refractaria<sup>(7-9,13,16,18)</sup>. En el futuro, el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la inmunoterapia y/o dirigidas contra

alteraciones moleculares específicas del tumor, contribuirán a mejorar la curación de la enfermedad, reduciendo al mismo tiempo los efectos secundarios a corto y largo plazo de los tratamientos actuales<sup>(8,13,18)</sup>.

## Epidemiología

**Es una enfermedad propia de la infancia, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 17 meses. Representa el 8-9% de todos los tumores pediátricos y es responsable de hasta el 15% de la mortalidad por cáncer infantil.**

El NBL es la neoplasia más frecuente en el primer año de vida, doblando en incidencia a la leucemia. Es el primer tumor sólido extracraneal diagnosticado entre 0-14 años de edad, ocupando el cuarto lugar en frecuencia de todas las neoplasias infantiles después de las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas<sup>(1,2,8)</sup>.

Representa, aproximadamente, el 8-9% de todos los cánceres pediátricos, con una incidencia anual en España de 13 casos por 10<sup>6</sup> niños<sup>(2)</sup>. Entre 1.100 casos nuevos de cáncer diagnosticados anualmente en nuestro país en niños < 15 años, aproximadamente 95-100 corresponden a tumores neuroblásticos<sup>(2)</sup>.

La mediana de edad al diagnóstico es de 17-18 meses con una discreta predominancia en varones (ratio 1,2:1). Aproximadamente, el 30-40% de los casos se diagnostican durante el primer año de vida, el 90% antes de los 5 años de edad y el 98% antes de los 10 años<sup>(1,8,10)</sup>. La enfermedad es muy rara en adolescentes y adultos jóvenes, en los que tiene un comportamiento más indolente, pero más letal<sup>(19)</sup>.

Además, es responsable del 12-15% de la mortalidad por cáncer en la edad pediátrica, con una supervivencia global a los 5 años del 70-80% y solo del 50% en las formas diseminadas de alto riesgo<sup>(1,2,9,10,18)</sup>.

## Etiología

**La etiología del NBL es desconocida. El 1-2% de los casos son familiares y se asocian a mutaciones germinales en el gen ALK y con menor frecuencia en PHOX2B.**

La etiología del NBL es desconocida no habiéndose relacionado claramente con la exposición a ningún factor ambiental pre o postnatal.

Aunque la mayoría son esporádicos, el 1-2% de los casos tienen historia familiar. Con un patrón de herencia autosómica dominante y de penetrancia variable, se presentan tumores tanto benignos como malignos dentro de la misma familia, generalmente multifocales y en edades tempranas. El 75% de los NBL familiares se relacionan con mutaciones en línea germinal del gen *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), que determinan la activación anormal del gen<sup>(9-13)</sup>. En cambio, solo 6-10% de los casos esporádicos presentan mutaciones activadoras de *ALK*.

También se han identificado mutaciones con pérdida de función en *PHOX2B* (*Paired Like Homeobox 2B*) en el 10% de NBL familiares y en cerca del 4% de NBL esporádicos de alto riesgo<sup>(8,11-13,19)</sup>. Estos últimos parecen asociarse con otras enfermedades de la CN (neurocrestopatías) como la enfermedad de Hirschsprung y el síndrome de hipoventilación congénita central de Ondine.

También se ha encontrado cierta asociación entre NBL y enfermedades relacionadas con mutaciones de *NRAS* (síndrome de Costello, síndrome de Noonan, Neurofibromatosis tipo 1) o de *TP53* (síndrome de Li Fraumeni), el síndrome de Beckwith-Wiedeman y el síndrome de paraganglioma/feocromocitoma familiar, entre otros<sup>(8)</sup>.

## Etiopatogenia

**El NBL es un tumor embrionario que deriva de los precursores simpático-adrenales de la cresta neural, a consecuencia de la disregulación de su proceso normal de diferenciación, maduración y apoptosis.**

El NBL es un tumor embrionario que se origina a partir de los progenitores simpático-adrenales (PSA) de la cresta neural (CN), un tejido primitivo transitorio derivado del neuroectodermo<sup>(11-14)</sup>. A partir de la 5<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> semana de gestación, las células de la cresta neural (CCNs) migran hacia ambos lados de la aorta dorsal, formando las cadenas simpáticas paravertebrales. Algunas de estas células migran por

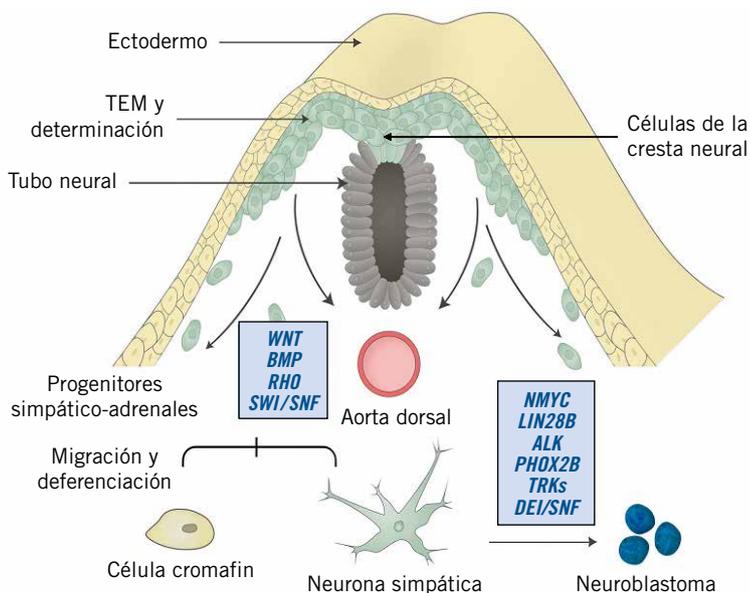
delante de la aorta y dan lugar a los plexos celíaco y mesentérico. En la 7ª semana del desarrollo, células del ganglio simpático suprarrenal (originado en la CN) atraviesan la corteza y forman la médula suprarrenal<sup>(11,12,14)</sup>. Las células de la médula también se diferencian hacia células cromafines, que contienen catecolaminas y otras sustancias (neuropéptido Y, sustancia P, serotonina, etc.) (Fig. 1).

Un complejo sistema de señales de transducción y de factores epigenéti-

cos controla el desarrollo normal de la CN, de modo que la detención o desregulación del proceso de maduración en cualquiera de sus fases podría iniciar la transformación maligna de los neuroblastos<sup>(12-14)</sup>. La figura 1 ilustra este proceso y en ella se muestran los factores más relevantes implicados en el desarrollo del NBL, siendo clave la acción de los oncogenes *NMYC* y *ALK*<sup>(14)</sup>. Es razonable pensar que, cuando estas alteraciones ocurren en un estadio precoz del desarrollo, los

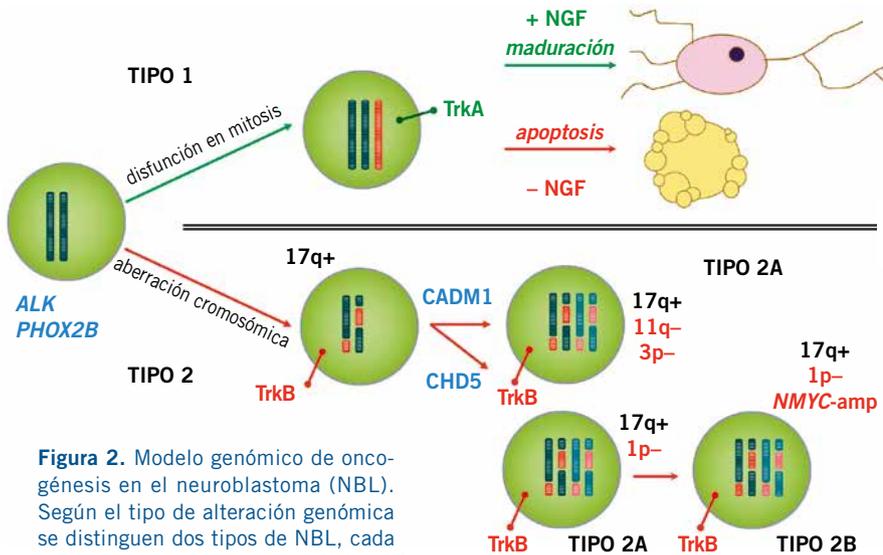
tumores son más indiferenciados y de peor pronóstico, y viceversa.

Se cree que todos los NBL se originarían del mismo precursor en la CN, pero debido a diferentes tipos de inestabilidad genómica, se producirían alteraciones diversas y tumores con diferente comportamiento clínico<sup>(8,11,16)</sup> (Fig. 2). Los receptores de tropomiosín kinasa: TrkA, TrkB y TrkC (codificados por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, respectivamente), tienen elevada afinidad para NGF (*Neural Growth Factor*) y otras neurotrofinas, siendo fundamentales para el desarrollo normal y el mantenimiento del SNC y periférico<sup>(11-14)</sup>. La diferente expresión de TrkA y TrkB en el NBL explicaría en parte la heterogeneidad de la enfermedad.



**Figura 1.** Desarrollo del neuroblastoma a partir de la cresta neural y factores reguladores más importantes. Durante la embriogénesis las CCNs entran en un proceso de TEM, adquiriendo la capacidad de separarse de la CN, migrar y diferenciarse, dando lugar, entre otras, a las células del SNS. Un complejo sistema de señales de activación y de transcripción y de modificaciones epigenéticas regulan este proceso. La alteración del mismo a cualquier nivel puede inducir cambios que *a posteriori* son relevantes en la oncogénesis, pero solo las mutaciones activadoras de *ALK* y la sobreexpresión de *NMYC* tienen un papel directo en el desarrollo del neuroblastoma (NBL). La familia de proteínas BMP, la vía de señalización Wnt y el FGF habilitan a las CCNs para desplazarse, siendo cruciales, al igual que Rho, en la migración y diferenciación de los PSA. La sobreexpresión de *NMYC* es el mecanismo oncogénico más importante, ya que induce la proliferación e inhibe la apoptosis de los PSA. *Lin28B* es un inductor en la génesis del NBL: controla la expresión de *NMYC* y mantiene la indiferenciación de los PSA. *ALK* participa en la regulación de la proliferación neuronal en etapas tempranas del desarrollo, acelerando la transformación maligna y el desarrollo del NBL en presencia de otros insultos genéticos. *PHOX2B*, controlado por BMP, es el regulador más importante de la determinación de los PSA; mutaciones en este gen bloquean su diferenciación, proliferando los precursores neurales inmaduros que secundariamente adquieren lesiones preneoplásicas. *SWI/SNF*, codificados por *ATRX*, actúan como supresores tumorales coordinando la remodelación de la cromatina y la reparación del ADN. CCNs: células de la cresta neural; TEM: transición epitelial-mesenquimal; CN: cresta neural; SNS: sistema nervioso simpático; *ALK*: *Anaplastic Lymphoma Kinase*; *BMP*: *Bone Morphogenic Proteins*; *FGF*: *Fibroblast Growth Factor*; *Wnt*: *Wingless*; *PSA*: progenitores simpático-adrenérgicos; *PHOX2B*: *Paired-like homeobox 2B*; *SWI/SNF*: *SWI/SNF/Sucrose Non Fermentable*; *ATRX*: *Sporadic α-thalassaemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked*. Adaptado de: Johnsen JI et al; *Front Mol Neurosci* 2019.

| Tabla I. Síntomas de presentación del neuroblastoma según su localización |  |
|---|--|
| Localización del tumor primario   | Descripción  |
| Cuello  | Masa cervical<br>Síndrome de Horner<br>Heterocromía del iris<br>Síndrome de vena cava superior   |
| Tórax   | Disnea<br>Síndrome de vena cava superior<br>Síndrome de compresión medular   |
| Abdomen   | Masa abdominal palpable<br>Dolor abdominal agudo<br>Síndrome de compresión medular   |
| Pelvis  | Masa pélvica<br>Estreñimiento<br>Dolor de cadera y/o piernas<br>Síndrome de compresión medular   |
| Enfermedad metastásica  | Adenopatías<br>Hepatomegalia<br>Palidez y astenia<br>Púrpura<br>Exoftalmos<br>Equimosis palpebral<br>Masa en cráneo/orbita<br>Dolores óseos<br>Nódulos subcutáneos |
| Síntomas sistémicos   | Fiebre<br>Irritabilidad<br>Pérdida de peso<br>Astenia y anorexia<br>Hipertensión arterial<br>Diarrea intratable<br>Síndrome opsoclonus-mioclonus                   |



**Figura 2.** Modelo genómico de oncogénesis en el neuroblastoma (NBL). Según el tipo de alteración genómica se distinguen dos tipos de NBL, cada uno con un comportamiento clínico diferente.

**Tipo 1 o perfil NCA:** triploides o casi-triploides con ganancia o pérdida de cromosomas enteros, sin alteraciones estructurales, expresan TrkA. En presencia de agentes diferenciadores (+NGF), maduran a tejido ganglionar y, en su ausencia (-NGF), entran en apoptosis. Son tumores localizados de buen pronóstico en < 1 año de edad, sensibles a 13-cis retinoico y con tendencia a madurar o a regresar espontáneamente. **Tipo 2 o perfil SCA:** diploides o cuatriploides con cambios estructurales (ganancia de 17q, deleciones de 1p o 11q y/o *NMYC*-amp). Expresan TrkB y su ligando, BDNF, que favorecen la supervivencia de las células tumorales. Se asocian a enfermedad avanzada y de mal pronóstico en > 1 año de edad. El **subtipo 2A**, sin *NMYC*-amp y con deleciones de 3p y 11q o con deleción de 1p, tiene un curso insidioso con sucesivas recaídas y supervivencia más prolongada. El **subtipo 2B**, con deleción 1p y *NMYC*-amp, presenta frecuentes recaídas precoces y pobre supervivencia a corto plazo. NCA: Numerical Chromosomal Aberrations; SCA: Segmental Chromosomal Aberrations; TrkA/B: Tropomyosina Receptor Kinasa; NGF: Neural Growth Factor; BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor; CADM1: Cell Adhesion Molecule 1; CHD5: Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 5. Adaptado de: Brodeur GM. *Nat Rev Ca.* 2003; *Pediatr Integral.* 2016; XX (7): 434-446.

## Presentación clínica

La presentación clínica del NBL es heterogénea y depende de la localización del tumor primario y sus metástasis. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar cuadros clínicos graves con afectación del estado general.

Los tumores neuroblásticos pueden originarse en cualquier lugar del SNS, por lo que los signos y síntomas de presentación dependen de la localización del tumor primario, de su extensión y de la presencia o no de enfermedad diseminada. Mientras que los pacientes con NBL localizados suelen estar asintomáticos, los niños con enfermedad metastásica presentan síntomas sistémicos (Tablas I y II).

- **Enfermedad localizada:** el abdomen es el lugar de origen más frecuente (65% de los casos) con > 40% localizados en la glándula suprarrenal. En recién nacidos y lactantes es común el hallazgo casual de una masa suprarrenal en una ecografía. Los NBL retroperitoneales suelen presentarse como una masa abdominal asintomática detectada por los padres o por el pediatra de Atención Primaria durante una revisión de rutina. Los tumores abdominales de gran tamaño pueden causar: importante distensión abdominal, estreñimiento, dolor subagudo o agudo secundario a hemorragia intratumoral y/o hipertensión arterial (HTA) por compresión de los vasos renales<sup>(7-10,13,16,20)</sup>. La producción de catecolaminas por el tumor también puede causar rubor, taquicardia e HTA.

Otras localizaciones frecuentes son: cuello (5%), tórax (15%) y pelvis (5%). Los NBL cervicales pueden debutar con un síndrome de Horner por la lesión del ganglio estrellado o cervicotorácico (Tabla II). Los NBL torácicos generalmente son un hallazgo casual en una radiografía de tórax realizada en un paciente con tos persistente o dificultad respiratoria. Pueden comprimir y desplazar la vía aérea o el parénquima pulmonar y, ocasionalmente, producir un síndrome de vena cava superior. A nivel pélvico, pueden causar síntomas compresivos, como retención urinaria y estreñimiento<sup>(7-10,13,16,20)</sup>. Cuando se originan en los ganglios

**Tabla II.** Síndromes clínicos asociados con el neuroblastoma

| Denominación   | Características  |
|--|--|
| Síndrome de Pepper                                     | Hepatomegalia masiva debida a infiltración difusa por neuroblastoma en lactantes < 1 año, generalmente en estadios MS (metastásicos especiales). Puede desencadenar insuficiencia respiratoria y hepática, fallo multiorgánico y muerte  |
| Síndrome de Horner                                     | Ptosis palpebral, miosis incompleta y anhidrosis facial unilaterales, debido a lesión de la vía óculo-simpática, causada por una masa torácica o cervical. Los síntomas no se resuelven tras la resección tumoral  |
| Síndrome de Hutchinson                                 | Afectación orbitaria con proptosis y equimosis periorcular ("ojos de mapache") en relación con metástasis óseas y en médula ósea   |
| Síndrome opsoclonus-mioclonus o síndrome de Kinsbourne | Movimientos oculares rápidos en todas las direcciones (opsoclono), contracciones musculares repentinas (sacudidas mioclónicas), falta de coordinación (ataxia), irritabilidad y trastornos del sueño de inicio brusco. Asociado a tumores diferenciados y de buen pronóstico, mecanismo inmune |
| Síndrome de Kerner-Morrison                            | Diarrea secretora intratable, debido a la secreción de péptidos vasoactivos por el tumor, que puede causar deshidratación y fallo de medro, se resuelve tras la resección tumoral  |
| Síndrome del bebé "Blueberry Muffin"                   | Múltiples máculas, pápulas y nódulos en la piel de color rojo-violáceo en recién nacidos con enfermedad metastásica  |

paraespinales, pueden presentar síntomas neurológicos compatibles con un síndrome de compresión medular (dolor de espalda, debilidad muscular, alteraciones sensitivas), al extenderse a lo largo de las raíces nerviosas y a través del foramen neural.

- **Enfermedad metastásica:** alrededor del 55% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico (80% de los niños mayores y 40% de los lactantes). La enfermedad se disemina a los ganglios linfáticos locorreionales o por vía hematogena a huesos y médula ósea<sup>(7-10,20)</sup>. Las metástasis óseas causan: dolor, irritabilidad, inflamación y cojera. La infiltración medular puede causar anemia y trombocitopenia. Las metástasis en hígado y piel son más frecuentes en lactantes < 18 meses de edad (Tablas I y II).

- **Enfermedad 4S o MS (S = “Special”):** es una forma de presentación especial en lactantes con metástasis limitadas a hígado, médula ósea y piel, y un tumor primario de pequeño tamaño y con tendencia a la regresión espontánea. La infiltración hepática masiva puede progresar rápidamente y causar insuficiencia hepática y coagulopatía junto con una gran distensión abdominal (Tabla II). Esta puede producir dificultad respiratoria, insuficiencia renal y edema escrotal y de miembros inferiores, por compresión de la vena cava inferior, especialmente en < 3 meses de edad<sup>(7-10,20)</sup>.

- **Síndromes paraneoplásicos (Tabla II):** generalmente, asociados a NBL localizados y diferenciados. La secreción de péptido intestinal vasoactivo (VIP) por el tumor puede causar una diarrea secretora intrata-

ble. El síndrome opsoclonus-mioclonus (SOM) se presenta en el 2-3% de pacientes y, aunque el pronóstico del tumor suele ser favorable, el 70-80% de los niños presentarán déficits neurológicos a largo plazo<sup>(7-10,15,16)</sup>.

### Patobiología

Las características histopatológicas y las alteraciones genéticas conforman los pilares del diagnóstico patológico del NBL, con importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

### Clasificación histológica

El NBL es un tumor de células pequeñas, redondas y azules. La clasificación histopatológica del INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*) tiene valor pronóstico.

Tabla III. Clasificación histológica del INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*) de los tumores neuroblásticos, basada en el sistema de Shimada<sup>(3,4)</sup>

| Clasificación INPC revisada                             |   | Clasificación de Shimada original                     | Pronóstico                              |
|---|---|---|---|
| <b>Neuroblastoma</b>                                    | Pobre en estroma schwanniano  | Pobre en estroma                                      | Favorable                               |
| - Favorable   |   | Favorable   |   |
| • < 1,5 años  | Pobremente diferenciado o en diferenciación; IMK <sup>(a)</sup> bajo o intermedio   |   |   |
| • 1,5-5 años  | En diferenciación con IMK bajo  |   |   |
| - Desfavorable  |   | Desfavorable  | Desfavorable                            |
| • < 1,5 años  | Indiferenciado con IMK alto   |   |   |
| • 1,5-5 años  | Indiferenciado o pobremente diferenciado; IMK intermedio o alto                     |   |   |
| • ≥ 5 años  | Todos los tumores   |   |   |
| <b>Ganglioneuroblastoma entremezclado<sup>(d)</sup></b> | Rico en estroma schwanniano   | Rico en estroma schwanniano entremezclado (favorable) | Favorable <sup>(b)</sup>                |
| <b>Ganglioneuroma<sup>(d)</sup></b>                     | Estroma schwanniano dominante   |   |   |
| - En maduración   | Algunas células ganglionares en diferenciación o diferenciadas                      | Bien diferenciado (favorable)                         | Favorable <sup>(b)</sup>                |
| - Maduro  | Células ganglionares maduras  | Ganglioneuroma  |   |
| <b>Ganglioneuroblastoma nodular</b>                     | Compuesto por nódulos ricos en estroma, dominantes en estroma y/o pobres en estroma | Nodular rico en estroma (desfavorable)                | Favorable o Desfavorable <sup>(c)</sup> |

<sup>(a)</sup>IMK: Índice mitosis-cariorrexis; número de células en mitosis-cariorrexis (MK) en relación con el número total de células tumorales. Bajo: < 100 células MK/5.000 células tumorales o < 2% de células MK; Intermedio: 100-200 células MK/5.000 células tumorales o 2-4% de células MK; Alto: > 200 células MK/5.000 células tumorales o > 4% células MK. <sup>(b)</sup>Pronóstico independiente de la edad en estas categorías. <sup>(c)</sup>Pronóstico del ganglioneuroblastoma nodular, depende de las características del nódulo del neuroblastoma. <sup>(d)</sup>Ganglioneuroblastoma entremezclado y ganglioneuroma: generalmente diagnosticados en niños mayores y adultos jóvenes, buen pronóstico.

Tabla IV. Anomalías genéticas con valor pronóstico en el neuroblastoma

| Anomalía genética                          | Pronóstico  | Frecuencia                          |
|--|---|-------------------------------------|
| Hiperdiploidía (casi triploidía)           | Favorable   | 71%                                 |
| Diploidía/tetraploidía                     | Desfavorable  | 29%                                 |
| Ganancia 17p                               | Desfavorable  | 50%                                 |
| Delección 1p36                             | Desfavorable (con frecuencia asociada <i>NMYC</i> -amp)                                     | 23% (35% de tumores casi-diploides) |
| Delección 11q                              | Desfavorable (correlación inversa con <i>NMYC</i> -amp)                                     | 21-43%                              |
| Delección de 3p                            | Desfavorable (asociada a delección 11q; correlación inversa con <i>NMYC</i> -amp)           | 20-25%                              |
| Delección de 14q                           | Incierto (asociada a delección 11q; correlación inversa con <i>NMYC</i> -amp)               | 20-25%                              |
| Amplificación de <i>NMYC</i>               | Desfavorable  | 20%                                 |
| Mutaciones o amplificaciones de <i>ALK</i> | Desfavorable (asociada con frecuencia a <i>NMYC</i> -amp)                                   | 14%                                 |
| Reordenamientos de <i>TERT</i>             | Desfavorable (mutuamente excluyentes de <i>NMYC</i> -amp y mutaciones de <i>ATRX</i> )      | 20-30%                              |
| Mutaciones de <i>ATRX</i>                  | Desfavorable (mutuamente excluyentes de <i>NMYC</i> -amp y reordenamientos de <i>TERT</i> ) | 10%                                 |

Adaptado de: Ahmed AA et al; *Pediatr Hematol Oncol* 2017.

*NMYC*-amp: oncogén *NMYC* amplificado; *ALK*: Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase; *TERT*: Telomerase Reverse Transcriptase; *ATRX*: Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked, remodelador de la cromatina.

El NBL es un tumor de células pequeñas, redondas y azules, características que definen un grupo de neoplasias indiferenciadas propias de la edad pediátrica, entre las que se incluyen: sarcoma de Ewing, linfoma no Hodgkin, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), rhabdomyosarcoma o tumor de Wilms<sup>(8)</sup>.

Los tumores neuroblásticos están formados por dos tipos celulares, células gangliónicas o neuroblastos y células reactivas, denominadas estroma de Schwann. La disposición de los neuroblastos alrededor de un centro de tinción eosinofílico se conoce como roseta de Homer-Wright, característica del tumor. Las células de Schwann, en respuesta a sustancias sintetizadas por el tumor, inhiben la proliferación e inducen la maduración de los neuroblastos. Entre los marcadores histoquímicos que ayudan al diagnóstico, se encuentran: enolasa neuronal específica (ENE), sinaptofisina, gangliósido GD2, receptores de Trk y la cromogranina A<sup>(8)</sup>.

Existen cuatro subtipos morfológicos clasificados según su composición y diferenciación celular<sup>(3,4,8)</sup>: ganglioneuroma (GN) con predominio de

estroma schwanniano, ganglioneuroblastoma (GNBL) entremezclado (rico en estroma), ganglioneuroblastoma nodular (con zonas ricas en estroma y otras pobres en estroma) y neuroblastoma (pobre en estroma schwanniano). Dentro de este último, se incluyen tres tipos: indiferenciado, pobremente diferenciado y en diferenciación. Estos tipos morfológicos representan distintos estadios de maduración de la misma enfermedad, siendo el GN un NBL completamente maduro y diferenciado.

La clasificación histopatológica del NBL utilizada en la actualidad es la del INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*), que es una modificación de la clasificación original de Shimada<sup>(3,4)</sup> y tiene impacto pronóstico ajustado a la edad (Tabla III).

### Alteraciones genéticas

Mutaciones somáticas recurrentes en genes como *ALK* son raras en el NBL, mientras que alteraciones cromosómicas, como la amplificación de *NMYC*, la ganancia de 17q y la delección de 1p y 11q se observan con frecuencia.

Las alteraciones citogenéticas identificadas en el NBL incluyen la amplificación de oncogenes, pérdidas y ganancias parciales o completas de cromosomas, alteraciones en el índice de ADN y mutaciones<sup>(8-14)</sup> (Tabla IV).

- **Amplificaciones:** el oncogén *NMYC* (cromosoma 2p24), está amplificado (> 10 copias) en 20-25% de los casos. Se asocia a mal pronóstico, usándose de rutina para la asignación del riesgo en el sistema INRG (*International Neuroblastoma Risk Group*)<sup>(5,6)</sup>. En el grupo de bajo riesgo (localizados y MS), el 8-10% tienen *NMYC*-amp, lo que empeora claramente su pronóstico. Su influencia es menos relevante en estadios 4 o M (30% con *NMYC*-amp), ya que acumulan otros factores de mal pronóstico<sup>(8-14)</sup>. *ALK* (cromosoma 2p23.2), es el siguiente gen en frecuencia amplificado en el NBL (2-4%). Es también un factor de mal pronóstico y se asocia a *NMYC*-amp.
- **Alteraciones cromosómicas segmentarias (SCA - Segmental Chromosomal Alterations):** la pérdida de heterocigosidad (LOH, *Loss of Heterozygosity*)

Tabla V. Criterios diagnósticos del neuroblastoma

**Diagnóstico definitivo (cumple 1 o 2):**

1. Diagnóstico histológico inequívoco<sup>(a)</sup> realizado en tejido tumoral mediante microscopio óptico (con o sin inmunohistoquímica, microscopía electrónica, elevación de catecolaminas o sus metabolitos en orina o en suero<sup>(b)</sup>)
2. Aspirado o biopsia de médula ósea que contiene células tumorales inequívocas<sup>(a)</sup> (p. ej., sincitios o nidos de células positivas por inmunohistoquímica) y elevación de catecolaminas o sus metabolitos en orina o en suero<sup>(b)</sup>

Adaptado de: Brodeur GM et al; *J Clin Oncol* 1993).

<sup>(a)</sup>Si la histología es equívoca, la presencia de anomalías cariotípicas en las células tumorales características de otros tumores como t [11,22] del sarcoma de Ewing excluyen el diagnóstico de NBL; la presencia de alteraciones genéticas propias del NBL (deleción 1p, *NMYC-amp*) apoyará el diagnóstico.

<sup>(b)</sup>Catecolaminas y sus metabolitos incluyen dopamina, HVA (ácido homovanílico) y/o VMA (ácido vanilmandélico); los niveles deben ser > 3DS por encima de la media para la edad (mg/mg de creatinina) para considerarse elevados y, al menos, se deben medir dos de ellos.

en el cromosoma 1, implica la deleción de la región 1p36. Se asocia a un pronóstico desfavorable y a otras características de alto riesgo, como mayor edad, *NMYC-amp* y enfermedad diseminada<sup>(8-14)</sup>. Se ha relacionado con la pérdida de *CHD5* (*Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 5*), un gen supresor tumoral localizado en 1p36.31. La deleción de 11q también se asocia a mal pronóstico, generalmente en tumores sin *NMYC-amp*, y se ha correlacionado con la pérdida de *CADM1* (*Cell Adhesion Molecule 1*), un gen de supresión tumoral localizado en 11q23.3<sup>(8-14)</sup>. Son también frecuentes las deleciones de 3p, 4p, 9p y 14q. La alteración genómica más frecuente en el NBL es la ganancia de la porción distal de 17q, detectada en el 50% de los casos, asociada a mal pronóstico y a otros factores de riesgo, como mayor edad, *NMYC-amp* y deleción de 1p. También son frecuentes las ganancias de 1 p y 2p<sup>(8-14)</sup>.

- **Ploidía (NCA - Number of Chromosome Copies):** la ganancia o pérdida de cromosomas enteros modifica el contenido de ADN o ploidía tumoral. Esta tiene impacto pronóstico, especialmente en pacientes con otros datos favorables, como lactantes < 12-18 meses de edad con estadio MS y sin *NMYC-amp* o con enfermedad localizada y *NMYC-amp*<sup>(8-14)</sup>. En estos pacientes, la hiperdiploidía (índice de ADN > 1 y < 2) se asocia con enfermedad de bajo riesgo, buena respuesta a quimioterapia y evolución favorable, especialmente si no tienen

*NMYC-amp*. Los tumores con contenido diploide/tetraploide (índice de ADN = 1 o ≥ 2) se asocian con enfermedad avanzada, *NMYC-amp* y un comportamiento desfavorable. Los tumores hiperdiploides en niños mayores también tienen SCA y mal pronóstico<sup>(8-14)</sup>.

- **Mutaciones somáticas:** se han descrito mutaciones activadoras en el dominio tirosín kinasa de *ALK* (8-10% de NBL), así como mutaciones con pérdida de función en

*PHOX2B* (4%) y en *ATRX* (10%). Este último juega un papel importante en la regulación epigenética (alargamiento de los telómeros) y se detecta en el 50% de NBL del adolescente y del adulto joven, pero no en lactantes o en tumores con *NMYC-amp*<sup>(8-14)</sup>.

**Marcadores tumorales**

Actualmente, sin valor pronóstico, apoyan el diagnóstico y pueden correlacionarse con enfermedad avanzada. La cuantificación de catecolaminas en orina es útil en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

La ENE (enolasa neuronal específica) es un marcador inespecífico de NBL, aunque niveles elevados se relacionan con enfermedad avanzada, del mismo modo que la LDH (Lactato Deshidrogenasa). También es frecuente encontrar niveles elevados de ferritina en pacientes con enfermedad avanzada y de mala evolución<sup>(8-14)</sup>.

El NBL es un tumor productor de catecolaminas, siendo los ácidos homovanílico (HVA) y vanilmandélico (VMA) los metabolitos con mayor sensibilidad y especificidad para su detección. La cuantificación de estas catecolaminas en orina es parte de los

Tabla VI. Pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico y estadiaje del neuroblastoma

**Laboratorio**

- Hemograma y coagulación básica
- Ionograma, creatinina, ácido úrico y función hepática
- Ferritina y LDH
- Catecolaminas en orina: HVA, VMA y dopamina

**Pruebas de imagen**

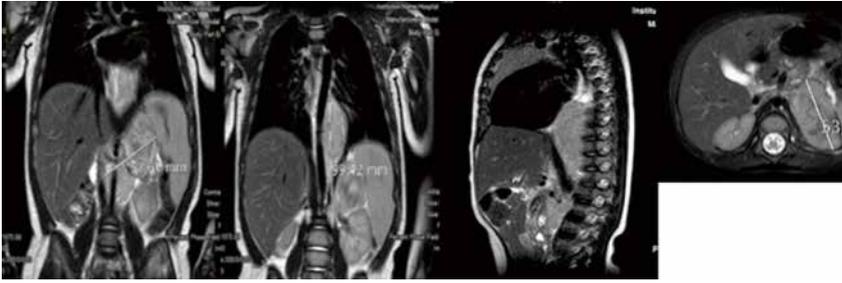
- TC o RM del tumor primario, tórax, abdomen y pelvis
- TC o RM de cráneo y cuello, si clínicamente indicado
- Gammagrafía con mIBG con I<sup>123</sup>; PET con 18-FDG, si el tumor no capta mIBG

**Patología**

- Biopsia del tumor con inmunohistoquímica y clasificación según INPC
- Amplificación de *NMYC* mediante FISH
- Estudio de anomalías cromosómicas segmentarias (SCA)
- Índice de ADN
- Aspirado y biopsia de médula ósea bilateral con inmunohistoquímica
- Análisis genómico de mutaciones *ALK*

Adaptada de Matthay KK et al; *Nat Rev Dis Prim* 2016.

LDH: Lactato deshidrogenasa; HVA: ácido homovanílico; VMA: ácido vanilmandélico; TC: tomografía computerizada; RM: resonancia magnética; mIBG: meta-iodo-bencilguanidina; PET: tomografía por emisión de positrones; FDG: fluoro-2-deoxi-D-glucosa; INPC: International Neuroblastoma Pathology Committee; FISH: hibridación in situ fluorescente; ALK: Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase.



**Figura 3.** RM tóraco-abdominal en paciente de 10 meses de edad con neuroblastoma en estadio INRG L2. Tumoración sólida en región suprarrenal izquierda que se extiende por el hiato abdominal con prolongación en “reloj de arena” desde retroperitoneo a mediastino posterior. Cranealmente, contacta con la pared posterior del ventrículo izquierdo y, caudalmente, se extiende hasta la bifurcación aórtica. La masa adrenal izquierda engloba a la aorta abdominal y la arteria renal izquierda invadiendo el hilio renal izquierdo. Contacta con la cava abdominal, el origen del tronco celiaco y mesentérica superior, permaneciendo estos vasos permeables. Según el estadiaje INRG, hay múltiples factores de riesgo definidos por imagen, incluyendo la afectación de dos compartimentos anatómicos.

estudios iniciales diagnósticos del NBL, así como del seguimiento de la enfermedad<sup>(9,10,13,17)</sup>.

## Diagnóstico

**El diagnóstico del NBL se basa en la combinación de varias pruebas: estudios de imagen, marcadores tumorales, catecolaminas en orina y el análisis histológico y genético del tumor.**

La biopsia del tumor primario o de una lesión metastásica de partes blandas es necesaria para el diagnóstico<sup>(9,10,13,17)</sup>. En pacientes inestables en los que el riesgo quirúrgico no es asumible, se puede realizar el diagnóstico demostrando la infiltración tumoral en médula ósea y la elevación de catecolaminas en orina (Tabla V). Las catecolaminas (HVA y VMA y dopamina) se encuentran elevadas en orina en el 90% de los niños con NBL<sup>(8,9,13)</sup> (Tabla VI).

Además de las radiografías convencionales y ecografías iniciales, se debe evaluar el tumor primario mediante RM o TC<sup>(8,9,13)</sup>, determinando su localización, extensión, afectación ganglionar, relación con estructuras vecinas y diseminación metastásica (Fig. 3). Se incluirá el tumor primario, así como tórax, abdomen y pelvis (Tabla VI).

La MIBG (Meta-Iodo-Benzil-Guanidina) es una molécula marcada radiactivamente, generalmente con I<sup>123</sup>, de estructura similar a la de la norepinefrina, captada por el transportador de norepinefrina en el 90% de los NBL. La gammagrafía con MIBG es altamente

específica para NBL (Fig. 4) y se debe realizar siempre al diagnóstico para determinar la presencia de metástasis, así como para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>(8,9,21)</sup>. En casos dudosos, la correlación entre MIBG y SPECT/TC (*Single Photon Emission Computed Tomography*) mejora la precisión diagnóstica. Los NBL que no captan MIBG (10%) se estudiarán mediante PET-TC con 18-FDG (18F-fluoro-2-deoxi-D-glucosa).

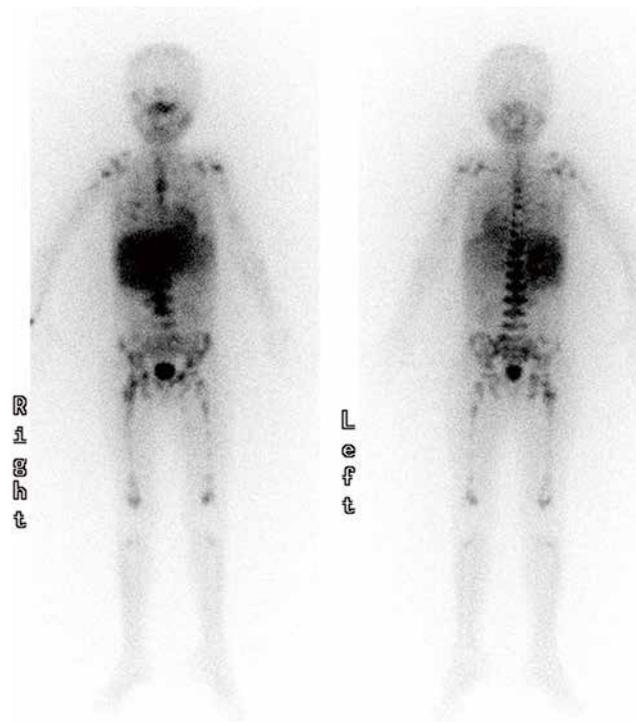
También se realizarán aspirados y biopsias de médula ósea bilaterales al diagnóstico y a intervalos regulares

durante el tratamiento y en el seguimiento de los pacientes de alto riesgo (Tabla VI).

Varios estudios han demostrado la utilidad de la monitorización de la enfermedad mínima residual (EMR), tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO) para el seguimiento de la enfermedad<sup>(22)</sup>. El método más sensible y específico es la RT-PCR (Real-Time PCR) de marcadores específicos de NBL, como la tirosina hidroxilasa (TH), principal enzima de la síntesis de catecolaminas. En el NB de alto riesgo, la EMR persistente en MO al final de la quimioterapia de inducción, predice la recaída y/o muerte en los siguientes 24 meses de media. La cuantificación de la GD2 sintetasa mediante anticuerpos monoclonales antiGD2 permite la detección de células tumorales ocultas en MO y SP, y es un marcador muy útil y precoz para evaluar la eficacia de la inmunoterapia con dinutuximab.

## Diagnóstico diferencial

Desde el punto de vista histológico, se deben descartar otros tumores pediátricos indiferenciados de células pequeñas, redondas y azules y con tendencia a infiltrar la médula ósea, como el rhabdomyosarcoma, el sarcoma



**Figura 4.** Gammagrafía con MIBG en un paciente de 6 años de edad, que muestra una captación ávida en el neuroblastoma suprarrenal y diseminación metastásica ósea generalizada.

de Ewing/PNET, el linfoma de Hodgkin y determinadas leucemias (megacarioblástica)<sup>(8)</sup>.

El diagnóstico diferencial de una masa abdominal se hará con otros tumores retroperitoneales, principalmente con el nefroblastoma. A diferencia de este, el NBL es una masa dura y fija, que cruza la línea media y que, en ocasiones, se asocia con síntomas constitucionales. En cuanto a las masas suprarrenales, en neonatos y lactantes, se deben considerar la hemorragia suprarrenal, la hiperplasia adrenal congénita, el secuestro pulmonar (subdiafragmático extralobar) y el quiste broncogénico<sup>(8,23)</sup>.

La diarrea secretora se puede confundir con infecciones gastrointestinales o enfermedad inflamatoria intestinal y el SOM puede simular un trastorno neurológico. La hepatomegalia en un lactante puede hacer pensar inicialmente en una enfermedad metabólica o de depósito<sup>(8,24)</sup>. Además, el NBL diseminado será considerado dentro del diagnóstico diferencial de enfermeda-

des infecciosas o inflamatorias, como la osteomielitis o la artritis reumatoide<sup>(8)</sup>.

### Estadaje y clasificación

**El estadio de la enfermedad, la edad al diagnóstico, la histología y la biología del tumor son criterios necesarios para clasificar a cada paciente en su grupo de riesgo y asignarle el tratamiento más adecuado.**

- **Estadio tumoral:** entre los diversos sistemas de estadaje del NBL existentes antes del 2010, el más utilizado era del INSS (*International Neuroblastoma Staging System*)<sup>(17)</sup>. La extensión de la resección quirúrgica al diagnóstico y la presencia de metástasis define los cuatro estadios de este sistema (1 a 4), además del estadio 4S (Tabla VII). Los pacientes con enfermedad en estadio 1 y 2A son de bajo riesgo, mientras que los demás pertenecen al riesgo alto o intermedio. La resecabilidad del tumor y, por tanto, el estadaje, dependía de

la experiencia de equipo quirúrgico, haciendo difícil comparar resultados entre los diferentes centros.

En 2009, el grupo de trabajo del INRG (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*) diseñó un nuevo sistema de estadaje y de clasificación del riesgo, tras analizar los datos de más de 8.800 pacientes diagnosticados entre 1990 y 2002 en EE.UU, Europa, Japón y Australia<sup>(5,6)</sup> (Tabla VII). Este sistema define dos estadios localizados (L1 y L2) y dos metastásicos (M y MS). La presencia de metástasis y de factores de riesgo del tumor, definidos en los estudios de imagen (IDRFs-*Image Defined Risk Factors*) antes de la cirugía o de cualquier tratamiento, determinan la extensión de la enfermedad (Tabla VIII). Los IDRFs son características del tumor primario que suponen una amenaza para la vida del paciente o que incrementan el riesgo quirúrgico, condicionando una peor evolución.

**Tabla VII. Comparación entre los sistemas de estadaje de neuroblastoma del INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) y del INRG (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*)<sup>(5,6,17)</sup>**

| Estadio     | Estadaje INSS*   | Estadaje INRG**   |
|-------------|--|---|
| Localizado  | Estadio 1: tumor localizado confinado al área de origen; resección macroscópica completa con ganglios linfáticos negativos               | L1: tumor localizado sin afectación de estructuras vitales: sin factores de riesgo definidos por imagen (IDRFs) y confinado a un solo compartimento anatómico |
|             | Estadio 2A: tumor localizado con resección macroscópica incompleta, ganglios linfáticos ipsilaterales negativos                          | L2: tumor locorregional con presencia de uno o más IDRFs  |
|             | Estadio 2B: tumor localizado con o sin resección macroscópica completa, ganglios linfáticos ipsilaterales positivos                      |   |
|             | Estadio 3: tumor irresecable que cruza la línea media <sup>(a)</sup> o ganglios linfáticos bilaterales positivos <sup>(b)</sup>          |   |
| Metastásico | Estadio 4: tumor diseminado que afecta ganglios linfáticos a distancia, huesos, médula ósea, hígado u otros órganos (excepto estadio 4S) | M: metástasis a distancia (excepto estadio MS)  |
|             | Estadio 4S: tumor localizado con metástasis restringidas a piel, hígado y/o médula ósea <sup>(c)</sup>                                   | MS: enfermedad metastásica en < 18 meses de edad***, con metástasis restringidas a piel, hígado y/o médula ósea <sup>(c)</sup>                                |

<sup>(a)</sup>La línea media es la columna vertebral. Los tumores que se origina en un lado y cruzan la línea media deben infiltrar hasta la columna o más allá de su lado opuesto;

<sup>(b)</sup>La presencia de derrame pleural bilateral o de ascitis malignas será considerado un estadio 3 del INSS; <sup>(c)</sup>La infiltración de la médula ósea en el estadio 4S debe ser mínima (< 10% del total de células nucleadas identificadas como malignas en el aspirado o la biopsia de médula). La infiltración más extensa se considera como estadio 4. La mIBG (metaiodo bencil guanidina) debe ser negativa en médula ósea.

\*Los tumores primarios multifocales se estadían según la extensión máxima de la enfermedad, seguidos por el subíndice M.

\*\*El INRG no incluye la afectación de ganglios locorregionales. El estadio MS no excluye pacientes con tumores grandes irresecables, a diferencia del estadio 4S del INSS en el que el tumor primario debe ser solo un estadio 1 o 2.

\*\*\*< 12 meses de edad en el protocolo LINES (Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol) de SIOPEN (SIOP-Europe-Neuroblastoma).

- **Clasificación en grupos de riesgo:** actualmente la clasificación más utilizada es la del INRG que estratifica a los pacientes en 16 grupos de riesgo pretratamiento (Tabla IX)<sup>(6)</sup>. Para ello, tiene en cuenta siete factores pronósticos: el estadio, la edad, la histología (tipo y grado de diferenciación) y la biología del tumor (amplificación de *NMYC*, ploidía, delección 11q)<sup>(5,6)</sup>. Según la supervivencia libre de enfermedad (SLE), a los 5 años los pacientes se agrupan en cuatro categorías de riesgo: muy bajo (SLE > 85%), bajo (75-85%), intermedio (50-75%) y alto (< 50%)<sup>(5,6)</sup>. En el futuro, los nuevos conocimientos sobre las alteraciones genómicas y moleculares del NBL permitirán redefinir de forma más precisa estos grupos de riesgo y aplicar estrategias basadas en la medicina personalizada<sup>(10)</sup>.

## Bases del tratamiento del neuroblastoma

**Las modalidades tradicionales de tratamiento del NBL son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, a las que, en los últimos años, se han incorporado la inmunoterapia y la terapia diferenciadora.**

La cirugía tiene un papel fundamental en el NBL, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. La biopsia inicial es crucial para establecer el diagnóstico inequívoco del tumor y para el estudio de sus características biológicas. En la enfermedad en recaída, la biopsia puede aportar información adicional sobre la biología tumoral y, mediante las nuevas técnicas de secuenciación masiva, posibilitar la detección de nuevos marcadores moleculares para la aplicación de terapias personalizadas.

El abordaje quirúrgico, ya sea mediante cirugía abierta o técnicas menos invasivas (laparoscopia, toracoscopia, biopsia percutánea), dependerá de la localización, extensión y reseccabilidad de la lesión. Los tumores localizados sin IDRFs se reseccarán en la cirugía inicial<sup>(8,9,13)</sup>. En los demás casos, la biopsia garantizará la obtención del material suficiente para realizar todos los estudios y se valorará extirpar el resto tumoral de forma diferida. El riesgo de complicaciones quirúrgicas es mayor en

| Localización                                     | Descripción  |
|--|--|
| Varios compartimentos anatómicos                 | - Extensión ipsilateral del tumor entre dos compartimentos anatómicos (cuello-tórax, tórax-abdomen, abdomen-pelvis)  |
| Cuello   | - Tumor que engloba la arteria carótida, la arteria vertebral y/o la vena yugular interna<br>- Tumor que se extiende a la base del cráneo<br>- Tumor que comprime la tráquea   |
| Unión cérvico-torácica                           | - Tumor que engloba las raíces del plexo braquial<br>- Tumor que engloba los vasos subclavios, la arteria vertebral y/o la arteria carótida<br>- Tumor que comprime la tráquea   |
| Tórax  | - Tumor que engloba la aorta y/o grandes vasos<br>- Tumor que comprime la tráquea y/o bronquios principales<br>- Tumor en mediastino inferior que infiltra la unión costo-vertebral entre las vértebras D9 y D12 (riesgo de lesión de la arteria espinal anterior)   |
| Tóraco-abdominal                                 | - Tumor que engloba la aorta y/o vena cava   |
| Abdomen y pelvis                                 | - Tumor que infiltra el hilio hepático y/o el ligamento hepatoduodenal<br>- Tumor que engloba las ramas de la arteria mesentérica superior en la raíz del mesenterio<br>- Tumor que engloba el origen del tronco celiaco y/o el origen de la arteria mesentérica superior<br>- Tumor que invade uno o ambos pedículos renales<br>- Tumor que engloba la aorta y/o la vena cava<br>- Tumor que engloba los vasos ilíacos<br>- Tumor pélvico que atraviesa la escotadura ciática |
| Intraspinal                                      | - Tumor con extensión intraespinal (en cualquier localización) que invade más de 1/3 del canal medular en el plano axial, no son visibles los espacios leptomeníngeos perimedulares o la intensidad de la señal de la médula espinal es anormal  |
| Infiltración de órganos o estructuras adyacentes | - Pericardio, diafragma, riñón, hígado, bloque duodenopancreático y mesenterio   |
| No consideradas IDRFs, pero se deben registrar   | - Tumores primarios multifocales<br>- Derrame pleural, con o sin células malignas<br>- Ascitis, con o sin células malignas   |

los lactantes, sobre todo en < 2 meses de edad, en los que la enfermedad tiene mejor pronóstico; por lo que, en estos casos, se debe valorar cuidadosamente la indicación de la cirugía.

El NBL es un tumor radiosensible, pero la elevada prevalencia de metástasis óseas hace que la radioterapia no sea curativa<sup>(8)</sup>. La radioterapia está indicada como tratamiento de la enfermedad residual en algunos tumores localizados, en el control de la enfermedad local y de metástasis refractarias en pacientes de alto riesgo, así como

en pacientes en fase terminal, para mitigar el dolor asociado a las metástasis óseas<sup>(8)</sup>. Actualmente, el uso de radioterapia urgente en la compresión medular o en la infiltración hepática masiva es excepcional, siendo preferible la quimioterapia, tanto por su eficacia como por el menor riesgo de efectos secundarios a largo plazo.

La quimioterapia está indicada en pacientes de riesgo intermedio o alto, así como en algunos pacientes de bajo riesgo con compromiso vital, variando la intensidad de la misma según el riesgo.

Tabla IX. Clasificación del riesgo del INRG (*International Neuroblastoma Risk Group*)<sup>5,6</sup>

| Estadio INRG | Edad (meses) | Histología  | Grado de diferenciación                       | NMYC           | Deleción 11q | Ploidía       | Grupo de riesgo pre-tratamiento |
|--------------|--------------|---|---|----------------|--------------|---------------|---------------------------------|
| L1/L2        |              | GN en maduración, GNBL entremezclado                                |   |                |              |               | A (muy bajo)                    |
| L1           |              | Cualquier histología, excepto GN en maduración o GNBL entremezclado |   | NAmpl<br>Ampl  |              |               | B (muy bajo)<br>K (alto)        |
| L2           | < 18         | Cualquier histología, excepto GN en maduración o GNBL entremezclado |   | NAmpl<br>NAmpl | No<br>Sí     |               | D (bajo)<br>G (intermedio)      |
|              |              |   | En diferenciación                             | NAmpl<br>NAmpl | No<br>Sí     |               | E (bajo)<br>H (intermedio)      |
|              | ≥ 18         | GNBL nodular, NBL   | Pobrementemente diferenciado o indiferenciado | NAmpl<br>Ampl  |              |               | H (intermedio)<br>N (alto)      |
| M            | < 18         |   |   | NAmpl          |              | Hiperdiploide | F (bajo)                        |
|              | < 12         |   |   | NAmpl          |              | Diploide      | I (intermedio)                  |
|              | 12-18        |   |   | NAmpl          |              | Diploide      | J (intermedio)                  |
|              | < 18         |   |   | Ampl           |              |               | O (alto)                        |
|              | ≥ 18         |   |   |                |              |               | P (alto)                        |
| MS           | < 18         |   |   | NAmpl<br>NAmpl | No<br>Sí     |               | C (muy bajo)<br>Q (muy alto)    |
|              |              |   |   | Ampl           |              |               | R (muy alto)                    |
|              |              |   |   |                |              |               |                                 |

INRG: *International Neuroblastoma Risk Group*; GN: *ganglioneuroma*; GNBL: *ganglioneuroblastoma*; NAmpl: *NMYC no amplificado*; Ampl: *NMYC amplificado*.

### Tratamiento ajustado al riesgo

El tratamiento del NBL depende del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente, basado en las diferencias pronósticas relacionadas con la edad y la biología tumoral, por lo que las estrategias terapéuticas son muy variadas.

El tratamiento dentro de cada grupo de riesgo, especialmente en el intermedio, difiere en cierta medida entre los distintos grupos colaborativos<sup>(9,13,24)</sup>. A continuación, se describen las reco-

mendaciones terapéuticas del grupo de NBL de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica Europea o SIOPEN (SIOP-Europa-Neuroblastoma) (Tabla X y Fig. 5).

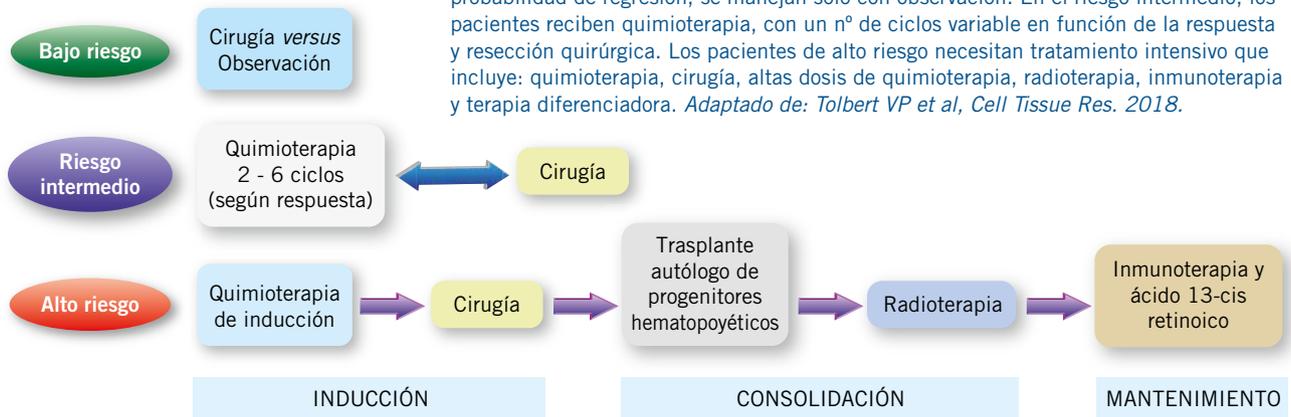


Figura 5. Tratamiento del neuroblastoma adaptado al riesgo. Los pacientes de bajo riesgo generalmente se curan solo con cirugía; los pacientes asintomáticos con tumores con alta probabilidad de regresión, se manejan solo con observación. En el riesgo intermedio, los pacientes reciben quimioterapia, con un nº de ciclos variable en función de la respuesta y resección quirúrgica. Los pacientes de alto riesgo necesitan tratamiento intensivo que incluye: quimioterapia, cirugía, altas dosis de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y terapia diferenciadora. Adaptado de: Tolbert VP et al, *Cell Tissue Res.* 2018.

### Tratamiento del NBL de muy bajo y de bajo riesgo

En los pacientes de bajo riesgo y asintomáticos, la resección quirúrgica o la observación en tumores con tendencia a la regresión espontánea, son suficientes para el control de la enfermedad.

Dentro de SIOOPEN, se consideran de bajo riesgo los estadios INRG L1, L2 y MS con edad y características biológicas favorables (Tabla X). Su pronóstico es excelente, con SLE > 90% y supervivencia global (SG) cercana al 100%. La mayoría de estos pacientes se curan solo con cirugía y en algunos casos sin ningún tratamiento, dada la tendencia

de estos tumores a la regresión espontánea<sup>(8,9,13,20)</sup>.

Pacientes ≤ 12 meses, estadio MS y sin *NMYC*-amp alcanzan SG > 85% solo con observación clínica y seguimiento ecográfico. La quimioterapia se reserva para los pacientes con síntomas amenazantes para la vida (SAVs), como compresión medular o distrés respira-

Tabla X. Resumen de los grupos de tratamiento de neuroblastoma (NBL) según el riesgo de SIOOPEN (Grupo de Neuroblastoma; Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica-Europa)

| Estadio  | Edad al diagnóstico | NMYC | SAVs | Perfil SCA | Tratamiento  | Grupo de riesgo SIOOPEN |
|--|---------------------|------|------|------------|--|-------------------------|
| Neonato con masa suprarrenal                     | < 90 días           |      |      |            |  |                         |
| INRG L1 (resecado)                               | Cualquiera          | NAmP | –    | –          | Observación  | Bajo                    |
| INRG L2  | ≤ 18 meses          | NAmP | No   | No         | Observación vs Quimioterapia ± Cirugía                               | Bajo                    |
|  |                     |      |      | Sí         | Quimioterapia ± Cirugía  |                         |
|  |                     |      | Sí   | No         | Quimioterapia ± Cirugía  |                         |
|  |                     |      |      | Sí         | Quimioterapia ± Cirugía  |                         |
| INRG MS  | ≤ 12 meses          | NAmP | No   | No         | Observación  | Bajo                    |
|  |                     |      |      | Sí         | Quimioterapia ± Cirugía  |                         |
|  |                     |      | Sí   | No         | Quimioterapia  |                         |
|  |                     |      |      | Sí         | Quimioterapia ± Cirugía  |                         |
| INRG L2 En diferenciación                        | > 18 meses          | NAmP |      |            | Quimioterapia ± Cirugía  | Intermedio              |
| INRG L2 Pobremente diferenciado o indiferenciado | > 18 meses          | NAmP |      |            | Quimioterapia ± Cirugía + Radioterapia + 13-cis-retinoico            | Intermedio              |
| INRG L1 (INSS 1)                                 | Cualquiera          | Amp  |      |            | Cirugía + Quimioterapia  | Intermedio              |
| INRG M   | ≤ 12 meses          | NAmP |      |            | Quimioterapia ± Cirugía  | Intermedio              |
| INRG M   | > 12 meses          | NAmP |      |            | Quimioterapia de inducción + Cirugía                                 | Alto                    |
| INRG MS  | > 12 meses          | NAmP |      |            | Quimioterapia de inducción + Cirugía                                 | Alto                    |
| INRG L1 (INSS 2), L2, M, MS                      | Cualquiera          | Amp  |      |            | Quimioterapia de inducción + Cirugía + Consolidación + Mantenimiento | Alto                    |

El estadio INRG, la edad, la presencia de *NMYC*-amp y/o de alteraciones SCA y de SAVs, condicionan el pronóstico y, por tanto, la indicación de tratamiento. Aproximadamente, el 20-30% de los pacientes con NBL pertenecen al grupo de bajo riesgo, el 20% al de riesgo intermedio y el 50-60% al de alto riesgo.

INRG: *International Neuroblastoma Risk Group*; NAmP: *NMYC no amplificado*; Amp: *NMYC amplificado*; SAVs: *Síntomas amenazantes para la vida*; Perfil SCA: *presencia de cualquier alteración segmentaria recurrente (delección de 1p, 3p, 4p o 11q; ganancia de 1q, 2p o 17q) con o sin alteraciones cromosómicas numéricas.*

Tabla XI. Síntomas amenazantes para la vida<sup>(16)</sup>

| Tipo  | Descripción   |
|---|---|
| Dolor   | Requiere tratamiento con opiáceos   |
| Respiratorios   | Dificultad respiratoria de etiología no infecciosa:<br>- Taquipnea > 60 lpm<br>- Necesidad de oxigenoterapia<br>- Soporte respiratorio            |
| Cardiovasculares  | Hipertensión arterial<br>Síndrome de vena cava superior<br>Compresión de vena cava inferior y/o edema MMII  |
| Renales   | Insuficiencia renal aguda (creatinina > 2 x LNA)<br>Oliguria (< 2 ml/kg/h)<br>Hidroureter/hidronefrosis   |
| Gastrointestinales  | Intolerancia oral / vómitos con necesidad de alimentación enteral o parenteral<br>Pérdida de peso > 10%   |
| Hepáticos   | Disfunción hepática (> 2 x LNA)<br>Coagulación intravascular diseminada<br>Trombopenia < 50 x 10 <sup>9</sup> /L                                  |
| Disfunción de esfínteres  | Disfunción anorrectal y/o vesical por efecto masa   |
| Neuroblastoma intraespinal  | Déficits motores o sensitivos<br>Tumor que ocupa > 1/3 del canal medular<br>Espacios leptomeníngeos no visibles<br>Señal medular anormal en la RM |
| Tumor de gran volumen con alto riesgo de rotura y/o de deterioro sistémico rápido |   |

MMII, miembros inferiores; LNA: límite normal alto.

torio secundario a infiltración hepática masiva (Tabla XI). Los fármacos utilizados son: etopósido, carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina, y se administrarán solo los ciclos necesarios para el control de síntomas<sup>(2-4)</sup>.

La mayoría de los NBL neonatales son masas adrenales en estadios INRG L1/L2 de histología favorable, que suelen regresar espontáneamente. En los niños < 3 meses de edad y asintomáticos, con tumores < 5 cm de diámetro, se realiza solo observación y, en caso de progresión, se realiza cirugía y el estudio histológico y molecular del tumor<sup>(8,9,13,20)</sup>.

La cirugía es de elección en tumores localizados (INRG L1 y L2), resecables y biológicamente favorables. Algunos pacientes progresan después, pero se pueden rescatar con cirugía y/o quimioterapia sin un impacto significativo en la SG. La observación está indicada en los pacientes con INRG L2 (INSS 2A y 2B) con características biológicas favorables y con IDRFs, recibiendo quimioterapia en caso de progresión o presencia

de SAVs, seguida de exéresis tumoral si fuera posible. Los niños con NBL en estadio L2 sin *NMYC*-amp, pero con perfil biológico SCA (antes incluidos en el grupo de alto riesgo), también reciben quimioterapia (4 ciclos) seguida de cirugía<sup>(8,9,13,20)</sup>.

### Tratamiento del NBL de riesgo intermedio

Los pacientes de riesgo intermedio se tratan con quimioterapia cuya duración depende de la respuesta, así como cirugía del tumor primario.

Es un grupo muy heterogéneo con tumores de características biológicas variables, pero con tasas de SG > 80%, cuando se combinan quimioterapia y cirugía. Incluye niños > 18 meses de edad con enfermedad en estadio INRG L2 (INSS 3) y ≤ 12 meses en estadio M, ambos sin *NMYC*-amp (Tabla X). La resección del tumor primario se realiza después de 4-6 ciclos de quimioterapia, siempre que sea posible. Si la histología es desfavorable, los pacientes reciben

después radioterapia local y terapia diferenciadora. Con esta estrategia, la SG a los 5 años es > 90% en los lactantes en estadio M y del 70% en niños > 18 meses de edad con NBL en estadio L2<sup>(8,9,13,20)</sup>.

Los pacientes con NBL estadio L1 y *NMYC*-amp son un tipo especial dentro del grupo de riesgo intermedio y reciben quimioterapia (6 ciclos), inmediatamente después de la cirugía del tumor primario, ya que sin tratamiento suelen presentar recaídas metastásicas en los meses siguientes.

### Tratamiento del NBL de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo reciben tratamiento multimodal intensivo con: quimioterapia, cirugía, radioterapia, inmunoterapia y terapia diferenciadora con ácido 13-cis-retinoico.

En este grupo se incluyen los pacientes con estadios INRG > L1 (L2, M y MS) con *NMYC*-amp y los ≥ 12 meses en estadio M y MS sin *NMYC*-amp. Presentan recaídas frecuentes y alta mortalidad, con una probabilidad de SG a los 5 años del 50%.

El tratamiento se divide en 4 fases (Fig. 5): inducción (quimioterapia y cirugía), consolidación (trasplante autólogo y radioterapia) y mantenimiento (inmunoterapia y ácido 13-cis-retinoico). El objetivo de la quimioterapia de inducción es conseguir la máxima reducción del tumor primario y de las metástasis. La intensidad de dosis se relaciona con la respuesta y la supervivencia. El régimen recomendado es el "Rapid COJEC" (vincristina, carboplatino, etopósido, cisplatino y ciclofosfamida), que administrado en un periodo de tiempo muy ajustado (3-4 meses) trata de evitar el desarrollo de resistencias farmacológicas<sup>(8,9,13,20)</sup>. Al final de la inducción, la persistencia de infiltración medular y de metástasis óseas en la mIBG (score SIOPEN) son factores independientes de mal pronóstico.

En los pacientes con respuesta adecuada, se procede a la extirpación quirúrgica del tumor primario, finalizando con ello el tratamiento en los pacientes > 12 meses, estadio M y sin *NMYC*-amp. Los demás pacientes continúan con la fase de consolidación, que consiste en quimioterapia mieloablativa (busulfan y melfalan) seguida de rescate con tras-

plante autólogo y radioterapia local. El tratamiento de mantenimiento incluye ácido 13-cis-retinoico, que induce la diferenciación de las células tumorales residuales e inmunoterapia con el anticuerpo monoclonal anti-GD2, dinutuximab<sup>(8,9,13,20,25)</sup>.

### Tratamiento de enfermedad refractaria y las recaídas

**El NLB refractario o en recaída es difícilmente curable, no habiéndose definido aún el tratamiento óptimo de los pacientes de alto riesgo en esta situación.**

Alrededor del 20% de los pacientes con NBL de alto riesgo son refractarios al tratamiento de primera línea y el 60% de los que completan el tratamiento recaen (mediana de 1,5 años desde el diagnóstico). La SG después de una recaída es < 10%, siendo mejor en pacientes en estadio L1 (70%) comparado con aquellos en estadio L2 (40%) o M (2%). No se ha establecido aún el tratamiento estándar de estos pacientes. La quimioterapia de rescate incluye combinaciones de temozolamida con irinotecan y/o bevacizumab (BEACON) y topotecan con temozolamida o ciclofosfamida o con doxorubicina y vincristina en perfusión continua (TVD), con resultados variables<sup>(9,13,20)</sup>. La terapia con <sup>131</sup>I-MIBG es otra alternativa, con un 30-40% de respuestas globales.

Actualmente, se encuentran en investigación varios fármacos dirigidos contra dianas moleculares como: los inhibidores de *ALK* (crizotinib), inhibidores de Aurora A kinasa (desestabilizan N-MYC), de histona deacetilasa (vorinostat) o de *Trkb* (entrectinib). Otros ensayos clínicos incluyen: inhibidores de *check-point*, inmunoterapia (anti-GD2 con células NK, nalixamab con GM-CSF) y terapia celular con CAR-T (*Chimeric Antigen Receptors-T cells*) contra GD2<sup>(9,13,20)</sup>.

### Efectos secundarios a largo plazo

**Los pacientes que sobreviven a un neuroblastoma de riesgo intermedio o alto que han recibido tratamiento con quimioterapia, radioterapia y cirugía, tienen un riesgo elevado de desarrollar efectos secundarios a largo plazo.**

Los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia tienen riesgo de presentar efectos secundarios a largo plazo como: ototoxicidad, cardiotoxicidad, osteoporosis, complicaciones endocrinas (talla baja, hipotiroidismo), diarrea crónica, hiperplasia nodular focal hepática, segundos tumores (cáncer de tiroides, renal y de partes blandas y leucemia aguda) e infertilidad<sup>(8,9)</sup>. Además, al diagnóstico, los pacientes pueden presentar complicaciones neurológicas, como compresión medular o SOM, que a largo plazo pueden determinar secuelas neuromusculares como: paraplejía, incontinencia, escoliosis, déficits neurocognitivos y alteraciones del desarrollo<sup>(15)</sup>.

### Feocromocitoma y paraganglioma

**Son tumores secretores de catecolaminas derivados de las células cromafines de la médula suprarrenal (feocromocitoma) o de los ganglios del SNS (paraganglioma).**

Son tumores neuroendocrinos originados a partir de las células cromafines derivadas de la CN (Fig. 1). El 80% se localizan en la médula suprarrenal y se denominan feocromocitomas y el resto, los paragangliomas, asientan en los ganglios simpáticos prevertebrales y paravertebrales de cabeza y cuello, mediastino, abdomen y pelvis.

Predominan en población adulta, y solo el 10-20% se presentan en niños. Pueden ser esporádicos, familiares (mutaciones en las subunidades de la succinato-dehidrogenasa, SDHD) o asociarse a síndromes genéticos, como la enfermedad de Von Hippel Lindau (la más frecuente), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y la neurofibromatosis tipo 1<sup>(26)</sup>. Los tumores multifocales, extraadrenales o bilaterales en pacientes pediátricos sugieren una causa genética.

Ambos tumores sintetizan y secretan catecolaminas (dopamina, norepinefrina, epinefrina) y sus metabolitos (HVA, normetanefrina y metanefrina). Por ello, se manifiestan con: hipertensión, taquicardia, sudoración, cefalea, temblor y ansiedad. La invasión local o la existencia de metástasis a distancia (hueso, hígado, pulmón y ganglios linfáticos) determinan su malignidad,

siendo, por lo general, tumores > 5 cm, paragangliomas y familiares<sup>(26)</sup>.

El diagnóstico se realiza mediante TC o RM y la cuantificación de catecolaminas y sus metabolitos en sangre y orina. El estudio de extensión se completa con la <sup>123</sup>I-MIBG, aunque otros radiotrazadores como análogos de somatostatina marcados con galio, 18-fluorodopa o 18-fluoro-dihidroxifenilalanina, también son de utilidad<sup>(26)</sup>.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. La complicación más frecuente es la hipotensión arterial grave intraoperatoria y postoperatoria, por lo que es prioritario el control de la TA previo a la cirugía, mediante bloqueo adrenérgico (primero alfa y después beta) y prevenir la hipovolemia. Los pacientes metastásicos se pueden tratar con: quimioterapia (ciclofosfamida/vincristina/dacarbazina o temozolamida), radioterapia, embolización, ablación con radiofrecuencia o radionucleótidos (o <sup>131</sup>I-MIBG o <sup>177</sup>Lu-DOTATATE)<sup>(26)</sup>. También se han ensayado los inhibidores de tirosin kinasa (sunitinib) con resultados variables.

### Función del pediatra de Atención Primaria

**Es fundamental el papel del pediatra de Atención Primaria en el diagnóstico de sospecha del neuroblastoma. Evitar demoras en la atención de estos pacientes en unidades especializadas de Oncología Pediátrica, tiene gran impacto en el pronóstico y calidad de vida de los supervivientes.**

Por sus síntomas de presentación, se considera al neuroblastoma como un gran simulador, por lo que se debe incluir en el diagnóstico diferencial de enfermedades infecciosas y reumatológicas, cuadros digestivos (dolor abdominal, estreñimiento, anorexia, fallo de medro) y renales (hipertensión arterial idiopática).

Así mismo, es crucial identificar datos de alarma, como debilidad muscular, rechazo de la marcha o alteración del control de esfínteres, que pueden indicar una compresión medular o síntomas compatibles con un SOM, como alteraciones del comportamiento, ataxia y mioclonías.

En los casos en los que se sospeche un tumor de la cresta neural, la aproximación inicial en un paciente estable

mediante analítica, ecografía y radiografía de tórax, es de gran utilidad. No se debe olvidar la posible aparición de citopenias en el hemograma o de alteraciones bioquímicas, como la elevación de la ferritina y de la LDH, que pueden simular una leucemia.

Los casos con alto índice de sospecha deben remitirse de inmediato a centros especializados con Unidades de Oncología Pediátrica.

## Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Yan P, Qi F, Bian L, Xu Y, Zhou J, Hu J, et al. Comparison of incidence and outcomes of neuroblastoma in children, adolescents, and adults in the united states: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program population study. *Med Sci Monit*; 2020. p. 26.
2. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines M, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2020. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia. 2021. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/informes.html>.
3. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata JI, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999; 86: 364-72.
4. Peuchmaur M, D'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification. *Cancer*. 2003; 98: 2274-81.
5. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 289-97.
6. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: An INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 298-303.
- 7.\*\* Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2202-11.
8. Park J, Hogarty M, Bagatell R, Schleiermacher G, Mosse Y, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo P, Poplack D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 8th ed. Philadelphia, PA, EE.UU.: Wolters Kluwer; 2020. p. 647-72.
- 9.\*\* Matthy KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Prim*. 2016. p. 2.
- 10.\*\* Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 34: 165-85.
- 11.\*\* Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 203-16.
12. Cheung NK V, Dyer MA. Neuroblastoma: Developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13: 397-411.
- 13.\*\* Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48: 214-41.
- 14.\*\* Johnsen JI, Dyberg C, Wickström M. Neuroblastoma—A neural crest derived embryonal malignancy. *Front Mol Neurosci*. 2019; 12: 1-11.
15. Hero B, Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics*. 2013; 44: 324-9.
16. Rubio Aparicio PM, Rosich Del Cacho B. Tumores de la cresta neural. *Pediatr Integr*. 2016; 20(7): 434-46.
17. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castleberry RP, et al. Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to Treatment Purpose and Methods: Based on preliminary experience, there was a need for modifications and clarifications in the International Neuroblastoma Staging. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1466-77.
18. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-couanet D, Luksch R, Castel V, Ash S, et al. Investigation of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the siopen high-risk neuroblastoma 1 trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel)*. 2020; 12: 1-19.
19. Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, Nagakawara A, Ambros PF, Monclair T, et al. Neuroblastoma in Older Children, Adolescents and Young Adults: A Report From the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 627-35.
- 20.\*\* Tolbert VP, Matthy KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res*. 2018; 372: 195-209.
21. Ladenstein R, Lambert B, Pötschger U, Castellani M-R, Lewington V, Bar-Sever Z, et al. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45: 292-305.
22. Uemura S, Ishida T, Kyae K, Thwin M, Yamamoto N. Dynamics of Minimal Residual Disease in Neuroblastoma Patients. *Front Oncol*. 2019; 9: 455.
23. Fisher JPH, Tweddle DA. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17: 207-15.
24. Chung C, Boterberg T, Lucas J, Panoff J, Valteau-Couanet D, Hero B, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68: 1-8.
25. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, Kreissman SG, London WB, Chen HX, et al. Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1324-34.
- 26.\*\* Antonio K, Valdez MN, Mercado-Asis L, Taieb D, Pacak K. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg*. 2020; 9: 105-23.

## Bibliografía recomendada

- Matthy KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Prim*; 2016. p. 2.

Revisión detallada sobre el neuroblastoma y su fisiopatología, con una exposición enfocada a la práctica clínica sobre el diagnóstico, estadije y tratamiento de la enfermedad, sin olvidar aspectos relativos a la calidad de vida y efectos secundarios a largo plazo en los supervivientes.

- Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48: 214-41.

Revisión exhaustiva sobre los conocimientos actuales del neuroblastoma, con especial detalle a sus características genéticas y moleculares y su papel en la oncogénesis. Actualiza aspectos relativos al diagnóstico, estadije y tratamiento.

- Hero B, Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics*. 2013; 44: 324-9.

Actualización sobre el síndrome de opsoclonus-mioclonus en Pediatría y su relación con el neuroblastoma, con recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento.

- Fisher JPH, Tweddle DA. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17: 207-15.

Revisión pormenorizada sobre el neuroblastoma en neonatos y lactantes, describiendo las características específicas del tumor a esta edad, en cuanto a presentación clínica, diagnóstico diferencial, manejo y evolución.

- Shohet J, Foster J. Neuroblastoma. *BMJ*. 2017; 357: j1863.

Breve revisión de lectura rápida, enfocada a la práctica clínica y basada en la evidencia sobre el manejo del neuroblastoma.

- Pearda L, Costb NG, Saltzman AF. Pediatric pheochromocytoma: current status of diagnostic imaging and treatment procedures. *Curr Opin Urol*. 2019, 29: 493-9.

Revisión actualizada y concisa sobre los aspectos básicos del feocromocitoma y paraganglioma, con especial detalle a su presentación clínica y síndromes genéticos relacionados en pacientes pediátricos y al diagnóstico por imagen y su tratamiento.

## Caso clínico

### Anamnesis

Lactante de 2 meses de vida que consulta por distensión abdominal progresiva de 2 semanas de evolución, con empeoramiento de su reflujo gastroesofágico y cólicos. No refiere irritabilidad ni rechazo de las tomas, y se encuentra afebril. Hábito intestinal normal y diuresis conservada. Embarazo controlado y parto a término, eutócico. Apgar 9/10. Alimentado con lactancia materna exclusiva. Desarrollo psicomotor normal para la edad. Pauta de vacunación que corresponde a los 2 meses.

### Exploración física

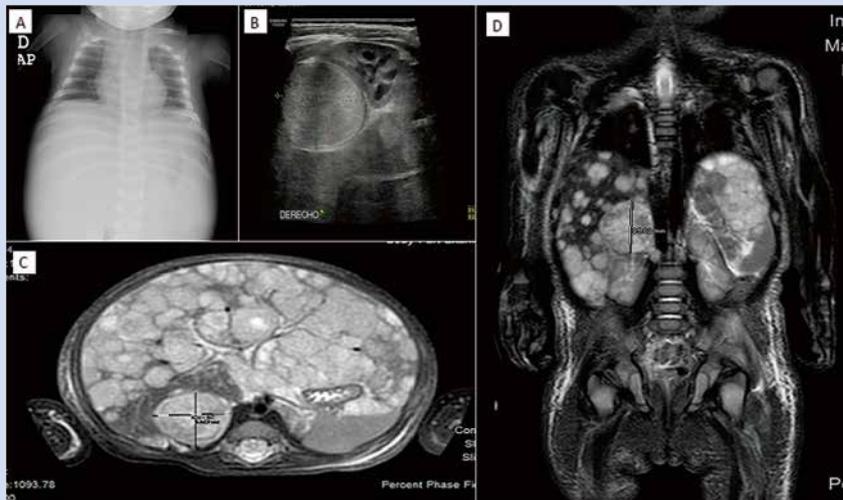
Afebril, con tensión arterial y frecuencia cardíaca normales para su edad. Buen estado general, bien hidratado y perfundido. Sin lesiones cutáneas y con auscultación cardiopulmonar normal. Destaca a la palpación abdominal, una masa pétreo que se extiende desde región subcostal hasta genitales, con molestias a la exploración, aunque sin signos de irritación peritoneal. Perímetro abdominal de 41,5 cm y genitales masculinos normales.

### Pruebas complementarias

En la ecografía abdominal se objetiva una masa redondeada en región suprarrenal derecha de 3,5 x 2,9 x 3 cm y hepatomegalia masiva, encontrándose el hígado ocupado en su totalidad por lesiones nodulares (Fig. 6). Se completa el estudio de imagen con una radiografía de tórax que es normal y una resonancia magnética abdominal, donde se confirma la presencia de una masa redondeada hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, localizada en región suprarrenal derecha. El parénquima hepático está sustituido en su práctica totalidad por innumerables lesiones nodulares, de una señal similar a la masa suprarrenal, sin lesiones a otros niveles (Fig. 6). El hemograma y la bioquímica son normales, salvo elevación de LDH de 1172 U/L (180-430), sin otros datos de lisis tumoral, y de enolasa neuronal específica (ENE) hasta 134  $\mu$ g/L (0-18).

### Evolución

Tras el ingreso, la situación clínica del paciente empeora, desarrollando hipertensión arterial que requiere tratamiento antihipertensivo y presenta datos de coagulación intravascular diseminada, por lo que ingresa en la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.



**Figura 6.** Imágenes del caso clínico. **A.** Radiografía simple (PA), en la que se aprecia importante distensión abdominal. **B.** Ecografía abdominal que muestra la masa suprarrenal. **C y D.** Imágenes de RM, en la que además de la masa suprarrenal, se aprecia la infiltración hepática masiva con múltiples imágenes nodulares (síndrome de Pepper).



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatruiintegral.es](http://www.pediatruiintegral.es).

Para conseguir la acreditación 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

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación 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".

## Neuroblastoma y tumores relacionados

- 1. El neuroblastoma es un tumor DERIVADO de:**
  - a. Las células del neuroectodermo progenitoras del sistema nervioso central.
  - b. El tejido epitelial de la cresta neural y del neuroectodermo.
  - c. El tejido mesenquimal de la cresta neural.
  - d. Los progenitores simpático-adrenérgicos de la cresta neural.
  - e. Los progenitores hematopoyéticos de la médula adrenal.
- 2. Son características del neuroblastoma todas las siguientes EXCEPTO:**
  - a. Heterogeneidad clínica y biológica.
  - b. Capacidad de maduración y diferenciación, desde subtipos indiferenciados (neuroblastoma) a subtipos benignos (ganglioneuroma).
  - c. Tendencia a la regresión espontánea.
  - d. Pronóstico desfavorable en los pacientes < 18 meses con enfermedad localizada y sin *NMYC*-amp.
  - e. Elevada prevalencia de diseminación metastásica al diagnóstico.
- 3. Desde el punto de vista histológico, los tumores neuroblásticos se dividen en los siguientes subtipos MENOS:**
  - a. Neuroblastoma en diferenciación.
  - b. Ganglioneuroma indiferenciado.
  - c. Ganglioneuroblastoma nodular.
  - d. Neuroblastoma pobremente diferenciado.
  - e. Ganglioneuroblastoma entremezclado rico en estroma.
- 4. En cuanto a la forma de presentación del neuroblastoma NO ES CIERTO que:**
  - a. Los tumores neuroblásticos se pueden presentar como una masa abdominal asintomática palpada por el pediatra en una revisión rutinaria.
  - b. Las metástasis en la calota pueden producir equimosis periorbitaria y proptosis, en forma de "ojos de mapache".
  - c. El neuroblastoma diseminado raramente infiltra la médula ósea, por lo que es infrecuente encontrar citopenias en sangre periférica al diagnóstico.
  - d. Los tumores intraespinales pueden causar compresión medular con parálisis flácida y alteración de esfínteres.
  - e. El 50% de los pacientes con síndrome opsoclonus-mioclonus (SOM) tiene un tumor neuroblástico que generalmente es de buen pronóstico, a pesar de las secuelas neurológicas que se mantienen a largo plazo.
- 5. Desde el punto de vista biológico, el factor pronóstico independiente MÁS importante en el neuroblastoma es:**
  - a. Ploidía o contenido de ADN tumoral.
  - b. Perfil biológico SCA (presencia de cualquier alteración segmentaria recurrente) *versus* NCA (*Number of Chromosome Copies*).
  - c. Deleción 11q.
  - d. Ganancia 17q.
  - e. Amplificación de *MYCN*.
- 6. Con la información disponible hasta el momento sobre el paciente del caso clínico, señale la opción CORRECTA:**
  - a. La principal sospecha diagnóstica es la de un neuroblastoma metastásico. Únicamente, se requeriría la biopsia del tumor, incluyendo perfil genómico para completar el estudio.
  - b. La principal sospecha diagnóstica es la de un neuroblastoma metastásico, que se confirmaría mediante la detección de catecolaminas en orina elevadas.
  - c. La principal sospecha diagnóstica es la de un feocromocitoma metastásico, probablemente asociado a un síndrome familiar dada la edad del paciente.
  - d. La principal sospecha diagnóstica es la de un neuroblastoma metastásico. Es necesario completar el estudio mediante la cuantificación de catecolaminas en orina y biopsia del tumor con perfil genómico, además de evaluar la presencia de metástasis en médula ósea y a distancia.
  - e. La principal sospecha diagnóstica es la de un neuroblastoma metastásico. Para el estudio de extensión, la gammagrafía ósea con <sup>99</sup>Tc es la prueba de elección.

7. La biopsia confirma que se trata de un neuroblastoma indiferenciado con *NMYC*-amp y con un perfil biológico NCA. Las catecolaminas en orina (ácidos homovanílico [HVA] y vanilmandélico [VMA]) están elevadas. La MIBG descarta la presencia de metástasis óseas y en la biopsia de médula ósea bilateral no hay infiltración tumoral. Señale la respuesta **CORRECTA**:
- La edad del paciente, la presencia de metástasis limitadas a hígado y el *NMYC*-amp le confieren buen pronóstico, por lo que no precisa tratamiento adicional.
  - Se trata de un neuroblastoma estadio MS, pero de alto riesgo. El tratamiento deberá ser multimodal con: quimioterapia, cirugía, trasplante autólogo, radioterapia, inmunoterapia y ácido 13-cis retinoico.
  - La presencia de *NMYC*-amp se asocia a buen pronóstico cuando se emplea terapia dirigida con inhibidores de la transcripción o de Aurora A kinasa.
  - El paciente necesitará un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), siendo de elección el trasplante alogénico, ya que ha demostrado mayores tasas de supervivencia global.
  - Puesto que el paciente presenta enfermedad diseminada al diagnóstico, el tratamiento será principalmente paliativo.
8. Durante el estudio diagnóstico, el paciente desarrolla hipertensión arterial (HTA) y coagulación intravascular diseminada (CID). Señale la respuesta **FALSA** al respecto:
- Tanto la HTA como la CID se consideran síntomas amenazantes para la vida (SAVs), siendo indicación de iniciar tratamiento con carboplatino y etopósido (VP/Carbo).
  - La CID es secundaria a la infiltración hepática masiva causada por el neuroblastoma.
  - Si el paciente desarrolla SAVs y aún no se ha realizado la biopsia del tumor, el tratamiento indicado es de soporte, iniciando la quimioterapia una vez se hayan obtenido las muestras.
  - El síndrome de compresión medular puede requerir laminectomía descompresiva como tratamiento, además de la quimioterapia.
  - Además de los síntomas relacionados con la localización y extensión del tumor primario, el neuroblastoma causa cuadros clínicos paraneoplásicos, como la diarrea intratable que, a pesar de sus posibles complicaciones, no tiene indicación de quimioterapia.

# Tumor de Wilms y otros tumores renales

M.D. Corral Sánchez\*,  
B.M. Tarabini-Castellani Ciordia\*\*

\*Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

\*\*Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián.

Ambas autoras igual contribución



## Resumen

Los tumores renales en la edad pediátrica suponen aproximadamente el 6% de las neoplasias. Dentro de ellos, el más frecuente es el tumor de Wilms (aproximadamente un 90%). Se presenta típicamente entre los 3 y los 5 años de edad. El tumor de Wilms puede aparecer de forma aislada o en el contexto de síndromes genéticos con predisposición al cáncer, asociando o no malformaciones. En el 5-8%, se puede presentar como enfermedad bilateral. Cada vez se conoce más de la genética de estos tumores, y su asociación con el comportamiento tumoral.

La presentación clínica suele ser el hallazgo casual de una masa asintomática. El diagnóstico precisa de una evaluación clínica, analítica y radiológica adecuada, pudiendo iniciarse tratamiento sin confirmación histológica en la mayoría de casos.

El tratamiento es multidisciplinar, basándose en quimioterapia y cirugía, y asociando en pacientes seleccionados, tratamiento con radioterapia. En los casos favorables, el pronóstico es muy bueno, con supervivencia global a 5 años del 85-90%. Los otros tipos de tumores renales son más raros. Entre ellos, destacar que en los tres primeros meses de vida, el tumor renal más frecuente es el nefroma mesoblástico, y que el tumor rabdoide tiene peor pronóstico.

## Abstract

Renal tumors account for approximately 6% of the tumors in the pediatric age. The most frequent one is Wilms tumor (approximately 90%). Most of the cases are diagnosed between 3 and 5 years of age. Wilms tumor appears as a sporadic disease or it may occur as part of genetic syndromes with cancer predisposition, with or without malformations. 5 to 8% of the cases are bilateral. There is an increasing knowledge of the genetics of these tumors and their correlation with tumoral behavior.

Most children present with an asymptomatic abdominal mass. Diagnosis requires clinical, laboratory and radiological work-up. In most cases, treatment may start without requiring a previous histologic sample.

A multidisciplinary treatment is required, based on chemotherapy and surgery. Radiotherapy is added to the treatment plan in selected patients. In cases with good prognosis, the overall 5-year survival rate is 85-90%. Other renal tumors are more infrequent. During the first three months of life, the most frequent renal tumor is congenital mesoblastic nephroma. Rhabdoid tumor has poor prognosis.

**Palabras clave:** Wilms; Renal; Masa abdominal; Pediatría.

**Key words:** Wilms; Kidney; Abdominal mass; Pediatrics.

## Introducción

Los tumores renales suponen aproximadamente el 6% de los tumores malignos en la edad pediátrica<sup>(1)</sup>. El tumor renal más frecuente (90%) es el tumor de Wilms, con una prevalencia de 1 caso entre 10.000 niños menores de 15 años<sup>(2)</sup>. Otros tumores renales menos frecuentes son: nefroma mesoblástico, sarcoma de células claras, tumor rabdoide-teratoide atípico y carcinoma renal (Tabla I)<sup>(1)</sup>.

## Tumor de Wilms

**El tumor de Wilms es el tumor renal más frecuente en la infancia. Se puede desarrollar a partir de lesiones precursoras llamadas restos nefrogénicos.**

El tumor de Wilms aparece con una edad típica de presentación entre los 3 y 5 años de edad, siendo el carcinoma renal más frecuente en el grupo de 15 a 19 años y el nefroma mesoblástico en los primeros meses de vida<sup>(3)</sup>.

Se desarrolla a partir de restos nefrogénicos o tejido metanéfrico persistente. Estos restos están presentes en el 1% de los niños al nacimiento, pero suelen regresar durante la infancia. Se reconocen en todos los casos de tumor de Wilms bilateral y en el 35% de los tumores unilaterales<sup>(4)</sup> y se consideran lesiones precursoras.

El pronóstico del tumor de Wilms ha mejorado en los últimos años, variando según el estadio y la histología, con unos

**Tabla I. Distribución de los tumores renales en la infancia**

| <i>Tumores renales</i>           | <i>Frecuencia (%)</i> |
|----------------------------------|-----------------------|
| Tumor de Wilms localizado        | 72                    |
| Tumor de Wilms metastásico       | 10                    |
| Tumor de Wilms bilateral         | 7                     |
| Nefroma mesoblástico congénito   | 3                     |
| Sarcoma renal de células claras  | 3                     |
| Carcinoma renal                  | 1                     |
| Tumor rabdoide-teratoide atípico | 1                     |
| Tumores benignos                 | <1                    |
| Otros                            | 4                     |

porcentajes de supervivencia a 5 años del 85-90% en los casos favorables. Los pacientes con estadios avanzados y con histología desfavorable tienen peor pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 38-84%)<sup>(5)</sup>.

**Bases genéticas del tumor de Wilms**

Aproximadamente, un tercio de pacientes con tumor de Wilms presentan mutaciones en: *WT1*, *CTNNB1* o *WTX*. El subtipo anaplásico se caracteriza por mutaciones en *TP53*. El gen *WT1* se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13). Es imprescindible para el desarrollo normal genitourinario<sup>(3)</sup>.

**Síndromes asociados al tumor de Wilms**

**El tumor de Wilms puede aparecer en el contexto de un síndrome genético de predisposición a cáncer, que puede asociar o no anomalías congénitas.**

Aproximadamente, el 10% de los casos de tumor de Wilms aparecen en niños con anomalías o síndromes congénitos, entre los que se incluyen los siguientes:

- Síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental). Estos pacientes presentan un riesgo del 50% de desarrollar tumor de Wilms a una edad más temprana y con mayor incidencia de tumores bilaterales. Se produce por una deleción del gen *WT1* (11p13)<sup>(2-4)</sup>.
  - Síndrome Denys-Drash: se caracteriza por enfermedad renal progresiva, pseudohermafroditismo y tumor de Wilms. La enfermedad renal comienza en edad temprana con proteinuria, que progresa a síndrome nefrótico y, posteriormente, a fallo renal. El 90% de los individuos afectados desarrollan tumor de Wilms. Se produce por una mutación puntual en el gen *WT1*<sup>(4)</sup>.
  - Síndrome de Beckwith-Wiedemann: es un síndrome producido por mutaciones en la región 11p15.5. Estos pacientes presentan: macrosomía, hemihipertrofia, macroglosia, onfalocele y predisposición a desarrollar tumores, tales como: tumor de Wilms, hepatoblastoma y rabdomiosarcoma (Tabla II).
- Aproximadamente el 10% de estos pacientes desarrollarán un tumor de Wilms<sup>(3)</sup>.
- Síndromes de sobrecrecimiento, tales como: síndrome de Sotos, Perlman, Simpson-Golabi-Behmel o la hemihipertrofia aislada.
  - Malformaciones genitourinarias aisladas, como hipospadias o criptorquidia en varones, o malformaciones uterinas en mujeres, se asocian a tumor de Wilms.
  - Tumor de Wilms familiar: es poco frecuente (1-2% de los casos) y se asocia a mutaciones en los genes *FTW1* y *FTW2*. Además, también se ha descrito mayor predisposición a tumor de Wilms en el síndrome de Li-Fraumeni o en pacientes con mutaciones en *BRCA2* (Tabla II).
  - Anemia de Fanconi con mutaciones en *BRCA2* (FANCD1) o *PALB2* (FANCN). Ambos fenotipos de anemia de Fanconi presentan un riesgo muy aumentado de tumores en la edad pediátrica, entre ellos el tumor de Wilms. Estos genes participan en la reparación del DNA<sup>(3)</sup>.

**Tabla II. Síndromes de predisposición asociados a tumor de Wilms**

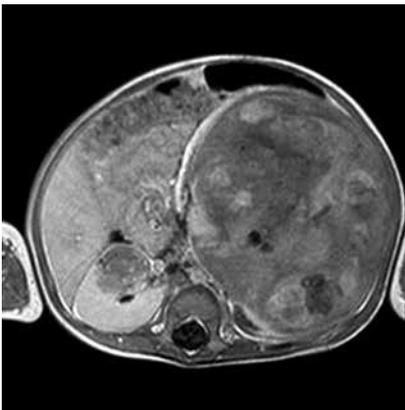
| <i>Síndrome</i>                        | <i>Gen afectado</i> |
|--|---------------------|
| <b>No asociados a sobrecrecimiento</b> |                     |
| Síndrome WAGR                          | <i>WT1</i>          |
| Síndrome de Denys-Drash                | <i>WT1</i>          |
| Anemia de Fanconi (FANCD o FANCN)      | <i>BRCA2/PALB2</i>  |
| Síndrome de Frasier                    | <i>WT1</i>          |
| Síndrome de Bloom                      | <i>BLM</i>          |
| Síndrome de Li-Fraumeni                | <i>TP53</i>         |
| Tumor de Wilms familiar                | <i>FWT1, FWT2</i>   |
| Anomalías genitourinarias              | <i>WT1</i>          |
| Aniridia esporádica                    | <i>WT1</i>          |
| <b>Asociados a sobrecrecimiento</b>    |                     |
| Síndrome de Beckwith-Wiedemann         | Disomía uniparental |
| Síndrome de Perlman                    | <i>DIS3L2</i>       |
| Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel      | <i>GPC3</i>         |
| Síndrome de Sotos                      | <i>NSD1</i>         |
| Síndrome DICER1                        | <i>DICER1</i>       |

En los pacientes con síndromes de sobrecrecimiento, así como en los síndromes WAGR y Denys-Drash, se recomiendan controles ecográficos trimestrales para despistaje de tumor de Wilms, al menos, hasta los 8 años de edad, así como en los pacientes con restos nefrogénicos<sup>(3)</sup>.

## Nefroblastoma bilateral

**En el 5-8% de los casos, el tumor de Wilms puede presentarse como enfermedad bilateral. Supone un reto terapéutico preservar la función renal en estos pacientes.**

El nefroblastoma bilateral ocurre en el 5-10% de los pacientes y es más frecuente cuando existe un síndrome de predisposición o mutación germinal en *WT1*. Se asocia con la presencia de restos nefrogénicos. Estos restos son detectables por histología en el tumor de Wilms unilateral, mientras que en los casos bilaterales, a menudo, se detectan por imagen<sup>(2)</sup> (Fig. 1).



**Figura 1.** Nefroblastomatosis bilateral.

La enfermedad bilateral puede ser sincrónica o metacrónica en los primeros 4-5 años del diagnóstico del primer tumor y se presenta a una edad más temprana que la unilateral, habitualmente en los primeros 2 años de vida<sup>(2)</sup>. El pronóstico de estos pacientes ha mejorado con los protocolos actuales de tratamiento, alcanzando supervivencia del 80%<sup>(6)</sup>.

## Clínica

**La presentación más frecuente del tumor de Wilms es el hallazgo casual de una masa abdominal.**

La presentación clínica más frecuente del tumor de Wilms es el hallazgo casual de una masa abdominal a la exploración sin otros síntomas acompañantes. Puede ser detectada en la exploración rutinaria por el pediatra o por los propios padres al vestir o bañar al niño<sup>(3,4)</sup>.

El dolor se da en un 30-40% de los casos y la hematuria, que es menos frecuente, se presenta de forma intermitente como microhematuria (24%) o, en ocasiones, macrohematuria (18%). También puede presentarse de forma más infrecuente con afectación del estado general: fiebre, vómitos y otros síntomas constitucionales<sup>(3,4)</sup>.

La tríada clásica de dolor, hipertensión y hematuria es poco frecuente en este tipo de tumores, apareciendo en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. La hipertensión es debida a la secreción de renina por parte del tumor, aunque también puede darse por compresión de vasos renales.

A la palpación, se trata de una masa generalmente de bordes bien definidos que se localiza en uno de los flancos. Rara vez, sobrepasa la línea media abdominal.

Una vez detectada, hay que realizar la exploración física de manera cuidadosa, puesto que se corre el riesgo de presentar una rotura tumoral.

Una forma de presentación más infrecuente es en forma de abdomen agudo, tras la rotura del tumor. Esto puede suceder de forma espontánea o tras un traumatismo abdominal, y cursa con hemoperitoneo, siendo una urgencia quirúrgica.

En el diagnóstico de tumor de Wilms, hay que buscar los signos clínicos típicos de síndromes de predisposición genética, por si no hubieran sido previamente detectados.

La diseminación tumoral se puede producir por contigüidad a través de la cápsula renal, o de una forma hematológica. Aunque presentar metástasis al diagnóstico es poco frecuente (12% de los casos), en caso de aparecer, la localización más frecuente es el pulmón (80%). Otras localizaciones metastásicas menos frecuentes son: el hígado (15%), y aún más raras, el hueso, la médula ósea y el sistema nervioso central<sup>(6)</sup>.

## Diagnóstico

**Aunque el diagnóstico definitivo es anatómopatológico, en la mayoría de los casos, mediante radiología, se puede realizar un diagnóstico que permite iniciar el tratamiento sin precisar cirugía inicial.**

### Radiología

Inicialmente, y dada la rápida disponibilidad de la misma, la primera prueba diagnóstica a realizar tras la exploración es una ecografía<sup>(3,4,7)</sup>.

Mediante la ecografía, se puede determinar si la masa se origina en el riñón. También permite determinar la presencia de trombos intravasculares o de infiltración vascular por parte del tumor mediante el empleo de Doppler. La limitación principal de esta prueba es que es operador dependiente, y que puede verse artefactada por la presencia de gas en el abdomen o de obesidad<sup>(7,8)</sup>.

Una vez detectada una masa renal, para determinar la anatomía de la misma y su extensión, se debe realizar otra prueba de imagen, para lo cual la mayor parte de niños precisa sedación. Preferiblemente, se realizará una RMN abdominal. En caso de que esta prueba no esté disponible en un tiempo razonable o si se trata de un abdomen agudo, se puede realizar también una TAC abdominal (siendo preferible la RMN por la radiación que implica la realización de la TAC)<sup>(4,7)</sup>. Con estas pruebas, además de la extensión y naturaleza de la masa detectada, se puede detectar la presencia de otras masas abdominales y determinar si existe afectación del riñón contralateral<sup>(7,8)</sup> (Fig. 2).

Además, se debe realizar una radiografía basal de tórax, así como una TAC torácica para detectar metástasis pulmonares<sup>(3,7,8)</sup>.

En los casos en los que la clínica, la edad del paciente y la imagen radioló-



**Figura 2.** Masa renal izquierda en imagen de TAC.

gica son claramente sugestivas de tumor de Wilms, en Europa se inicia tratamiento con quimioterapia preoperatoria sin confirmación histológica<sup>(4,7)</sup>.

Sin embargo, en los casos en los que existen dudas tras realizar las pruebas diagnósticas pertinentes, puede ser necesaria la realización de una extirpación quirúrgica total de la masa para determinar la naturaleza de la misma, en caso de ser posible. En el caso de tratarse de una masa irreseccable, puede ser necesaria la realización de una biopsia<sup>(7)</sup>.

Los pacientes con otro tipo de tumores renales pueden precisar otro tipo de pruebas como son la RMN cerebral y la gammagrafía ósea en el tumor rabdoide y en el sarcoma de células claras<sup>(7)</sup>.

### Laboratorio

Además de la radiología, también es necesaria la realización de pruebas de laboratorio. Al diagnóstico, se realiza: hemograma completo, ionograma (incluyendo calcio), función renal y hepática, análisis de orina y estudio de coagulación<sup>(3,4,7)</sup>.

Hasta un 2% de los pacientes con tumor de Wilms presentan enfermedad de von Willebrand adquirida, que se detecta mediante el análisis de la coagulación.

### Estadaje y grupos de riesgo

**El estadaje se basa en el estadio local y la histología, y se obtiene tras la resección quirúrgica una vez administrada la quimioterapia preoperatoria.**

Los tumores de Wilms se dividen en tres grupos de riesgo en función de la histología<sup>(7)</sup>:

- Riesgo bajo: nefroma mesoblástico y nefroma quístico parcialmente diferenciado.
- Riesgo intermedio: nefroblastoma no anaplásico y sus variantes (epitelial, estromal, mixto y regresivo); nefroblastoma con anaplasia focal.
- Riesgo alto: nefroblastoma con anaplasia difusa; blastematoso; sarcoma renal de células claras; y tumor rabdoide renal.

### Estadios

Tras la cirugía, se estratifica el riesgo según el subtipo histológico y el estadio local. Estos datos, en combinación con

el volumen tumoral inicial, permiten clasificar a los pacientes en grupos de riesgo<sup>(1,7)</sup>.

- **Estadio I:** el tumor se encuentra limitado al riñón, no ha sobrepasado la cápsula tumoral y se ha realizado extirpación quirúrgica completa en la cirugía.
- **Estadio II:** el tumor se ha extendido del riñón a las estructuras vecinas, pero también se ha realizado extirpación completa en la cirugía.
- **Estadio III:** el tumor se ha extendido a las estructuras vecinas del riñón, sin extirpación completa; o presenta afectación linfática abdominal o ha habido rotura tumoral; o hay afectación vascular. En los casos en los que se ha precisado biopsia abierta, también se considera estadio III.
- **Estadio IV:** implica diseminación a distancia; ya sea por presencia de metástasis hematógenas o afectación ganglionar fuera del abdomen.
- **Estadio V:** tumor bilateral. Precisa estadaje de cada tumor de forma independiente.

### Diagnóstico diferencial

**El diagnóstico diferencial del tumor de Wilms incluye otros tumores renales y el neuroblastoma.**

Para diferenciar entre tumor de Wilms y neuroblastoma, la radiología suele ser suficiente para distinguir el origen del tejido tumoral. Sin embargo, en ocasiones, puede llegar a ser necesaria la realización de una MIBG (gammagrafía con metayodobencilguanidina que resulta positiva en el 90% de los neuroblastomas), catecolaminas en orina o de una biopsia para confirmación histológica en casos de serias dudas<sup>(3,8)</sup>.

### Otros tumores renales

Hasta en un 10% de los casos existen otros tumores renales, con histología y comportamiento muy diferente<sup>(4,7,9)</sup>.

- Sarcoma renal de células claras: es el segundo tumor renal más frecuente en la edad pediátrica (3- 5%). Se presenta a la misma edad que el tumor de Wilms. Es más frecuente en varones. Casi siempre es unilateral. En el

15% de los casos presenta recaídas, que pueden ser tardías. Puede presentar metástasis óseas<sup>(7,9)</sup>.

- Nefroma mesoblástico congénito: Es el tumor más frecuente en el periodo neonatal y durante los primeros 3 meses de vida. El 90% de estos tumores se diagnostica en el primer año de vida. Es más frecuente en varones. En un 15-20% de los casos, se diagnostica de forma prenatal mediante ecografía. Tiene muy buen pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 95%<sup>(7,9)</sup>.
- Tumor rabdoide renal: es un tumor poco frecuente, de mal pronóstico. El 80% se diagnostica en los 2 primeros años de vida. Presenta metástasis al diagnóstico en un 22-38% de los casos. En un 10-15% de los casos, puede asociar la presencia de un tumor teratoide rabdoide cerebral atípico (ATRT). En un 90%, presenta inactivación bialélica de *SMARCB1*. En estos casos, hay que descartar la mutación en línea germinal, puesto que puede tratarse de un síndrome de predisposición rabdoide. Este tumor presenta una mortalidad de hasta el 80% en el primer año del diagnóstico<sup>(7,9)</sup>.
- Carcinoma de células renales: es un tumor raro en la edad pediátrica, siendo algo más frecuente en la adolescencia. Se presenta de forma más diseminada que en la edad adulta. Puede tratarse de un segundo tumor tras haber recibido quimioterapia o radiación abdominal<sup>(9)</sup>.
- Carcinoma renal medular: se da de forma casi exclusiva en los pacientes con anemia de células falciformes. Es muy invasivo, se presenta con metástasis precoces y tiene una alta mortalidad<sup>(9)</sup>.

### Tratamiento

**Los pilares del tratamiento del tumor de Wilms son: la quimioterapia y la cirugía, precisando, además, radioterapia un subgrupo de pacientes.**

Se relacionan con peor respuesta los siguientes factores<sup>(3,4)</sup>: histología anaplásica<sup>(3)</sup>, estadio III-IV, edad mayor de 2 años y hallazgos moleculares en el tumor, como pérdida de heterocigosidad de 1p, 11p15 y 16q o la ganancia de 1q,

alteraciones que se presentan en el 28% de los tumores<sup>(10,11)</sup>.

Actualmente, en Europa, se siguen las directrices de tratamiento del protocolo SIOP-UMBRELLA-RTSG2016 (*Renal Tumour Study Group of the International Society of Pediatric Oncology*), mientras que en los países americanos, se tratan según protocolo COG (*Children's Oncology Group*). La principal diferencia entre ambos es la cirugía inicial que recomienda COG, mientras que en SIOP, se administra quimioterapia precirugía con el objetivo de reducir las posibles complicaciones derivadas de la misma, principalmente rotura tumoral, con la consiguiente menor necesidad de radioterapia. Ambos protocolos son comparables en términos de supervivencia<sup>(4,7)</sup>.

De acuerdo con el protocolo SIOP<sup>(6,7)</sup>, se administra quimioterapia preoperatoria a todos los pacientes entre los 6 meses y 16 años de edad. En niños menores de 6 meses es frecuente el nefroma mesoblástico congénito, cuyo tratamiento es únicamente quirúrgico. Por ello, en esta edad, se debe valorar individualmente el riesgo de rotura tumoral frente a la toxicidad de la quimioterapia. En pacientes mayores de 16 años, se debe descartar carcinoma de células renales mediante cirugía inicial, siempre que sea posible.

Para tumores localizados, la quimioterapia preoperatoria consiste en la combinación de vincristina y actinomicina durante 4 semanas. La cirugía se debe realizar entre las semanas 5 y 6, y está recomendada la nefrectomía radical con toma de muestras de adenopatías. En los metastásicos se añade doxorubicina y el tratamiento inicial se prolonga 6 semanas<sup>(6,7)</sup>. Con este régimen, el 61-67% de pacientes presentan remisión de las metástasis previamente a la cirugía<sup>(6)</sup>.

El tratamiento posquirúrgico, según estadio y subtipo histológico, es el siguiente<sup>(7)</sup>:

- **Estadio I:**
  - Histología de bajo riesgo: no requiere tratamiento posterior.
  - Histología de riesgo intermedio: vincristina y actinomicina 4 semanas.
  - Histología de alto riesgo: vincristina, actinomicina y doxorubicina 27 semanas.

- **Estadios II y III:**
  - Histología de riesgo bajo/intermedio: vincristina y actinomicina 27 semanas.
  - Histología de riesgo alto: régimen HR1 34 semanas (combina ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido y carboplatino).

En caso de enfermedad metastásica al diagnóstico<sup>(6)</sup>, el tratamiento posquirúrgico combina vincristina, actinomicina y doxorubicina, además de radioterapia pulmonar en caso de nódulos mayores de 3 mm. Siempre que sea posible, se recomienda la extirpación de nódulos para la confirmación histológica<sup>(7)</sup>. Los nódulos menores de 3 mm no se consideran metastásicos<sup>(6)</sup>.

En el caso de estadio IV en pacientes con histología de alto riesgo, se recomienda un régimen basado en: vincristina, irinotecán, ciclofosfamida, carboplatino, etopósido, y doxorubicina, seguido de megadosis de quimioterapia con rescate autólogo de progenitores hematopoyéticos<sup>(12)</sup>.

En la enfermedad bilateral, uno de los objetivos primordiales es preservar la mayor funcionalidad renal, evitando en lo posible la nefrectomía total<sup>(6)</sup>. El tratamiento inicial es vincristina y actinomicina durante 6 semanas con reevaluaciones periódicas hasta poder realizar cirugía. Si no se objetiva respuesta tras 12 semanas de tratamiento, se cambia el régimen quimioterápico a carboplatino/etopósido. La cirugía debe intentar preservar el mayor tejido funcional posible ("cirugía conservadora de nefronas"). El tratamiento posquirúrgico debe ser el correspondiente a la histología de más riesgo y el estadio más avanzado<sup>(2,7)</sup>.

### Tratamiento de las recaídas

El riesgo de recaída es del 15% en pacientes con histología de riesgo intermedio y del 50% en pacientes con anaplasia o tipo blastematoso. El 50-60% de las recidivas ocurren a nivel pulmonar, el 30% a nivel abdominal y el 10-15% en otros sitios como hueso o sistema nervioso central<sup>(7)</sup>.

Según el protocolo SIOP-UMBRELLA, los pacientes en recaída se clasifican en tres grupos, según la histología inicial y el tratamiento recibido en primera línea<sup>(6,7)</sup>.

- **Riesgo estándar (Grupo AA) (30%):** corresponden a los pacientes con estadio inicial I-II, histología de riesgo bajo o intermedio, tratados con vincristina/actinomicina, sin radioterapia: se tratan con ciclos de doxorubicina/ciclofosfamida y carboplatino/etopósido. La supervivencia en este grupo es del 70-80%.
- **Alto riesgo (grupo BB) (45-50%):** corresponde a los pacientes que han recibido, en primera línea, tratamiento con 3 o más fármacos, con o sin radioterapia. La supervivencia en este grupo es del 40-50%. Estos pacientes reciben altas dosis de melfalán, con rescate autólogo de progenitores hematopoyéticos, precedido de quimioterapia, que incluye: carboplatino, etopósido, ciclofosfamida e ifosfamida<sup>(13)</sup>.
- **Muy alto riesgo (grupo CC) (10-15%):** corresponde a los pacientes con anaplasia o con histología de tipo blastematoso, que han recibido inicialmente tratamiento con 4 fármacos, además de los pacientes que recaen tras el tratamiento de rescate. La supervivencia en este grupo es solo del 10%. En estos pacientes, se recomienda tratamiento con irinotecán/vincristina e inclusión en ensayos clínicos, siempre que sea posible. Se realizará megadosis de quimioterapia con rescate autólogo en los pacientes que presenten respuesta.

### Tratamiento con radioterapia

Está indicado el tratamiento con radioterapia en los siguientes casos<sup>(6,7)</sup>:

- Los pacientes con estadio III e histología de riesgo intermedio o alto, y los pacientes con estadio II e histología de riesgo alto recibirán radioterapia local.
- Los pacientes con estadio III por rotura tumoral pre o intraoperatoria o depósitos peritoneales macroscópicos recibirán radioterapia abdominal.
- En ambos casos, la radioterapia se inicia 2-4 semanas tras la cirugía.
- Durante la radioterapia, se debe evitar o reducir la dosis de actinomicina D y de doxorubicina.
- Recibirán radioterapia pulmonar todos los pacientes con histología de alto riesgo y metástasis pulmonares. En caso de histología de riesgo intermedio, la recibirán si persisten tras quimioterapia.

## Toxicidad de los tratamientos

Hasta el 25% de los supervivientes de un tumor de Wilms presentan efectos adversos a largo plazo que pueden comprometer su calidad de vida y su supervivencia.

Los supervivientes de un tumor renal tienen un riesgo incrementado respecto a la población general de enfermedades crónicas, incluyendo: segundos tumores, afectación renal, cardíaca o pulmonar o problemas de fertilidad, entre otros<sup>(7,14,15)</sup>.

- Segundos tumores: presentan segundos tumores el 0,5-1% a los 10 años y el 2-3% a los 30 años. Los más frecuentes son: cáncer de mama, sarcomas y linfomas.
- Problemas cardíacos: asociados a la administración de doxorubicina, con mayor riesgo cuando se supera la dosis acumulada de 250 mg/m<sup>2</sup> y cuando se asocia a radioterapia.
- Insuficiencia renal: ocurre en el 1% de tumores unilaterales y en el 10% de casos bilaterales. Se relaciona con la cirugía y con el tratamiento citotático.
- Fibrosis pulmonar: directamente relacionada con la radioterapia pulmonar.
- Ototoxicidad: se relaciona directamente con la administración de carboplatino.
- Toxicidad gonadal: los pacientes no suelen presentar problemas de fertilidad, salvo en los casos que han recibido radioterapia abdominal y agentes alquilantes.

## Seguimiento a largo plazo

El seguimiento de estos pacientes debe incluir la detección de recidivas y de los efectos adversos a largo plazo.

El riesgo de recidiva en los pacientes con tumor de Wilms ocurre principalmente en los primeros 2-3 años tras finalizar el tratamiento<sup>(1)</sup>.

Por ello, se recomienda exploración física (incluyendo tensión arterial), ecografía abdominal, radiografía de tórax y analítica de sangre y orina cada 3 meses, durante los primeros dos años de seguimiento. Durante el tercer y cuarto año de seguimiento, estas revisiones se pueden espaciar a cada 4-6 meses; y tras

el quinto año, se recomienda repetir las anualmente<sup>(7)</sup>.

El seguimiento de efectos secundarios a largo plazo incluye: valoración cardiológica, audiometría y valoración endocrinológica de crecimiento y desarrollo puberal, y de la función tiroidea en pacientes que han recibido radioterapia torácica.

## Función del pediatra de atención primaria

Es imprescindible la exploración abdominal en las revisiones del niño sano o cuando se valora a un paciente por otro motivo, para detectar posibles masas abdominales asintomáticas. En el caso de descubrir una masa se debe derivar al paciente lo más rápidamente posible a un centro hospitalario especializado. Es importante tomar la tensión arterial previa a la derivación. No se debe olvidar que, una vez detectada la masa, existe riesgo de rotura tumoral, por lo que se deberá realizar la exploración cuidadosamente.

## Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

- 1.\*\* Vujanić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-l'Hermine A, D'Hooghe E, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. Noviembre de 2018; 15: 693-701.
- 2.\*\* Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-Jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med*. 2017; 19: e8.
- 3.\*\*\* PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. En: PDQ Cancer Information Summaries (Internet). Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 (citado el 19 de mayo de 2021). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65842/>.
- 4.\*\*\* Leslie SW, Sajjad H, Murphy PB. Wilms Tumor. En: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 (citado el 19 de mayo de 2021). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442004/>.
- 5.\*\* Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, Lantz TB, Malek MM, Abdessalam SF, et al. Update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2019; 54: 390-7.
- 6.\*\*\* On behalf of the International Society of

Paediatric Oncology - Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG), van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, et al. Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017; 14: 743-52.

- 7.\*\*\* Protocolo SIOP-UMBRELLA RTSG 2016. EudraCT number: 2016-004180-39. Versión 2.0. Octubre 2018.
- 8.\*\* Watson T, Oostveen M, Rogers H, Pritchard-Jones K, Olsen Ø. The role of imaging in the initial investigation of paediatric renal tumours. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4: 232-41.
- 9.\*\* Dome JS, Gooskens SL, van den Heuvel-Eibrink MM. Non-Wilms Pediatric Renal Tumors. En: Pritchard-Jones K, Dome JS, editores. *Renal Tumors of Childhood: Biology and Therapy* (Internet). Berlin, Heidelberg: Springer; 2014 (citado el 15 de junio de 2021). p. 249-69. (Pediatric Oncology). Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-44003-2\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-662-44003-2_14).
- 10.\* Perlman EJ, Grundy PE, Anderson JR, Jennings LJ, Green DM, Dome JS, et al. WT1 mutation and 11P15 loss of heterozygosity predict relapse in very low-risk wilms tumors treated with surgery alone: a children's oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011; 29: 698-703.
- 11.\* Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23: 7312-21.
- 12.\*\* Kremens B, Gruhn B, Klingebiel T, Hasan C, Laws H-J, Koscielniak E, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with nephroblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 30: 893-8.
- 13.\* Ha TC, Spreafico F, Graf N, Dallorso S, Dome JS, Malogolowkin M, et al. An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2013; 49: 194-210.
- 14.\*\* van Dijk IWEM, Oldenburger F, Cardous-Ubbink MC, Geenen MM, Heinen RC, de Kraker J, et al. Evaluation of late adverse events in long-term wilms' tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78: 370-8.
- 15.\*\* Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, et al. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57: 1210-6.
16. Llorca Sales A, Gros Subias L. Tumores renales en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral*. 2016; XX(7): 447-57.

### Bibliografía recomendada

- Leslie SW, Sajjad H, Murphy PB. Wilms Tumor. En: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 (citado el 19 de mayo de 2021). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442004/>.

Revisión sobre aspectos generales de tumor de Wilms.

- Protocolo SIOP-UMBRELLA RTSG 2016. EudraCT number: 2016-004180-39. Versión 2.0. Octubre 2018.

Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento vigente en Europa para tumores renales.

- PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. En: PDQ Cancer Information Summaries (Internet). Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 (citado el 19 de mayo de 2021). Disponible en: [Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65842/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65842/).

Revisión sobre aspectos generales de tumor de Wilms.

- Fernández CV, Geller JI, Ehrlich PF, Hill DA, Kalapurakal JA, Grundy PE, et al. Cap. 29: Renal Tumors. En: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed, Pizzo P, Poplack D (Eds), Lippincott Williams & Wilkins; 2016.

- Acha García T. Cap. 50: Tumores renales. En: Hematología y Oncología pediátricas. 3ª edición. Madero L, Lassaletta A. Sevilla J. Ergon; 2015. p. 609-20.

Ambos capítulos de libros de Hemato-Oncología Infantil con aspectos generales de los tumores renales.

### Caso clínico

Paciente de 3 años de edad derivado a nuestro centro por masa abdominal, detectada por ecografía tras palpación por parte de sus padres. Refieren astenia y palidez de 6 meses de evolución, y dolor abdominal intermitente.

A la exploración física, destaca masa en hipocondrio izquierdo. Resto sin hallazgos.

A su llegada, se realiza analítica (normal) y ecografía abdominal, en la que se visualiza una masa sólida que ocupa la porción central del riñón izquierdo y mide aproximadamente 10 x 8,5 x 7,5 cm (Fig. 3).

Se realiza TC tóraco-abdominal (Fig. 4), confirmando la existencia de tumoración renal dependiente de tercio medio del riñón izquierdo, con bordes bien definidos, y comportamiento predominantemente sólido, con captación heterogénea de contraste y área en su porción más inferior de aspecto

necrótico. La lesión mide 8,5 x 8,2 x 8,7 cm (de ejes AP x T x CC) (vol. 317 cc). En tórax presenta dos micronódulos en pulmón derecho (2 mm).

Ante la sospecha de tumor de Wilms, se incluye en protocolo SIOP-RTSG UMBRELLA 2016 y, tras canalización de vía central, inicia tratamiento de inducción con vincristina y actinomicina. Tras completar inducción, se realiza nefrectomía izquierda.

La anatomía patológica confirma el diagnóstico de tumor de Wilms de riesgo intermedio: nefroblastoma tipo regresivo, con márgenes quirúrgicos libres de infiltración tumoral (Estadio I). Recibe tratamiento poscirugía con vincristina y actinomicina 4 semanas.

En la revisión de fin de tratamiento, se objetiva remisión abdominal, pero recidiva pulmonar, con nódulos en pulmón derecho, por lo que se inicia tratamiento según grupo de riesgo AA con doxorubicina/ciclofosfamida alterno con etopósido/carboplatino y radioterapia pulmonar.



Figura 3.



Figura 4.



### Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación 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

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación 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".

## Tumor de Wilms y otros tumores renales

9. El tumor renal más frecuente en los 3 PRIMEROS meses de vida es:
- Tumor de Wilms.
  - Tumor rabdoide del riñón.
  - Nefroma mesoblástico congénito.
  - Sarcoma de células claras.
  - Carcinoma renal.
10. Respecto al estadiaje en el tumor de Wilms, es CIERTO que:
- En el estadio I, el tumor se ha extendido a toda la cavidad abdominal.
  - En el estadio V, el tumor es bilateral.
  - En el estadio IV, el tumor está limitado al riñón.
  - En el estadio II, hay metástasis pulmonares.
  - Ninguna es correcta.
11. ¿Cuál es la CLÍNICA más frecuente de presentación del tumor de Wilms?
- Dolor abdominal.
  - La tríada clásica de dolor, hipertensión y hematuria.
  - Hematuria.
  - Vómitos.
  - Masa abdominal asintomática.
12. Respecto a las siguientes afirmaciones del tumor de Wilms, señale la FALSA:
- La ecografía abdominal es la primera prueba radiológica que se suele realizar.
  - En el tumor de Wilms, siempre hay que biopsiar el tumor antes de iniciar tratamiento.
  - La resonancia magnética nuclear abdominal aporta datos sobre la naturaleza y la extensión del tumor al diagnóstico.
  - Está indicada la realización de una TAC pulmonar para la detección de metástasis.
  - En el diagnóstico diferencial, hay que tener en cuenta al neuroblastoma.
13. Según el protocolo SIOP, en el tumor de Wilms está indicado el TRATAMIENTO con radioterapia local o abdominal en:
- Pacientes en estadio III por rotura tumoral intraoperatoria.
  - Pacientes en estadio I con histología de alto riesgo.
  - Pacientes en estadio III con histología de riesgo bajo.
  - Ningún paciente debe recibir tratamiento con radioterapia.
  - Todos los pacientes deben recibir radioterapia.

## Caso clínico

14. Ante un paciente de 3 años con hallazgo de masa abdominal dependiente de riñón, ¿cuál es la opción diagnóstica más PROBABLE?
- Nefroma mesoblástico congénito.
  - Sarcoma de células claras.
  - Tumor de Wilms.
  - Carcinoma renal.
  - Neuroblastoma.
15. Si además de la masa renal el paciente presentara hemihipertrofia, macroglosia y onfalocele, ¿cuál de estos síndromes genéticos se SOSPECHARÍA?
- Síndrome de Denys-Drash.
  - Síndrome de Li-Fraumeni.
  - Síndrome WAGR.
  - Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
  - Tumor de Wilms familiar.
16. El tratamiento preoperatorio de este paciente con vincristina y actinomicina debe PROLONGARSE durante:
- 4 semanas.
  - 6 semanas.
  - 27 semanas.
  - Debe biopsiarse la masa antes de iniciar tratamiento quimioterápico.
  - 8 semanas.

# Tumores óseos. Rabdomiosarcomas

A. Sastre Urgellés, P. Rubio Aparicio

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica.  
Hospital Universitario La Paz - Hospital Materno-Infantil. Madrid



## Resumen

Los tumores óseos malignos suponen el 6% de todas las neoplasias infantiles. Prácticamente, la totalidad de casos son osteosarcomas o tumores de la familia Ewing. Son neoplasias muy agresivas, que se deben considerar enfermedades sistémicas desde el diagnóstico por la presencia de micrometástasis. Su tratamiento requiere un abordaje multidisciplinar, combinando cirugía, quimioterapia y radioterapia, y debe realizarse en centros con experiencia, consiguiendo así aumentar la supervivencia de estos pacientes, al tiempo que se disminuyen las secuelas y limitaciones físicas debidas a la cirugía, que es una parte esencial del protocolo de tratamiento. Es fundamental diagnosticarlos precozmente, pues existe una gran diferencia en la supervivencia para los pacientes con enfermedad localizada (70-80%) y aquellos que presentan metástasis (20-30%). El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de partes blandas más frecuente en la infancia, y afecta, sobre todo, a niños menores de 4 años. Se origina en el músculo estriado y, por ello, puede localizarse en casi cualquier órgano o estructura anatómica, siendo la clínica muy variable, dependiendo del efecto de masa que produzcan. La presencia de genes de fusión, involucrando a *FOXO1*, determina un peor pronóstico. El tratamiento requiere la combinación de quimioterapia, cirugía y/o radioterapia, y debe realizarse en centros que dispongan de equipos multidisciplinarios pediátricos con experiencia.

## Abstract

Malignant bone tumors represent 6% of childhood cancers. The two predominant histologies are Osteosarcoma (OS) and Ewing Family of Tumors (EFT). These are aggressive neoplasms, which due to the presence of micrometastasis must be considered as disseminated diseases from diagnosis. For their treatment, a multimodal approach is required, combining surgery, chemo and radiotherapy, and patients should be referred to expert units in order to increase survival, while minimizing sequelae of local therapy, which is an essential part of the management of the disease. It is paramount to perform an early diagnosis, as there is a huge survival gap between localized (70-80%) and metastatic (20-30%) presentations. Rhabdomyosarcoma (RMS) is the most frequent soft tissue sarcoma (STS) in the pediatric population, especially affecting children below 4 years of age. It resembles striated muscle, and can arise in almost every organ or anatomical area of the body. Symptoms largely depend on the location, relating to compression of nearby structures. The presence of genetic rearrangement involving *FOXO1* harbors a poor prognosis. Treatment is also multimodal, combining chemo, radiotherapy and surgery, and should be administered by multidisciplinary expert pediatric teams.

**Palabras clave:** Osteosarcoma; Sarcoma de Ewing; Rabdomiosarcoma.

**Key words:** Osteosarcoma; Ewing sarcoma; Rhabdomyosarcoma.

## Tumores óseos

Los tumores óseos malignos primarios en la infancia suponen el 8% de las neoplasias en el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI)<sup>(1)</sup>, y son principalmente: el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing; el condrosarcoma es el sarcoma óseo más frecuente en adultos, pero es muy raro en la edad pediátrica.

### Osteosarcoma o sarcoma osteogénico

El osteosarcoma (OS) es un tumor maligno primario del hueso, de origen mesenquimal, compuesto por células neoplásicas productoras de osteoide.

### Epidemiología

**El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia y adolescencia.**

Representa el 55% de los tumores óseos en menores de 20 años y en adolescentes es más frecuente que el sarcoma de Ewing (SE), con una incidencia máxima entre los 13 y los 16 años de edad, coincidiendo con el estirón de la adolescencia. Por razones desconocidas, el OS afecta más a los varones (proporción 1,34 a 1) y es más frecuente en la raza negra y en otras razas en comparación con los caucási-

cos<sup>(2)</sup>. Se localiza preferentemente en las metáfisis de los huesos largos, especialmente: fémur distal, tibia proximal y húmero proximal.

### Etiología

**No existe una causa conocida, aunque en algunos casos sí se relaciona con varios agentes etiológicos probados.**

Muchas veces su aparición se relaciona con un traumatismo reciente, pero no es cierto que este sea la causa, solo pone de manifiesto la enfermedad. La exposición a radiación ionizante sí que es un agente causal verificado, con periodos de latencia de 10-20 años. La administración previa de citostáticos alquilantes también se relaciona con la aparición de OS. Se han descrito asociaciones con enfermedades hereditarias, la más clara con el retinoblastoma hereditario; también con los síndromes de Li-Fraumeni, Rothmund-Thomson, Bloom y la enfermedad de Paget<sup>(3)</sup>.

En el OS se han descrito diversas alteraciones genéticas, siendo las más destacadas las mutaciones en el gen *RB*, en el cromosoma 13 (gen supresor tumoral del retinoblastoma, codificador de una proteína nuclear que inhibe el crecimiento celular). Otra alteración presente es la mutación homocigota del gen *p53*, relacionada con el control del crecimiento y del ciclo celular.

### Histopatogenia

**El OS se caracteriza por la presencia de células mesenquimales malignas del estroma, asociadas a la producción de sustancia osteoide y hueso.**

El tipo histológico más frecuente es el OS convencional (intramedular de alto grado, 90% de todos los OS), con tres subcategorías: osteoblástico (50%), fibroblástico (25%) y condroblástico (25%), en función del componente celular predominante. Además de estas 3 subcategorías, se describen dos variantes: OS telangiectásico (quístico, vascularizado) y OS de célula pequeña, muy agresivo y morfológicamente similar al sarcoma de Ewing. Otra categoría son los OS superficiales, en contraposición a los intramedulares, que incluyen: tipo parostal de bajo grado, tipo perióstico de grado intermedio y osteosarcomas superficiales de alto grado. En general,

son menos agresivos y su evolución más favorable.

A diferencia de otros sarcomas, los OS no presentan ninguna translocación cromosómica característica.

### Clínica

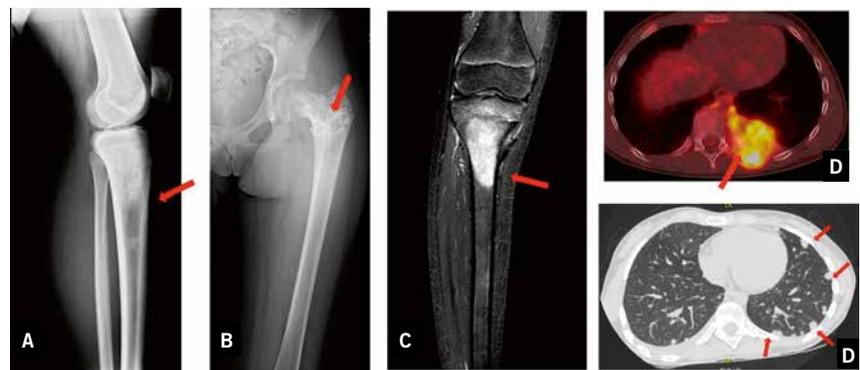
**El principal síntoma es el dolor, con más frecuencia localizado en una extremidad y, generalmente, lleva varios meses de evolución antes del diagnóstico.**

El paciente lo suele relacionar con el ejercicio físico o un traumatismo. Con el tiempo, aparecerá inflamación local, efecto de masa e impotencia funcional. No suele haber fiebre, pérdida de peso ni otra sintomatología sistémica. El OS tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos: el 80% se localiza en las extremidades (fémur 40%, tibia 20%, húmero 10%), creciendo desde la cavidad medular hacia la corteza y los tejidos blandos. Las metástasis aparecen, sobre todo, en el pulmón, sin clínica acompañante. El segundo lugar en frecuencia son otras localizaciones óseas.

### Diagnóstico

**El diagnóstico del tumor es anatomopatológico y es necesario realizar siempre un estudio de extensión buscando metástasis<sup>(4)</sup>.**

- **Laboratorio:** los hallazgos son inespecíficos, como el incremento de la fosfatasa alcalina, LDH y de la velocidad de sedimentación globular (VSG).
- **Radiología (Fig. 1):** la primera sospecha surge tras realizar una radiografía simple de la zona afectada. El OS aparece como una masa heterogénea, con zonas osteolíticas y escleróticas, de bordes mal definidos, que crece desde la cavidad medular y progresa hacia la corteza, atravesando y levantando el periostio (que reacciona formando tejido óseo inmaduro, en forma de triángulo: signo de Codman), y pudiendo afectar a los tejidos blandos que rodean al hueso, produciendo imágenes difusas de diferentes densidades. Para valorar la extensión del tumor (ósea y en partes blandas) y la afectación de estructuras contiguas (vasos, nervios...) es necesario realizar una resonancia magnética (RM) o una tomografía computarizada (TC), siendo preferible la RM por su mayor sensibilidad. En ocasiones, existen lesiones satélites (*skip*) en el propio hueso, sin contigüidad con el tumor principal, por lo que hay que incluir la totalidad del hueso afecto en la técnica de imagen<sup>(5)</sup>.



**Figura 1.** Estudios radiológicos en los tumores óseos malignos. **A.** Radiografía simple de un osteosarcoma de tibia: Lesión yuxtacortical en la región diafisometafisaria proximal de la tibia con una matriz gruesa calcificada/osificada y que se extiende a las partes blandas. **B.** Radiografía simple de un sarcoma de Ewing de fémur: lesión intraósea que ocupa el cuello y la región intertrocanterea del fémur, observándose un patrón moteado, alternando áreas líticas con otras más densas. **C.** Resonancia magnética: osteosarcoma de tibia proximal, que corresponde a la radiografía simple A. **D.** Tomografía por emisión de positrones (PET) en sarcoma de Ewing de la pared torácica: masa intensamente hipermetabólica que engloba el tercio proximal de la décima costilla izquierda y protruye hacia la cavidad torácica. **E.** Tomografía computarizada (TC) de tórax: metástasis pulmonares en paciente con sarcoma de Ewing. Se observan numerosos nódulos de diferente tamaño en localización subpleural.

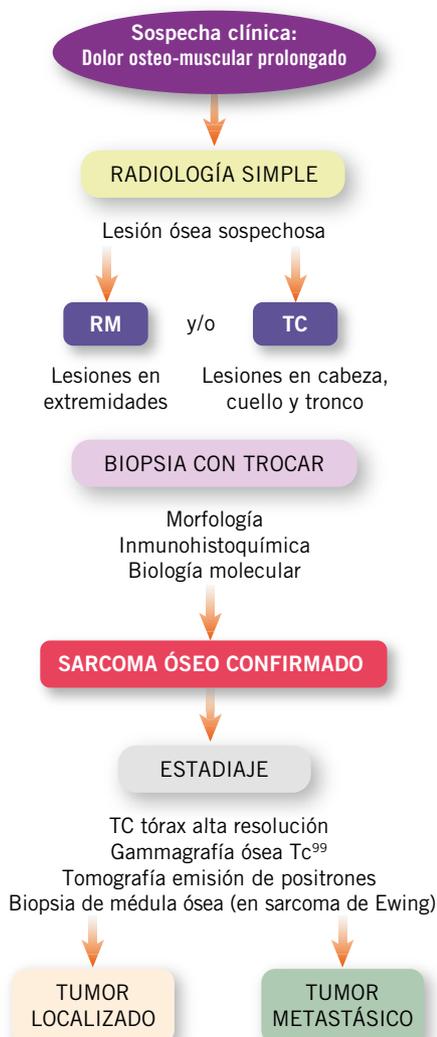


Figura 2. Procedimiento diagnóstico en los tumores óseos.

- Biopsia:** el estudio histopatológico del tumor proporciona el diagnóstico de certeza. Debe obtenerse mediante un trócar y dentro de la zona que se marcará, para después ser reseca con el tumor, y es preferible que la realice el mismo equipo de cirujanos que posteriormente efectuará la intervención quirúrgica, o un radiólogo intervencionista con experiencia<sup>(4)</sup>.
- Estudio de extensión:** conocido el diagnóstico anatomopatológico, se completará el estadiaje del tumor con un TC pulmonar de alta resolución, para detectar metástasis pulmonares, y una gammagrafía ósea con tecnecio (<sup>99</sup>Tc) para localizar metástasis óseas. La tomografía por emisión de positrones (PET) se está usando cada vez más para valorar la afectación metastásica, fundamentalmente si se combina con TC. Aunque existen varias clasificaciones para el estadiaje, realmente es suficiente con distinguir entre tumor localizado (L) o con metástasis (M). En el momento del diagnóstico, el OS se presenta como enfermedad metastásica en el 20% de casos.

El proceso diagnóstico aparece desarrollado en la figura 2.

### Diagnóstico diferencial

Principalmente ha de hacerse frente a los tumores de la familia Ewing, metástasis de otros tumores como el neuroblastoma, y con los tumores óseos benignos (Tabla I)<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico histopatológico bastará para diferenciar estas entidades.

### Factores pronósticos

Son factores de mejor pronóstico: la enfermedad localizada (supervivencia libre de eventos [SLE] a los 5 años de 60-70%, frente a 20-30% para la enfermedad metastásica)<sup>(7)</sup>, volumen tumoral inferior a 200 cc, tumor localizado en extremidades (no axial), necrosis superior al 90% tras la quimioterapia (QT) de inducción y resección con márgenes libres de tumor<sup>(7)</sup>.

### Tratamiento

El abordaje debe ser multidisciplinar, con la administración de QT antes y después de la cirugía, siendo esencial conseguir la resección en bloque de todo el compartimento tumoral.

Debido a la alta incidencia de micrometástasis, indetectables, pero presentes ya en el momento del diagnóstico, la cirugía por sí sola no consigue curar más allá del 20% de los pacientes. Por ello, resulta esencial administrar QT adyuvante para erradicarlas.

Los protocolos de tratamiento incluyen 3 fases (Fig. 3):

- Quimioterapia neoadyuvante en ciclos, combinando metotrexato a altas dosis, cisplatino y doxorubicina (esquema MAP). Además de eliminar las micrometástasis, consigue una disminución de volumen del tumor facilitando así su resección.
- Cirugía, que debe conseguir una resección completa del tumor en bloque, incluyendo: el compartimento óseo, las partes blandas circundantes y los trayectos cutáneos y subcutáneos de las biopsias iniciales, y con márgenes de seguridad<sup>(4)</sup>. La reconstrucción del sistema musculoesquelético se consigue mediante injertos óseos (autólogos o alogénicos de cadáver) o prótesis. Son cirugías complejas que requieren ser

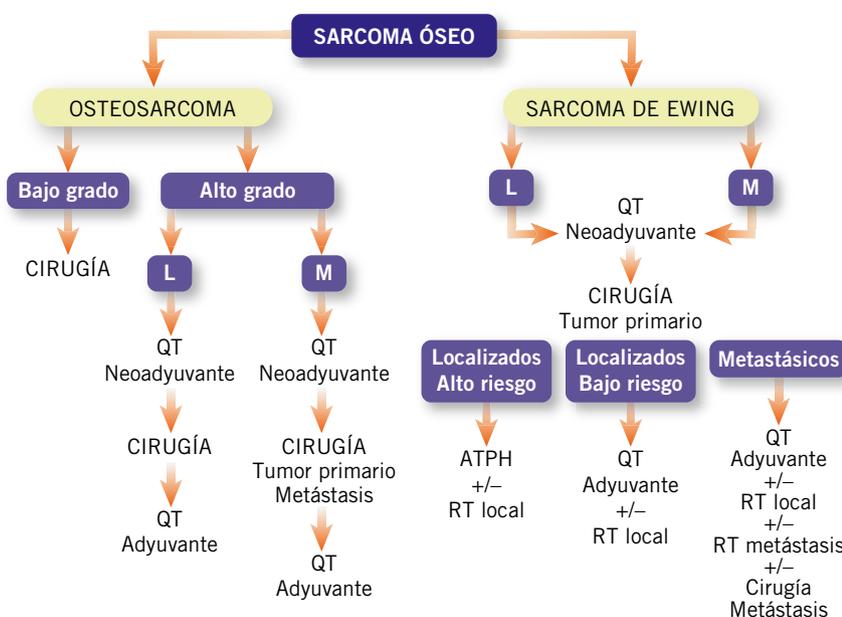


Figura 3. Tratamiento de los tumores óseos malignos. ATPH: megaterapia con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos; L: localizado; M: metastásico; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

**Tabla 1. Tumores óseos benignos más frecuentes en la infancia y sus características clínico-radiológicas**

|                                  | <i>Edad</i>   | <i>Localización más frecuente</i>                                     | <i>Radiología</i>  | <i>Síntomas</i>   | <i>Tratamiento</i>   | <i>Evolución</i>  |
|----------------------------------|---|---|--|---|--|---|
| <b>Osteoma osteoide</b>          | 10-20 años  | Córtex de metáfisis. Fémur y tibia                                    | Lesión radiolúcida con bordes esclerosantes  | Dolor nocturno progresivo, responde AINEs                       | Si dolor intolerable o deformidad: escisión, curetaje o ablación con radiofrecuencia | Puede resolverse espontáneamente  |
| <b>Osteoblastoma</b>             | Cualquiera. Típico 10-20 años                       | Vértebra: apófisis espinosa, láminas o pedículos                      | Similar al osteoma, más grandes. La RM es necesaria  | Dolor crónico, regular respuesta a AINEs, síntomas neurológicos | Curetaje e injerto óseo. Radiación si no extirpable                                  | Crecimiento progresivo con destrucción local. Recidivan si no se extirpan completamente                 |
| <b>Osteocondroma (Exostosis)</b> | 5-15 años   | Metáfisis de huesos largos (fémur, tibia)                             | Excrecencia ósea de base ancha   | Asintomático. Efecto masa y deformidad                          | Resección si causa dolor o deformidad  | Paran de crecer al cerrarse las fisas y permanecen estáticos en edad adulta. Malignización 1% (adultos) |
| <b>Encondroma</b>                | 10-20 años. <10 años en síndromes Ollier y Maffucci | Manos y diáfisis de huesos largos. Fémur y húmero proximal            | Lesión medular. Radiolúcida, bien delimitada. Expande córtex                                 | Asintomático. Deformidad. Fracturas patológicas                 | Observación. Curetaje/injertos en lesiones grandes                                   | Generalmente autolimitados. Malignización en asociaciones sindrómicas (síndromes de Ollier y Maffucci)  |
| <b>Condroma periostal</b>        | Niños y adultos                                     | Metáfisis o diáfisis de fémur, húmero proximal y otros huesos largos  | Pequeña lesión radioluciente en la superficie externa del córtex. Mínima reacción perióstica | Dolor localizado, masa palpable dura y fija al hueso            | Curetaje extenso o resección en bloque   | Pueden recidivar tras researlos   |
| <b>Condroblastoma</b>            | 10-20 años  | Epífisis de húmero proximal, distal, fémur, tibia proximal y calcáneo | Pequeña lesión bien definida, con borde esclerótico. En RM, realce central con el gadolinio  | Dolor leve articular, constante, sin relación con la actividad  | Curetaje e injerto óseo  | Puede causar deformidad articular y artritis. Recurrencias 10% tras resección                           |
| <b>Granuloma eosinófilo</b>      | 5-10 años   | Cualquiera; más frecuente en cráneo                                   | Variable   | Dolor, inflamación  | Observación. Curetaje, injertos, radioterapia, corticoides intralesionales           | Forma de histiocitosis de células de Langerhans con afectación esquelética exclusiva                    |
| <b>Quiste óseo aneurismático</b> | 1ª y 2ª década                                      | Cualquiera; más frecuente en fémur, tibia y vértebras                 | Lesión lítica irregular, borde esclerótico   | Dolor, inflamación  | Escisión, curetaje o injertos  | Lesión recurrente hasta en el 30% de los casos  |
| <b>Quiste óseo simple</b>        | <20 años  | Húmero y fémur proximal   | Lesión lítica de márgenes definidos, con/ sin esclerosis. Ocupan todo el diámetro del hueso  | Asintomático. Fractura patológica. Dolor, impotencia funcional  | Si riesgo de fractura, aspiración del contenido y relleno con médula ósea o curetaje | Mejoran en todos los casos con la maduración esquelética  |
| <b>Fibroma</b>                   | –   | Cortical ósea, a nivel de metáfisis. 50% bilateral o múltiple         | Lesión radiolúcida multilocular  | Asintomático  | Observación. Curetaje/injertos en lesiones grandes                                   | Regresión espontánea  |
| <b>Displasia fibrosa</b>         | 10-20 años  | Metáfisis/diáfisis de huesos largos. Mandíbula, pelvis y cráneo       | Lesión lítica con borde esclerótico. Expanden el hueso                                       | Asintomático. Inflamación, dolor y deformidad                   | Observación. Curetaje/injertos en lesiones sintomáticas                              | Progresan durante el crecimiento esquelético. Malignización <1%   |

realizadas por un cirujano ortopeda con experiencia en el tratamiento de tumores óseos pediátricos. Actualmente, se consigue salvar la extremidad afecta en el 80% de los casos<sup>(7)</sup>.

3. Quimioterapia postquirúrgica con los mismos agentes o añadiendo ifosfamida, para eliminar las células tumorales residuales que hayan podido movilizarse con la intervención.

Con esta estrategia se ha conseguido elevar la SLE a los 5 años hasta el 60-70%, pero desde 1990, no se han conseguido mejorías significativas<sup>(5,7)</sup>.

El OS no es un tumor muy radio-sensible, por lo que la radioterapia (RT) solo se emplea en localizaciones axiales en las que la cirugía no es posible, en casos de OS multifocal o con fines paliativos para el control del dolor.

Para la enfermedad metastásica se emplean combinaciones de QT con los mismos citostáticos, pero con mayor número de ciclos, además de reseca el tumor primario y las metástasis pulmonares que continúen siendo visibles tras la QT neoadyuvante. A pesar de todo ello, la SLE oscila entre un 16-53%.

### Recaídas

**Las recaídas ocurren en los 3 primeros años tras el diagnóstico hasta en un 40% de los pacientes con enfermedad localizada, sobre todo, en forma de metástasis pulmonares.**

La segunda línea de QT suele consistir en combinaciones de ifosfamida con/sin etopósido, además de reseca las metástasis pulmonares<sup>(8)</sup>. La supervivencia global (SG) tras la recaída oscila entre el 13-57%<sup>(9)</sup>. Se están estudiando diferentes inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña cuya diana es VEGFR, como: regorafenib, cabozantinib y sorafenib, y otros tratamientos basados en la inmunoterapia, con el empleo de inhibidores de punto de control como el pembrolizumab<sup>(10)</sup>.

### Tumores de la familia Ewing

**Los tumores de la familia Ewing (TFEw) lo constituyen un grupo de neoplasias anteriormente descritas como entidades diferentes que comparten un origen histológico similar y una translocación cromosómica característica.**

Incluye: el SE típico y atípico, el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET, anteriormente llamado neuroepitelioma), el tumor de células pequeñas de la región tóraco-pulmonar (tumor de Askin) y el SE extraóseo.

### Epidemiología

**El SE es el segundo tumor óseo maligno primario por frecuencia en niños y adolescentes, siendo el tumor óseo más frecuente en niños menores de 4 años.**

Es raro por encima de los 30 años, y en las razas negra y asiática. Predomina en varones (1,5:1)<sup>(4)</sup>. No es hereditario ni se asocia a síndromes malformativos, y tampoco se relaciona con ningún agente externo causal.

### Histopatogenia

**Los TFEw comparten la misma anomalía cromosómica, consistente en una translocación entre los cromosomas 11 (gen *EWS*) y 22 (gen *FLI1*), originando el gen quimérico *EWS-FLI1*.**

La proteína resultante ocasiona una disregulación en los genes responsables de la proliferación y diferenciación celular, favoreciendo el desarrollo del tumor. Se detecta por FISH o PCR en el 90-95% de los TFEw y, por ello, es un marcador diagnóstico que ayuda a distinguir el SE de otras entidades<sup>(11)</sup>.

El origen histogenético del SE es una cuestión que continúa debatiéndose entre un origen neuroectodérmico o mesenquimal. James Ewing lo describió en 1921 como: un tumor óseo, muy agresivo, sensible a la radioterapia y sin un claro origen histológico. El SE típico está constituido por células redondeadas, pequeñas, azules, con núcleos hiperromáticos y escaso citoplasma. Se ha propuesto que se desarrolle a partir de las células posganglionares parasimpáticas, basándose en que todos los TFEw tienen cierto grado de diferenciación neural (escasa en el SE típico, marcada en el PNET, e intermedia en el SE atípico) y expresan marcadores neurales, como la enolasa neuroespecífica y la S-100. Una teoría alternativa sugiere que los TFEw surgen a partir de células madre mesenquimales. Todos los TFEw expresan niveles altos de una glicoproteína de membrana, CD99, que ayuda a distinguirlos de otros tumores

de células redondas y pequeñas de la infancia (neuroblastoma, otros sarcomas, linfomas).

### Clínica

**Los síntomas son poco alarmantes y muchos pacientes llevan más de 6 meses de evolución antes de que se realice el diagnóstico.**

Los TFEw pueden originarse en cualquier hueso y en tejidos blandos. Son algo más frecuentes en el esqueleto axial (54%), sobre todo en los huesos de la pelvis (25%). En extremidades, el lugar más común es el fémur (16%)<sup>(12)</sup>. El dolor local suele ser el síntoma inicial (96%); al comienzo tiene carácter intermitente y paulatinamente gana intensidad. Suele haber afectación de los tejidos blandos adyacentes, apareciendo tumefacción local. A veces, existen síntomas generales, como fiebre (21%). Otra sintomatología dependerá de la localización del tumor: derrame pleural en los tumores torácicos, dolor radicular en tumores vertebrales y problemas de esfínteres en tumores pélvicos.

### Diagnóstico

**El diagnóstico del SE es anatomopatológico, y es necesario siempre realizar un estudio de extensión buscando metástasis<sup>(4)</sup>.**

- **Laboratorio:** hallazgos inespecíficos, aumento de VSG y de la LDH en relación con la masa tumoral existente.
- **Radiología** (Fig. 1): en la radiografía simple, el hueso afecto presenta un patrón moteado difuso, con predominio de áreas líticas. Puede existir el triángulo de Codman, y es típica la imagen en "capas de cebolla", debido a la existencia de múltiples capas de reacción perióstica con neoformación ósea. En huesos planos predominan zonas de esclerosis. La RM es la técnica radiológica de elección para valorar la extensión ósea y extraósea del tumor<sup>(4)</sup>. La TC proporciona información sobre la cortical y los cambios en la estructura ósea.
- **Biopsia:** el estudio anatomopatológico proporciona el diagnóstico. Se hará con trócar, y con las mismas precauciones y exigencias que lo comentado previamente con el OS<sup>(4)</sup>.

- **Estudio de extensión:** los TFEw tienen una elevada capacidad de metastatizar a distancia en: pulmón (38%), huesos (31%) y médula ósea (11%). En el momento del diagnóstico, un 20% de los pacientes presentan metástasis visibles, pero la mayoría tienen metástasis subclínicas. Como en el OS, es preciso realizar una TC torácica de alta resolución y una gammagrafía ósea ( $^{99}\text{Tc}$ ). Además, se descartarán las metástasis en médula ósea, obteniendo, al menos, dos biopsias en dos lugares alejados del tumor primario. Como para el OS, para el estadiaje es suficiente con distinguir entre tumor localizado (L) o con metástasis (M).

El proceso diagnóstico aparece desarrollado en la figura 2.

### Diagnóstico diferencial

Se hará con otros tumores malignos (OS, metástasis óseas...), osteomielitis, y con tumores benignos óseos (Tabla I)<sup>(6)</sup>.

### Factores pronósticos

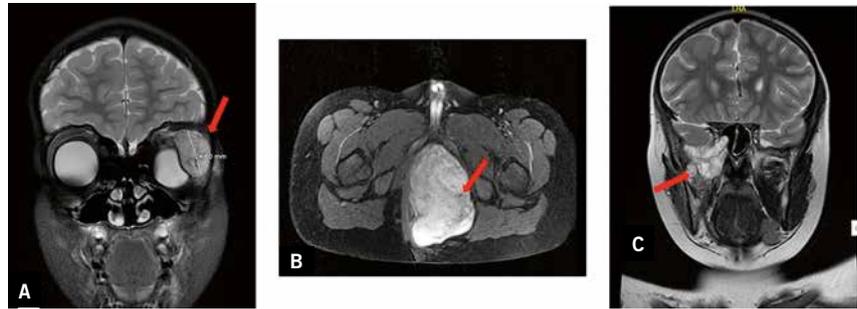
La supervivencia ha ido mejorando en las últimas décadas gracias a protocolos más agresivos, pero aún la SG se sitúa en torno al 60-75%.

Los factores pronósticos asociados a una mejor supervivencia son: localización no axial, volumen tumoral inicial inferior a 200 cc, grado de necrosis del tejido tumoral tras la QT inicial superior al 90% y, sobre todo, ausencia de metástasis al diagnóstico<sup>(13)</sup>.

### Tratamiento

Los protocolos para el tratamiento de los TFEw combinan la QT sistémica con las medidas locales (RT y/o cirugía).

La QT sistémica es imprescindible para curar un TFEw, dada la presencia de micrometástasis desde el comienzo; si únicamente se aplica un tratamiento local, solo sobrevivían el 10% de los pacientes. En los últimos años, la combinación de ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina, alternando con ifosfamida y etopósido, se ha impuesto como la más eficaz y con menos toxicidad que otras combinaciones.



**Figura 4.** Imágenes en resonancia magnética de rabdomiosarcomas en diferentes localizaciones. **A.** Rabdomiosarcoma en región orbitaria, que aparece como una masa redondeada localizada en la zona superoexterna y comprime el globo ocular. **B.** Rabdomiosarcoma de gran tamaño, localizado en la región pélvica, que comprime el recto y tiene su origen en la fosa isquiorrectal. **C.** Rabdomiosarcoma parameningeo. Masa centrada en el espacio masticador derecho que invade la fosa craneal media y el seno cavernoso.

El esquema de tratamiento es similar al del OS<sup>(4,14)</sup> (Fig. 3):

1. QT inicial neoadyuvante, para reducir el volumen tumoral y eliminar las micrometástasis.
2. El tratamiento local consistirá en la resección quirúrgica, siempre que sea posible, con los mismos criterios que para el OS. Los TFEw son radiosensibles y, si el hueso no es resecable, o la cirugía supone una grave mutilación o deformidad estética, se utiliza la RT como tratamiento local único.
3. En la fase de consolidación tras el tratamiento local, se administra más QT para eliminar tumor residual y RT posquirúrgica, si el grado de necrosis tumoral no es superior al 90%, o existen células tumorales en los márgenes de la resección. En tumores de mal pronóstico tras la cirugía, se puede optar por una QT mieloablativa (megaterapia) con rescate de progenitores hematopoyéticos autólogos. Para el acondicionamiento, se utiliza la combinación de busulfán y melfalán. En caso de persistir metástasis pulmonares, al final del tratamiento se puede administrar RT pulmonar.

### Recaídas

La mayoría de los pacientes recaen en los dos primeros años desde el diagnóstico y, sobre todo, tras suspender la quimioterapia.

La localización más frecuente es en pulmón. El pronóstico es malo, con supervivencias del 20-25%. El tratamiento no debe limitarse a actuar sobre el tumor, debe administrarse de nuevo

quimioterapia, existiendo actualmente diversos ensayos que intentan establecer cuál es la combinación de citostáticos más eficaz.

### Rabdomiosarcoma (Fig. 4)

El rabdomiosarcoma (RMS) es un tumor mesenquimal maligno que asemeja músculo estriado<sup>(15)</sup>.

### Epidemiología

El RMS representa aproximadamente la mitad de los diagnósticos de sarcoma de partes blandas (SPB) en Pediatría.

La incidencia anual es entre 4 y 5 casos por millón. De media, se diagnostican en España cada año 30 RMS<sup>(1)</sup>.

Es un tumor típico del niño pequeño, más frecuente entre 1 y 4 años de edad, habiendo otro pico de incidencia en la adolescencia<sup>(16)</sup>.

Aunque se han descrito factores de riesgo, tanto ambientales (exposición de los padres a drogas de abuso, y de la madre a radiaciones ionizantes) como genéticos (síndromes de hipercrecimiento, polimalformativos y de predisposición a cáncer), el RMS es, como la mayoría de los tumores pediátricos, una neoplasia que surge *de novo*, sin posibilidad de prevención<sup>(15)</sup>.

### Histopatogenia

Desde el punto de vista anatomopatológico, se clasifica en cuatro variantes morfológicas, de las que tres aparecen en la edad pediátrica: embrionario (80%), alveolar (20%) y fusocelular/esclerosante (menos del 1%).

Tabla II. Sintomatología según la localización anatómica del rhabdomiosarcoma

| Localización                           | Sintomatología   |
|--|--|
| Órbita                                 | - Exoftalmos y oftalmoplegía   |
| Parameningeo                           | - Obstrucción nasal<br>- Afectación de pares craneales<br>- Masa en paladar y faringe  |
| Cuello                                 | - Masa palpable  |
| Tórax                                  | - Masa / derrame pleural   |
| Génito-urinario                        | - Útero y vagina<br>- Vejiga y próstata  |
|  | - Hemorragia vaginal /disfunción de esfínteres<br>- Obstrucción urinaria/ hematuria / disfunción de esfínteres / masa escrotal |
| Vías biliares                          | - Ictericia / masa abdominal   |
| Extremidades/partes blandas del tronco | - Masa palpable dura, adherida a planos profundos y no dolorosa  |

El RMS embrionario se caracteriza por su aspecto inmaduro, mientras que el alveolar se distingue por la observación de septos rodeando formaciones alveolares tumorales<sup>(17)</sup>.

La presentación y agresividad están vinculadas a la biología, en función de la presencia de genes de fusión involucrando *FOXO1*. Así, los RMS embrionarios, y aproximadamente el 25% de los alveolares, no presentan reordenamiento de *FOXO1*, que sí está presente en el otro 75% de las formas alveolares<sup>(17)</sup>. Esto es relevante, ya que tanto la presentación como el pronóstico de los RMS alveolares *FOXO1* negativo son similares a los embrionarios<sup>(18)</sup>.

Los RMS *FOXO1* negativo suelen aparecer en cabeza y cuello, o en abdomen-pelvis, con tropismo por el sistema genitourinario, y raramente presentan diseminación metastásica; en cambio, los casos *FOXO1* positivo asientan habitualmente sobre extremidades y tienen mayor potencial metastásico, sobre todo en pulmón.

## Clínica

La presentación clínica es variable, dependiendo de la ubicación del tumor. Puede manifestarse por el efecto funcional de la masa (tumefacción, dolor, impotencia funcional) o, en ocasiones, detectarse en una exploración clínica o radiológica rutinaria.

En la tabla II, se especifican las diferentes manifestaciones clínicas que se

presentan según la estructura anatómica en la que asiente el tumor.

## Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico requiere, desde el momento de sospecha, la intervención de una unidad multidisciplinar con alta experiencia en sarcomas pediátricos. Para establecer el diagnóstico, es preciso el estudio anatomopatológico y genético del tumor.

- **Laboratorio:** los estudios analíticos suelen ser normales, no hay ningún dato que sea indicativo de la presencia o gravedad de la enfermedad.
- **Radiología:** la evaluación de imagen inicial (radiografía simple, ecografía) se completará con imagen de alta resolución mediante RM del tumor primario, para valorar la extensión del tumor y su relación con las estructuras vecinas.
- **Biopsia:** es fundamental el estudio anatomopatológico del tumor para establecer el subtipo histológico y, además, hay que determinar la presencia de reordenamientos de *FOXO1*, pues los casos positivos se clasifican como de alto riesgo y su tratamiento será más agresivo.
- **Estudio de extensión:** la búsqueda de metástasis incluye una TC torácica de alta resolución y una gammagrafía

ósea con <sup>99</sup>Tc. En pacientes de riesgo alto (alveolares, *FOXO* positivo, metastásicos), está recomendado completar el estudio con biopsia bilateral de médula ósea. En los últimos años, la <sup>18</sup>F-FdG-PET-TC con contraste está reemplazando al estudio de extensión tradicional, especialmente al diagnóstico, sin haberse podido aún establecer su papel en la evaluación de respuesta<sup>(19)</sup>.

## Factores pronósticos

La presencia de metástasis al diagnóstico y el estado *FOXO1* positivo condicionan los casos de peor pronóstico.

Otros factores con relevancia para la supervivencia son: edad del paciente al diagnóstico (favorable entre 1 y 10 años), localización del tumor (posibilidades de tratamiento quirúrgico), tamaño tumoral (favorable si es menor de 5 cm de diámetro), la afectación de ganglios regionales y el grado de resección inicial según criterios IRS (Tabla III).

La supervivencia global se sitúa en el momento actual en el 82% a 3 años del diagnóstico<sup>(1)</sup>.

Tabla III. Grupos según los criterios IRS (Estudio Intercentros del Rhabdomiosarcoma) que se usan para asignar el tratamiento correspondiente

| IRS | Explicación  |
|-----|--|
| I   | Resección completa con márgenes microscópicamente negativos                            |
| II  | Resección macroscópica completa, con enfermedad residual                               |
|     | <i>Ila. márgenes microscópicamente positivos</i>                                       |
|     | <i>Ilb. márgenes microscópicamente negativos, pero ganglios extirpados infiltrados</i> |
|     | <i>Ilc. márgenes microscópicamente positivos y ganglios extirpados infiltrados</i>     |
| III | Resección incompleta / biopsia   |
| IV  | Metástasis a distancia   |

## Tratamiento

**El RMS es un tumor quimio y radiosensible. Su tratamiento es multidisciplinar, y se basa en el control local del tumor y en eliminar la enfermedad a distancia, visible o no.**

Todos los pacientes precisan la administración de quimioterapia sistémica, incluso los resecaos completamente, ya que se considera una enfermedad diseminada: el estudio por biopsia líquida detecta ADN tumoral en sangre periférica en 2/3 de los casos localizados<sup>(20)</sup>. La quimioterapia se basa en la combinación de vincristina, actinomicina y ciclofosfamida/ifosfamida, con la introducción en los últimos años de irinotecán. El uso de antraciclinas no parece aumentar la supervivencia en pacientes de riesgo estándar/alto y se reserva solo para casos de riesgo muy alto (metastásicos y FOXO +).

El control local es clave en el RMS. Dado que el RMS puede localizarse en muy diferentes ubicaciones, la cirugía requiere la participación de diferentes especialistas, además de cirujanos pediátricos: oftalmólogos, cirujanos maxilofaciales, otorrinolaringólogos, urólogos... Deben tener experiencia en el tratamiento quirúrgico de estas neoplasias. El control de la enfermedad local idealmente debe obtenerse mediante la cirugía, pero la radioterapia es eficaz y puede considerarse como terapia local única en casos inoperables o con un riesgo quirúrgico inaceptable. El RMS es una de las indicaciones aprobadas de protonterapia. La radioterapia local se administra concomitante con la quimioterapia de consolidación, mientras que la irradiación de las metástasis pulmonares se demora tras esta.

El tratamiento en Europa se basa en los protocolos elaborados por el Grupo Europeo Pediátrico de Sarcomas de Tejidos Blandos (EpSSG: *European pediatric Soft tissue Sarcoma Group*). Se estratifica a los pacientes en grupos de riesgo en función de los criterios arriba mencionados.

Los pacientes de riesgo bajo, con resección completa inicial (IRS I) y genética favorable, dado que ya se ha conseguido el control local, reciben únicamente quimioterapia de consolidación.

Los pacientes de *riesgo intermedio* representan el grupo más numeroso. Se trata, en su mayoría, de casos con biopsia inicial o resección incompleta, y genética favorable. Reciben quimioterapia de inducción, seguida de control local (cirugía ± radioterapia) y de nuevo quimioterapia de consolidación.

Los pacientes de *riesgo alto/muy alto* presentan reordenamiento de *FOXO1* y/o enfermedad metastásica. El esquema terapéutico es similar al riesgo intermedio, con las siguientes consideraciones: se recomienda la combinación de cirugía y radioterapia para el control local, y se añade, tras la consolidación, una fase de quimioterapia de mantenimiento (combinando ciclofosfamida oral y vinorelbina intravenosa) durante un mínimo de 6 meses.”

## Recaídas

**La tasa de recidiva es baja, y son más frecuentes las recaídas locales que a distancia.**

Los pacientes *FOXO1* positivo tienen más posibilidades de recaer. Se recomienda realizar un control estrecho durante, al menos, los dos primeros años, con revisiones trimestrales clínicas, analíticas y pruebas de imagen para detectar precozmente las recaídas, tanto a nivel local como metastásicas.

El tratamiento de la recaída requiere el empleo de quimioterapia, con introducción de nuevos agentes (irinotecán, temozolamida, topotecán...), cirugía más agresiva y radioterapia, si esta no se ha empleado antes.

## Funciones del pediatra de Atención Primaria

Los sarcomas son un grupo de neoplasias muy amplio, siendo los más frecuentes en la infancia el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el rhabdomyosarcoma. En el caso de los tumores óseos, el dolor suele ser el síntoma principal, y su persistencia debe ser motivo suficiente para realizar una radiografía simple que, en muchas ocasiones, será el punto de partida que llevará al diagnóstico del tumor. En el caso del rhabdomyosarcoma, la sintomatología puede ser muy variable, pero ante cualquier masa dura, indolora, de nueva aparición, se

debe realizar una exploración radiológica que permita descartar el diagnóstico de sarcoma.

En cualquier caso, ante la sospecha de un sarcoma en cualquier localización, se debe derivar al paciente con urgencia a un Centro con experiencia en el tratamiento de estas patologías, preferentemente a centros con acreditación CESUR (Centros/Servicios/Unidades de Referencia) en Sarcomas, donde es posible realizar el abordaje multidisciplinar que requiere este grupo de neoplasias en el mínimo tiempo posible.

## Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.\*\* Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Cañete Nieto A, Barreda Reines MS, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2019. Registro español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). 2020 (Valencia: Universitat de València).
- 2.\*\* Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009; 115: 1531-43.
- 3.\*\* Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2002; 397: 40-52.
- 4.\*\*\* Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29: iv79-iv95.
- 5.\*\* Zhao X, Wu Q, Gong X, Liu J, Ma Y. Osteosarcoma: a review of current and future therapeutic approaches. *Biomed Eng Online*. 2021; 20: 24.
- 6.\*\* Plaza D, Sastre A, P G-M. Tumores Óseos. *An Pediatr Contin*. 2008; 6: 266-75.
- 7.\*\* Anderson ME. Update on Survival in Osteosarcoma. *Orthop Clin North Am*. 2016; 47: 283-92.
- 8.\*\* Palmerini E, Setola E, Grignani G, D'Ambrosio L, Comandone A, Righi A, et al. High Dose Ifosfamide in Relapsed and Unresectable High-Grade Osteosarcoma Patients: A Retrospective Series. *Cells*. 2020; 9: 11.
- 9.\*\*\* Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 776-90.
- 10.\*\* Wedekind MF, Wagner LM, Cripe TP. Immunotherapy for osteosarcoma: Where

- do we go from here? *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65: e27227.
- 11.\*\* Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med*. 1994; 331: 294-9.
- 12.\*\* Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3108-14.
- 13.\*\* Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer*. 2007; 110: 375-84.
- 14.\*\* Anderton J, Moroz V, Marec-Berard P, Gaspar N, Laurence V, Martin-Broto J, et al. International randomised controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours - EURO EWING 2012 Protocol. *Trials*. 2020; 21: 96.
- 15.\*\* Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, Lupo PJ, Butler E, Shipley J, et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5: 1.
- 16.\*\* Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodríguez-Galindo C, Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3391-7.
- 17.\*\* Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol*. 2013; 20: 387-97.
- 18.\*\* Williamson D, Missiaglia E, de Reynies A, Pierron G, Thuille B, Palenzuela G, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2151-8.
- 19.\*\* Sa R, Liu D, Zhao H, Hou S, Lin Q, Guan F. Utility of [(18)F] Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Staging and Therapy Response Evaluation in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Case Series and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 281.
- 20.\*\* Gallego S, Llorca A, Roma J, Sabado C, Gros L, de Toledo JS. Detection of bone marrow micrometastasis and microcirculating disease in rhabdomyosarcoma by a real-time RT-PCR assay. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006; 132: 356-62.
21. Muñoz Villa A. Tumores óseos. Rhabdomyosarcomas. *Pediatr Integral*. 2016; XX(7): 458-64.

### Bibliografía recomendada

- Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29: iv79-iv95.

Se trata de una guía elaborada conjuntamente por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y la Red Europea de Cáncer Pediátrico (Paedcan), que ofrece una visión muy completa y actualizada sobre el diagnóstico y tratamiento de todos los tumores óseos.

- Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, Lupo PJ, Butler E, Shipley J, et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5: 1. Trabajo muy completo y actual sobre el rhabdomyosarcoma, que describe su epidemiología, mecanismos de desarrollo y diferentes aspectos sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

## Caso clínico

Paciente de 4 años de edad que acude a urgencias por hinchazón del ojo izquierdo. No refiere traumatismo ni picadura, ha tenido febrícula los últimos dos días. No se queja de dolor.

A la exploración, presenta buen estado general, y se observa proptosis izquierda sin paresia de pares craneales. No se palpan adenopatías. Auscultación y palpación abdominal normales.

Valorado por Oftalmología, el fondo de ojo es normal. Se decide realizar una TC craneal urgente, que objetiva una masa retroorbitaria de 3,2 cm de diámetro mayor.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación 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

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación 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".

## Tumores óseos. Rabdomiosarcomas

17. Referente al osteosarcoma (OS), señalar la respuesta INCORRECTA:
- Es el tumor óseo maligno más frecuente en la infancia.
  - Puede asociarse a síndromes hereditarios.
  - Como agentes etiológicos reconocidos, se ha identificado la radiación ionizante.
  - Presenta una translocación característica que afecta al cromosoma 13 (gen del retinoblastoma).
  - Se localiza, sobre todo, en huesos largos.
18. ¿Cuál de estas afirmaciones respecto al sarcoma de Ewing (SE) es CIERTA?
- El dolor intermitente de varias semanas de duración es el principal síntoma.
  - Las formas extraóseas se conocen también como tumor de Askin.
  - Los tratamientos antineoplásicos con agentes alquilantes favorecen su aparición (segunda neoplasia).
  - La mayoría de los pacientes presentan al diagnóstico, síntomas generales como fiebre, astenia y sudoración.
  - Todas las afirmaciones son ciertas.
19. Sobre el proceso diagnóstico en los sarcomas óseos, señalar la opción CORRECTA:
- Ante la sospecha radiológica de un tumor óseo, debe realizarse una biopsia abierta para obtener suficiente material para todos los estudios necesarios para el diagnóstico.
  - El TC de tórax es imprescindible para realizar el estudio de extensión.
  - La biopsia de médula ósea es necesaria para el estadiaje de cualquier sarcoma óseo.
  - Son todas ciertas.
  - Solo son ciertas: a y b.
20. Señalar la respuesta INCORRECTA acerca del tratamiento de los sarcomas óseos:
- La radioterapia tiene un papel importante, pues todos son tumores radiosensibles.
  - En todos los casos, salvo los osteosarcomas de bajo grado, es necesario administrar quimioterapia neoadyuvante.
  - La necrosis observada en la pieza tumoral tras la quimioterapia inicial tiene importancia pronóstica.
  - La cirugía es el tratamiento local de elección, siempre que sea posible.
  - Los ciclos de quimioterapia deben combinar varios citostáticos.
21. Sobre el tratamiento del rabdomiosarcoma, señalar la respuesta CORRECTA:
- Debe operarse siempre y reseca las estructuras afectas al diagnóstico, con independencia del riesgo quirúrgico existente.
  - En casos de resección completa, en general, no es preciso administrar la radioterapia como tratamiento local.
  - La radioterapia con protones no está indicada en el tratamiento de estos tumores.
  - La quimioterapia de mantenimiento se administra en todos los casos salvo en los pacientes IRS I (resección completa con márgenes microscópicamente negativos).
  - Todas las respuestas son correctas.
22. ¿Cuál de estos estudios NO está indicado en este caso?
- RM cerebral.
  - Radiografía de tórax.
  - Ecografía abdominal.
  - PET-TC con contraste.
  - Punción lumbar.
23. Respecto a la resección tumoral y el estudio anatomopatológico, señalar la respuesta CORRECTA:
- Dada la ausencia de ganglios sospechosos, es por definición un IRS I.
  - Según el informe de anatomía, se clasifica como IRS IIa.
  - Aunque la resección sea completa, por la ubicación cercana al SNC, debe considerarse IRS III.
  - El estudio molecular de *FOXO1* es opcional, aunque está recomendado.
  - La morfología del tumor es suficiente para determinar si se trata de un tumor de riesgo bajo o alto.
24. ¿Cuál de estos factores tiene IMPORTANCIA pronóstica favorable en el caso de la paciente?
- Ausencia de *FOXO1*.
  - Tamaño tumoral 3,5 cm.
  - Localización del tumor en la órbita.
  - Edad del paciente: 4 años.
  - Todos los anteriores.

# Tumores cerebrales en niños

F. Vázquez Gómez, E. Carceller Ortega, Á. Lassaletta Atienza

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



## Resumen

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) en los niños representan la segunda causa más frecuente de tumores malignos, suponiendo una importante causa de morbi-mortalidad a pesar de los avances conseguidos en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

La anamnesis y exploración clínica en Atención Primaria es fundamental para detectar precozmente los síntomas y signos de un tumor cerebral, aunque la confirmación diagnóstica requiere la realización de prueba de imagen, TC o RM.

La cirugía es la base del tratamiento de los tumores del SNC en la edad pediátrica, puesto que permite establecer un diagnóstico anatomopatológico, en algunos casos, lograr una resección completa y, en otros casos, reducir el volumen tumoral para aumentar la eficacia posterior de la quimioterapia, radioterapia u otros medicamentos dirigidos.

En el tratamiento de estos tumores, se requiere un abordaje multidisciplinar, interviniendo: neurocirujanos, oncólogos, radioterapeutas, equipo de rehabilitación, neuropsicólogos, etc.

Conocer las secuelas que pueden desarrollar estos pacientes y trazar un plan de seguimiento adecuado en ellos es de vital importancia, siendo esencial la coordinación entre la Atención Primaria y especializada.

En este artículo se resume la epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico y tipos de tumores del SNC pediátricos más frecuentes, tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados.

## Abstract

*Tumors of the central nervous system (CNS) in children are the second most common cause of malignant tumors, representing an important cause of morbidity and mortality in spite of the advances achieved in their diagnosis, treatment and follow-up.*

*The history and clinical examination in Primary Care are essential to detect early signs and symptoms of a brain tumor, although diagnostic confirmation requires imaging tests, CT or MRI. Surgery is the mainstay of treatment of CNS tumors in the pediatric age group, since it allows establishing an anatomopathological diagnosis, achieving a complete resection in some cases and, in other cases, reducing the tumor volume to increase the subsequent efficacy of chemotherapy, radiotherapy or targeted drugs.*

*Treatment of these tumors requires a multidisciplinary approach involving: neurosurgeons, oncologists, radiotherapists, rehabilitation team, neuropsychologists, etc. Knowing the long term side effects that these patients may develop, drawing up an appropriate follow-up plan for them is of vital importance, and coordination between primary and specialized care is essential.*

*This article summarizes the epidemiology, etiology, clinical features, diagnosis and types of the most frequent pediatric CNS tumors, treatment and subsequent follow-up of affected patients.*

**Palabras clave:** Tumores cerebrales pediátricos; Clasificación; Diagnóstico; Tratamiento.

**Key words:** Pediatric brain tumors; Classification; Diagnosis; Treatment.

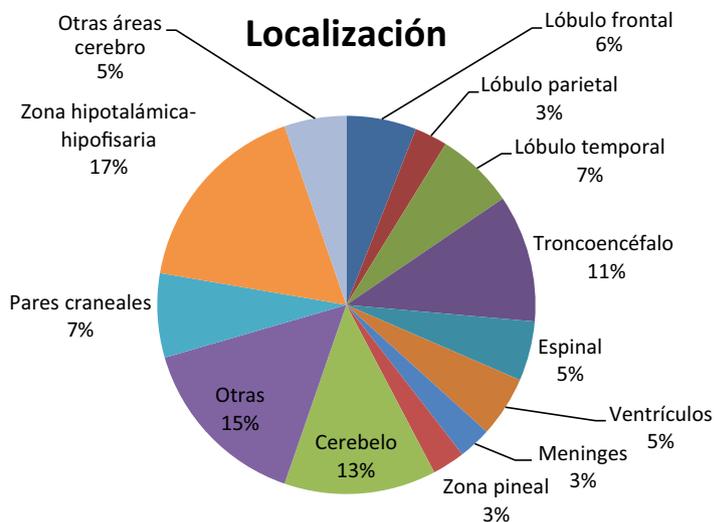
## Introducción

Los tumores pediátricos del sistema nervioso central (SNC) son la segunda neoplasia infantil más frecuente y el tumor sólido más común en los niños.

El SNC se divide en tres compartimentos principales: la médula espinal, la región infratentorial y la región supratentorial. La región infratentorial incluye el tronco cerebral y el cerebelo, mientras que la región supra-

tentorial incluye: los hemisferios cerebrales, el tálamo, ganglios de la base, diencéfalo, tractos ópticos/región quiasmática y área hipotálamo-hipofisaria.

Los signos y síntomas derivados de estas neoplasias dependen de diversos



**Figura 1.** Distribución de los tumores del sistema nervioso central por localización, del Registro Central de Tumores Cerebrales de los EE.UU. (CBTRUS) para pacientes entre 0 a 19 años<sup>(5)</sup>.

factores, como la localización del tumor, la tasa de crecimiento del mismo y la edad del niño.

La clasificación de los tumores pediátricos del SNC actual es compleja, sobre todo, debido al conocimiento molecular que se va adquiriendo sobre ellos.

El tratamiento de estos tumores precisa de un manejo multidisciplinar. Aunque hemos asistido a una mejora significativa en su tasa de curación durante los últimos años, como resultado de los avances en: neuroimagen, neurocirugía, radioterapia, biología molecular y quimioterapia, actualmente suponen una importante causa de morbilidad.

### Epidemiología

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) se consideran los tumores sólidos infantiles más frecuentes, siendo la segunda causa de cáncer infantil en niños de 0 a 14 años (aproximadamente un 20% del total) y la tercera causa de cáncer en los adolescentes de 15 a 19 años (aproximadamente un 10% del total)<sup>(1,2)</sup>.

En España, según el Registro Nacional de Tumores (RETI), cada año se registran en torno a 1.300-1.500 casos nuevos de cáncer infantil, de los cuales un 20% corresponden a tumores del SNC<sup>(3)</sup>. La incidencia anual de tumores

del SNC en niños es de unos 5 casos por cada 100.000. Son ligeramente más frecuentes en varones con una ratio varón/mujer de 1,5<sup>(4,5)</sup>.

Los tumores cerebrales infantiles se caracterizan por englobar un grupo heterogéneo de histologías y localizaciones, y una conducta biológica, respuesta al tratamiento y pronóstico que los hace diferentes de los diagnosticados en los adultos. Los gliomas de bajo grado son los tumores del SNC más frecuentes en la población pediátrica (30-50% de los casos), seguidos del meduloblastoma (16-25%).

Por la localización, los tumores supratentoriales son más frecuentes en niños hasta los 3 años de edad y tras los 10 años; mientras que entre los 4 y los 10 años, predominan los tumores infratentoriales (Fig. 1).

A nivel histológico, dentro de los tumores infratentoriales, los más frecuentes son: gliomas cerebelosos y troncoencefálicos, y meduloblastomas, seguidos de los ependimomas. A nivel supratentorial predominan los astrocitomas (Fig. 2).

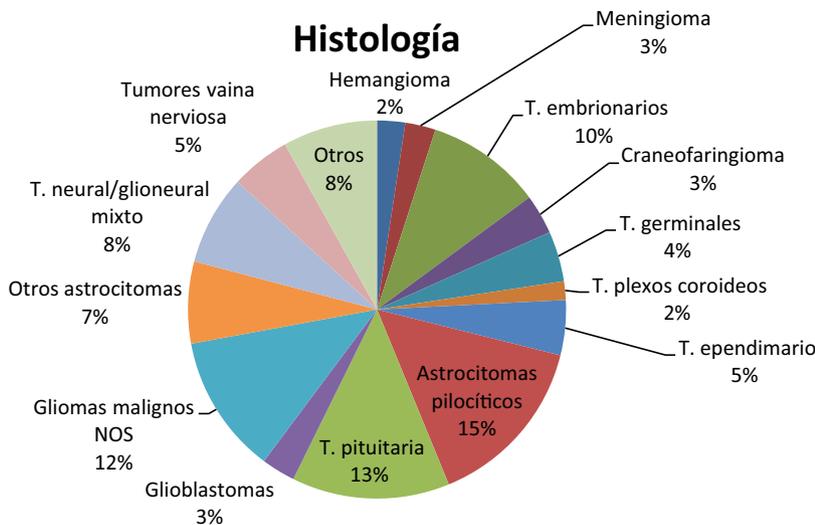
Según los últimos datos publicados, la supervivencia media a cinco años en pacientes de 0 a 14 años diagnosticados de tumores del SNC en España se encuentra en torno al 66 +/- 8% (periodo entre 2010-2014)<sup>(6)</sup>. Ha mejorado considerablemente en los últimos años, debido al diagnóstico más precoz y a los avances en los tratamientos (cirugía, biología molecular, quimioterapia y radioterapia).

Aun así, los tumores del SNC son la primera causa de muerte secundaria al cáncer en niños y adolescentes, dependiendo fundamentalmente de la histología del tumor y de su localización.

### Etiología

En la mayoría de los pacientes pediátricos la causa de un tumor del SNC no está clara. Es probable que sea el resultado de una compleja interacción entre la carga genética del niño y la exposición ambiental específica.

A pesar de que la etiología de la mayoría de los tumores del SNC es desconocida, se han identificado como causa factores genéticos, así como la exposición a radiaciones ionizantes.



**Figura 2.** Distribución de los tumores del sistema nervioso central por histología, del Registro Central de Tumores Cerebrales de los EE.UU. (CBTRUS) para pacientes entre 0 a 19 años<sup>(5)</sup>. NOS: no especificados / parcialmente especificados a nivel molecular.

## Factores genéticos

### Síndromes de cáncer familiar

Existen diversos síndromes de cáncer familiar que aumentan la susceptibilidad a padecer tumores cerebrales,

aunque menos del 10% de los niños con un tumor cerebral tienen un síndrome hereditario que les coloca en una situación de riesgo aumentado para el desarrollo de este tipo de tumores<sup>(7-9)</sup>.

Estos síndromes se caracterizan por la alteración en oncogenes y genes supresores de tumores, que desencadenan la aparición de neoplasias (Tabla I). Los niños afectados por estas enferme-

Tabla I. Síndromes hereditarios asociados a tumores del sistema nervioso central

| Síndrome  | Mutación genética  | Tumores sistema nervioso asociados  | Otras manifestaciones asociadas  |
|---|--|---|--|
| <b>Neurofibromatosis tipo 1</b>                                   | - Gen <i>NF-1</i> (CR 17)  | - Astrocitomas de vías ópticas<br>- Gliomas de bajo grado en hemisferios cerebrales, tronco y cerebelo<br>- Infrecuente: gliomas alto grado | - Musculoesqueléticas, neurofibromas<br>- Oftalmológicas<br>- Alteraciones neurológicas<br>- Manchas café con leche, efélides axilares |
| <b>Neurofibromatosis tipo 2</b>                                   | - Gen <i>NF-2</i> (CR 22)  | - Meningiomas<br>- Schwannoma vestibular<br>- Ependimomas en canal espinal<br>- Gliomas   | - Manchas café con leche<br>- Alteraciones oculares  |
| <b>Esclerosis tuberosa</b>  | - Gen <i>TSC-1</i> (CR 9)<br>- Gen <i>TSC-2</i> (CR 16)  | - Astrocitomas subependimarios de células gigantes  | - Alteraciones neurológicas<br>- Afectación mucocutánea<br>- Quistes, hamartomas   |
| <b>Li-Fraumeni</b>  | - Gen <i>TP-53</i> (CR 17)   | - Astrocitomas<br>- Tumores embrionarios<br>- Carcinoma de plexos coroideos   | - Otros tumores:<br>• Osteosarcomas y otros sarcomas; cáncer de mama<br>• Leucemias y linfomas   |
| <b>Von Hippel-Lindau</b>  | - Gen <i>VHL-1</i> (CR 3)  | - Feocromocitomas, hemangioblastomas de cerebelo; tronco del encéfalo, médula espinal y retina  | - Alteraciones oculares y pérdida auditiva<br>- Quistes  |
| <b>Cowden</b>   | - Gen <i>PTEN</i> (CR 10)  | - Hamartomas<br>- Gangliocitoma displásico cerebeloso   | - Papilomatosis oral<br>- Queratosis   |
| <b>Gorlin o nevus basocelular</b>                                 | - Gen <i>PTCH-1</i> (CR 9)<br>- Gen <i>PTCH-2</i> (CR 1)<br>- Gen <i>SUFU</i> (CR 10)                            | - Meduloblastoma y meningioma<br>- Astrocitoma, craneofaringioma y oligodendroglioma  | - Alteraciones faciales y macrocefalia<br>- Alteraciones óseas<br>- Alteraciones oculares  |
| <b>CMMRD (Constitutional mismatch repair deficiency syndrome)</b> | - Gen <i>MSH-2</i> (CR 2)<br>- Gen <i>MSH-6</i> (CR 2)<br>- Gen <i>MLH-1</i> (CR 3)<br>- Gen <i>PMS-2</i> (CR 7) | - Gliomas<br>- Glioblastoma<br>- Astrocitoma anaplásico   | - Manchas café con leche<br>- Otros tumores: leucemias, linfomas y tumores gastrointestinales  |
| <b>Poliposis adenomatosa familiar</b>                             | - Gen <i>APC</i> (CR 5)  | - Meduloblastoma<br>- Astrocitoma y ependimoma<br>- Pinealoblastoma   | - Alteraciones oculares y dentales   |
| <b>Fanconi</b>  | - Gen: <i>FANC</i> (CR 3)<br><i>PALB2</i> (CR 16)  | - Meduloblastoma y otros tumores embrionarios   | - Talla baja y microcefalia<br>- Alteraciones óseas y renales<br>- Alteraciones hematológicas  |
| <b>Síndrome predisposición tumor rabdoide</b>                     | - Gen: <i>hSNF5/INI1</i><br>(CR 22q11)   | - Tumor teratoide rabdoide atípico  | - Otros tumores rabdoides  |
| <b>Rubinstein-Taybi</b>   | - Gen: <i>CREBBP</i><br>- CR 16p13   | - Meduloblastoma y otros tumores embrionarios   | - Fenotipo peculiar<br>- Microcefalia<br>- Cardiopatías  |
| <b>Ataxia telangiectasia</b>                                      | - Gen: <i>ATM</i><br>- CR: 11q22.3   | - Meduloblastoma  | - Ataxia<br>- Telangiectasia oculocutánea<br>- Inmunodeficiencia   |
| <b>Retinoblastoma trilineal</b>                                   | - Gen: <i>RB1</i> (CR: 13q14.2)  | - Tumores malignos, línea media/ glándula pineal/región supraselar NOS  | - Retinoblastoma   |

dades hereditarias deben someterse a seguimientos periódicos para detectar precozmente el desarrollo de procesos oncológicos.

### Radiaciones ionizantes

La exposición a radiaciones ionizantes intraútero, o directamente al utilizar la radioterapia craneal, es una causa bien documentada de tumores cerebrales en niños. En estos casos, la latencia entre la radioterapia y el desarrollo del tumor cerebral se estima entre 7-9 años, con un mayor riesgo en niños de menor edad<sup>(4,9,10)</sup>.

### Clínica

**Las manifestaciones clínicas de los tumores cerebrales son variables, pudiendo derivarse de la hipertensión intracraneal o de la infiltración/compresión que pueden provocar.**

Los síntomas y signos de los tumores intracraneales en el niño dependen de la edad, de la localización del tumor y de la presencia o ausencia de hipertensión intracraneal, así como de la velocidad de crecimiento del tumor. El diagnóstico de un tumor cerebral puede ser complicado en los niños, sobre todo, en los más pequeños, incapaces de referir sus síntomas. Podemos dividir los síntomas típicos según

se deriven de la infiltración tumoral o aumento de presión intracraneal (Tabla II).

Los síntomas y signos de focalidad son más evidentes cuanto mayor es la edad del niño. La hemiparesia, hiper-tonía e hiperreflexia son las manifestaciones más frecuentes en los tumores supratentoriales y, en menor proporción, los trastornos de la sensibilidad. En los infratentoriales, los síntomas y signos más habituales son: diplopía, ataxia y nistagmus.

Como características clínicas específicas destacar que la primera manifestación de un tumor de fosa posterior puede ser una torticolis y en los tumores de tronco puede haber parálisis de pares craneales, ataxia y afectación de vías largas. Las crisis epilépticas también pueden ser manifestación de un tumor cerebral.

También podríamos encontrar **síntomas más inespecíficos** como manifestaciones de un tumor cerebral: cambios de personalidad, alteraciones emocionales, disminución del rendimiento escolar, así como la detención o el retroceso del desarrollo psicomotor en niños pequeños.

### Diagnóstico

**La anamnesis y exploración clínica son esenciales para sospechar un tumor del SNC en un paciente y solicitar las pruebas complementarias pertinentes<sup>(4,11,12)</sup>.**

### Pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son la base del diagnóstico, tratamiento, planificación quirúrgica y seguimiento.

#### Tomografía computarizada (TC)

La TC proporciona, de forma rápida, datos sobre: presencia o ausencia de tumor, tamaño del mismo, forma y densidad tumoral, localización, comportamiento tras la administración de contraste, presencia de calcificaciones, zonas de necrosis y quistes, edema peritumoral, desplazamientos y herniaciones cerebrales, afectación de estructuras óseas, presencia de hidrocefalia y hemorragia tumoral, entre otras.

#### Resonancia magnética (RM)

Las principales ventajas de la RM son su capacidad multiplanar y la alta resolución de la imagen, permitiendo un mejor estudio de las características de la lesión, así como diferenciar los distintos tejidos del SNC. Las posibles desventajas de la RM son el largo tiempo de exploración y la degradación de la imagen si existe movimiento, por lo que precisa gran colaboración por parte del paciente o bien su anestesia.

Algunos tumores cerebrales, como: los meduloblastomas y otros tumores embrionarios, los tumores de células germinales y los ependimomas, pueden diseminarse dentro del SNC. Ante la sospecha de estos tumores, se debe ampliar el estudio de neuroimagen al resto del neuroeje.

**Se recomienda que la RM de columna se realice antes de la intervención quirúrgica, para disminuir el número de falsos positivos secundarios a restos de sangre.**

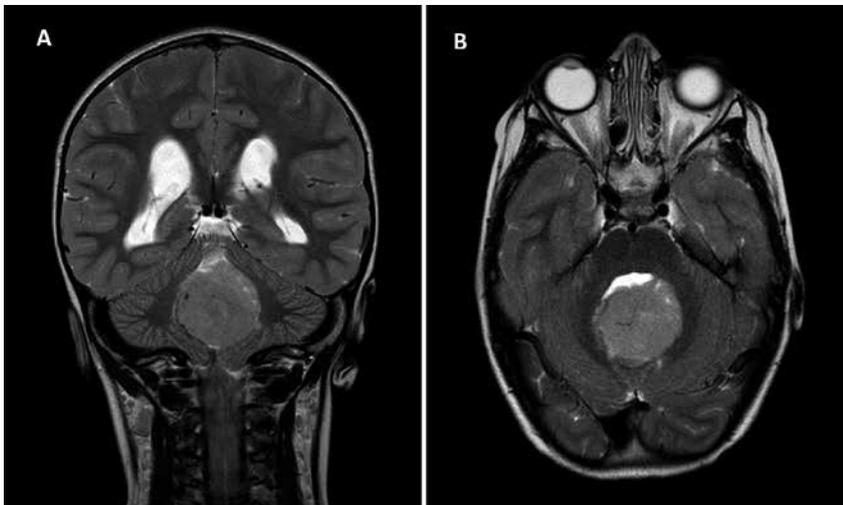
Si la RM de columna se realiza después de la cirugía, es recomendable esperar, al menos, dos semanas<sup>(4)</sup>.

#### Punción lumbar

El objetivo es realizar un examen citológico y detectar células tumorales en líquido cefalorraquídeo (LCR) en los tumores con tendencia a diseminarse, imposibles de identificar en ninguna prueba de imagen. La presencia de células tumorales en LCR condiciona la asignación a una determinada categoría de tratamiento.

**Tabla II. Síntomas clínicos en pacientes pediátricos con tumores del sistema nervioso central**

|  |  |
|--|--|
| Clínica secundaria al aumento de la presión intracraneal | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea con datos de organicidad</li> <li>- Vómitos nocturnos /por la mañana</li> <li>- Lactantes: ojos en "puesta de sol" o aumento del perímetro cefálico, irritabilidad</li> <li>- Papiledema y pérdida de visión</li> <li>- Tríada de Cushing: hipertensión arterial, bradicardia y alteración del patrón respiratorio, si el aumento es rápido</li> </ul>  |
| Clínica secundaria a infiltración tumoral / focalidad    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea secundaria a la compresión de cráneo y meninges</li> <li>- Vómitos por estimulación de centro del vómito</li> <li>- Afectación de pares craneales y vías largas</li> <li>- Afectación cerebelosa</li> <li>- Síndrome diencefálico</li> <li>- Síndrome de Parinaud</li> <li>- Convulsiones</li> <li>- Endocrinopatías: diabetes insípida, pubertad precoz o retrasada</li> <li>- Compresión medular: dolor de espalda o neuropático y debilidad de miembros</li> </ul> |



**Figura 3.** Secuencias de RM craneal en paciente diagnosticado de meduloblastoma. **A.** Secuencia coronal T2. **B.** Secuencia axial T2.

### Marcadores tumorales

En determinados tumores localizados en la región pineal/ hipotalámica-hipofisaria o ganglios basales en los cuales podamos sospechar un tumor de células germinales, es obligada la determinación de marcadores tumorales en sangre y LCR, como la alfa-fetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica ( $\beta$ HCG). Estos son importantes para la orientación sobre el tipo tumoral, la respuesta al tratamiento y la detección de recidivas.

### Biopsia/cirugía

Será necesario en la casi totalidad de los tumores, con dos objetivos principales: 1) establecer un diagnóstico de certeza; y 2) reducir el volumen tumoral, esencial para la ulterior eficacia de la radioterapia y/o quimioterapia.

### Valoración neuropsicológica

Es esencial para conocer la afectación del paciente por el propio tumor. Posteriormente permite también valorar el daño causado por la resección tumoral y los efectos adversos de los tratamientos coadyuvantes, fundamentalmente de la radioterapia y quimioterapia.

### Clasificación y tipos de tumores más relevantes

La clasificación de los tumores cerebrales es compleja, dado que muchos tumores pediátricos del SNC pueden tener múltiples tipos de células.

Las clasificaciones anteriores trataban de identificar el aspecto morfológico por la histología y los estadios de desarrollo dentro del sistema nervioso. Así surge la clasificación de los tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007, que se basó principalmente en el aspecto histológico<sup>(13)</sup>. Sin embargo, debido al mayor conocimiento en la biología de los tumores, en 2016, esta clasificación se modificó para incorporar algunos parámetros moleculares, manteniendo el aspecto histológico<sup>(14)</sup>. Este enfoque molecular ha continuado mejorando, provocando nuevos cambios ya recogidos en la recién publicada clasificación de 2021 de la OMS, permitiendo una mejor identificación de la historia natural de los diversos tipos de tumores a nivel biológico y molecular. Estas clasificaciones actualizadas permitirán a los clínicos conocer mejor el pronóstico y la terapia óptima para los pacientes con tumores del SNC, así como incluir poblaciones más homogéneas de pacientes en ensayos clínicos, lo que facilitará la evaluación de nuevas terapias<sup>(15)</sup>.

Además de la histopatología, los tumores del SNC también se pueden clasificar según su localización en supratentoriales e infratentoriales.

A continuación, se señalan los tumores más relevantes en la edad pediátrica por su frecuencia.

### Meduloblastoma (Fig. 3)

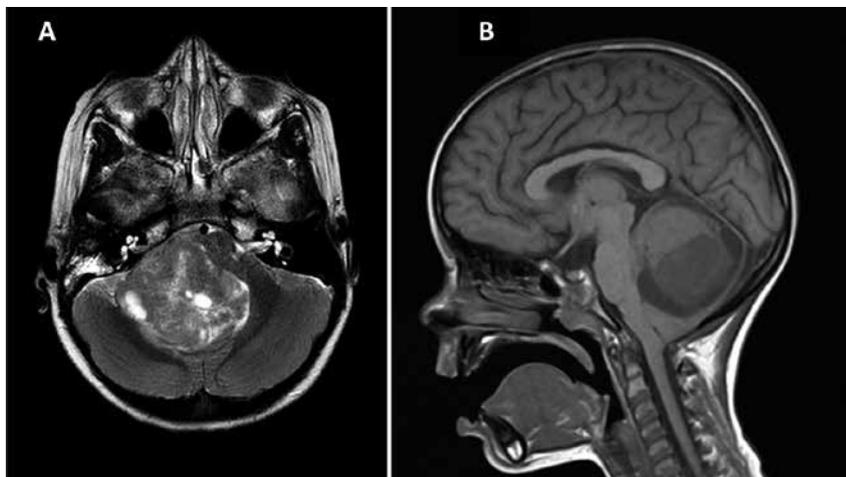
El meduloblastoma es, por definición, un tumor embrionario de la fosa

posterior y se considera el tumor cerebral maligno más frecuente en los niños. Comprende hasta un 20% de todos los tumores cerebrales pediátricos.

Hay una incidencia bifásica, con pico a los 3 o 4 años de edad y de nuevo a los 8 o 9 años. Anteriormente, en la clasificación de la OMS de 2007, el meduloblastoma se dividía en 4 variantes histológicas, incluyendo: la histología clásica, la variante anaplásica/de células grandes, la desmoplásica/nodular y el meduloblastoma con nodularidad extensa<sup>(13)</sup>. En 2016, el sistema de clasificación de la OMS cambió, y el meduloblastoma se subdividió también por subgrupos moleculares: WNT, Sonic Hedgehog (SHH), y grupo no WNT/no SHH, en un sistema de 2 niveles que incorporaba tanto la histología como los hallazgos moleculares<sup>(14)</sup>. En la nueva clasificación de 2021 se mantiene la subdivisión molecular, añadiendo el papel del estado de TP53 en el sub grupo SHH<sup>(15,16)</sup>.

Los tratamientos tradicionales para el meduloblastoma en niños mayores de 3 años incluyen una combinación de cirugía, radioterapia cráneo-espinal y esquemas de quimioterapia basados en platinos, independientemente del subtipo molecular. La resección quirúrgica es el paso inicial en el tratamiento y se conoce que la resección total o casi total del tumor primario se correlaciona con mejores resultados, especialmente en pacientes con enfermedad no diseminada. Tras la resección máxima, los pacientes se estratifican convencionalmente en riesgo estándar o alto, en función de la extensión de la resección quirúrgica y el estado de diseminación en el momento del diagnóstico, dado por la RM cráneo-espinal del diagnóstico y el estudio del LCR realizado como mínimo a los 15 días de la cirugía. La supervivencia libre de enfermedad a los cinco años es superior al 80% en aquellos de riesgo estándar, y del 60% al 65% en los de riesgo alto después de dicho tratamiento.

En los niños más pequeños, principalmente los que tienen menos de 3 o 4 años en el momento del diagnóstico, el tratamiento posquirúrgico suele realizarse con quimioterapia solamente, incluyendo altas dosis con rescate de progenitores hematopoyéticos, debido al impacto que las altas dosis de radiación pueden tener en el cerebro en desarrollo.



**Figura 4.** Secuencias RM de paciente diagnosticado de astrocitoma pilocítico de fosa posterior. A. Secuencia axial T2. B. Secuencia sagital T1.

## Gliomas

### Gliomas de bajo grado (LGG-Low grade glioma)

Los LGG son el tumor cerebral más frecuente en los niños y representan aproximadamente el 40% de todos los tumores del SNC en menores de 18 años<sup>(5)</sup>.

Los astrocitomas pilocíticos son los más frecuentes, pero los LGG pediátricos incluyen una amplia gama de subtipos según el patrón histológico/molecular que presenten. Estas subclasificaciones son esenciales para su mejor comprensión clínica, y posterior actitud terapéutica<sup>(15)</sup>.

Los gliomas de bajo grado pueden localizarse en cualquier estructura del SNC. La localización más frecuente es la fosa posterior (20-25%) (Fig. 4). Otras localizaciones típicas son el tronco cerebral o la línea media supratentorial, que incluye: vías ópticas, región supraselar, “tectum” mesencefálico y región talámica. La presentación clínica depende de la localización del tumor. Los gliomas de bajo grado de vía óptica se asocian con frecuencia a neurofibromatosis tipo 1<sup>(8)</sup>. La resección quirúrgica es curativa para los LGG, especialmente los astrocitomas pilocíticos, cuando son resecados totalmente.

El reto terapéutico surge cuando los tumores aparecen cerca de estructuras vitales, lo que dificulta la resección sin causar una morbilidad o un compromiso funcional significativo. En tumores no resecables o con resección incompleta que requieran tratamiento, –por ejemplo si producen síntomas por compresión

de estructuras vecinas–, se empleará la quimioterapia como primera opción, con la combinación de carboplatino y vincristina, o vinblastina semanal, intentando no emplear la radioterapia por los daños que pueden provocar a medio-largo plazo<sup>(11)</sup>.

Los avances recientes en secuenciación genética y perfil de expresión génica han derivado en un mejor entendimiento de las vías moleculares que están presentes en la patogenia de los gliomas. Las alteraciones más frecuentes conocidas hasta el momento son las que implican al gen *BRAF*, destacando el de fusión entre el dominio activador de MAPK y KIAA1549 y la mutación *BRAF V600E*<sup>(17)</sup>.

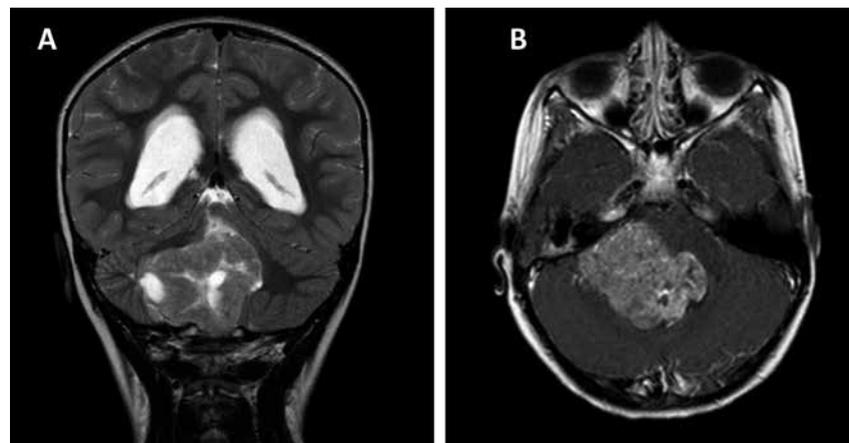
### Gliomas de alto grado

En los niños, los gliomas de alto grado tienen una incidencia de 0,8 por

cada 100.000 niños/año<sup>(5)</sup>. Dentro de ellos destacamos el DIPG (gliomas difusos de la protuberancia). Junto con la clínica e imagen en RM asociada, estos tumores pueden diagnosticarse sin confirmación histológica. Clínicamente, los pacientes suelen presentar múltiples neuropatías craneales, más comúnmente parálisis del sexto y/o séptimo nervio par craneal. El pronóstico es desalentador, ya que más del 90% de los pacientes sucumben a la enfermedad en un plazo de 18 meses, con una supervivencia media de 9 meses. El tratamiento estándar incluye la radioterapia y ha sido el único tratamiento que ha alterado el curso de la enfermedad<sup>(11)</sup>.

## Ependimomas

Los ependimomas son el tercer tumor cerebral más frecuente en los niños y representan aproximadamente entre el 8 y el 10% de todos los tumores del SNC infantil. En los niños, la mayoría se producen a nivel intracraneal y dos tercios de ellos se localizan en la fosa posterior (Fig. 5). Actualmente, la OMS clasifica los ependimomas en función de su histopatología, localización y alteraciones moleculares (subependimoma, ependimoma mixopapilar, ependimoma de fosa posterior, con subtipos PFA y PFB, ependimoma supratentorial, con subtipos con fusión positiva YAP-1 y ZFTA, así como ependimoma espinal con/sin NMYC amplificado)<sup>(15)</sup>. El estándar de tratamiento sigue siendo la máxima resección quirúrgica segura, seguida de radioterapia postoperatoria adyuvante dirigida al sitio primario (en estos casos se administra a los mayores



**Figura 5.** RM de paciente diagnosticado de ependimoma de fosa posterior. A. Secuencia coronal T2. B. Secuencia axial con gadolinio.

de un año porque es local). La diseminación en el momento del diagnóstico se observa en menos del 10% de los casos. La utilidad de la quimioterapia es controvertida y se suele utilizar para retrasar el uso de la radioterapia. Su papel se está evaluando actualmente en ensayos clínicos internacionales.

### Craneofaringioma

Los craneofaringiomas son tumores epiteliales benignos de crecimiento lento que surgen de restos embrionarios de la bolsa de Rathke en la región supraselar adyacente al quiasma óptico. Suponen entre el 5 y el 10% de los tumores cerebrales pediátricos.

Pueden provocar alteraciones de la visión, panhipopituitarismo por compresión de la glándula pituitaria o del tallo, así como hipertensión intracraneal.

Los tumores son, con frecuencia, grandes en el momento del diagnóstico, clásicamente con calcificaciones en la región supraselar, y con presencia de uno o más quistes. Se dividen en papilares y adamantinomatosis, siendo estos los que tienen mayores tasas de recurrencia.

Aunque se consideran tumores histológicamente benignos, siguen siendo un reto con respecto a las opciones de tratamiento, debido a la proximidad de estructuras vitales y al manejo a largo plazo de los efectos tardíos relacionados con el tratamiento. La transformación maligna es extremadamente rara<sup>(18)</sup>.

### Tumores de células germinales del SNC

Los tumores de células germinales (TCG) intracraneales representan aproximadamente el 3% de los tumores cerebrales pediátricos –llegando hasta el 11% en países asiáticos como Japón–. Suelen aparecer en localizaciones de la línea media, como la región pineal o el área supraselar.

El sistema de clasificación de la OMS divide los TCG intracraneales en germinomas –los más frecuentes, entre 50-60% de todos ellos– y TCG no germinomatosos (TCGNG), evidenciando entre estos un grupo heterogéneo, como el carcinoma embrionario, el tumor del seno endodérmico (tumor del saco vitelino), coriocarcinoma, teratoma (maduro e inmaduro) y TCG mixtos<sup>(15)</sup>.

Aunque el examen histológico suele ser necesario para un diagnóstico defi-

nitivo, los marcadores tumorales como la AFP o beta-hCG en el LCR o en la sangre, pueden ser diagnósticos y distinguir un germinoma de un TCGNG.

En algunos germinomas secretores de beta-hCG puede observarse una leve elevación de la beta-hCG, pero tienden a ser <50 UI/L. La AFP no está elevada en los germinomas, por lo que una AFP elevada es suficiente para clasificar un tumor como un TCGNG.

Los síntomas que se presentan dependen de la localización del tumor. Los tumores pineales suelen causar hidrocefalia o anomalías neurooftalmológicas. Los localizados en la región supraselar suelen presentar disfunción hipotalámica o hipofisaria, así como déficits visuales por compresión del quiasma o del nervio óptico.

En relación al tratamiento, los germinomas tienen un pronóstico más favorable, son muy sensibles a la radiación, así como quimiosensibles, con una tasa de curación superior al 90% a los 5 años del diagnóstico. Los TCGNG, por otra parte, son menos radiosensibles y presentan peor pronóstico, precisando tratamiento sistémico con diferentes regímenes quimioterápicos junto con radioterapia posterior<sup>(19)</sup>.

### Tumores plexos coroideos

Los tumores de plexos coroideos representan menos del 1% de todos los tumores cerebrales y del 3 al 4% de los tumores intracraneales pediátricos.

Son neoplasias papilares intraventriculares derivadas del epitelio del plexo coroideo. Histológicamente, pueden variar desde benignos bien diferenciados (papiloma de plexos coroideos, CPP), hasta carcinomas del plexo coroideo (CPC) altamente agresivos (grado III de la OMS).

El CPC ocurre con mayor frecuencia en pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni, aunque la mayoría de los pacientes con CPC no tendrán una mutación en la línea germinal del TP53.

En relación al tratamiento, la resección total suele ser curativa para el CPP, mientras que la naturaleza invasiva del CPC dificulta lograr una resección completa, lo que hace necesario el uso de una terapia adyuvante. El pronóstico sigue siendo malo, con una supervivencia a 5 años inferior al 50% en los pacientes con CPC<sup>(20)</sup>.

### Tumores teratoides/rabdoides atípicos (ATRT)

Los ATRT son neoplasias intracraneales malignas infrecuentes –del 1 al 2% de todos los tumores cerebrales pediátricos–, con mayor incidencia en lactantes y niños pequeños. El sello genético de los ATRT son las mutaciones en *SMARCB1* en el tejido tumoral. Además, aproximadamente un tercio de los pacientes albergan una mutación en la línea germinal de *SMARCB1*, o menos comúnmente de *SMARCA4*.

El tratamiento del ATRT es controvertido. Se están aplicando estrategias con cirugía, quimioterapia, incluyendo altas dosis, más rescate de progenitores hematopoyéticos y radioterapia local, ya que la temprana edad de presentación suele impedir el uso de la radiación craneoespinal. Aunque, en general, los ATRT tienen un pronóstico muy malo, hay algunos con mejores resultados clínicos, lo que sugiere una heterogeneidad molecular intertumoral<sup>(21)</sup>.

### Tumores espinales

Los tumores primarios de la médula espinal son tumores raros del SNC en la infancia, con una incidencia anual de menos de 1 por cada 100.000 niños/año y representan menos del 6% de todos los tumores del SNC en la infancia<sup>(5)</sup>. Pueden clasificarse en función de su localización: intramedular, intradural-extramedular y extradural. Los síntomas suelen tener un inicio gradual y pueden ser especialmente difíciles de detectar en niños pequeños.

El subtipo más común a este nivel son los gliomas, seguidos de los epen-

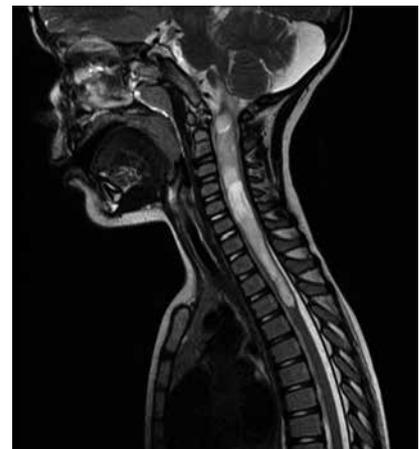


Figura 6. Secuencia RM sagital T2 de paciente con glioma espinal de bajo grado.

dimomas (Fig. 6). La resección quirúrgica sigue siendo el pilar del tratamiento. Cuando no se puede obtener una resección completa, la radioterapia y la quimioterapia suelen ser eficaces en el control de estos tumores, según el diagnóstico histológico, pero normalmente se reservan para los que progresan tras una cirugía extensa.

## Tratamiento general

**El tratamiento de los tumores del SNC en los niños requiere un abordaje multidisciplinar.**

Existen diversas opciones de tratamiento que, fundamentalmente, son: cirugía, quimioterapia y radioterapia, uniéndose recientemente la terapia personalizada en relación a dianas terapéuticas, que pueden encontrarse en el estudio molecular del tumor. El tratamiento local es esencial por la baja penetrancia de la quimioterapia a través de la barrera hematoencefálica.

Hay que destacar que el tratamiento de los tumores del SNC en los niños requiere un abordaje multidisciplinar, coordinando las diversas especialidades que colaboran en el tratamiento mediante comités de Neuro-Oncología pediátrica para decidir la mejor terapia de cada paciente. Es necesaria además la colaboración entre unidades de Oncología pediátrica a nivel nacional e internacional creando protocolos, así como diseñando ensayos clínicos orientados a pacientes con esta patología. Por todo ello, se recomienda que el tratamiento de los tumores cerebrales en niños y adolescentes se realice en unidades de Neuro-Oncología pediátricas de referencia y alta especialización. Deben ponerse a disposición de los pacientes las mejores técnicas neuro-quirúrgicas, de radioterapia y los tratamientos más completos e innovadores (inmunoterapia o tratamientos dirigidos) para alcanzar las mayores tasas de curación, con especial atención a las secuelas de los tratamientos a medio-largo plazo.

En relación a las técnicas de radioterapia actualmente se cuenta con la protonterapia, que permite reducir toxicidad en los pacientes pediátricos, manteniendo las mismas tasas de curación, lo cual posibilita ampliar las indi-

caciones de la radioterapia convencional con fotones<sup>(22)</sup>.

## Efectos a medio-largo plazo tras el diagnóstico y tratamiento

**Más de dos tercios de los pacientes supervivientes a largo plazo presentan al menos una complicación médica crónica, siendo las neurocognitivas las más deletéreas<sup>(23)</sup>.**

La supervivencia de los pacientes con tumores del SNC ha mejorado de manera significativa en las últimas décadas, asociando un incremento de los efectos tardíos secundarios al tumor, a las técnicas diagnósticas y a los tratamientos<sup>(24)</sup>. Destacan los que se citan a continuación.

### Secuelas neurocognitivas

Las alteraciones neurocognitivas son uno de los efectos tardíos más devastadores en los pacientes con tumores cerebrales; varían desde niveles leves a graves de deterioro y pueden persistir y/o empeorar con el tiempo, habiéndose descrito dificultades de atención y concentración, alteraciones de la memoria de trabajo, de la velocidad de procesamiento y del lenguaje.

La radioterapia es el tratamiento considerado más tóxico para el cerebro en desarrollo con respecto al funcionamiento neuropsicológico. Una mayor dosis de radiación y un mayor volumen cerebral irradiado se asocian con peores resultados, especialmente en los niños más pequeños<sup>(24)</sup>.

### Alteraciones endocrinas (Tabla III)

El riesgo de determinados efectos endocrino-metabólicos depende de la localización del tumor y de las modalidades de tratamiento que se hayan utilizado, especialmente quimio-radioterapia<sup>(23,24)</sup>.

La evaluación periódica por Endocrinología debe formar parte del seguimiento a largo plazo de los supervivientes de tumores cerebrales infantiles. El diagnóstico precoz de hipotiroidismo leve y/o deficiencia de GH, por ejemplo, permite una intervención temprana para mejorar la velocidad de crecimiento y la calidad de vida.

### Secuelas psicológicas/sociales

Los supervivientes de tumores cerebrales pediátricos tienen un mayor riesgo de padecer morbilidad psicológica a largo plazo, como: depresión, ansiedad, menos autoestima, ideas suicidas y problemas de conducta, en comparación con la población general<sup>(20)</sup>. También, tienen peor calidad de vida y experimentan un mayor aislamiento y una peor adaptación social. Tienen menores tasas de obtención de un título universitario, de empleo a tiempo completo y de vida independiente, en comparación con la población general.

### Déficits neurosensoriales

Los déficits neurosensoriales pueden producirse como efecto directo del tumor o como efecto tardío de los tratamientos:

- La pérdida de visión se asocia a los tumores de la vía óptica o a la hidrocefalia.
- La pérdida de audición neurosensorial puede producirse tras la quimioterapia y la radioterapia, o surgir y progresar mucho después de la finalización del tratamiento. Los pacientes afectados a este nivel podrían desarrollar un mayor declive en funciones críticas para la competencia lingüística (conciencia fonémica, comprensión lectora y velocidad de procesamiento)<sup>(24)</sup>.

### Segundas neoplasias

Las neoplasias secundarias más frecuentes en estos pacientes son tumores del sistema nervioso central, particularmente los astrocitomas malignos. El desarrollo de los segundos tumores es probablemente de origen multifactorial,

**Tabla III. Alteraciones endocrino-metabólicas en pacientes afectados de tumores del sistema nervioso central**

- Disfunción gonadal
- Alteración del eje hipotálamo-hipofisario: hipotiroidismo, deficiencia de la hormona del crecimiento, pubertad precoz y diabetes insípida
- Tiroides: segundos tumores e hipotiroidismo
- Crecimiento: déficit hormonal
- Osteoporosis, síndrome metabólico, sobrepeso y obesidad

pero la radioterapia contribuye sin duda a este proceso<sup>(23)</sup>.

### Otros efectos tardíos

Los supervivientes de tumores cerebrales, además de las complicaciones mencionadas, presentan riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular en forma de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT), vasculopatía de pequeño vaso o enfermedad de Moya-Moya. Asimismo, es frecuente que estos pacientes presenten secuelas motoras, alteraciones del sueño y alteraciones de la dentición.

### Función del pediatra de Atención Primaria

**Además de tener un papel esencial en la detección precoz, los profesionales de Atención Primaria deben ser considerados una parte fundamental de los equipos multidisciplinares encargados del seguimiento de los supervivientes de tumores cerebrales.**

El pediatra de Atención Primaria ejerce un papel fundamental para conseguir un diagnóstico precoz de la patología neuro-oncológica, sospechándolo en caso de variaciones conductuales, tortícolis, alteraciones en la revisión ocular rutinaria, presencia de vómitos atípicos... En estos casos, la derivación a centros especializados precoz es crucial. De igual modo, tras el final del tratamiento de los pacientes, los pediatras de Atención Primaria deberían recibir un informe detallado sobre el diagnóstico y el tratamiento recibido, así como del plan de seguimiento.

Debe concentrarse en la monitorización de los efectos tardíos, y vigilar la posibilidad de recurrencias o de aparición de segundas neoplasias. Además, promover hábitos de bienestar y conductas de salud positivas es muy importante, fomentando hábitos, como evitar el consumo de tabaco, limitar la ingesta de alcohol, realizar ejercicio físico de forma regular y minimizar la exposición solar, especialmente de zonas que han recibido radioterapia<sup>(25)</sup>.

La colaboración continua entre los especialistas en Oncología y los equipos de Atención Primaria es fundamental para realizar un correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento, así como

apoyar la transición de estos pacientes a la edad adulta.

### Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 83-103.
- 2.\*\*\* Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2986-98.
3. Registro Nacional de Tumores Infantiles RNTI-SEHOP. Cáncer infantil en España: preguntas y datos. Disponible en: <https://www.uv.es/rnti/>.
4. Reynolds R, Grant G. General approaches and considerations for pediatric brain tumor. En: Winn HR, ed. *Youmans neurological surgery.* Elsevier; 2011. p 2040-46.
5. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020; 22: 1-96. Disponible en: doi:10.1093/neuonc/noaa200.
- 6.\*\*\* Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018; 391: 1023-75.
7. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2336-46.
- 8.\*\*\* Villani A, Malkin D, Tabori U. Syndromes Predisposing to Pediatric Central Nervous System Tumors: Lessons Learned and New Promises. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12: 153-64.
9. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CHE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23: 2716-36.
10. Ron E, Modan B, Boice JD Jr, Alfandary E, Stovall M, Angela Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1033-9.
- 11.\*\*\* Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018; 36: 533-56. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009.
12. Villarejo Ortega F, Aransay García A, Márquez Pérez, T. Tumores cerebrales en niños. *Pediatr Integral.* 2016; XX(6): 401-11.
13. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114: 97-109.
14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system, revised. 4th edition. World Health Organization; 2016.
- 15.\*\*\* Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23: 1231-51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- 16.\*\*\* Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, Hovestadt V, Weischenfeldt J, Ehrenberger T, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature.* 2017; 547: 331-7.
17. Kilday JP, Bartels UK, Bouffet E. Targeted therapy in pediatric low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014; 14: 441.
18. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martínez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5: 75. doi: 10.1038/s41572-019-0125-9.
19. Denyer S, Bhimani AD, Patil SN, Mudreac A, Behbahani M, Mehta AI. Treatment and survival of primary intracranial germ cell tumors: a population-based study using SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146: 671-85. doi: 10.1007/s00432-019-03088-7.
20. Dudley RW, Torok MR, Gallegos D, Liu AK, Handler MH, Hankinson TC. Pediatric choroid plexus tumors: epidemiology, treatments, and outcome analysis on 202 children from the SEER database. *J Neurooncol.* 2015; 121: 201-7. doi: 10.1007/s11060-014-1628-6.
21. Johann PD, Erkek S, Zapotka M, Kerl K, Buchhalter I, Hovestadt V, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors are comprised of three epigenetic subgroups with distinct enhancer landscapes. *Cancer Cell.* 2016; 29: 379-93.
22. Thomas H, Timmermann B. Paediatric proton therapy. *Br J Radiol.* 2020; 93: 20190601. doi: 10.1259/bjr.20190601.
23. Bouffet E, Scheinemann K. *Pediatric Neuro-oncology.* Springer. 2015.
24. Rey-Casserly C, Diver T. Late effects of pediatric brain tumors. Current opinion in pediatrics. 2019; 31: 789-96.
25. Mendoza Sánchez MC. Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías. *Pediatr Integral.* 2016; XX: 475-84.

**Bibliografía recomendada**

- Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2986-98.

Artículo de revisión en el que se muestran los importantes avances en el conocimiento molecular de los tumores cerebrales pediátricos y cómo estos conocimientos están transformando el diagnóstico e incluso en el tratamiento de los mismos.

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391: 1023-75.

Interesante registro de los tumores en Europa, clasificado por países en los que observamos como los resultados para los tumores cerebrales pediátricos difieren mucho según los países del estudio.

- Villani A, Malkin D, Tabori U. Syndromes Predisposing to Pediatric Central Nervous System Tumors: Lessons Learned and New Promises. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012; 12: 153-64.

Excelente revisión de los síndromes de predisposición al cáncer en relación con los tumores cerebrales pediátricos.

- Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2018; 36: 533-56. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009.

Revisión exhaustiva de los tumores cerebrales pediátricos, firmada por el prestigioso neuro-oncólogo pediátrico norteamericano Roger Packer. Muy recomendable para una primera lectura general, para entender mejor estos tumores.

- Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, Hovestadt V, Weischenfeldt J, Ehrenberger T, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature*. 2017; 547: 331-7.

El medulloblastoma es el mayor ejemplo de la transformación tan importante que han tenido los tumores cerebrales pediátricos en cuanto al conocimiento de su biología y su nueva clasificación a nivel molecular.

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021; 23: 1231-51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.

Artículo esencial para conocer la actual clasificación de la OMS en tumores del SNC, aunando la histopatología con la biología molecular y genética.

**Caso clínico**

Paciente de 12 años, varón, que acude a urgencias por clínica de vómitos (2-3 vómitos diarios de predominio matutino y con cambios posturales), astenia y cefalea ocasional de 2 semanas de evolución, junto con tortícolis derecha en los últimos 3 días.

**Antecedentes personales**

Embarazo controlado normal. Parto vaginal instrumentado (fórceps) a la 39+1 semanas. Apgar: 9/10. No alergias conocidas. Calendario vacunal correcto, incluida vacuna contra neumococo y rotavirus.

**Antecedentes familiares**

Sin interés para el proceso actual.

**Exploración física inicial**

Saturación de oxígeno: 99%; peso: 46 kg; pulso: 110 latidos por minuto; temperatura: 36,8°C; tensión sistólica: 119 mmHg; tensión diastólica: 72 mmHg. Buen estado general. Bien perfundido e hidratado, buen relleno capilar. Sin exantemas ni petequias. Auscultación cardio-pulmonar normal sin dificultad respiratoria. Abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias, no doloroso a la palpación.

**Exploración neurológica**

GCS (*Glasgow Coma Scale*): 15/15. Consciente y orientado. Lenguaje coherente y fluido. Pupilas normorreac-

vas e isocóricas. Movimientos oculares conservados. Pares craneales sin alteraciones. Tono muscular normal. Fuerza 5/5 en ambos MMSS y MMII. ROT presentes y simétricos. RCP (respuesta cutánea plantar) flexor bilateral. Clonus negativo. Sensibilidad conservada por dermatomas. Ataxia y dismetría en miembro superior derecho.

**Evolución**

Ante la clínica referida y los hallazgos en la exploración física, se realiza analítica completa de sangre (hemograma, bioquímica y coagulación normal), así como tomografía computarizada (TC) craneal, objetivando lesión ocupante de espacio, compatible con tumor de fosa posterior e hidrocefalia.

Se realiza ventriculostomía endoscópica de suelo del tercer ventrículo, con gran mejoría de síntomas; se completa estudio de imagen con resonancia magnética (RM) cráneo espinal, mostrando tumoración de fosa posterior sin signos de diseminación craneoespinal (Fig. 6), y se inicia terapia corticoidea sistémica. Tras ello, se realiza cirugía que transcurre sin incidencias, comprobándose resección macroscópicamente completa en RM craneal a las 48 horas de la cirugía.

La anatomía patológica es compatible con medulloblastoma desmoplásico nodular subgrupo molecular Sonic Hedgehog (SHH).

**Cuestionario de Acreditación**

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación 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

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación 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".

## Tumores cerebrales en niños

- 25. Respecto a los tumores cerebrales pediátricos, señale la afirmación FALSA:**
- Son los segundos tumores en frecuencia en la edad pediátrica tras las leucemias.
  - Son la primera causa de mortalidad infantil relacionada con el cáncer pediátrico.
  - Los gliomas de alto grado son los tumores cerebrales más frecuentes en niños y adolescentes.
  - El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente en estas edades.
  - El tratamiento de estos tumores debe realizarse en centros con experiencia y por equipos multidisciplinares.
- 26. Respecto a la clínica de presentación de los distintos tumores cerebrales, señale la afirmación FALSA:**
- El síndrome de Parinaud (parálisis de la mirada vertical) es típico de los tumores de fosa posterior.
  - Los tumores cerebrales localizados en la zona más periférica de los hemisferios cerebrales pueden debutar con crisis comiciales.
  - Los tumores difusos de tronco frecuentemente debutan con la tríada clásica de afectación de pares craneales + afectación de vías largas + ataxia.
  - Los vómitos y la cefalea son típicos de aquellos tumores que debutan con hidrocefalia.
- 27. Respecto al diagnóstico de los tumores cerebrales pediátricos, indique la afirmación FALSA:**
- La resonancia es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico y seguimiento de estos tumores.
  - En aquellos casos de tumores en la zona hipofisaria-talámica, zona pineal o zona de los ganglios basales, se recomienda solicitar marcadores tumorales (alfafetoproteína y gonadotropina coriónica) para descartar tumores de células germinales.
  - En los tumores embrionarios (meduloblastoma, tumores teratoides/rabdoides atípicos, etc.), se recomienda la realización de LCR como estudio de extensión.
  - El diagnóstico molecular tiene cada vez más importancia en la precisión del diagnóstico y en el tratamiento posterior de estos tumores.
  - Todos los tumores cerebrales pediátricos precisan de material histológico para su diagnóstico.
- 28. Respecto a los distintos tipos de tumores cerebrales, indique la afirmación FALSA:**
- El meduloblastoma se caracteriza por su localización en el cerebelo.
  - Hasta un 30% de pacientes con ATRT (tumores teratoides/rabdoides atípicos) pueden tener un síndrome de predisposición al cáncer.
  - La ataxia suele estar presente al debut de los tumores cerebelosos.
- 29. En cuanto a los efectos secundarios a largo plazo esperables en los pacientes con tumores cerebrales, indique la afirmación FALSA:**
- En los pacientes que han recibido radioterapia craneoespinal, son frecuentes los déficits hormonales, siendo el más frecuente el de la hormona de crecimiento.
  - No hay límite de edad para la radioterapia craneoespinal y esta se puede administrar a cualquier edad.
  - La radioterapia con protones tiene la ventaja de respetar la zona alrededor del tumor, recibiendo menos radiación el tejido cerebral sano.
  - La ototoxicidad es típica del cisplatino, una quimioterapia que se utiliza frecuentemente en los tumores cerebrales.
  - El abordaje multidisciplinar del paciente con tumor cerebral, debe incluir desde el diagnóstico al abordaje por parte del equipo de neuropsicología para poder monitorizar el nivel neurocognitivo del paciente y poder hacer un seguimiento a largo plazo del mismo.
- 30. La resección quirúrgica en el ependimoma es fundamental para el pronóstico de los pacientes.**
- 31. Los gliomas de bajo grado se transforman en gliomas de alto grado en un alto porcentaje de los casos.**
- 32. Ante un tumor espinal en un paciente pediátrico, lo más frecuente es que se trate de un glioma de bajo grado.**

### Caso clínico

30. ¿Qué TIPO de tumores cerebrales entran en el diagnóstico diferencial de la patología de este paciente, objetivada por pruebas de imagen?
- Ependimoma y astrocitoma pilocítico.
  - Meduloblastoma y ependimoma.
  - Ependimoma, meduloblastoma y astrocitoma pilocítico.
  - Meduloblastoma, ependimoma y tumor germinal.
  - Ninguna de las anteriores es correcta.
31. ¿Qué PRUEBA complementaria es necesaria para completar el estudio de extensión?
- Citología de LCR a través de punción lumbar.
  - Aspirado de médula ósea.
  - PET-TC con fluor desoxi-glucosa.
  - Electroencefalograma.
  - Marcadores tumorales (beta-HCG y alfafetoproteína) en LCR.
32. ¿Cuál sería el TRATAMIENTO oncológico de elección en este paciente?
- La cirugía de resección completa es suficiente. Iniciaría controles de seguimiento por imagen con RM cada 3 meses.
  - Quimioterapia adyuvante.
  - Radioterapia sobre la fosa posterior y quimioterapia.
  - Protonterapia craneoespinal con *boost* en la fosa posterior seguido de quimioterapia adyuvante.
  - Protonterapia craneoespinal.

# Avances en el tratamiento del cáncer infantil

A. Rubio San Simón\*, T. de Rojas de Pablo\*\*

\*Unidad de Ensayos Clínicos, Servicio de Oncología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. \*\*Unidad de OncoGenómica Infantil, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid



## Resumen

A pesar de la reducción de la mortalidad del cáncer infantil, un número significativo de niños continúan falleciendo por este motivo y, muchos de los que sobreviven, presentan toxicidades derivadas del tratamiento. Existe por ello una necesidad urgente de nuevos fármacos para niños con cáncer, que permita eliminar la enfermedad refractaria y reducir las secuelas. La mejor herramienta para evaluar la seguridad y eficacia de los nuevos tratamientos son los ensayos clínicos, cuya complejidad hace necesario que se realicen en unidades altamente especializadas. Algunos ejemplos de nuevos tratamientos que ya han demostrado seguridad y eficacia en cáncer infantil son: 1) inmunoterapia en leucemia linfoblástica aguda (p. ej., anticuerpos monoclonales y receptores de antígeno quimérico de células T); y 2) fármacos dirigidos contra alteraciones genéticas presentes en algunos linfomas y tumores sólidos (inhibidores de *NTRK*, de *BRAFV600* o de *ALK*). A pesar del éxito de estos tratamientos, el desarrollo de nuevas terapias en cáncer pediátrico se enfrenta a importantes barreras que es necesario abordar en los próximos años, como son el tamaño muestral reducido de los subgrupos moleculares a estudiar o la falta de modelos de laboratorio que permitan un adecuado estudio de su biología.

## Abstract

Despite the reduction in childhood cancer mortality, a significant number of children will pass away due to their disease. Furthermore, most survivors suffer long-term treatment-related side effects. Because of that, there is an urgent need for innovative treatments in paediatric oncology, in order to eliminate resistant disease and to reduce treatment toxicity. The best tool for evaluating the safety and efficacy of new treatments is by conducting clinical trials, which need to be carried out in highly specialized units due to their complexity. Some examples of new treatments that have already demonstrated safety and efficacy in childhood cancer are: 1) Immunotherapy strategies in acute lymphoblastic leukaemia (e.g. monoclonal antibodies and chimeric T-cell antigen receptors); and 2) Drugs directed against genetic abnormalities in certain lymphomas and solid tumours (e.g. *NTRK* inhibitors, *BRAFV600* inhibitors, and *ALK* inhibitors). Despite the success of these treatments, the development of new therapies in paediatric cancer faces important barriers that must be addressed in the coming years, such as the reduced sample size of molecular subgroups or the lack of laboratory models that allow an adequate study of their biology.

**Palabras clave:** Cáncer infantil; Ensayos clínicos; Desarrollo de fármacos; Terapias dirigidas; Inmunoterapia.

**Key words:** Childhood cancer; Clinical trials; Drug development; Targeted therapies; Immunotherapy.

## Introducción

Existe una necesidad no cubierta de nuevos fármacos en Oncología pediátrica que permita hacer frente a las enfermedades resistentes y disminuir la carga de toxicidad.

A pesar de un descenso de la mortalidad por cáncer infantil en las últimas décadas, el cáncer sigue siendo la primera causa de muerte por enfermedad en niños a partir del primer

año de vida en países desarrollados (doi: 10.1056/NEJMSr1804754, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575483/>). Además, el mayor número de supervivientes ha aumentado la carga de la toxicidad a largo plazo<sup>(1)</sup>. Por ello, existe una necesidad de desarrollo de nuevos tratamientos en cáncer infantil, que sean capaces de eliminar la enfermedad refractaria y de reducir las secuelas a largo plazo.

En los últimos años, se ha producido una revolución en el desarrollo de nuevos

tratamientos oncológicos, que pretende hacer frente a todas las características biológicas (“hallmarks”) del cáncer<sup>(2)</sup>, incluyendo: fármacos contra las vías de señalización intracelular, inhibidores del ciclo celular, anti-angiogénicos o la inmunoterapia, entre otros (Fig. 1). Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos frente a tumores infantiles ha sido inferior al de los adultos por varias razones<sup>(3)</sup>:

1. La baja frecuencia de cáncer infantil que lo convierte en un mercado poco

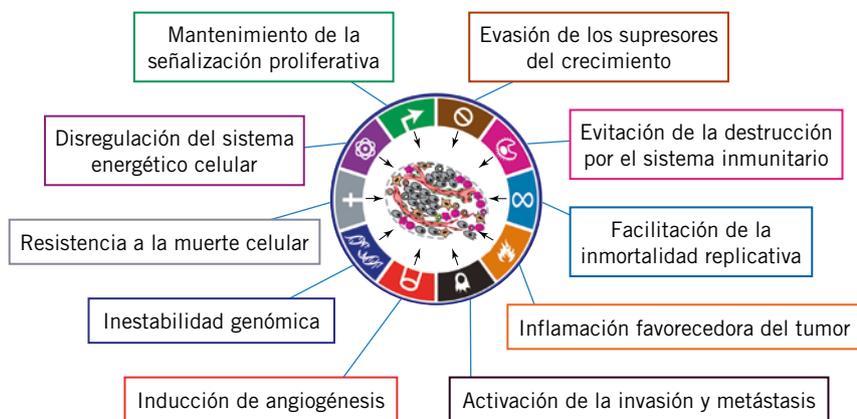


Figura 1. Hallmarks del cáncer. Adaptado de Hanahan. Cell. 2011.

atractivo para la industria farmacéutica y que, además, hace imprescindible maximizar la colaboración entre investigadores en forma de ensayos clínicos internacionales<sup>(4)</sup>.

- Los tipos de cáncer pediátrico son distintos de los de adultos, predominando los tumores de origen embrionario en vez de los carcinomas.
- La falta de acceso a modelos de laboratorio y a muestras tumorales que permitan un adecuado estudio de la biología de los tumores infantiles.

- Determinar la disponibilidad de fármacos capaces de inhibir la diana terapéutica identificada.
- Experimentos farmacológicos *in vitro* e *in vivo*: estos experimentos miden cómo los nuevos fármacos matan las células tumorales y analizan los posibles mecanismos de resistencia. Además estudian la farmacocinética del fármaco y su perfil de toxicidades en animales.

En la tabla I, se resumen algunas de las dianas moleculares más relevantes en cáncer infantil y sus potenciales tratamientos.

### Investigación clínica

La fase clínica de la investigación de nuevos tratamientos se desarrolla mediante ensayos clínicos, que son la mejor herramienta para evaluar la seguridad y eficacia de nuevos tratamientos en humanos. Se dividen en:

- Ensayos clínicos precoces o fase I-II, donde se establece la dosis segura del fármaco y el perfil de toxicidades.
- Ensayos fase III, donde se demuestra la eficacia del medicamento.
- Ensayos fase IV, donde se examinan los efectos a largo plazo, una vez el medicamento se ha comercializado.

La complejidad de los ensayos clínicos hace necesario que estos se lleven a cabo en unidades especializadas con un equipo multidisciplinar, con la experiencia suficiente para garantizar la mejor calidad de los datos obtenidos

### Investigación preclínica y clínica en cáncer infantil

**El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo y costoso con una fase de investigación preclínica y una fase de investigación clínica en forma de ensayos clínicos.**

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo, complejo y costoso que se lleva a cabo según una secuencia de procedimientos experimentales dividido en los que se citan a continuación.

#### Investigación preclínica

Es una fase de investigación de laboratorio para demostrar la relevancia del fármaco en el cáncer y consta de varias partes:

- Determinar la presencia de la diana terapéutica en muestras tumorales.
- Determinar la dependencia de la diana: en modelos del tumor, primero *in vitro* (en líneas celulares) y luego *in vivo* (en modelos animales), se demuestra que al suprimir la diana se revierte el efecto oncogénico.

| Tabla I. Ejemplos de nuevas dianas moleculares en tumores infantiles |   |  |
|--|---|--|
| Diana  | Tipo tumoral  | Ejemplos de fármacos contra la diana     |
| ALK  | - Neuroblastoma<br>- LACL<br>- Rabdomiosarcoma<br>- TMI   | - Crizotinib<br>- Ceritinib              |
| Sonic hedgehog (SHH)   | - Meduloblastoma  | - Sonidegib<br>- Vismodegib              |
| BRAF   | - Glioma de alto grado<br>- Glioma de bajo grado<br>- Histiocitosis de células de Langerhans<br>- Melanoma                | - Dabrafenib<br>- Vemurafenib            |
| BCR/ABL  | - Leucemia mieloide crónica   | - Imatinib<br>- Dasatinib<br>- Ponatinib |
| GD2  | - Neuroblastoma   | - Dinutuximab<br>- Naxitamab             |
| NTRK   | - Glioma de alto grado<br>- Fibrosarcoma infantil<br>- Carcinoma papilar de tiroides<br>- Melanoma<br>- TMI<br>- Sarcomas | - Entrectinib<br>- Larotrectinib         |

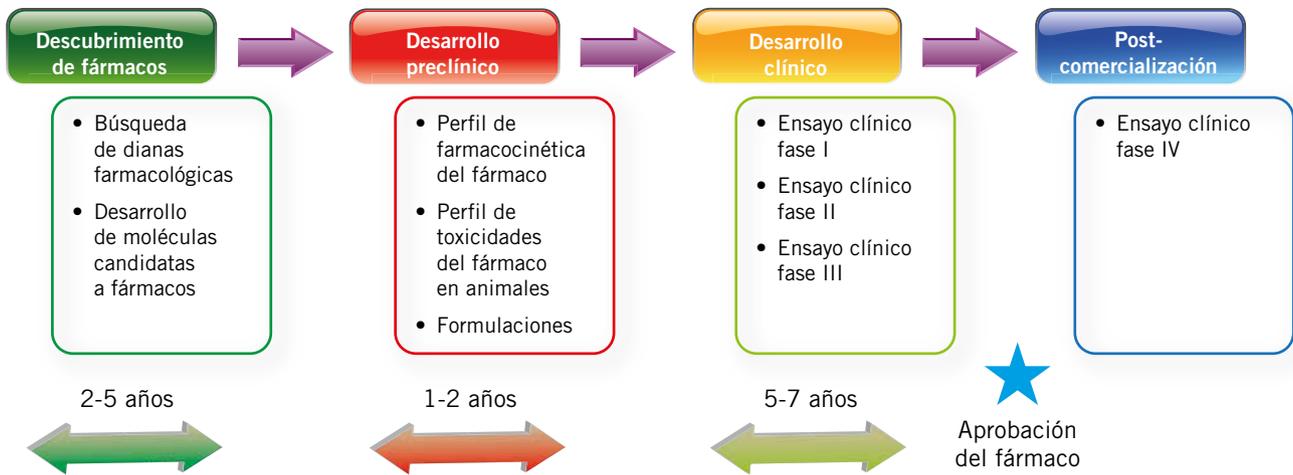


Figura 2. Fases en el desarrollo de nuevos fármacos y su duración.

y la mayor protección de los participantes, de acuerdo a la normativa de buenas prácticas clínicas<sup>(5)</sup>. En la figura 2 se resumen las fases en el desarrollo de nuevos fármacos y su duración.

### Ejemplos de éxito en el desarrollo de nuevos fármacos en Oncología infantil

#### Inmunoterapia en leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Existen varias estrategias de inmunoterapia desarrolladas en los últimos años, que han demostrado su seguridad y eficacia en niños con leucemia linfoblástica aguda.

La inmunoterapia es un tratamiento que utiliza el sistema inmunitario del paciente para combatir el cáncer. Existen distintas estrategias de inmunoterapia que han demostrado su utilidad frente a la LLA en niños:

- **Anticuerpos monoclonales:** los anticuerpos monoclonales marcan las células cancerosas con el fin de potenciar el efecto citotóxico del sistema inmunitario contra el tumor. Un ejemplo de este tipo de anticuerpos es el blinatumomab, que es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al antígeno CD3 de los linfocitos T y al antígeno CD19 de los linfocitos B, favoreciendo la activación de la respuesta inmune frente a las células B tumorales. En población pediátrica, ya han sido conducidos ensayos clínicos<sup>(6)</sup> con blinatumumab, que establecieron la

dosis segura y su eficacia en pacientes pediátricos con LLA B en recaída, lo que condujo a la aprobación del fármaco en esta indicación<sup>(17)</sup>.

- **Receptor de antígeno quimérico de células T (CAR-T):** las células CAR-T son linfocitos T modificados genéticamente para que expresen un receptor dirigido frente a un antígeno tumoral. La terapia de células CAR-T consiste en extraer los linfocitos T del paciente mediante aféresis, modificarlos genéticamente para que reconozcan y ataquen las células tumorales, y después volver a transferirlos al cuerpo del paciente. Las células CAR-T frente al antígeno CD19 (CART19) pueden eliminar las células tumorales en leucemias y linfomas B. Uno de estos CART19, el tisagenlecleucel logró en 2019, la aprobación para el tratamiento de la LLA B en recaída o refractariedad en niños, tras demostrar un adecuado perfil de seguridad y una alta tasa de respuesta<sup>(7)</sup>.

#### Terapia con inhibidores selectivos de NTRK, BRAF, ALK en tumores sólidos

El uso de inhibidores dirigidos contra alteraciones genéticas presentes en el tumor, ha demostrado respuestas significativas en una variedad de tumores infantiles.

El descubrimiento de una variedad de alteraciones genéticas que conducen a la oncogénesis en diferentes neoplasias, ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra alteraciones específi-

cas de los tumores de los pacientes<sup>(8)</sup>. Entre los tratamientos más destacados en tumores pediátricos, se encuentran:

- **Inhibidores del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK):** la identificación de reordenamientos en los genes de *NTRK* en una amplia gama de tumores y el desarrollo de inhibidores específicos contra él han revolucionado el tratamiento de los pacientes que presentan tumores con estas alteraciones, tanto en niños como en adultos<sup>(9)</sup>. Un inhibidor de *NTRK* es el larotrectinib que fue aprobado en 2019 como tratamiento en pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años, con tumores avanzados con fusión en *NTRK*<sup>(10)</sup>.
- **Inhibidores de BRAF:** *BRAF-V600E* es una de las mutaciones oncogénicas más comunes en cánceres y es responsable de la activación de una vía de señalización que afecta a la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (doi: 10.1126/stke.2282004pe17, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082862/>). Las mutaciones de *BRAF-V600E* se han identificado en pacientes adultos y pediátricos, como es el caso de los pacientes pediátricos con melanoma, histiocitosis de células de Langerhans<sup>(18)</sup> o con gliomas de bajo y alto riesgo. El dabrafenib es un inhibidor de *BRAF* que ha demostrado altas tasas de respuesta en niños con distintos tumores<sup>(11,19)</sup>.
- **Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK):** se ha encontrado que el gen de *ALK* se reordena,

muta o amplifica en una variedad de tumores pediátricos, incluido el neuroblastoma, el tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACL). Su inhibición por fármacos como el crizotinib, ha mostrado respuestas espectaculares en pacientes con LACL y TMI<sup>(12)</sup>. El crizotinib es el primer inhibidor de *ALK* que se estudió en ensayos clínicos en pacientes pediátricos y ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de pacientes pediátricos con LACL<sup>(13)</sup>.

### Dificultades y oportunidades en el futuro desarrollo de nuevos fármacos en Oncología pediátrica

Existen numerosas dificultades en el desarrollo de nuevas terapias en Oncología pediátrica que deben ser abordadas en los próximos años.

La mayoría de nuevos fármacos implementados en Oncología infantil fueron desarrollados inicialmente para tumores de adultos. Esto hace que un gran número de tumores exclusivamente pediátricos queden fuera del campo de investigación en cáncer. Además, aquellos fármacos que secundariamente fueron implementados en Pediatría, lo hicieron años después de su introducción en adultos, con una mediana de tiempo desde el primer ensayo en adultos hasta el primer ensayo en niños de 6,5 años<sup>(14)</sup>. Otra dificultad a la que se enfrenta la población pediátrica, es el estricto límite de edad de los 18 años que separa artificialmente la niñez de la edad adulta y que impide la participación de adolescentes en ensayos de población adulta y viceversa, aun en los casos en que se trata de una misma enfermedad oncológica, como en los linfomas de Hodgkin típicos de adolescentes y adultos jóvenes<sup>(15)</sup>.

Por todo ello es fundamental en los años venideros:

- Mejorar el conocimiento biológico de los tumores infantiles que permita el desarrollo de fármacos específicamente dirigidos a tumores pediátricos.
- Desarrollar nuevos fármacos para alteraciones moleculares ya conoci-

das de tumores pediátricos, como son: *NMYC* en neuroblastoma, *EWSR1-FLI1* en sarcoma de Ewing, o *PAX-FOXO1* en rabdomiosarcoma.

- Establecer cambios legislativos que aceleren la llegada a la población pediátrica de fármacos desarrollados para adultos.
- Favorecer el acceso de los adolescentes y los adultos jóvenes a ensayos clínicos para las patologías en ese rango de edad.

### Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 1203-11.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011.
3. Moreno L. Nuevas dianas moleculares en el cáncer infantil. In: Ergon, editor. *Hematología y Oncología pediátricas*. 3ª. 2015.
4. Joseph PD, Craig JC, Caldwell PHY. Clinical trials in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015.
5. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for good clinical practice - E6 (R2). ICH Harmon Tripart Guidel. 2016.
6. Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2016.
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018.
8. McDermott U, Settleman J. Personalized cancer therapy with selective kinase inhibitors: An emerging paradigm in medical oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2009.
9. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018.
10. EMA. Vitrakvi: EPAR - Product Information.
11. Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, Dufour C, Grill J, Ludovic Lacroix L, et al. Vemurafenib in pediatric patients with BRAFV600E mutated high-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1101-3. doi: 10.1002/pbc.24891.

12. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*. 2013.
13. FDA. FDA approves crizotinib for children and young adults with relapsed or refractory, systemic anaplastic large cell lymphoma | FDA (Internet). Citado el 9 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-crizotinib-children-and-young-adults-relapsed-or-refractory-systemic-anaplastic-large>.
14. Neel DV, Shulman DS, DuBois SG. Timing of first-in-child trials of FDA-approved oncology drugs. *Eur J Cancer*. 2019; 112: 49-56.
15. De Rojas T, Neven A, Terada M, García-Abos M, Moreno L, Gaspar N, et al. Access to clinical trials for adolescents and young adults with cancer: A meta-research analysis. *JNCI Cancer Spectr*; 2019. p. 3.
16. Fernández-Plaza S, Reques Llorente B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatr Integr*. 2016; XX(7): 465-74.
17. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 325: 833-42. doi:10.1001/jama.2021.0669.
18. Hargrave DR, Bouffet E, Tabori U, Bronniscer A, Cohen KJ, Hansford JR, et al. Efficacy and Safety of Dabrafenib in Pediatric Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma: Results from a Phase I/IIa Study. *Clin Cancer Res*. 2019; 25: 7303-11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2177. PMID: 31811016.
19. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 2857-65. doi: 10.1200/JCO.19.00456.

### Bibliografía recomendada

- Moreno L. Ensayos clínicos en Onco-Hematología pediátrica. Disponible en: *Hematología y Oncología pediátricas*. 3ª edición. Ergon; 2015.

Resumen de las características de los ensayos clínicos en Onco-Hematología, centrado en las características particulares de los ensayos en población pediátrica.

- Bautista F, Gallego S, Cañete A, Mora J, Díaz de Heredia C, Cruz O, et al. Landscape of early clinical trials for childhood and adolescence cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2016.

En nombre de la Sociedad Española de Hemato-Oncología pediátrica (SEHOP), los autores realizan un análisis de la situación de los ensayos clínicos precoces en Oncología pediátrica en España y de cómo ha sido su evolución.

- Mirones I, Morenob L, Patiño-García A, Lizeagad G, Moraledae JM, Toribiof ML, et al. Inmunoterapia con células CAR-T en Hemato-Oncología pediátrica. An Pediatr (Barc). 2020.

El Grupo de Inmunoterapia y Terapias Avanzadas de la SEHOP realiza una interesante revisión de los aspectos más relevantes de la implantación del tratamiento con CAR-T.

- Moreno L, DuBois SG, Marshall LV, Fox E, Carceller F, Pearson AD. How to address challenges and opportunities in pediatric cancer drug development? Expert Opinion on Drug Discovery. 2020.

Artículo reciente en el que se hace un análisis de

las dificultades y los próximos pasos a seguir en el desarrollo de nuevos fármacos en Oncología pediátrica.

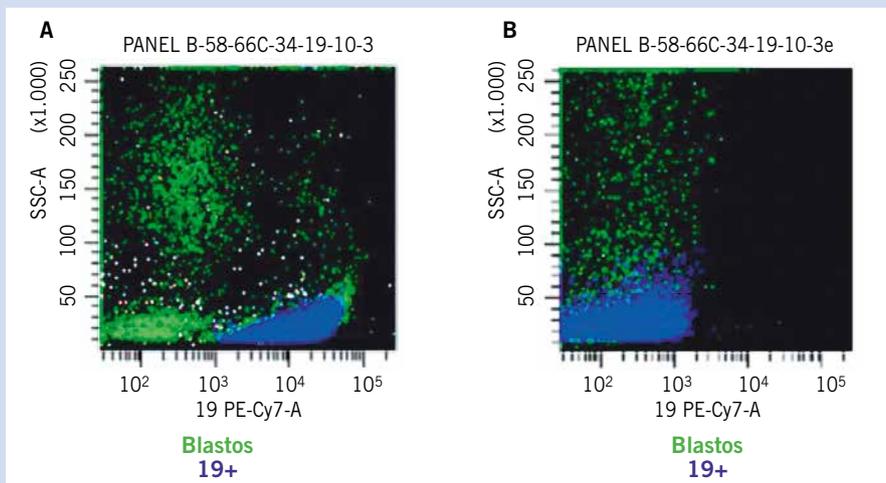
- Butler E, Ludwig K, Pacenta HL, Klesse LJ, Watt TC, Laetsch TW, et al. Recent progress in the treatment of cancer in children. CA Cancer J Clin. 2021.

Se trata de una revisión muy reciente de los nuevos tratamientos desarrollados para cada uno de los tipos de cáncer infantil más prevalentes.

## Caso clínico

Niña de 7 años con antecedentes de leucemia linfoblástica aguda tipo B, diagnosticada por primera vez a los 4 años de edad. Se trató en ese momento de acuerdo al protocolo nacional, en el subgrupo de alto riesgo debido a las características de su enfermedad. Precisó, como parte del tratamiento, un trasplante haploidéntico de su madre al no existir la posibilidad de donantes no familiares idénticos. A los 10 meses de finalizar el tratamiento, se diagnostica de una primera recaída precoz aislada en médula ósea. Actualmente, tras un ciclo de quimioterapia de inducción de segunda línea, la paciente ha sido reevaluada mostrándose falta de respuesta al tratamiento.

El estudio por citometría de flujo de la leucemia de la paciente se muestra en la figura 3A.



**Figura 3.** Fotografías de dos citometrías de flujo de dos pacientes con LLA.  
**A.** Se observa una población blástica compatible con una LLA con expresión de CD19.  
**B.** Se observa una población blástica compatible con una LLA sin expresión de CD19.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatruiintegral.es](http://www.pediatruiintegral.es).

Para conseguir la acreditación 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

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación 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".

## Avances en el tratamiento del cáncer infantil

33. ¿Contra qué DIFICULTADES se enfrenta la investigación en cáncer infantil?

- La baja prevalencia de los tumores infantiles.
- La barrera de los 18 años, como criterio para acceder a ensayos clínicos.
- La escasez de modelos de laboratorio para realizar estudios preclínicos.
- La necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos multicéntricos.
- Todos los anteriores.

34. Respecto a las fases en el desarrollo de nuevos fármacos, señale la respuesta FALSA:

- Habitualmente se prolonga durante más de 10 años.
- Los pacientes pediátricos no pueden incluirse en ensayos fase I-II por cuestiones éticas.
- Durante la fase preclínica del desarrollo de un nuevo fármaco, se analizan las propiedades farmacocinéticas en animales.
- En los ensayos clínicos fase III, se verifica la eficacia del fármaco.
- Los ensayos clínicos se prolongan hasta más allá de la comercialización del fármaco.

35. Con respecto a las estrategias de inmunoterapia en pacientes pediátricos con cáncer, señale la respuesta FALSA:

- La inmunoterapia utiliza las defensas naturales del cuerpo para combatir el cáncer.
- La terapia con tisagenlecleucel está aprobada para niños con LLA refractaria o en recaída.
- Los anticuerpos monoclonales forman parte de los tratamientos, cuyo mecanismo de acción es la inmunoterapia.

- Existen distintas estrategias de inmunoterapia que han sido aprobadas para el tratamiento de la LLA en niños.
- El blinatumomab es un fármaco que, aunque se utiliza en niños, solo ha sido estudiado en población adulta.

36. ¿Qué TUMORES pediátricos son subsidiarios de terapia con inhibidores de NTRK (inhibidores del receptor de tirosina quinasa neurotrófico)?

- Todos los melanomas que aparezcan en población infantil.
- Cualquier glioma de alto grado que no haya podido ser resecaado de forma completa.
- Los tumores en los que se haya objetivado una fusión de *NTRK*.
- Cualquier tumor sólido en recaída que no tenga una opción curativa.
- Las leucemias linfoblásticas agudas tipo B.

37. Con respecto al crizotinib, señale la respuesta FALSA:

- Es un inhibidor de *ALK* (quinasa del linfoma anaplásico).
- Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes pediátricos con linfoma anaplásico de células grandes.
- Por su mecanismo de acción, no puede utilizarse en tumores sólidos.
- Existen otros inhibidores de *ALK* en investigación.
- Su utilidad en niños con tumor miofibroblástico inflamatorio está en investigación.

## Caso clínico

38. ¿Cuál de las siguientes actitudes TERAPÉUTICAS le parece más apropiada en esta paciente?

- Continuar con el mismo esquema de tratamiento.
- Ofrecer a la paciente un tratamiento experimental en un ensayo fase I.
- Tratamiento con un inhibidor de *ALK* (quinasa del linfoma anaplásico).
- Inmunoterapia con CART con tisagenlecleucel.
- Solicitar por uso compasivo un tratamiento no testado en niños, pero que se utilice en adultos con leucemia, con buenos resultados.

39. ¿Según los resultados del estudio de citometría de flujo, es subsidiaria esta paciente de TERAPIA con tisagenlecleucel?

- No, porque su leucemia no expresa el antígeno CD22.
- Sí, porque es un tratamiento aprobado en población pediátrica para cualquier tipo de leucemia aguda.
- Sí, porque su leucemia expresa el antígeno CD19.
- No, porque su leucemia expresa el antígeno CD19.
- La utilización de la terapia CART no precisa de estudios de citometría de flujo para su indicación.

40. Tras el tratamiento con terapia CART, la paciente alcanza remisión completa de su enfermedad, ¿qué FACTOR de riesgo infeccioso crónico pueden presentar los pacientes tratados con terapia CART19?

- Presentan hipogammaglobulinemia crónica.
- Presentan un riesgo aumentado de infección por *Salmonella enteritidis*.
- No pueden administrarse vacunas a estos pacientes con el consiguiente riesgo infeccioso.
- Presentan un déficit de complemento crónico.
- Ninguno.



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

J. Huerta Aragonés, C. Mata Fernández

Sección de Hematología y Oncología Pediátricas y del Adolescente. Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Hospital Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). CIBEREHD



## Resumen

En las últimas décadas, se ha experimentado un notable incremento en la supervivencia de los tumores diagnosticados en edad pediátrica, lo cual supone indudablemente un éxito de la medicina, pero genera un nuevo escenario, con un aumento de los efectos secundarios tardíos y de la mortalidad prematura respecto a la población general. Es de vital importancia, por tanto, el desarrollo de modelos de seguimiento del paciente superviviente, que permitan una comunicación fluida y eficiente entre profesionales sanitarios, un manejo individualizado para cada paciente, la implementación de hábitos de vida saludables y de protocolos de diagnóstico precoz, de recaídas y de secuelas tardías. De esta forma, se aumentará la adherencia al seguimiento y se reducirá la gravedad de la toxicidad crónica. Existen guías de consenso nacionales e internacionales, cada vez de mayor calidad, pero con una elevada heterogeneidad entre ellas. A lo largo de la siguiente revisión, se hará referencia a estas guías de seguimiento, haciendo especial hincapié en los efectos secundarios tardíos por aparatos, su diagnóstico precoz y recomendaciones de manejo a largo plazo.

**Palabras clave:** Supervivientes de cáncer infantil; Efectos secundarios tardíos; Toxicidad a largo plazo; Segundas neoplasias.

**Key words:** *Childhood cancer survivors; Late side effects; Long-term toxicity; Second malignancies.*

## Abstract

*Over the last several decades there has been a significant increase in the survival of most pediatric tumors, which is undoubtedly a success, but generates a new scenario with an increase in late side effects and premature mortality compared to the general population. Therefore, it is highly important to develop models for follow-up care of childhood cancer survivors, which allow fluid and efficient communication between healthcare professionals, individualized management for each patient, implementation of healthy lifestyle habits and early diagnosis protocols for relapses and late sequelae. Following this approach, adherence to follow-up will be increased and the severity of chronic toxicity will be reduced. There are national and international consensus guidelines of increasing quality, but with a high degree of heterogeneity between them. In this article reference will be made to these follow-up guidelines, highlighting the specific late side effects on each organ system, their prompt recognition and recommendations for longterm management.*

## Introducción

La supervivencia al cáncer en edad pediátrica se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, siendo esenciales las estrategias de prevención y la atención al diagnóstico precoz de secuelas tardías.

El número de supervivientes de cáncer infantil se ha incrementado de forma significativa en los últimos

40 años, pasando de un 58% de supervivencia entre 1975-1977 a un 83% entre 2008-2014<sup>(1)</sup>. En España, se observó un incremento de un 23% de supervivencia (del 54 al 77% de 1980-1984 a 2000-2004), con una disminución de un 50% del riesgo de muerte en ese periodo (<https://www.uv.es/rnti/cifrasCancer.html>). En Europa, 1 de cada 500-600 niños desarrollará una neoplasia maligna

antes de los 15 años y se estima que, en los próximos años, uno de cada 450 adultos jóvenes será un superviviente de cáncer infantil en Europa<sup>(2)</sup>. En contrapartida a este gran avance se observa una elevada prevalencia de morbilidad en forma de efectos secundarios tardíos. El *Children's Oncology Group* (COG) observó en un estudio de supervivencia de cáncer infantil, la existencia de, al menos, un pro-

- Dieta variada, saludable. Evitar exceso de ingesta calórica. Aporte adecuado de calcio y vitaminas. Consumo regular de frutas y verduras frescas. Bajo contenido en grasa y alto en fibra.
- Mantener una adecuada higiene oral y dental. Vigilancia estricta de caries.
- Evitar consumo de tabaco y otras drogas de abuso. Limitar la ingesta de alcohol.
- Estilo de vida activo, evitar el sedentarismo. Realizar ejercicio aeróbico de forma regular.
- Minimizar la exposición solar directa, sobre todo en zonas irradiadas.
- Evitar las relaciones sexuales de riesgo, con objeto de disminuir en lo posible, la probabilidad de contraer infecciones crónicas que eleven el riesgo de fallo orgánico o segundos tumores (hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana).
- Seguir las pautas de vacunación recomendadas por la Asociación Española de Pediatría –Comité Asesor de Vacunas–, así como por las entidades referentes durante la vida adulta.

**Figura 1.** Recomendaciones de estilo de vida y promoción de la salud.

blema crónico en la segunda década en casi el 60% de los supervivientes y más de un 30% de secuelas crónicas graves a los 30 años del diagnóstico<sup>(3)</sup>. El *St. Jude Lifetime Cohort Study* publicó un trabajo en el que se observaba que a los 45 años de edad, el 95,2% de los supervivientes referían, al menos, una afección crónica de salud, siendo serio, incapacitante o amenazante para la vida en el 80% de los casos (el doble que la población general a esa edad)<sup>(4)</sup>.

Los tratamientos frente al cáncer predisponen a las personas que los reciben a un exceso de morbilidad y a una mortalidad prematura en comparación con la población general. El riesgo es directamente proporcional a la intensidad del tratamiento para conseguir la curación de la enfermedad, siendo más gravoso en caso de terapia multimodal y en pacientes que han recibido varios tratamientos por recaída. La edad es un factor determinante, a menor edad más efectos tóxicos sobre el crecimiento lineal, maduración esquelética, funcionalidad intelectual, desarrollo sexual y funcionalidad orgánica.

Si bien, son datos preocupantes, la repercusión de estos efectos secundarios tardíos puede ser modificada a través de una detección precoz y un manejo adecuado de las patologías, así como prevenida en parte, mediante una modificación de los hábitos de vida<sup>(1)</sup>. Asimismo, es una tendencia generalizada de los protocolos actuales buscar, en casos en los que se ha alcanzado un buen resultado de supervivencia a largo plazo, disminuir la toxicidad aguda y crónica

sin detrimento de la supervivencia (p. ej.: leucemia aguda linfoblástica, nefroblastoma, linfoma de Hodgkin, algunos tumores cerebrales...), en particular, disminuyendo el uso de la radioterapia y ajustando la intensidad de tratamiento al riesgo individual<sup>(5,6)</sup>.

Reducir los efectos secundarios tardíos y detectarlos de forma temprana en caso de existir, se ha convertido en un objetivo para estos pacientes, con el fin de mejorar su calidad de vida. El seguimiento y las recomendaciones deben ser individualizadas acorde a las características personales de cada superviviente, tipo de tumor, tratamiento recibido, edad, comorbilidades, estilo de vida y existencia de síndromes dismórficos o de predisposición al cáncer<sup>(1)</sup> (Fig. 1). Los efectos secundarios se incrementan con la edad, pero pueden aparecer a lo largo de toda la vida, por lo que es esencial que exista un adecuado seguimiento basado en recomendaciones y guías de consenso, desde la edad pediátrica hasta la edad adulta.

### Modelos de seguimiento de supervivientes de cáncer infantil

No existe un modelo único para el seguimiento de los efectos secundarios a largo plazo, pero tampoco se ha demostrado la superioridad de uno sobre otro mediante estudios de duración y metodología adecuadas. La tabla I recoge una comparativa entre los diferentes modelos, sus ventajas e inconvenientes<sup>(1)</sup>. En general, la opción más adecuada sería la que mejor se adapte a las características individuales del paciente. En nuestro

medio, es fundamental el trabajo conjunto entre profesionales sanitarios del medio hospitalario y de Atención Primaria, así como una transición progresiva y estructurada al modelo de atención de adultos. La transferencia de información es esencial, en especial: la historia clínica anterior, fecha de diagnóstico y final de tratamiento, pruebas diagnósticas iniciales y durante el seguimiento, tratamientos multimodales recibidos y sus dosis, complicaciones relacionadas con los mismos o con la propia enfermedad, recaídas y plan de seguimiento (Tabla II). La elaboración de informes detallados para los médicos que harán la atención continuada de los supervivientes en Atención Primaria o durante su etapa adulta es muy importante y, a menudo, es uno de los déficits de la atención hospitalaria. En este sentido, un buen número de servicios de Oncología y Hematología Pediátricas y del Adolescente están realizando esfuerzos en implementar consultas de seguimiento específico del superviviente y de transición a adultos, prestando especial detalle a la elaboración del “pasaporte del superviviente”. Existen herramientas promovidas desde la propia Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica Europea (SIOPe) (<http://www.survivorshippassport.org/>) y a través de proyectos europeos como el *SurPass del PanCare Project* (Programa Marco Horizonte 2020-EU.3.1.5, <https://cordis.europa.eu/project/id/899999/es>).

### Recomendaciones de seguimiento

Existen guías de consenso de diferentes grupos internacionales para el seguimiento de los supervivientes que, si bien son heterogéneas y variables en las recomendaciones, son muy útiles.

En los últimos años, se han desarrollado guías nacionales e internacionales para el seguimiento de efectos secundarios a largo plazo en supervivientes. En Estados Unidos, el *Children's Oncology Group* (COG) publica periódicamente las guías “*Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers*” (última versión 5.0, octubre 2018). Se trata de una guía basada en el riesgo individual, las herramientas para el diagnóstico y el manejo de los efectos secundarios.

Tabla I. Diferentes tipos de modelos de seguimiento de efectos secundarios tardíos en supervivientes de cáncer pediátrico o adolescente

| Tipo de modelo                                      | Características generales   | Ventajas  | Inconvenientes  |
|---|---|---|---|
| Hospitalario  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se basa en un seguimiento centrado en unidades hospitalarias de seguimiento del superviviente</li> <li>- Habitualmente, en el hospital donde se recibió el tratamiento, por parte de un equipo especializado en efectos secundarios tardíos</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multidisciplinar (Oncología pediátrica, Enfermería oncológica, especialistas en educación, Oncología médica y subespecialistas pediátricos y de adultos)</li> <li>- Seguimiento integral a largo plazo</li> <li>- Relación estrecha con el personal de Enfermería</li> <li>- Consejos específicos para el mantenimiento de la salud</li> <li>- Red interpersonal con otros supervivientes y familiares</li> <li>- Acceso a recursos sociales y educacionales</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Una encuesta realizada por el <i>Swiss Childhood Cancer Registry</i> reportó que, aunque este modelo era preferido por los padres, la atención por médicos de Atención Primaria o generalista eran preferidas por los pacientes (Vetsch et al. <i>Eur J Cancer Care</i> 2017)</li> <li>- Podría no ser el mejor modelo para pacientes sin efectos secundarios tardíos activos en seguimiento tan solo una vez al año, ni en entornos donde el acceso al medio hospitalario es difícil</li> </ul>   |
| Clínica multidisciplinar o centro de especialidades | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede ofrecer un acceso a un equipo multidisciplinar especializado, pero fuera del medio hospitalario, en clínicas o centros especializados en seguimiento a largo plazo de los supervivientes de cáncer en edad pediátrica o adolescente</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mejora del acceso a múltiples especialistas médicos, psicólogos y enfermería especializada</li> <li>- Menor pérdida de tiempo académico o de trabajo</li> <li>- Buena comunicación y colaboración entre especialidades</li> <li>- Continuidad asistencial</li> <li>- Mayor satisfacción por parte de los pacientes</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es un modelo diseñado para supervivientes con necesidades asistenciales complejas, lo cual puede ser innecesario y económicamente ineficiente para pacientes sin complicaciones activas ni comorbilidad asociada</li> </ul>  |
| Mixto   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se caracteriza por un seguimiento compartido mediante una estrecha colaboración entre el médico general o pediatra de Atención Primaria y el centro hospitalario o clínica especializada</li> <li>- El médico general realiza el seguimiento, cuidados y promoción de la salud, mientras que el especialista está disponible para la consulta o valoración en caso de aparición de algún problema</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Existe mayor experiencia y habilidad en promover hábitos de vida saludables en Atención Primaria</li> <li>- Acceso rápido para consulta</li> <li>- Valoración integral del paciente en un contexto global</li> <li>- Relación estrecha paciente-médico</li> <li>- Empoderamiento de los supervivientes a través de tomar la responsabilidad de su propia salud</li> <li>- Alto índice de satisfacción en países donde está implementado este modelo de cuidado, p. ej.: Países Bajos (Blaauwbroek R et al. <i>Lancet Oncol</i> 2008)</li> <li>- Algunos estudios han observado un mayor porcentaje de supervivientes activos en seguimiento que en modelos centrados exclusivamente en medio hospitalario/ especializado (Ducassou S et al. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2017)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En ocasiones, existe una carencia de información acerca de los antecedentes de la enfermedad y los tratamientos recibidos, así como cierto desconocimiento de los mismos por parte del superviviente</li> <li>- Puede existir una falta de concienciación acerca de la importancia en el seguimiento y los hábitos de vida saludables</li> <li>- Puede existir una falta de capacitación para el diagnóstico precoz y seguimiento de efectos secundarios tardíos en el ámbito generalista o, en otras ocasiones, una inadecuada percepción de la misma por parte del médico general o del superviviente</li> <li>- El éxito de este modelo depende de una colaboración estrecha y fluida entre el médico general y los equipos multidisciplinarios de los centros especializados, de la realización y actualización de guías de consenso, de la elaboración de informes adecuados con el diagnóstico, tratamiento y riesgo personalizado para el superviviente por parte de los especialistas y, por último, de una adecuada educación de pacientes y médicos generales</li> </ul> |
| Asistencia coordinada por Enfermería Oncológica     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En este modelo, una enfermera especialista en efectos secundarios a largo plazo, ofrece al superviviente: experiencia clínica, educación relacionada con hábitos de vida saludables y acerca de la responsabilidad en el autocuidado, apoyo psicológico, coordinación de cuidados y consulta telefónica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aprovecha el papel fundamental de la Enfermería en la educación, tanto de los supervivientes como de los profesionales, acerca de los cuidados necesarios para prevenir los efectos secundarios a largo plazo, en la coordinación de cuidados y comunicación entre especialistas</li> <li>- Habitualmente, los supervivientes valoran la relación y la atención personal con la enfermera referente, como uno de los mejores puntos de estos programas</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En la mayoría de los sistemas sanitarios de nuestro entorno, este modelo no se ha implantado, siendo el papel de la Enfermería secundario dentro de los equipos multidisciplinarios que realizan seguimiento de pacientes supervivientes</li> </ul>  |
| Transición a equipos de adultos                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La cesión del cuidado, desde las especialidades pediátricas hacia las de adultos, es indispensable llegado un punto de la evolución de los supervivientes, ya que estos son los que pueden proporcionar los cuidados más adecuados en este rango de edad</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A pesar de las dificultades, se está avanzando en los programas de transición a adultos, especialmente en Europa y, de forma concreta, en nuestro entorno, mediante la implementación de programas y consultas de transición</li> <li>- El desarrollo e implementación de una colaboración entre hospitales pediátricos y de adultos, mejora la adherencia al seguimiento en la etapa adulta</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La transición se realiza con frecuencia de forma sub-óptima, con una ineficiente transmisión de la información y sin programas adecuados de seguimiento de efectos secundarios tardíos</li> <li>- Existen diversas dificultades para la transición (edad, deseo del superviviente de no realizar seguimiento, falta de recursos o de infraestructura, aumento del número de supervivientes...), siendo la población de más riesgo de perder el seguimiento los adultos jóvenes</li> <li>- En muchas ocasiones, existe un déficit formativo desde la Oncología pediátrica y médica, escaso soporte institucional y escasos recursos</li> </ul>  |

La versión actual es accesible a través de la página [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org)<sup>(7)</sup>. En Europa, tres grandes grupos han desarrollado guías similares: la “*Therapy Based Long-Term Follow Up Practice Statement*” del UKCCSG (*United Kingdom Children’s Cancer Study Group*)<sup>(8)</sup>, la “*Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer, A National Clinical Guideline*” (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN*)<sup>(9)</sup> y las “*Guidelines for follow-up after childhood cancer more than 5 years after diagnosis*” (*Late Effects Taskforce of the Dutch Childhood Oncology Group, DCOG LATER*)<sup>(10)</sup>. Cada una de estas recomendaciones usa una metodología diferente y, en ocasiones, las recomendaciones son variables. Con el objetivo de homogeneizarlas se creó la *International Late Effects of Childhood Cancer Gui-*

*deline Harmonization Group* (IGHG), que dada la complejidad del problema por ahora sólo ha elaborado documentos para el despistaje de cáncer de mama, cardiomiopatía, fallo ovárico precoz, gonatotoxicidad en el varón, cáncer de tiroides y ototoxicidad (<https://www.ighg.org/guidelines/>). La Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) publicó en 2012 la guía “*Efectos tardíos en supervivientes de un cáncer infantil*”, que constituye una herramienta de indiscutible valor<sup>(11)</sup>. Es obvia la necesidad de desarrollar guías de consenso, pero se desconoce el coste-efectividad de estas recomendaciones a largo plazo<sup>(1)</sup>.

### Efectos secundarios tardíos por sistemas o aparatos

Existen guías de efectos secundarios ajustadas a cada tratamiento específico que,

por su amplitud, exceden ampliamente la extensión de este artículo<sup>(7,8)</sup>, por lo que nos centraremos en los efectos secundarios por aparatos o sistemas. De forma muy resumida, se exponen en la tabla III.

### Secuelas cardiológicas

**Los pacientes de mayor riesgo son los que reciben antraciclinas a altas dosis, radioterapia torácica o mediastínica o ambas; si bien, otras terapias convencionales y dirigidas también precisan vigilancia.**

Las complicaciones cardiovasculares son uno de los principales problemas de los supervivientes, con un aumento de riesgo respecto a la población general de fallo cardíaco (15 veces superior) y de muerte prematura por causas cardíacas (7 veces superior)<sup>(12)</sup>. Las antraciclinas, independientemente de cuál

Tabla II. Modelo de hoja de seguimiento a largo plazo del superviviente de cáncer pediátrico y datos del pasaporte de superviviente

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>DATOS PERSONALES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre</li> <li>Fecha de nacimiento</li> <li>Sexo</li> <li>Antecedentes familiares de riesgo de cáncer</li> <li>Síndromes de predisposición al cáncer</li> <li>Comorbilidad</li> </ul> <p>DATOS DEL DIAGNÓSTICO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha del diagnóstico (edad al diagnóstico)</li> <li>Institución. Teléfono y mail de contacto</li> <li>Diagnóstico</li> <li>Localización</li> <li>Lateralidad</li> <li>Metástasis</li> </ul> <p>TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolo y grupo de tratamiento</li> <li>Resumen del tratamiento</li> <li>Progresión o recidiva</li> <li>Quimioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha de inicio y final de tratamiento</li> <li>Quimioterápicos convencionales y terapias dirigidas. Dosis acumulada</li> <li>Medicación intratecal. Dosis acumulada</li> <li>Terapia hormonal. Dosis acumulada</li> <li>Inmunoterapia. Dosis acumulada</li> <li>Otros tratamientos</li> <li>Complicaciones asociadas</li> </ul> </li> <li>Radioterapia, braquiterapia o protonterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha de inicio y final de tratamiento</li> <li>Tipo y técnica</li> <li>Dosis, fraccionamiento y localización</li> <li>Complicaciones asociadas</li> </ul> </li> <li>Terapia metabólica (con radiofármacos): <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha de inicio y final de tratamiento</li> <li>Dosis acumulada</li> <li>Complicaciones asociadas</li> </ul> </li> </ul> | <p>TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha de trasplante</li> <li>Tipo de donante</li> <li>Tipo de acondicionamiento</li> <li>Complicaciones asociadas</li> </ul> <p>CIRUGÍA MAYOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha de cirugía</li> <li>Descripción del procedimiento</li> <li>Complicaciones asociadas</li> </ul> <p>OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo de catéter venoso central. Localización</li> <li>Tipo y número de transfusiones recibidas. Fecha de última transfusión</li> </ul> <p>TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA (si aplica):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Quimioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha de inicio y final de tratamiento</li> <li>Quimioterápicos convencionales y terapias dirigidas. Dosis acumulada</li> <li>Medicación intratecal. Dosis acumulada</li> <li>Terapia hormonal. Dosis acumulada</li> <li>Inmunoterapia. Dosis acumulada</li> <li>Otros tratamientos</li> <li>Complicaciones asociadas</li> </ul> </li> <li>Radioterapia, braquiterapia o protonterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha de inicio y final de tratamiento</li> <li>Dosis, fraccionamiento y localización</li> <li>Complicaciones asociadas</li> </ul> </li> <li>Terapia metabólica (con radiofármacos): <ul style="list-style-type: none"> <li>Fecha de inicio y final de tratamiento</li> <li>Dosis acumulada</li> <li>Complicaciones asociadas</li> </ul> </li> </ul> | <p>SIGNOS Y SÍNTOMAS GUÍA A VIGILAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome constitucional</li> <li>Sudoración nocturna</li> <li>Fiebre de origen desconocido o prolongada</li> <li>Sintomatología respiratoria persistente</li> <li>Dolor precordial. Palpitaciones</li> <li>Disnea de esfuerzo o reposo</li> <li>Intolerancia al ejercicio físico o actividades básicas de la vida diaria</li> <li>Dolor osteoarticular. Impotencia funcional</li> <li>Síntomas miccionales. Hematuria</li> <li>Alteraciones visuales</li> <li>Adenopatías patológicas</li> <li>Tumoraciones de partes blandas</li> <li>Alteraciones del hábito intestinal</li> <li>Anomalías menstruales</li> <li>Dificultades psicomotoras o cognitivas</li> <li>Alteraciones neurológicas o sensoriales</li> <li>Alteración emocional o cambio de conducta</li> </ul> <p>EXPLORACIÓN FÍSICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento</li> <li>Tensión arterial</li> <li>Desarrollo puberal</li> <li>Adenomegalias y masas de partes blandas</li> <li>Cardiopulmonar, abdomen y pelvis, piel y anejos, ORL, sistema osteoarticular, mamas y testículos, glándula tiroides</li> <li>Examen odontológico</li> </ul> |
|--|--|--|

Recomendaciones específicas de seguimiento y riesgos individualizados.

Basado en registros personales y en el Survivorship Passport. Disponible en: <http://www.survivorshippassport.org/>.

Tabla III. Recomendaciones específicas de seguimiento, según el tratamiento recibido y la localización

| <b>Radioterapia / Protonterapia</b> |                                      |   |  |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| <b>Localización</b>                 | <b>Afectación orgánica potencial</b> | <b>Toxicidad</b>  | <b>Diagnóstico y seguimiento</b>   |
| <b>Cabeza</b>                       | Cerebro                              | Alteraciones neurocognitivas                                | Estudios neurocognitivos   |
|                                     | Ojos                                 | Cataratas   | Examen oftalmológico anual   |
|                                     | Meninges                             | Meningioma  | RM cerebral, si cefalea persistente o aparición de nuevos síntomas neurológicos                        |
|                                     | Hipófisis                            | (Pan)hipopituitarismo                                       | Determinación de LH, FSH, TSH, GH  |
|                                     | Dientes                              | Alteración de la dentición<br>Osteonecrosis                 | Cuidados dentales y revisiones odontológicas frecuentes  |
| <b>Cuello</b>                       | Arterias carótidas                   | Enfermedad cerebrovascular                                  | Ecografía Doppler carotídea  |
|                                     | Tiroides                             | Disfunción tiroidea<br>Cáncer de tiroides                   | Exploración y test de función tiroidea anuales<br>En caso de palpación de nódulos y ecografía tiroidea |
| <b>Tórax</b>                        | Mamas                                | Cáncer de mama  | Cribado de cáncer de mama (palpación, mamografía, ecografía, resonancia magnética)                     |
|                                     | Corazón                              | Cardiomiopatía<br>Enfermedad cardiovascular<br>Valvulopatía | Ecocardiograma, electrocardiograma y test de esfuerzo  |
|                                     | Pulmón                               | Fibrosis pulmonar   | Test de función pulmonar   |
| <b>Abdomen</b>                      | Riñón                                | Insuficiencia renal   | Creatinina, cistatina C y análisis de orina  |
|                                     | Hígado                               | Fibrosis hepática   | Test de función hepática<br>Ecografía hepática/Elastografía  |
|                                     | Páncreas                             | Diabetes  | Curva de glucemia, insulina y hemoglobina A1C  |
|                                     | Bazo                                 | Hipo/asplenia funcional                                     | Diagnóstico y manejo activo de infecciones en caso de fiebre sin focalidad aparente                    |
| <b>Pelvis</b>                       | Gónadas                              | Disfunción gonadal  | Determinación de FSH, LH, estradiol (mujeres), testosterona (varones) y análisis de semen (varones)    |
| <b>Esqueleto</b>                    | Huesos                               | Osteopenia/osteoporosis                                     | Niveles de vitamina D y metabolismo fosfo-cálcico<br>Densitometría ósea                                |
|                                     |                                      | Osteonecrosis   | RM de la zona afectada en caso de sintomatología   |
|                                     | Médula ósea                          | Leucemia secundaria<br>Síndrome mielodisplásico             | Hemograma con fórmula leucocitaria<br>Aspirado/biopsia médula ósea si está indicado                    |
| <b>Piel</b>                         | Piel                                 | Cáncer de piel  | Examen dermatológico   |
| <b>Quimioterapia</b>                |                                      |   |  |
| <b>Agentes alquilantes</b>          | Médula ósea                          | Leucemia secundaria<br>Síndrome mielodisplásico             | Hemograma con fórmula leucocitaria<br>Aspirado/biopsia médula ósea, si está indicado                   |
|                                     |                                      | Gónadas   | Disfunción gonadal   |
|                                     | Riñón                                | Insuficiencia renal   | Creatinina, cistatina C y análisis de orina  |
| <b>Antraciclínas</b>                | Médula ósea                          | Leucemia secundaria<br>Síndrome mielodisplásico             | Hemograma con fórmula leucocitaria<br>Aspirado/biopsia médula ósea si está indicado                    |
|                                     | Corazón                              | Cardiomiopatía  | Electrocardiograma y ecocardiograma  |
| <b>Antimetabolitos</b>              | Cerebro                              | Defectos neurocognitivos                                    | Test neurocognitivos   |
|                                     | Hígado                               | Disfunción hepática   | Test de función hepática   |
| <b>Corticoesteroides</b>            | Huesos                               | Disminución de densidad mineral ósea                        | Densitometría ósea<br>Metabolismo fosfo-cálcico y niveles vitamina D                                   |
|                                     |                                      | Osteonecrosis   | RM de la zona afectada en caso de sintomatología   |
| <b>Epipodofilotoxinas</b>           | Médula ósea                          | Leucemia secundaria   | Hemograma completo con recuento diferencial<br>Frotis de sangre periférica (si indicado)               |
| <b>Alcaloides de la vinca</b>       | Sistema nervioso periférico          | Neuropatía sensitivo-motora                                 | Examen neurológico completo<br>Estudios neurofisiológicos  |
| <b>Quimioterapia intratecal</b>     | Sistema nervioso central             | Déficits neurocognitivos                                    | Test neurocognitivos   |

sea, producen toxicidad directa e indirecta (radicales libres) sobre el miocito. No hay una dosis segura si el objetivo es un estado cardiovascular normal a largo plazo. La toxicidad crónica se manifiesta meses o incluso muchos años después, consistiendo en miocardiopatía dilatada degenerativa no isquémica dependiente de dosis (más frecuente que restrictiva) por daño irreversible del miocardio, así

como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Pueden aparecer arritmias graves, taquicardia, fibrilación ventricular e incluso bloqueos de segundo y tercer grado. La incidencia de cardiotoxicidad convencional es de un 7,5-10% a los 30 años de finalizar el tratamiento<sup>(12,13)</sup>. El sexo femenino, la edad precoz, una mayor dosis acumulada (> 250 mg/m<sup>2</sup>) y la irradiación cardiotó-

rácica concomitante asocian un mayor riesgo de cardiotoxicidad y una mayor gravedad. Existen también otros quimioterápicos clásicos (ciclofosfamida, citarabina, cisplatino, ifosfamida, paclitaxel, 5-fluorouracilo...) que producen toxicidad cardíaca por otros mecanismos<sup>(14)</sup>. En los últimos años hay que considerar también otras terapias emergentes como los inhibidores de los proteosomas, del HER2, del VEGF, de tirosin kinasas (ITKs) y la inmunoterapia entre la que cabe mencionar la terapia con células CAR-T y los fármacos inhibidores del punto de control inmunitario<sup>(15)</sup> (Tabla IV).

El desarrollo de moléculas cardioprotectoras ha sido un anhelo en los últimos años. El dexrazoxano se ha postulado como un firme candidato, pues mejora la cardiotoxicidad observada con las antraciclina. Su uso se ha visto limitado por la sospecha de que podría interferir con la eficacia de las antraciclina, así como por una supuesta relación con el desarrollo de neoplasias secundarias. Ninguno de estos puntos ha sido comprobado en estudios recientes, incluyendo un meta-análisis con una muestra de 4.639 niños tratados con antraciclina por diferentes neoplasias (Shaikh F et al., *J Natl Cancer Inst.* 2016). La *American Heart Association* y la *American Academy of Pediatrics* recomiendan su utilización como cardioprotector en protocolos que emplean antraciclina (el *Children's Oncology Group* -COG- lo recomienda desde 2015 en aquellos protocolos que impliquen dosis  $\geq 150$  mg/m<sup>2</sup> o radioterapia cardiotóracica). En nuestro medio, no se usa de rutina en la práctica clínica habitual. El uso de formas liposomales de antraciclina y de análogos (epirrubina, idarrubina, mitoxantrone) podría mejorar la toxicidad a largo plazo<sup>(14)</sup> y se recomiendan pautas de administración prolongadas (6-96 horas) frente a bolos. No se ha demostrado que fármacos como enalapril o fosfocreatina (Cheuk DKL et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016), betabloqueantes, estatinas ni antialdosterónicos tengan un efecto protector.

La radioterapia mediastínica/torácica produce inflamación aguda sobre los cardiomiocitos y genera hipercoagulabilidad. El estrés oxidativo conduce a una inflamación crónica y posterior fibrosis (Velásquez CA et al. *Rev Colombiana Cardiol* 2018). Los factores de riesgo son: altas dosis acumuladas (> 30-35 Gy), altas dosis diarias

Tabla IV. Agentes quimioterápicos y tipo de cardiotoxicidad

| Agente quimioterápico  | Toxicidad cardíaca   |
|--|--|
| Antraciclina (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina)  | - Toxicidad sobre el cardiomiocito, fibrosis y fallo cardíaco  |
| Anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab)  | - Toxicidad sobre el cardiomiocito, fibrosis y fallo cardíaco  |
| Inhibidores del proteosoma (bortezomib)  | - Toxicidad sobre el cardiomiocito, fibrosis y fallo cardíaco  |
| Agentes alquilantes derivados de mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, dacarbazina) | - Toxicidad sobre el cardiomiocito, fibrosis y fallo cardíaco<br>- Tromboembolismo<br>- Derrame pericárdico<br>- Isquemia cardíaca<br>- Arritmias                    |
| Agentes alquilantes derivados del platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino)                                       | - Cardiopatía isquémica e infarto de miocardio<br>- Arritmias<br>- Hipertensión arterial<br>- Fenómeno de Raynaud  |
| Antimetabolitos (5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato)   | - Cardiopatía isquémica e infarto de miocardio<br>- Arritmias  |
| Inhibidores de la topoisomerasa II (etopósido)   | - Cardiopatía isquémica<br>- Vasoespasmo   |
| Inhibidores de tirosin kinasas (imatinib, sunitinib, nilotinib, trametinib, vandetanib...)                               | - Toxicidad sobre el cardiomiocito, fibrosis y fallo cardíaco<br>- Isquemia miocárdica y enfermedad coronaria<br>- Hipertensión arterial<br>- Arritmias              |
| Inhibidores de microtúbulos (paclitaxel, docetaxel)  | - Arritmias<br>- Disfunción del ventrículo izquierdo<br>- Cardiopatía isquémica  |
| Anti-VEGF (bevacizumab)  | - Hipertensión arterial<br>- Arritmias<br>- Enfermedad tromboembólica  |
| Antibióticos antitumorales (bleomicina, mitomicina C)  | - Pericarditis (bleomicina)<br>- Cardiopatía isquémica (bleomicina)<br>- Insuficiencia cardíaca (mitomicina C > 30 mg/m <sup>2</sup> )                               |
| Inhibidores del punto de control inmunitario ( <i>checkpoint inhibitors</i> ) (nivolumab, pembrolizumab)                 | - Miocarditis (raro, pero fatal en 50% de los casos)<br>- Cardiopatía isquémica<br>- Pericarditis. Derrame pericárdico<br>- Enfermedad tromboembólica<br>- Arritmias |

De: Salas Segura J, Pérez Carvajal JJ. *Rev. Costarric. Cardiol.* Vol. 21(1), Junio, 2019 e información del autor.

Tabla V. Complicaciones pulmonares agudas y crónicas relacionadas con el tratamiento multimodal

|  | <b>Complicaciones agudas</b>   | <b>Complicaciones crónicas</b>  |
|--|--|---|
| <b>Quimioterapia</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonitis intersticial (metotrexato, bleomicina, procarbazona, carmustina (BCNU), mitoxantrona)</li> <li>- Edema pulmonar (citarabina, ácido trans-retinoico, interleucina-2, bleomicina)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrosis pulmonar (bleomicina, busulfán, carmustina (BCNU), mitomicina C, ciclofosfamida, ifosfamida)</li> </ul>   |
| <b>Radioterapia</b>                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonitis por radiación</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonitis por radiación</li> </ul>  |
| <b>Trasplante de progenitores hematopoyéticos</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome linfoproliferativo post-trasplante</li> <li>- Hemorragia alveolar difusa</li> <li>- Síndrome de prendimiento</li> <li>- Neumonía eosinofílica</li> <li>- Proteinosis alveolar pulmonar</li> <li>- Enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda</li> <li>- Neumonía organizada criptogenética</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome linfoproliferativo post-trasplante</li> <li>- Bronquiolitis obliterante</li> <li>- Insuficiencia respiratoria con patrón restrictivo</li> </ul> |
| <b>Relacionadas con procedimientos quirúrgicos</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumo/hemotórax</li> <li>- Hernia diafragmática</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Restricción funcional de la pared costal</li> </ul>  |

(> 2 Gy/sesión), edad < 50 años en el momento de la terapia, historia previa de enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardiovascular y tratamiento quimioterápico cardiotoxico concomitante<sup>(7)</sup>. La toxicidad se manifiesta como: disfunción ventricular, daño endotelial (aumento de riesgo vascular, coronariopatía, enfermedad vascular degenerativa aórtica o de troncos supra-aórticos, ictus), cardiomiopatía dilatada o restrictiva, pericarditis crónica/constrictiva, valvulopatía degenerativa y arritmias. La enfermedad cardíaca inducida por radiación ocurre en el 10-30% de pacientes.

En resumen, se consideran pacientes de alto riesgo, aquellos que han recibido  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> de antraciclinas, > 35 Gy de radiación torácica o  $\geq 100$  mg/m<sup>2</sup> de antraciclinas +  $\geq 15$  Gy de irradiación<sup>(12)</sup>. La vigilancia en pacientes de alto riesgo debe comenzar no más tarde de 2 años tras el fin del tratamiento cardiotoxico y debe ser repetida a los 5 años tras el diagnóstico, continuando cada 5 años o antes si precisa.

La semiología a vigilar será disnea, dolor torácico, palpitaciones, intolerancia al ejercicio y actividades de la vida diaria. Se recomienda la auscultación cardiopulmonar de rutina, así como descartar la presencia de soplos carotídeos. La ecocardiografía es la principal prueba de imagen para el diagnóstico y seguimiento, siendo la resonancia magnética un complemento interesante en casos seleccionados (no como técnica de cribado)<sup>(16)</sup>. El electrocardiograma es un complemento para el diagnóstico de arritmias y de la miocardiopatía, siendo

necesaria, en ocasiones, la realización de pruebas de esfuerzo y de Holter<sup>(7)</sup>.

En cuanto a biomarcadores, el péptido natriurético atrial, sobre todo su fracción pro-B NT, podría ser un predictor de disfunción posterior, cuando se encuentra elevado durante el tratamiento. En pacientes asintomáticos, debe interpretarse con prudencia y siempre en combinación con otros elementos. No se recomiendan como estrategia única de seguimiento en pacientes de alto riesgo<sup>(12)</sup>.

Se recomienda el ejercicio regular a supervivientes con función ventricular normal. El *American College of Sports Medicine* recomienda la realización de 30-40 minutos de ejercicio aeróbico, cinco veces por semana, junto con 2 días de entrenamiento de mayor intensidad. En caso de sintomatología relacionada con el ejercicio, es importante comunicarlo rápidamente. Es importante vigilar otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, diabetes, dislipemia y obesidad), así como evitar el consumo de tabaco. Durante la gestación, estas pacientes deberán tener un seguimiento estrecho, más aún en el primer trimestre<sup>(12)</sup>.

Por último, debe vigilarse el **síndrome de fatiga crónica**, que tiene una prevalencia variable según la serie (10-80%), aunque generalmente se considera que puede afectar al 30% de los niños, adolescentes y adultos jóvenes. Consiste en una experiencia subjetiva de fatiga persistente y cansancio severo, años después, no explicables por causas orgánicas, y que no mejora con el descanso. Es difícil de diferenciar de una depresión. Son factores de riesgo haber recibido radioterapia (la

pulmonar es la más claramente relacionada), el estrés psicológico, las recaídas, la comorbilidad de otros efectos secundarios, el sexo femenino, el desempleo y situaciones de soledad afectiva. Se correlaciona inversamente con el tiempo pasado desde el tratamiento y con una integración socio-laboral adecuada. Existen herramientas para su diagnóstico (*PROMIS pediatric fatigue measures*, *PedsQL MFS*). El manejo se realiza mediante terapia conductual (ejercicio físico, gestión del tiempo, integración socio-laboral...), no habiéndose demostrado eficacia de terapias farmacológicas<sup>(17)</sup>.

### Secuelas respiratorias

**La toxicidad pulmonar es una complicación tardía frecuente, que puede tener un gran impacto en la calidad de vida de los supervivientes, por lo que es preciso tener un alto índice de sospecha.**

El daño crónico del aparato respiratorio puede estar relacionado con la enfermedad primaria o metastásica, las complicaciones infecciosas durante el tratamiento y las propias terapias multimodales. La presentación puede ser aguda o crónica, según se resumen en la tabla V. La incidencia acumulada de complicaciones pulmonares aumenta con el tiempo pasado desde el diagnóstico<sup>(16)</sup>, en particular, la fibrosis pulmonar y la neumonitis crónica. La radioterapia puede producir lesión oxidativa del endotelio vascular y afectación del desarrollo normal de la pared torácica, sobre todo, por encima de los 20 Gy<sup>(8,16)</sup>. En pacientes receptores de un trasplante de progeni-

tores hematopoyéticos existe una especial vulnerabilidad, debida a los regímenes de acondicionamiento, las complicaciones derivadas de la enfermedad injerto contra receptor (EICR) y de las infecciones respiratorias asociadas al procedimiento.

Durante el seguimiento, hay que vigilar síntomas guía como tos seca persistente, disnea o intolerancia al ejercicio. Se debe realizar auscultación pulmonar durante las visitas, saturación basal de O<sub>2</sub> y radiografía de tórax, si existen síntomas. En estos casos, es esencial el estudio de la función pulmonar, con especial interés en valorar patrones restrictivos (capacidad vital forzada, capacidad de difusión). Muchos pacientes tienen alteraciones de la función pulmonar asintomáticas u oligosintomáticas, que deben ser seguidas por su posible empeoramiento progresivo. Debe aconsejarse evitar el consumo de tabaco y la inhalación pasiva del mismo<sup>(11)</sup>.

### Secuelas neuropsicológicas

**Muchos pacientes presentan toxicidad neurológica, sensorial o cognitiva tardía que impacta en su función cognitiva e integración psicosocial en la vida adulta, en particular, en grupos de alto riesgo.**

Las secuelas neurocognitivas se observan hasta en un 40-45% de los supervivientes, principalmente en aquellos que han padecido una afectación tumoral primaria o secundaria del sistema nervioso central y en aquellos que han recibido radioterapia a ese nivel (tumores SNC, leucemia aguda linfoblástica en protocolos previos). En ocasiones, se produce un déficit funcional (alteración visual, déficit de pares craneales, hemiparesia, ataxia...) derivada del crecimiento del propio tumor o de la cirugía de su resección. A largo plazo, las manifestaciones pueden ser sensitivo-motoras (afasia, paresias, déficits focales, neuropatía periférica...) o neurocognitivas (memoria, atención, aprendizaje, velocidad de procesamiento y ejecución de tareas, disminución de rendimiento escolar...). La radioterapia es especialmente lesiva en niños menores de 3-5 años de edad. Se asocia una mayor dosis con un mayor riesgo de secuelas neurocognitivas, en relación con leucoencefalopatía y lesión microangiopática vascular<sup>(11)</sup>.

A nivel del sistema nervioso periférico, se pueden observar secuelas en pacientes tratados con dosis de cisplatino

> 300 mg/m<sup>2</sup> y con alcaloides de la vinca (sobre todo, vincristina, en particular en niños malnutridos). El cisplatino suele asociarse con neuropatía sensorial. La vincristina raramente produce neuropatía crónica, pero puede ser múltiple (sensoriomotora, autonómica, pares craneales). En estos casos se precisan estudios neurofisiológicos, así como ofrecer adecuado soporte rehabilitador, terapia ocupacional y analgesia si la neuropatía es dolorosa<sup>(9)</sup>.

Se recomienda un seguimiento basado en la valoración de la capacidad intelectual, visual, de percepción sensorial, memoria, lenguaje y aprendizaje, valorando el rendimiento académico y el comportamiento en el entorno familiar y social. Debe intervenir de forma precoz, cuando se objetiven estancamientos o déficits en alguna de estas áreas. Puede ser necesaria la realización de pruebas de imagen (angioTAC, angioRM) para completar la valoración global, así como valoración por Neuropediatría y Psicología<sup>(10)</sup>.

A nivel psicológico, existe hasta un 80% más de probabilidades de presentar limitaciones psicológicas que afecten a la calidad de vida y dos veces más de estrés emocional cuando se establece una comparación con los hermanos del paciente. No todos los tumores presentan el mismo patrón de secuelas psicológicas. Los supervivientes de tumores cerebrales presentan más tasa de depresión, somatización, fatiga y somnolencia; y los de leucemia, más estrés, depresión y ansiedad durante la adolescencia, respecto a otros tumores y a la población general<sup>(8)</sup>.

La irradiación cerebral se asocia con estrés psicológico, somatización, mayor sensación de cansancio, peor rendimiento físico y psíquico, disrupción del sueño y peor integración escolar y social. Los pacientes tratados con quimioterapia intensiva, especialmente con alquilantes, tienen más estrés, ansiedad, depresión y somatización, especialmente con tratamientos alquilantes. Se han descrito conductas de riesgo asociadas a disfunción psicológica, alta tasa de tabaquismo y consumo de alcohol (en relación con peor estatus socioeconómico). En adultos se ha descrito una elevada tasa de ideación suicida e intentos autolíticos, siendo los supervivientes de tumores cerebrales los que mayor incidencia tienen (10,4%)<sup>(7)</sup>. No se ha encontrado asociación con la edad al diagnóstico, tiempo desde el diagnóstico, tipo de tratamiento, recurrencia o segundos tumores. Se han

descrito como factores de riesgo: bajo nivel educativo, bajos ingresos, desempleo, soledad afectiva. En este aspecto es importante un seguimiento cercano de la situación social, psicológica y emocional.

### Secuelas en los órganos de los sentidos

**Las secuelas sensoriales, especialmente de visión o audición, pueden limitar la capacidad social o laboral de los supervivientes, por lo que deben ser vigiladas con particular cuidado.**

La afectación ocular más frecuente es la aparición de cataratas. Se relaciona con el uso de dosis elevadas y prolongadas de corticoides, radioterapia a ese nivel (ocular-órbitas, craneal, corporal total, siendo dosis dependiente y, sobre todo, si  $\geq 2$  Gy directamente sobre el cristalino), y haber recibido busulfán o quimioterapia intratecal<sup>(16)</sup>. Puede producirse xerofthalmia y atrofia del conducto lacrimal y, más raramente: hipoplasia orbitaria, enoftalmos, queratitis, telangiectasias, retinopatía, maculopatía, neuropatía del quiasma óptico, daño papilar y glaucoma. El riesgo aumenta en caso de radioterapia  $\geq 30$  Gy sobre el ojo-órbita, en caso de tratamiento con <sup>131</sup>I como terapia metabólica para el cáncer de tiroides, actinomicina-D o doxorubicina combinada con radioterapia, EICR, exposición frecuente ocular a la luz solar y si existe comorbilidad (diabetes mellitus, hipertensión arterial). Otras alteraciones visuales que pueden desarrollarse son: hipersensibilidad a la luz, visión borrosa, diplopía, nictalopía (ceguera nocturna) y alteraciones de la refracción ocular. El riesgo perdura más de 20 años desde el final del tratamiento<sup>(7)</sup>.

Se recomienda graduación anual de la vista en todos los supervivientes, y en aquellos con antecedente de tratamiento con corticoides o radioterapia sobre el globo ocular-órbita, tumores orbitarios, EICR, tratamiento con yodo radiactivo o diaforesis anormal además una valoración oftalmológica anual. Se recomienda la utilización de gafas homologadas con protección UV<sup>(7)</sup>.

En lo referente a la audición, el efecto secundario a largo plazo más frecuente es la ototoxicidad. Son factores de riesgo haber recibido altas dosis de cisplatino o carboplatino, la radioterapia craneal o que englobe al oído ( $\geq 30$  Gy) y haber recibido terapias como: aminoglucósidos,

furosemda, AINEs o quelantes del hierro (deferasirox). La manifestación habitual es la sordera neurosensorial, a veces con *tinnitus* (acúfeno), siendo menos frecuentes cuadros de vértigo, hipoacusia de transmisión y la otoesclerosis<sup>(7)</sup>. Se recomienda la valoración auditiva al final de tratamiento en pacientes de riesgo y luego anualmente para < 6 años (potenciales evocados auditivos), cada 2 años entre 6-12 años (audiometría tonal de 1.000-8.000 Hz, mejor alta frecuencia > 8.000 Hz) y, posteriormente, cada 5 años en > 12 años. En portadores de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, se recomienda valoración auditiva al finalizar el tratamiento y luego cada 5 años, aun sin otros factores de riesgo<sup>(7)</sup>. Se recomienda evitar ruidos de elevada intensidad.

El olfato puede afectarse en forma de anosmia o de rinitis/sinusitis crónica, habitualmente en pacientes que han recibido radioterapia en esa localización o cirugía para resección tumoral.

### Secuelas orales y dentales

Son de riesgo especial, los pacientes sometidos a quimioterapia antes de los 5 años de vida, en especial con ciclofosfamida a altas dosis. Uno de los principales problemas de la cavidad oral es la xerostomía, en general, relacionada con la radioterapia cráneo-facial, que puede mejorar con la ingesta frecuente de líquidos, caramelos sin azúcar y comprimidos de saliva artificial. El tratamiento predispone a un aumento del riesgo de caries, infecciones dentales e incluso trastorno del habla o del sueño. Se describen, con frecuencia, otros problemas dentales (hipoplasia del esmalte, caries, pérdida de piezas, microdontia, hipodontia, maloclusión). Es esencial una higiene dental cuidada y regular, así como valoración por estomatología u odontología en caso de presentar problemas. En ocasiones, se desarrollan anomalías en el desarrollo cráneo-facial y trismus secundario a alteraciones de la articulación témporo-mandibular<sup>(9)</sup>.

La radioterapia aumenta también el riesgo de padecer segundas neoplasias. En ocasiones, la cavidad oral puede ser el lugar de afectación de la EICR en pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Es importante, un adecuado seguimiento para detectar estas alteraciones precozmente.

### Secuelas endocrinológicas

La mitad de los supervivientes de un cáncer infantil van a presentar, al menos, un trastorno endocrinológico tardío a lo largo de su vida, siendo los tumores del sistema nervioso central los más frecuentemente relacionados<sup>(7)</sup>. En el caso particular del craneofaringioma, se produce alteración de, al menos, un eje hormonal en el 75% de los pacientes. Los factores de riesgo son: el propio daño directo por crecimiento tumoral, el derivado de las cirugías de resección o biopsia y la radioterapia  $\geq 30$  Gy. La radioterapia craneal produce más alteraciones de este eje cuanto menor es la edad del paciente. La secuela más habitual es la **talla baja por deficiencia de GH**, en particular con dosis de radioterapia > 18 Gy. En la vida adulta, la deficiencia de esta hormona se asocia con problemas metabólicos como: aumento de la grasa corporal, perfiles lipídicos alterados en sangre, disminución de la capacidad de ejercicio, de la densidad mineral ósea y de la sensibilidad a la insulina. La talla baja puede deberse, no obstante, a otras causas (hipotiroidismo, pubertad precoz, déficit de crecimiento por radiación vertebral o de huesos largos y corticoterapia prolongada)<sup>(7)</sup>. En ocasiones, se produce un “*catch up*” hasta alcanzar la talla diana con adecuado tratamiento sustitutivo, pero no ocurre siempre<sup>(16)</sup>.

En otras ocasiones, se presenta como **insuficiencia suprarrenal central por déficit de ACTH** (muy infrecuente, por daño directo tumoral o quirúrgico o dosis  $\geq 30$ -50 Gy de radioterapia), **hipotiroidismo central por déficit de TSH** (RT craneal  $\geq 30$  Gy), **hipogonadismo hipogonadotrópico por déficit de LHRH, LH o FSH** (segundo eje afectado en orden de frecuencia), **déficit de prolactina** o **diabetes insípida central por déficit de ADH** (afectación del infundíbulo por craneofaringioma, tumor de células germinales o glioma óptico). Se denomina panhipopituitarismo cuando existe un déficit de  $\geq 3$  hormonas.

Puede producirse una **pubertad precoz**, consistente en un desarrollo puberal adelantado, crecimiento óseo rápido y talla final menor que la diana. Se relaciona con RT > 18 Gy, edad precoz en el momento de recibirla y sexo femenino. Se recomienda hacer un examen físico anual, con datos antropométricos y seguimiento del desarrollo puberal, con estudio de edad ósea en caso de sospe-

cha. En algunos pacientes se observa **hiperprolactinemia**, generalmente relacionada con irradiación de dosis altas en la hipófisis o al desarrollo de segundos tumores (adenomas) hipofisarios tras el tratamiento. En caso de sospecha, se medirá la prolactina en sangre y realizará una RM hipofisaria, así como derivación a Endocrinología<sup>(7)</sup>.

A nivel tiroideo, el **hipotiroidismo** suele relacionarse con radioterapia cervical, mediastínica o espinal. Es habitual que ocurra en los 5 primeros años post-tratamiento, si se han empleado dosis > 30 Gy (sobre todo  $\geq 45$  Gy). Otros factores de riesgo son: tratamiento con metaiodobencilguanidina (MIBG) terapéutica (a pesar de profilaxis con yodo oral), con anti-GD2 (neuroblastoma), con ITKs (inhibidores de tirosina quinasas) y secundario a tiroidectomía o tratamiento ablativo con <sup>131</sup>I radiactivo. En raras ocasiones, se pueden observar casos de **hipertiroidismo**, tiroiditis autoinmune y nódulos tiroideos (benignos y malignos). Puede existir un **hipoparatiroidismo** secundario a la cirugía de resección tiroidea, que precise seguimiento y tratamiento<sup>(7)</sup>.

A nivel gonadal, se puede observar toxicidad derivada del uso de alquilantes a altas dosis (busulfán, melfalán, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, procarbazona, dacarbazina, derivados del platino), en especial, en combinación con radioterapia sobre las gónadas. Las niñas tienen mayor riesgo si reciben los tratamientos durante o después de la pubertad. Se produce **fallo ovárico** hasta en un 50% de las pacientes que reciben radioterapia sobre las gónadas ( $\geq 15$  Gy), en particular, en asociación con alquilantes. Se ha descrito **infertilidad** desde dosis  $\geq 5$  Gy sobre los ovarios. Asimismo, la cirugía puede producir una **menopausia iatrogénica** (ooforectomía bilateral) o un adelanto de la misma (ooforectomía unilateral). En este caso, se produciría un **hipogonadismo hipergonadotrópico**, que en consecuencia puede conducir a un aumento del riesgo de osteoporosis y cardiovascular de forma prematura. La radioterapia abdominal que incluya el útero aumenta el riesgo de crecimiento intrauterino retardado y parto pretérmino. Se recomienda revisión clínica anual del desarrollo madurativo sexual, características de la menstruación, determinación hormonal (FSH, LH, estrógenos) y, en caso de sospecha de fallo

Tabla VI. Efectos secundarios tardíos gastrointestinales en supervivientes de cáncer en la edad pediátrica. Diagnóstico y seguimiento

| <b>Complicación tardía</b>                   | <b>Factores de riesgo</b>   | <b>Clínica</b>  | <b>Cribado y pruebas complementarias</b>  |
|--|---|---|---|
| <b>Estenosis esofágica</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT cervical, torácica o espinal con &gt; 30 Gy</li> <li>- Trasplante de progenitores hematopoyéticos con enfermedad injerto contra receptor (EICR) crónico</li> <li>- Mucositis severa con infección fúngica asociada</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfagia</li> <li>- Pirosis</li> <li>- Regurgitación de alimentos</li> <li>- Vómitos</li> <li>- Dolor retroesternal</li> <li>- Pérdida involuntaria de peso</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tránsito gastrointestinal (esofagograma con bario)</li> <li>- Endoscopia digestiva alta</li> </ul>   |
| <b>Estenosis intestinal</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT abdominal &gt; 30 Gy</li> <li>- Cirugía abdominal</li> <li>- Enterocolitis neutropénica</li> <li>- Megacolon tóxico.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Distensión abdominal</li> <li>- Vómitos</li> <li>- Obstrucción intestinal</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico clínico</li> <li>- Tránsito gastrointestinal</li> <li>- TAC abdominal con contraste oral</li> </ul>  |
| <b>Incontinencia fecal</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT pélvica o braquiterapia</li> <li>- Cirugía pélvica</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encopresis</li> <li>- Estreñimiento</li> <li>- Distensión abdominal</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico clínico</li> <li>- Ecografía abdominal-pélvica</li> <li>- TAC abdominal-pélvico</li> <li>- Manometría</li> </ul>   |
| <b>Cáncer colorrectal</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT abdominal, pélvica, espinal e irradiación corporal total</li> <li>- Antecedentes familiares de poliposis o cáncer de colon</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rectorragia</li> <li>- Sangre oculta en heces</li> <li>- Pérdida de peso</li> <li>- Alteraciones del hábito intestinal</li> </ul>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colonoscopia cada 5 años, a partir de los 35 años o a los 10 años del final de tratamiento. Puede adelantarse en caso de antecedentes familiares</li> </ul>  |
| <b>Cirrosis hepática / Fibrosis hepática</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT con exposición hepática (<math>\geq 45</math> Gy si un tercio de su volumen o <math>\geq 35</math> Gy en toda su extensión)</li> <li>- Tioguanina, metotrexato, busulfán y D-actinomicina</li> <li>- Hepatitis B y C</li> <li>- EICR hepático crónico</li> <li>- Hemosiderosis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ictericia</li> <li>- Hepatomegalia</li> <li>- Esplenomegalia</li> <li>- Plaquetopenia</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinación de transaminasas, bilirrubina y coagulación básica</li> <li>- Serología para virus de hepatitis</li> <li>- Ecografía convencional, Doppler y elastografía hepática</li> <li>- Resonancia magnética hepática</li> <li>- Biopsia hepática</li> </ul> |
| <b>Sobrecarga hepática de hierro</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trasplante hematopoyético</li> <li>- Terapia transfusional intensiva</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ictericia</li> <li>- Hepatomegalia</li> <li>- Esplenomegalia</li> <li>- Plaquetopenia</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metabolismo del hierro</li> <li>- Resonancia magnética hepática</li> <li>- Biopsia hepática</li> </ul>   |
| <b>Litiasis biliar</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- RT con exposición hepática</li> <li>- EICR crónico</li> <li>- Obesidad</li> <li>- Nutrición parenteral</li> <li>- Cirugía</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor abdominal crónico</li> <li>- Síndrome del cuadrante superior derecho</li> <li>- Pancreatitis aguda litiásica</li> <li>- Dispepsia</li> </ul>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico clínico y mediante exploración física</li> <li>- Ecografía abdominal</li> </ul>  |
| <b>Hepatitis B y C</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapia transfusional (en general, en pacientes tratados antes de los años 90)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración de las pruebas de función hepática</li> <li>- Hepatomegalia</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serologías y PCR para VHB y VHC</li> <li>- Pruebas de función hepática</li> <li>- Ecografía hepática</li> <li>- Biopsia hepática</li> </ul>  |

ovárico, realizar una densitometría ósea y derivar a Endocrinología<sup>(7,11)</sup>.

En todo caso, las pacientes que por su tratamiento tengan factores de riesgo de fallo ovárico pueden tener una menopausia prematura con un periodo de fertilidad acortado, por lo que es papel del médico de Atención Primaria advertir de este riesgo y aconsejar cuando sea posible y exista el deseo por parte de la mujer, tener descendencia no más tarde de los primeros años de la cuarta década de la vida.

En varones existe una especial sensibilidad de las células germinales tanto a la quimioterapia como a la radioterapia (a dosis tan bajas como 2-3 Gy), conduciendo a una azoospermia que puede ser irreversible en el caso de la radioterapia o mayoritariamente pasajera en el caso de que sea sólo por quimioterapia. Las células de Leydig son menos radiosensibles, pero pueden sufrir toxicidad a partir de 24 Gy<sup>(16)</sup>. En casos de **hipogonadismo masculino por fallo de células de**

**Leydig**, se debe derivar a Endocrinología y valorar suplementación con testosterona para evitar la sintomatología que esto produce<sup>(9)</sup>.

Con objeto de anticipar estos problemas, se realizan técnicas de preservación de fertilidad en las niñas (corteza ovárica en niñas prepúberes/postpúberes y vitrificación de ovocitos en postpúberes) y en los niños (criopreservación de semen en postpúberes y en pocos centros, criopreservación de tejido testicular en prepúberes).

res). El desarrollo de guías de consenso es esencial en nuestro medio, pues la tasa de preservación es aún baja, pero se están realizando esfuerzos para mejorar esta situación<sup>(18)</sup>. Asimismo, existen técnicas quirúrgicas de trasposición de testes u ovarios previas a la administración de radioterapia escrotal, pélvica o inguinal que evitarían la irradiación directa que es el principal factor de riesgo de hipogonadismo en estos pacientes.

En lo referente al seguimiento, se recomienda control de talla (percentil), peso, IMC y estadio puberal cada 6 meses hasta finalizar el crecimiento y desarrollo sexual completo. Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepuberes) o re-inicio (púberes) y acerca de síntomas menopáusicos (sofocos, dispareunia), considerando el riesgo de menopausia prematura. Se derivará a Endocrinología si existe un crecimiento lento, retraso del desarrollo puberal o riesgo de hipogonadismo. Es importante asesorar acerca de consejos sobre fertilidad, de menopausia prematura, reproductivos y de los riesgos individualizados.

Finalmente, a largo plazo, unas de las secuelas endocrinometabólicas más relevantes son la **diabetes mellitus tipo 2** y el **síndrome metabólico** (obesidad, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa – aumento de resistencia a la insulina y dislipemia), que cuentan como principales factores de riesgo con la radioterapia abdominal, irradiación corporal total, tratamiento corticoideo prolongado, malos hábitos alimenticios con exceso de ingesta calórica, sedentarismo y antecedentes familiares de diabetes mellitus de tipo 2. En consecuencia, se produce un incremento del riesgo cardiovascular con un aumento de morbi-mortalidad asociado. Se recomienda implementar de forma precoz medidas de control dietético, aumento de actividad física, control de tensión arterial y dislipemia. En consulta, se realizará un control estrecho del índice de masa corporal, presión arterial, perfil lipídico, glucemia y Hb A1C<sup>(19)</sup>.

### Secuelas gastrointestinales

**Las complicaciones gastrointestinales pueden ser múltiples y heterogéneas en función de la terapia recibida, la localización del tumor primario y si existe el antecedente de cirugía con lesión orgánica.**

Las complicaciones gastrointestinales más relevantes se exponen en la

tabla VI. La cirugía de resección tumoral y la radioterapia pueden tener secuelas obstructivas a nivel visceral. En el caso de la segunda, puede producir fibrosis e isquemia por lesión vascular. Puede aparecer como manifestación crónica en caso de una EICR intestinal. Asimismo, las secuelas específicas derivadas de cirugías con resecciones amplias deben ser consideradas (gastrectomía, duodenopancreatectomía, colecistectomía, esplenectomía, resección intestinal con ostomía de descarga...). Se deben vigilar síntomas guía como: disfagia, piro-sis, dispepsia, reflujo, náuseas, vómitos, diarrea crónica, estreñimiento o pérdida progresiva de peso. En los casos en que quede un intestino corto, vigilaremos la hipovitaminosis y déficit de absorción de otros nutrientes<sup>(7)</sup>.

La hepatotoxicidad crónica puede aparecer tras un largo periodo de latencia, siendo secundaria a algunos agentes quimioterápicos, radioterapia, obesidad, hepatitis virales o sobrecarga férrica secundaria a transfusiones. Debe evitarse el consumo de hepatotóxicos, como el alcohol y otras drogas de abuso.

### Secuelas nefrouinarias

**El daño renal tardío en forma de insuficiencia renal crónica es una de las complicaciones más graves en los supervivientes.**

Los principales factores de riesgo de daño renal a nivel glomerular y tubular proximal son la radiación abdominal y el tratamiento con altas dosis de ifosfamida (> 16 g/m<sup>2</sup>), cisplatino (> 450 mg/m<sup>2</sup>) y, en menor medida, carboplatino. Otros factores son el uso de fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, tacrolimus y ciclosporina A). Debe considerarse que algunos pacientes son monorrenos, debido a nefrectomía de su tumor primario (nefroblastoma) o por afectación renal metastásica<sup>(20)</sup>. En consecuencia, se puede desarrollar insuficiencia renal crónica, tubulopatía proximal o síndrome de Fanconi<sup>(7)</sup>. Algunos supervivientes de tumores de Wilms tienen un riesgo particular, pues además de ser monorrenos, pueden tener antecedente sindrómico (Denys-Drash) y habrán recibido quimioterapia y radioterapia. Es frecuente que presenten hipertensión arterial (30%) durante el seguimiento. En pacientes receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos, puede producirse nefrotoxicidad

derivada de inmunosupresores, así como por nefritis secundarias a virus BK.

El daño vesical suele asociarse a uso de ciclofosfamida o ifosfamida, así como a infecciones víricas (BK virus, adenovirus, citomegalovirus)<sup>(9)</sup>. Pueden existir lesiones de las vías urinarias bajas, secundarias a cirugía de tumores sólidos y por radioterapia/braquiterapia. De forma secundaria, se puede producir también: incontinencia vesical (vejiga neurogénica), fibrosis vesical, cáncer vesical, disfunción sexual, dolor pélvico crónico, alteraciones del suelo vesical, fístulas y sequedad vaginal en mujeres<sup>(16)</sup>.

Se recomienda control de TA anual, con bioquímica sanguínea para valoración de función renal y electrolitos, gasometría venosa y bioquímica de orina. Si el estudio post-tratamiento es normal, debe repetirse a los 5 años. En caso de HTA, proteinuria o signos de tubulopatía, remitir a Nefrología<sup>(7)</sup>.

### Secuelas músculo-esqueléticas

**Son importantes los hábitos de vida saludables, con ejercicio físico regular y aportes suficientes de vitamina D y calcio en la dieta, así como la detección precoz de problemas a este nivel.**

La radiación cráneo-espinal, el uso prolongado de corticoides o metotrexato, las alteraciones nutricionales y el estilo de vida sedentario producen un elevado riesgo de este tipo de secuelas. Puede producirse hipotrofia y fibrosis de tejidos blandos, así como disminución de masa ósea con osteopenia/osteoporosis derivada de los tratamientos, del encamamiento prolongado y de la radioterapia sobre grupos osteomusculares. Otras complicaciones a largo plazo son: osteonecrosis (necrosis avascular), exostosis, fracturas patológicas, hipocrecimiento óseo o crecimiento asimétrico, dismetrías y, en algunas ocasiones, las secuelas derivadas de amputaciones y de malfunciones protésicas<sup>(7)</sup>. En el caso particular de la densidad mineral ósea, existe un notable margen de recuperación a lo largo de la adolescencia con un estilo de vida saludable, actividad física regular (sobre todo, ejercicios con cargas), exposición solar controlada y optimización del aporte de calcio en la dieta. En ocasiones, son precisos los suplementos de vitamina D. Se recomienda evitar el alcohol, tabaco, un exceso de cafeína y la obesidad<sup>(9)</sup>.

## Secuelas ginecológicas

**La autoexploración mamaria y la realización de pruebas de cribado basadas en el riesgo individual son fundamentales para anticipar los tumores mamarios en la edad adulta.**

En el caso particular de la mujer adolescente, es importante concienciar a la paciente de la importancia de la autoexploración mamaria (mensual), así como de la realización de un examen ginecológico regular. El riesgo de cáncer de mama secundario es mayor si la paciente recibió radioterapia mediastínica o de la pared torácica, existe predisposición familiar al cáncer de mama (mutaciones *BRCA1/2*) o antecedente de síndrome de Li-Fraumeni (*TP53*). En estos casos de alto riesgo, se recomienda seguimiento ginecológico anual desde la pubertad hasta los 25 años, luego cada 6 meses. Se deben realizar mamografías anuales desde los 25 años (otros grupos lo recomiendan desde los 30 años)<sup>(10)</sup> o desde 8 años después del tratamiento (lo que ocurra en último término). La resonancia mamaria se recomienda de forma concomitante con los mismos plazos que las mamografías. En caso de hipoplasia mamaria, se hará un seguimiento anual de la evolución, derivando a la paciente a Cirugía Plástica en caso de necesidad de reconstrucción mamaria, una vez completado el desarrollo puberal<sup>(7)</sup>.

## Vacunación en el paciente oncohematológico

**La revacunación del paciente oncohematológico es de vital importancia en los meses y años siguientes al tratamiento, de una forma programada según las guías y recomendaciones nacionales.**

En general, se suspenden las vacunaciones sistemáticas durante el tratamiento, lo que sumado a que algunos pacientes tienen una pauta vacunal incompleta por su corta edad al diagnóstico, la pérdida de la inmunidad vacunal adquirida por los tratamientos recibidos y la inmunodeficiencia mantenida por algunas terapias (rituximab, trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunosupresores), hace que sean una población de riesgo infeccioso particularmente elevado al finalizar el tratamiento. Dada la extensión de esta revisión, se remite al lector a las actualizaciones periódicas del Comité Asesor de Vacunas de la AEP

(<https://vacunas.aep.org/documentos/manual/cap-14-y-16>, actualizado a fecha Agosto 2021).

## Riesgo de mortalidad prematura

**Existe un mayor riesgo de muerte prematura en los supervivientes, por lo que es de vital importancia la promoción de la salud (Fig. 1) y el diagnóstico precoz de complicaciones, así como de segundos tumores.**

La tasa de mortalidad prematura de los supervivientes está aumentada respecto a la población general, siendo mayor en los primeros años de seguimiento (mortalidad acumulada: 6,5% a 10 años, 11,9% a 20 años y 18,1% a 30 años del diagnóstico). El riesgo es mayor en mujeres, tumores cerebrales y sarcoma de Ewing<sup>(7)</sup>. La principal causa es la recurrencia de la enfermedad original (67%), que disminuye en importancia con el paso del tiempo. Según pasan los años, la toxicidad asociada al tratamiento cobra un papel más importante en la disminución de la vida media (mortalidad tardía). Se ha descrito 7 veces más riesgo de fallecer por eventos cardiovasculares (especialmente en mujeres, tumores renales y linfoma de Hodgkin), casi 9 veces más riesgo de fallecer por problemas pulmonares o respiratorios (sobre todo sujetos con LMA o neuroblastoma) y más de 2 veces por otros motivos médicos. A partir de los 20-30 años del tratamiento, la mortalidad secundaria a segundas neoplasias es la principal causa de mortalidad (15 veces superior a la población sana). Por tanto, el seguimiento estrictamente restringido a 5 años post-tratamiento, es insuficiente en pacientes que han superado un tumor en la edad pediátrica<sup>(7-9)</sup>.

## Riesgo de segundas neoplasias

Se ha descrito hasta 5-20 veces más riesgo que la población general de padecer segundos tumores histológicamente diferentes de los iniciales. En general se observan, al menos, 2 años tras el tumor primario, en los 10 primeros años de seguimiento, aunque pueden tener una latencia de hasta 30 años<sup>(21)</sup>. La incidencia acumulada tras 20 años es de un 3-10%, y tras 30 años de un 5-30%, según la serie. Los tumores primarios con más incidencia de segundas neoplasias son el linfoma de Hodgkin y los sarcomas de partes blandas. Los tumores secundarios más frecuentes son los de mama, tiroides, LMA y sar-

comas<sup>(7)</sup>. Los principales factores de riesgo son<sup>(6,7,16)</sup>:

- **Quimioterapia.** Los agentes alquilantes se relacionan con síndromes mielodisplásicos, que pueden preceder o no a leucemias mieloblásticas agudas secundarias. Su latencia es habitualmente de 5-7 años y se acompañan de alteraciones citogenéticas (monosomías y deleciones parciales de cromosomas 5 y 7). Las epipodofilotoxinas (etopósido) se asocian también a LMA, pero suelen desarrollarse antes (2-3 años tras la finalización del tratamiento). Existe más riesgo con dosis  $\geq 2.000$  mg/m<sup>2</sup> y asocian anomalías del gen *MLL* (induce translocaciones de 11q23). Las antraciclina también pueden producir este tipo de leucemias, 2-3 años tras el tratamiento. El pronóstico es desfavorable. Se recomienda hemograma anual durante el seguimiento a largo plazo, al menos, hasta 10 años de la exposición a la quimioterapia. La latencia para el desarrollo de tumores sólidos es algo mayor, de media 14 años. El etopósido aumenta el riesgo de linfoma de Hodgkin, neuroblastoma, nefroblastoma y rhabdomyosarcoma secundarios, entre otros.
- **Radioterapia.** Es un factor de riesgo relevante, sobre todo, cuando se reciben dosis elevadas en edades tempranas. Se utiliza frecuentemente en tumores del SNC, tumores sólidos e, históricamente, en linfoma de Hodgkin y el acondicionamiento con irradiación corporal total de algunos trasplantes. El riesgo se incrementa conforme pasa el tiempo, con un máximo a los 10-15 años del tratamiento (se mantiene hasta 30 después). Se observan principalmente: tumores de mama, meningiomas (craneal), tumores óseos y de partes blandas, cáncer de tiroides, cáncer de piel no melanoma y cáncer vesical.
- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos.** Puede aumentar hasta 8 veces el riesgo de segundas neoplasias respecto a la población general (hasta 60 veces en receptores por debajo de los 10 años de edad). Su origen es multifactorial (quimioterapia, radioterapia de acondicionamiento y EICR). Los inmunosupresores se relacionan con el desarrollo de síndrome linfoproliferativo post-trasplante.

- **Síndromes de predisposición al cáncer** (Li-Fraumeni, DICER1, NF1-2, telomeropatías...). En los últimos años, de la mano de los avances en genética, se diagnostican cada vez más. Permiten identificar alteraciones en línea germinal o mosaicismos que predisponen a uno o varios tumores, aumentando su importancia en Oncohematología pediátrica. Dada la extensión del artículo, remitimos al lector a la revisión de la bibliografía en caso de interés<sup>(22)</sup>.

Es importante una información suficiente y una educación adecuada acerca de los riesgos personalizados de cada paciente, fomentar la autoobservación y reducir, en lo posible, los factores de riesgo (tabaco, alcohol, exposición solar). Deben vigilarse, asimismo, síntomas o signos que puedan estar en relación con el tumor primario y que sugieran una recurrencia. En este sentido, para realizar un diagnóstico precoz es fundamental tener un elevado **índice de sospecha**, reconocer los **grupos de riesgo** y las **“banderas rojas”** (signos de alarma) en cada paciente<sup>(23,24)</sup>.

## Funciones del pediatra de Atención Primaria

Tal como se ha discutido anteriormente en esta revisión, no existe un modelo único de seguimiento del superviviente de cáncer pediátrico, siendo esencial adaptarlo a las características y riesgos individuales de cada caso, así como a las condiciones reales de nuestro sistema sanitario. En este sentido, disponemos de una red de Atención Primaria Pediátrica excelentemente preparada para la promoción de la salud (Fig. 1) y acompañamiento del paciente durante su crecimiento. A nivel hospitalario, se está produciendo un avance en el desarrollo de unidades especializadas en el seguimiento de este tipo de pacientes y en la transición a adultos, de forma que disponemos de un modelo de asistencia y seguimiento mixto en la práctica habitual.

Los profesionales de Atención Primaria son un pilar fundamental de los equipos multidisciplinares, actuando como una primera línea para el diagnóstico de secuelas, recaídas y segundos tumores, así como promoviendo hábitos

de vida saludables. Es esencial que haya una adecuada transmisión de antecedentes, riesgos personalizados y del plan de seguimiento por parte de la medicina hospitalaria, así como una comunicación fluida entre ambos ámbitos, lo cual redundará en un beneficio asistencial a nuestros pacientes. Del mismo modo, debe integrarse al paciente y a su familia en la responsabilidad del cuidado a largo plazo, evitación de conductas de riesgo y percepción de signos o síntomas de alarma, lo cual prevendrá pérdidas de adherencia al seguimiento o baja percepción de su importancia a largo plazo.

## Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.\*\* Song A, Fish JD. Caring for survivors of childhood cancer: it takes a village. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018; 30: 864-73.
2. Klassen AF, Anthony SJ, Khan A, Sung L, Klaassen R. Identifying determinants of quality of life of children with cancer and childhood cancer survivors: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 1275-87.
3. Shad A, Myers SN, Hennessy K. Late effects in cancer survivors: “the shared care model”. *Curr Oncol Rep*. 2012; 14: 182-90.
- 4.\*\* Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *The Lancet*. diciembre de 2017;390(10112):2569-82.
5. Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The Lancet Oncology*. 2014; 15: 841-51.
- 6.\*\* Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 374: 833-42.
- 7.\*\*\* Children’s Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers (Internet). 2018. Disponible en: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG\\_LTFU\\_Guidelines\\_v5.pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf).
- 8.\*\*\* Skinner R, Wallace W, Levitt GA. Therapy based long term follow up: practice statement: United Kingdom Children’s Cancer Study Group (Late Effects Group) (Internet). Disponible en: <https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/LTFU-full.pdf>.

- 9.\*\*\* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Scotland, Healthcare Improvement Scotland. Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer, A National Clinical Guideline (Internet). Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/media/1070/sign132.pdf>.
- 10.\*\*\* Late Effects Taskforce of the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG LATER). Guidelines for follow-up after childhood cancer more than 5 years after diagnosis (Internet). Disponible en: [https://www.skion.nl/workspace/uploads/vertaling-richtlijn-LATER-versie-final-okt-2014\\_2.pdf](https://www.skion.nl/workspace/uploads/vertaling-richtlijn-LATER-versie-final-okt-2014_2.pdf).
- 11.\*\*\* Grupo de trabajo sobre efectos secundarios a largo plazo y segundos tumores de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. “Efectos tardíos en supervivientes al cáncer en la infancia”. Cevagraf. 2012.
- 12.\*\*\* Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2015; 16: e123-36.
13. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, et al. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovascular Research*. 2019; 115: 922-34.
14. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017; 13: 817-32.
15. Jin Y, Xu Z, Yan H, He Q, Yang X, Luo P. A Comprehensive Review of Clinical Cardiotoxicity Incidence of FDA-Approved Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 891.
- 16.\*\*\* Mendoza Sánchez MC. Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías. *Pediatr Integral*. 2016; XX(7): 475-84.
17. Christen S, Roser K, Mulder RL, Ilic A, Lie HC, Loonen JJ, et al. Recommendations for the surveillance of cancer-related fatigue in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *J Cancer Surviv*. 2020; 14: 923-38.
- 18.\*\* Garrido-Colino C, Lassaletta A, Vázquez MÁ, Echevarría A, Gutiérrez I, Andión M, et al. Situación de la preservación de fertilidad en pacientes con cáncer en nuestro medio: grado de conocimiento, información e implicación de los profesionales. *Anales de Pediatría*. 2017; 87: 3-8.
19. Friedman DN, Tonorez ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91: 118-27.

20. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggess SJ, et al. Long-Term Nephrotoxicity in Adult Survivors of Childhood Cancer. *CJASN*. 2013; 8: 922-9.
- 21.\*\* Choi DK, Helenowski I, Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: Perspectives and review of the literature: Secondary malignancies in pediatric cancer survivors. *Int J Cancer*. 2014; 135: 1764-73.
- 22.\*\* Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet*. 2017; 173: 1017-37.
- 23.\*\* Huerta Aragonés J. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (I): signos y síntomas sugerentes de patología neoplásica. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2014; 1: 4-15.
- 24.\*\* Huerta Aragonés J. Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2014; 7: 67-74.
- pdf/2018/COG\_LTFU\_Guidelines\_v5.pdf.
- Estas guías son un pilar central en el seguimiento, diagnóstico y manejo de los efectos secundarios tardíos en supervivientes de cáncer infantil, con una experiencia dilatada (casi 20 años), actualmente se encuentran en su 5ª versión, siendo actualizadas cada 5 años, aproximadamente.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Scotland, Healthcare Improvement Scotland. Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer, A National Clinical Guideline. [Internet]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/media/1070/sign132.pdf>.
- Guías de consenso del año 2013, organizadas por aparatos y sistemas, de una elevada calidad.
- Skinner R, Wallace W, Levitt GA. Therapy based long term follow up: practice statement: United Kingdom Children's Cancer Study Group (Late Effects Group) (Internet). Disponible en: <https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/LTFU-full.pdf>.
- Estas guías de consenso se centran tanto en los efectos secundarios a largo plazo por aparatos, como en los específicos al tratamiento quimioterápico o radioterápico recibido, lo cual aporta un interesante punto de vista.
- Grupo de trabajo sobre efectos secundarios a largo plazo y segundos tumores de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. "Efectos tardíos en supervivientes al cáncer en la infancia". *Cevagraf*. 2012.
- Interesante publicación por parte del Grupo de Trabajo sobre Efectos Secundarios de la SEHOP, en forma de libro de texto, con un excelente desarrollo de cada tema que supera en exposición y comprensión al que se obtiene, a veces, en guías más esquemáticas.
- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2015; 16: e123-36.
- Muy buen artículo que resume las recomendaciones de seguimiento y vigilancia cardiológica en pacientes de riesgo, con especial énfasis en los grupos de riesgo y los problemas a largo plazo. Es fruto del trabajo cooperativo del *Children's Oncology Group* y varios grupos europeos, que conforman el *International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group* (IGHG).
- Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet*. 2017; 173: 1017-37.
- Revisión de los síndromes de predisposición al cáncer más relevantes, con especial interés en los riesgos de desarrollo de tumores pediátricos y recomendaciones específicas de seguimiento.

### Bibliografía recomendada

- Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers (Internet). 2018. Disponible en: <http://www.survivorshipguidelines.org/>

## Caso clínico

Niño de 3 años que acude a Urgencias por aparición de dificultad respiratoria grave de instauración progresiva. En la exploración física se objetiva una hipoventilación marcada del hemitórax izquierdo, con aumento del trabajo respiratorio a todos los niveles y saturación de oxígeno disminuida (92%). En la radiografía de tórax inicial, se observa una gran masa en hemitórax y derrame pleural masivo ipsilateral. Se realiza un TAC de tórax que confirma una gran masa en hemitórax izquierdo, con dudosa dependencia pleural, así como un derrame pleural grave. Tras estabilización del paciente y drenaje del derrame pleural, se completan los estudios diagnósticos en los días sucesivos. La realización de una biopsia percutánea de la masa guiada por ecografía torácica concluye el diagnóstico histológico de tumor neuroectodérmico primitivo de la pared torácica. No se objetivan metástasis pulmonares.

El paciente recibe tratamiento según protocolo vigente en aquella época (Ewing SEOP-2001, grupo 3 de tratamiento). Recibe quimioterapia de inducción con 6 ciclos VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido), tras la cual se realiza resección del resto tumoral con reconstrucción de pared costal. La respuesta a la quimioterapia muestra una

respuesta pobre (necrosis 80%), con márgenes quirúrgicos libres. Se administra un ciclo de consolidación VAC (vincristina, D-actinomicina y ciclofosfamida) y, posteriormente, se realiza un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos acondicionado con melfalán y etopósido. La dosis acumulada de citostáticos es la siguiente: vincristina: 10,5 mg/m<sup>2</sup>; ifosfamida: 54 g/m<sup>2</sup>; doxorubicina: 360 mg/m<sup>2</sup>; etopósido: 4,5 g/m<sup>2</sup>; ciclofosfamida: 1,5 g/m<sup>2</sup>; actinomicina-D: 1,5 mg/m<sup>2</sup>; y melfalán: 140 mg/m<sup>2</sup>. Finalmente, a las 8 semanas del trasplante, se realiza radioterapia con modalidad de tomoterapia con 48 Gy sobre el tumor primario y 15 Gy sobre el pulmón ipsilateral.

Acude de forma reglada a sus consultas de seguimiento, según las recomendaciones vigentes en su protocolo de tratamiento, no objetivándose recaída a los 10 años de seguimiento. En cambio, a los 9 años de edad, se objetiva un hipocrecimiento de la parrilla costal izquierda que condiciona una escoliosis significativa, que precisa intervención. Asimismo, a los 8 años de seguimiento, se objetivan datos de miocardiopatía dilatada leve, objetivada ecocardiográficamente y por resonancia magnética, con leve disfunción ventricular sistólica, por lo que se inicia tratamiento con enalapril.



# Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

Para conseguir la acreditación 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".

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

41. En lo referente a los modelos de seguimiento del paciente superviviente al cáncer en edad pediátrica, señale la respuesta INCORRECTA:

- No existe un modelo único para el seguimiento de los efectos secundarios a largo plazo, ni se ha demostrado la superioridad de uno sobre otro en estudios controlados.
- La transferencia de información entre los profesionales hospitalarios y de Atención Primaria es esencial, en especial: historia clínica, fecha de diagnóstico y final de tratamiento, pruebas diagnósticas iniciales y de seguimiento, tratamientos recibidos y sus dosis, complicaciones relacionadas con los mismos o de la propia enfermedad, recaídas y plan de seguimiento.
- En cuanto al modelo de atención mixto, algunos estudios han observado un menor porcentaje de supervivientes activos en seguimiento que en modelos centrados exclusivamente en medio hospitalario/especializado.
- El modelo hospitalario del superviviente podría no ser el mejor para pacientes sin efectos secundarios tardíos activos, en seguimiento tan solo una vez al año ni en entornos donde el acceso al medio hospitalario es difícil.
- El modelo de seguimiento ideal será aquel que se adapte a las necesidades individuales de cada paciente, riesgos, comorbilidad, situación socioeconómica y a las características estructurales del sistema sanitario local y nacional.

42. Señale la respuesta CORRECTA:

- El aumento de supervivencia de cáncer infantil en las últi-

mas décadas lleva aparejado un aumento de los efectos secundarios tardíos, con mayor morbimortalidad a largo plazo, pero que se limita a los primeros 20 años de seguimiento. A partir de entonces, se iguala a la población general.

- La edad a la que se reciben los tratamientos es un factor determinante, a mayor edad, más efectos tóxicos sobre el crecimiento lineal, maduración esquelética, funcionalidad intelectual, desarrollo sexual y funcionalidad orgánica.
- Es una tendencia generalizada de los protocolos actuales, que han conseguido altos índices de curación, disminuir el uso de la radioterapia y la intensidad de tratamiento farmacológico, independientemente de los grupos de riesgo.
- El seguimiento y las recomendaciones deben ser individualizadas, acorde a: las características personales de cada superviviente, tipo de tumor, tratamiento recibido, existencia de síndromes dismórficos o de predisposición al cáncer, edad y comorbilidades, así como del estilo de vida.
- En los últimos años, se han publicado varias guías de seguimiento del superviviente (*Children's Oncology Group* [COG], *United Kingdom Children's Cancer Study Group* [UKCCSG], *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN], *Late Effects Taskforce of the Dutch Childhood Oncology Group* [DCOG LATER]), que se caracterizan por utilizar metodologías y dar recomendaciones homogéneas entre ellas.

43. En lo referente a la cardiotoxicidad a largo plazo, marque la respuesta CORRECTA:

- La administración de antraciclinas a dosis menores a 150 mg/m<sup>2</sup> es segura a largo plazo, no habiéndose

dose descrito casos de toxicidad cardíaca tardía.

- Se consideran pacientes de alto riesgo de cardiotoxicidad a largo plazo, aquellos que han recibido:  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> de antraciclinas,  $> 35$  Gy de radiación torácica,  $\geq 100$  mg/m<sup>2</sup> de antraciclinas +  $\geq 15$  Gy de irradiación. El sexo femenino y una edad precoz de tratamiento pueden ser factores de riesgo añadidos.
- No existe riesgo de cardiotoxicidad a largo plazo fuera de la quimioterapia convencional, no habiéndose demostrado toxicidad subaguda o crónica en pacientes en tratamiento con terapias dirigidas a dianas moleculares o inmunoterapia.
- El dexrazoxano ha demostrado, en diversos estudios, mejorar la cardiotoxicidad observada con las antraciclinas, si bien, no se aplica de rutina en nuestro medio. El *Children's Oncology Group* recomienda su utilización en aquellos protocolos que impliquen dosis  $\geq 150$  mg/m<sup>2</sup> de antraciclinas o radioterapia cardiotorácica.
- b y d son correctas.

44. Señale la respuesta INCORRECTA entre las siguientes que se exponen:

- A nivel del sistema nervioso periférico se pueden observar secuelas crónicas en pacientes tratados con dosis de cisplatino  $> 300$  mg/m<sup>2</sup> y con alcaloides de la vinca (p. ej.: vincristina). La vincristina raramente produce neuropatía crónica, pero puede ser múltiple (sensitivo-motora, disautonomía...).
- En lo referente a la ototoxicidad a largo plazo, son factores de riesgo haber recibido altas dosis de cisplatino o carboplatino, la radioterapia craneal o que englobe al oído  $\geq 30$  Gy y haber sido tratado con terapias ototóxicas, como aminoglucósidos, furosemida, AINEs o quelantes del hierro (deferasirox).

La manifestación más frecuente en la hipoacusia de transmisión.

- c. La aparición de cataratas se relaciona con el uso de dosis elevadas y prolongadas de corticoides, con la administración de radioterapia sobre esa localización (dosis dependiente, sobre todo, si  $\geq 2$  Gy directamente sobre el cristalino) y con haber recibido busulfán o quimioterapia intratecal.
- d. Son factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo de causa tiroidea haber recibido radioterapia sobre la región (cervical, mediastínica o espinal, en especial, con dosis  $> 30$  Gy, sobre todo  $\geq 45$  Gy), tratamiento con metaiodobencilguanidina (MIBG) terapéutica, con anti-GD2 (neuroblastoma), con inhibidores de tirosín quinasa (ITKs) y cirugía de tiroidectomía o tratamiento ablativo con  $^{131}\text{I}$  radiactivo.
- e. Se consideran pacientes de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de mama secundario, las mujeres que han recibido radioterapia mediastínica o de la pared torácica, tienen predisposición familiar (mutaciones *BRC1/2*) o antecedente personal síndrome de Li-Fraumeni (*TP53*).

**45. Los supervivientes de neoplasias en la edad pediátrica, señale la respuesta CORRECTA:**

- a. Tienen una mortalidad aumentada respecto a la población general, siendo el principal motivo el fallecimiento por recurrencia del tumor primario en los 10 años posteriores al tratamiento.
- b. A partir de los 20-30 años del tratamiento, la mortalidad secundaria a segundas neoplasias es la principal causa de mortalidad (15 veces superior a la población sana). Se ha descrito un incremento de entre 5-20 veces más que la población general de padecer segundos tumores (histológicamente, diferentes a los originales).
- c. La neoplasia más frecuentemente asociada al uso de quimioterapia es la leucemia mieloide secundaria, que es de mal pronóstico. Los fármacos alquilantes tienen una latencia media de 5-7 años,

siendo más breve para el etopósido y las antraciclinas (2-3 años).

- d. La latencia para el desarrollo de tumores sólidos es algo mayor, de media 14 años. El etopósido aumenta el riesgo de linfoma de Hodgkin, neuroblastoma, neuroblastoma y rabdomiosarcoma secundarios, entre otros.
- e. Todas las respuestas con correctas.

### Caso Clínico

**46. En la consulta de seguimiento de este paciente debe PRESTAR ATENCIÓN, dados los antecedentes presentados y los tratamientos recibidos, a los siguientes puntos:**

- a. Deben vigilarse síntomas o signos que puedan estar en relación con el tumor primario y que sugieran una recurrencia. En este sentido, para realizar un diagnóstico precoz, es fundamental tener un elevado índice de sospecha.
- b. La tos crónica puede justificarse por procesos alérgicos o asmáticos, por lo que no requiere de un especial estudio en este paciente.
- c. Este paciente precisa un seguimiento periódico de síntomas guía a nivel cardiovascular (disnea, dolor torácico, palpitaciones, intolerancia a ejercicio), auscultación cardiopulmonar y de soplos carotídeos. En caso de estar asintomático, no precisaría seguimiento especializado por Cardiología ni realización de pruebas de imagen.
- d. La ecocardiografía es la prueba de imagen para el diagnóstico y seguimiento cardiológico más habitualmente empleada, pero en centros donde esté disponible puede utilizarse la resonancia magnética como técnica de cribado, dada su alta sensibilidad para el diagnóstico de cardiopatías.
- e. Todas las respuestas anteriores son falsas.

**47. El paciente que se expone en el caso clínico, presenta los siguientes factores de riesgo para desarrollar toxicidad a largo plazo y segundas neoplasias, SALVO UNO de los que se exponen a continuación:**

- a. Riesgo elevado de gonadotoxicidad por dosis acumulada de actinomicina D  $> 1$  mg/m<sup>2</sup>.
- b. Riesgo de cardiotoxicidad por dosis acumulada de antraciclinas  $> 250$  mg/m<sup>2</sup> y, además, por cumplir que la dosis combinada de antraciclinas es  $> 100$  mg/m<sup>2</sup> más la dosis de radioterapia torácica es  $> 15$  Gy.
- c. Riesgo de leucemia mieloide secundaria por dosis de etopósido  $> 2.000$  mg/m<sup>2</sup>.
- d. Riesgo de secuelas músculo-esqueléticas por cirugía de resección de tumor de la pared torácica y radioterapia torácica.
- e. Riesgo de nefropatía crónica por dosis de ifosfamida  $> 16$  g/m<sup>3</sup>.

**48. En el caso particular de nuestro paciente y su seguimiento a largo plazo, señale la respuesta INCORRECTA:**

- a. Se debe desaconsejar el hábito tabáquico y otras drogas de abuso.
- b. Las revisiones periódicas cardiológicas deben haberse iniciado antes de dos años de la finalización del tratamiento, luego a los 5 años del diagnóstico y, posteriormente, como mínimo cada 5 años, aun estando asintomático. Dado el diagnóstico de miocardiopatía dilatada leve con disfunción ventricular sistólica leve, el seguimiento deberá ser más estrecho, según necesidades e indicaciones de Cardiología.
- c. Se debe aconsejar la realización de ejercicio aeróbico de alta intensidad durante 5 días a la semana, intercalado con ejercicio anaeróbico de alta intensidad con cargas, al menos, dos días por semana.
- d. Tras la finalización del tratamiento, deben seguirse las pautas de vacunación recomendadas para pacientes oncológicos por la Asociación Española de Pediatría –Comité Asesor de Vacunas–, así como por las entidades de referencia a lo largo de la vida adulta.
- e. Debe aconsejarse una dieta variada y equilibrada, evitando el exceso calórico, con un consumo regular de frutas y verduras, así como aporte suficiente de fibra, calcio y vitamina D.

# Follow-up of childhood cancer in Primary Care. How to detect late effects

J. Huerta Aragonés, C. Mata Fernández

Pediatric and Adolescent Hematology and Oncology Section. Pediatrics Service.  
Gregorio Marañón General University Hospital. Maternal and child Hospital.  
School of Medicine. Complutense University of Madrid.  
Gregorio Marañón Health Research Institute (IISGM). CIBEREHD



## Abstract

*Over the last several decades there has been a significant increase in the survival of most pediatric tumors, which is undoubtedly a success, but generates a new scenario with an increase in late side effects and premature mortality compared to the general population. Therefore, it is highly important to develop models for follow-up care of childhood cancer survivors, which allow fluid and efficient communication between healthcare professionals, individualized management for each patient, implementation of healthy lifestyle habits and early diagnosis protocols for relapses and late sequelae. Following this approach, adherence to follow-up will be increased and the severity of chronic toxicity will be reduced.*

*There are national and international consensus guidelines of increasing quality, but with a high degree of heterogeneity between them. In this article reference will be made to these follow-up guidelines, highlighting the specific late side effects on each organ system, their prompt recognition and recommendations for longterm management.*

**Key words:** *Childhood cancer survivors; Late side effects; Long-term toxicity; Second malignancies.*

**Palabras clave:** Supervivientes de cáncer infantil; Efectos secundarios tardíos; Toxicidad a largo plazo; Segundas neoplasias.

## Resumen

En las últimas décadas, se ha experimentado un notable incremento en la supervivencia de los tumores diagnosticados en edad pediátrica, lo cual supone indudablemente un éxito de la medicina, pero genera un nuevo escenario, con un aumento de los efectos secundarios tardíos y de la mortalidad prematura respecto a la población general. Es de vital importancia, por tanto, el desarrollo de modelos de seguimiento del paciente superviviente, que permitan una comunicación fluida y eficiente entre profesionales sanitarios, un manejo individualizado para cada paciente, la implementación de hábitos de vida saludables y de protocolos de diagnóstico precoz, de recaídas y de secuelas tardías. De esta forma, se aumentará la adherencia al seguimiento y se reducirá la gravedad de la toxicidad crónica.

Existen guías de consenso nacionales e internacionales, cada vez de mayor calidad, pero con una elevada heterogeneidad entre ellas. A lo largo de la siguiente revisión, se hará referencia a estas guías de seguimiento, haciendo especial hincapié en los efectos secundarios tardíos por aparatos, su diagnóstico precoz y recomendaciones de manejo a largo plazo.

## Introduction

**Cancer survival rates in the pediatric age have notably increased in recent decades, where prevention as well as early diagnosis of late sequelae strategies have become essential.**

The number of childhood cancer survivors has increased significantly in the last 40 years, increasing from 58% survival between 1975-1977 to 83% between 2008-2014<sup>(1)</sup>. In Spain, a 23% increase in survival was observed (from 54 to 77%, from

1980-1984 to 2000-2004), with a 50% decrease in the risk of death in that period (<https://www.uv.es/rnti/cifras-Cancer.html>). In Europe, 1 in 500-600 children will develop a malignancy before the age of 15 and it is estimated that, in the next few years, one in 450

- Varied, healthy diet. Avoid excess of caloric intake. Adequate supply of calcium and vitamins. Regular consumption of fresh fruits and vegetables. Low in fat and high in fiber.
- Adequate oral and dental hygiene. Strict cavity surveillance.
- Avoidance of tobacco and other drugs of abuse. Limited alcohol intake.
- Active lifestyle, avoiding sedentary lifestyle. Perform aerobic exercise on a regular basis.
- Minimize direct sun exposure, especially in irradiated areas.
- Avoid risky sexual relations, in order to reduce as much as possible, the probability of contracting chronic infections that increase the risk of organ failure or second tumors (hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus).
- Follow the vaccination guidelines recommended by the Spanish Association of Pediatrics - Vaccine Advisory Committee - as well as by the relevant entities during adult life.

**Figure 1.** Lifestyle recommendations and health promotion.

young adults will be a childhood cancer survivor in Europe<sup>(2)</sup>. In contrast to this great advance, there is a high prevalence of morbidity in the form of late side effects. The Children's Oncology Group (COG) in a childhood cancer survival study observed the existence of at least one chronic problem in the second decade of life in almost 60% of survivors and more than 30% of severe chronic sequelae 30 years after diagnosis<sup>(3)</sup>. The St. Jude Lifetime Cohort Study published a study in which it was observed that at 45 years of age, 95.2% of the survivors reported at least one chronic health condition, being it serious, disabling or life threatening in 80% of the cases (twice that of the general population at that age)<sup>(4)</sup>.

Cancer treatments predispose recipients to excess morbidity and premature mortality compared to the general population. The risk is directly proportional to the intensity of the treatment to achieve the cure of the disease, being more burdensome in the case of multimodal therapy and in patients who have received several treatments due to relapse. Age is a determining factor, the younger the more toxic effects on linear growth, skeletal maturation, intellectual functionality, sexual development and organic functionality.

Although these are worrisome data, the impact of these late effects can be modified through early detection and adequate management of the pathologies, as well as, prevented in part through a modification of lifestyle habits<sup>(1)</sup>. Likewise, it has become a gene-

ralized trend of current protocols to seek, in cases where a good long-term survival result has been achieved, to reduce acute and chronic toxicity without detriment to survival (e.g., acute lymphoblastic leukemia, nephroblastoma, Hodgkin lymphoma, certain brain tumors...), in particular, reducing the use of radiotherapy and adjusting the intensity of treatment to the individual risk<sup>(5,6)</sup>.

Reducing late effects and early detection of them, if they exist, has become a goal for these patients, in order to improve their quality of life. Follow-up and recommendations must be individualized according to the personal characteristics of each survivor, type of tumor, treatment received, age, comorbidities, lifestyle, and existence of dysmorphic syndromes or predisposition to cancer<sup>(1)</sup> (Fig. 1). Side effects increase with age, but can manifest throughout life, hence, an adequate monitoring based on recommendations and consensus guidelines, from pediatric age to adulthood is essential.

### Follow-up Models of Childhood Cancer Survivors

There is not a unique model for the monitoring of long-term side effects, and the superiority of one over the others has not been demonstrated by studies of adequate duration and methodology. Table I contains a comparison between the different models, their advantages and disadvantages<sup>(1)</sup>. In general, the most suitable option would be the one that best suits the individual characteristics of the patient. In our environment, joint

work between healthcare professionals from the hospital and Primary Care setting is essential, as well as a progressive and structured transition to the adult care model. Information transfer is crucial, especially: previous medical history, dates of diagnosis and end of treatment, diagnostic tests at diagnosis and during follow-up, multimodal treatments received and their doses, complications related to them or to the disease itself, relapses and follow-up plan (Table II). Producing detailed medical reports for the physicians who will provide ongoing care for survivors in Primary Care or during their adulthood is paramount and often one of the deficits of hospital care. In this sense, a good number of Pediatric and Adolescent Oncology and Hematology services are making efforts to implement specific follow-up consultations for the survivor and transition to adult care, paying special attention to the elaboration of "survivor's passport". There are tools promoted by the International Society of European Pediatric Oncology (SIOPE) (<http://www.survivorshippassport.org/>) and through European projects such as the PanCareSurPass project (Horizon 2020-EU.3.1.5 Framework Program, <https://cordis.europa.eu/project/id/899999/es>).

### Follow-up recommendations

**There are consensus guidelines for the follow-up of survivors from different international groups that, although heterogeneous and variable in the recommendations, result very useful.**

In recent years, national and international guidelines have been developed for the monitoring of long-term side effects in survivors. In the United States, the Children's Oncology Group (COG) periodically publishes the "Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers" (latest version: 5.0, October 2018). It is a guide based on the individual risk, tools for diagnosis and management of side effects. The current version is accessible through the website [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org/)<sup>(7)</sup>. In Europe, three large groups have developed similar guidelines: the UKCCSG (United Kingdom Children's Cancer Study Group) "Therapy Based Long-Term Follow Up Practice Statement"<sup>(8)</sup>,

**Table 1. Different types of follow-up models of late effects in pediatric or adolescent cancer survivors**

| <b>Model type</b>                            | <b>General characteristics</b>  | <b>Advantages</b>   | <b>Drawbacks</b>   |
|--|---|---|--|
| Hospital-based                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Follow-up focused on hospital survivor follow-up units</li> <li>- Usually in the hospital where the treatment was administered, by a team specialized in late effects</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multidisciplinary (Pediatric Oncology, Oncology Nursing, Education Specialists, Medical Oncology and pediatric and adult subspecialists)</li> <li>- Long-term comprehensive monitoring</li> <li>- Close relationship with the Nursing staff</li> <li>- Specific advice for health promotion</li> <li>- Interpersonal network with other survivors and family members</li> <li>- Access to social and educational resources</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A survey conducted by the Swiss Childhood Cancer Registry reported that, although this model was preferred by parents, care by Primary Care or generalist physicians was preferred by patients (Vetsch et al. Eur J Cancer Care 2017)</li> <li>- It might not be the best model for patients without active late effects with yearly follow-ups, nor in environments with difficult access to the hospital</li> </ul>   |
| Multidisciplinary clinic or specialty center | <ul style="list-style-type: none"> <li>- It can offer access to a specialized multidisciplinary team, but outside the hospital environment, in clinics or centers specialized in long-term follow-up of pediatric or adolescent cancer survivors</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Improved access to multiple medical specialists, psychologists, and skilled nursing</li> <li>- Less loss of academic or work time</li> <li>- Good communication and collaboration between specialties</li> <li>- Continuity of care</li> <li>- Greater patient satisfaction</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- It is a model designed for survivors with complex care needs, which may be unnecessary or economically inefficient for patients without active complications or associated comorbidity</li> </ul>   |
| Mixed  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- It is characterized by shared follow-up through close collaboration between the primary care general practitioner or pediatrician and the hospital center or specialized clinic</li> <li>- The general practitioner performs health monitoring, care and promotion, while the specialist is available for consultation or assessment in the event of a problem.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- There is greater experience and ability to promote healthy lifestyle habits in Primary Care</li> <li>- Quick access for consultation</li> <li>- Comprehensive assessment of the patient in a global context</li> <li>- Close patient-doctor relationship</li> <li>- Empowerment of survivors by taking responsibility over their own health</li> <li>- High satisfaction index in countries where this care model is implemented, e.g.: The Netherlands (Blauwbroek R et al. Lancet Oncol 2008)</li> <li>- Some studies have observed a higher percentage of active survivors in follow-up than in models focused exclusively on the hospital/specialized setting (Ducassou S et al. Pediatr Blood Cancer 2017)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sometimes there is lack of information about the history of the disease and treatments received, as well as a degree of ignorance on the part of the survivor</li> <li>- There may be a lack of awareness about the importance of follow-up and healthy lifestyle habits</li> <li>- There may be a lack of capacity for an early diagnosis and follow-up of late side effects in the generalist setting or, in other occasions, an inadequate perception of it by the general practitioner or the survivor</li> <li>- The success of this model depends on a close and fluid collaboration between the general practitioner and the multidisciplinary teams of the specialized centers, the preparation and updating of consensus guidelines, the preparation of adequate medical reports including the diagnosis, treatment and personalized risk for the survivor by the specialists and, finally, an adequate education of patients and general practitioners</li> </ul> |
| Assistance coordinated by Oncology Nursing   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- In this model, a specialist nurse in long-term effects offers the survivor: clinical experience, education related to healthy lifestyle habits and about responsibility in self-care, psychological support, care coordination and telephone consultation</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- It takes advantage of the fundamental role of Nursing in educating both survivors and professionals about the necessary care to prevent long-term side effects, in the care coordination and communication between specialists</li> <li>- Survivors usually value the relationship and personal attention with the referring nurse as one of the best points of these programs</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- In most healthcare systems in our environment this model has not been implemented, being the role of Nursing a secondary one within the multidisciplinary teams that monitor surviving patients</li> </ul>  |
| Transition to adult teams                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- The transfer of care from pediatric to adult specialties is essential at a given point in the evolution of survivors, since these are the ones who can provide the most appropriate care in this age range</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Despite the difficulties, progress is being made in adult transition programs, especially in Europe and, specifically, in our environment, through the implementation of transition programs and consultations</li> <li>- The development and implementation of a collaboration between pediatric and adult hospitals, improves adherence to follow-up in adulthood</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transition is often carried out in a suboptimal way, with an inefficient transmission of information and without adequate late effects follow-up programs</li> <li>- There are various difficulties in the transition (age, survivor's desire not to follow-up, lack of resources or infrastructure, increase in the number of survivors...), the population most at risk of losing follow-up being young adults</li> <li>- On many occasions, there is a training deficit among pediatric and medical oncologists, little institutional support and scarce resources</li> </ul>  |

the “Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer, A National Clinical Guideline” (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)<sup>(9)</sup> and the “Guidelines for follow-up after childhood cancer more than 5 years after diagnosis” (Late Effects Taskforce of the Dutch Childhood Oncology Group, DCOG LATER)<sup>(10)</sup>. Each of these recommendations uses a different methodology and, at times, the recommendations are variable. With the aim of homogenizing them, the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG) was created, however, given the complexity of the issue, for now, it has only prepared documents for the screening

of breast cancer, cardiomyopathy, early ovarian failure, male gonadal toxicity, thyroid cancer and ototoxicity ([www.ighg.org/guidelines/](http://www.ighg.org/guidelines/)). The Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SEHOP) published the guide “Late effects in survivors of childhood cancer” in 2012, which constitutes a tool of indisputable value<sup>(11)</sup>. The need to develop consensus guidelines is obvious, but the long-term cost-effectiveness of these recommendations remains unknown<sup>(1)</sup>.

**Late effects on organs and body systems**

There are guidelines for side effects tailored to each specific treatment that,

due to their breadth, far exceed the length of this article<sup>(7,8)</sup>. Thus, we will focus on side effects by organs or systems. They are shown in table III in a very summarized manner.

**Cardiology sequelae**

**Patients at greatest risk are those receiving high-dose anthracyclines, chest or mediastinal radiation therapy, or both; however, other conventional and targeted therapies also require vigilance.**

Cardiovascular complications are one of the main problems for survivors, with an increased risk of heart failure compared to the general population (15 times higher) and premature death from car-

**Table II. Format of Long-Term Follow-Up Sheet of Pediatric Cancer Survivors and Survivorship Passport**

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p><b>PERSONAL INFORMATION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Name</li> <li>• Date of birth</li> <li>• Sex</li> <li>• Family history of cancer risk</li> <li>• Cancer predisposition syndromes</li> <li>• Comorbidity</li> </ul> <p><b>DIAGNOSTIC DATA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date of diagnosis (age at diagnosis)</li> <li>• Institution. Telephone and contact email</li> <li>• Diagnosis</li> <li>• Location</li> <li>• Laterality</li> <li>• Metastasis</li> </ul> <p><b>FIRST-LINE TREATMENT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocol and treatment group</li> <li>• Treatment summary</li> <li>• Progression or recurrence</li> <li>• Chemotherapy:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment start and end dates</li> <li>- Conventional chemotherapy and targeted therapies. Cumulative dose</li> <li>- Intrathecal medication. Cumulative dose</li> <li>- Hormone therapy. Cumulative dose</li> <li>- Immunotherapy. Cumulative dose</li> <li>- Other treatments</li> <li>- Associated complications</li> </ul> </li> <li>• Radiotherapy, brachytherapy, or proton therapy:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment start and end dates</li> <li>- Type and technique</li> <li>- Dose, fractionation and localization</li> <li>- Associated complications</li> </ul> </li> <li>• Metabolic therapy (with radiopharmaceuticals):                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment start and end dates</li> <li>- Cumulative dose</li> <li>- Associated complications</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>HEMATOPOIETIC STEM-CELL TRANSPLANTATION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transplant date</li> <li>• Donor type</li> <li>• Type of conditioning</li> <li>• Associated complications</li> </ul> <p><b>MAJOR SURGERY:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surgery date</li> <li>• Procedure description</li> <li>• Associated complications</li> </ul> <p><b>OTHER RELEVANT INFORMATION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type of central venous catheter. Location</li> <li>• Type and number of transfusions received. Date of last transfusion</li> </ul> <p><b>RELAPSE TREATMENT (if applicable):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapy:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment onset and end dates</li> <li>- Conventional chemotherapy and targeted therapies. Cumulative dose</li> <li>- Intrathecal medication. Cumulative dose</li> <li>- Hormone therapy. Cumulative dose</li> <li>- Immunotherapy. Cumulative dose</li> <li>- Other treatments</li> <li>- Associated complications</li> </ul> </li> <li>• Radiotherapy, brachytherapy, or proton therapy:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment start and end dates</li> <li>- Dose, fractionation and localization</li> <li>- Associated complications</li> </ul> </li> <li>• Metabolic therapy (with radiopharmaceuticals):                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment start and end dates</li> <li>- Cumulative dose</li> <li>- Associated complications</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>SIGNS AND SYMPTOMS TO WATCH OUT FOR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Constitutional syndrome</li> <li>• Night sweats</li> <li>• Fever of unknown or prolonged origin</li> <li>• Persistent respiratory symptoms</li> <li>• Precordial pain. Palpitations</li> <li>• Dyspnea on exertion or rest</li> <li>• Intolerance to physical exercise or basic activities of daily life</li> <li>• Osteoarticular pain. Functional impotence</li> <li>• Voiding symptoms. Hematuria</li> <li>• Visual disturbances</li> <li>• Pathological lymphadenopathy</li> <li>• Soft tissue tumors</li> <li>• Abnormal bowel habits</li> <li>• Menstrual abnormalities</li> <li>• Psychomotor or cognitive difficulties</li> <li>• Neurological or sensory disorders</li> <li>• Emotional disturbance or behavior change</li> </ul> <p><b>PHYSICAL EXAMINATION:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weight, height, BMI, growth rate</li> <li>• Blood pressure</li> <li>• Pubertal development</li> <li>• Adenomegaly and soft tissue masses</li> <li>• Cardiopulmonary, abdomen and pelvis, skin and adnexa, ENT, osteoarticular system, breasts and testicles, thyroid gland</li> <li>• Dental exam</li> </ul> |
|---|---|--|

*Specific follow-up recommendations and individualized risks. Based on personal records and Survivorship Passport. Available at: <http://www.survivorshippassport.org/>.*

**Table III. Specific follow-up recommendations, according to the treatment received and the location**

| <b>Radiotherapy/Proton therapy</b> |                           |  |  |
|------------------------------------|---------------------------|--|--|
| <b>Location</b>                    | Potential organic damage  | Toxicity   | Diagnosis and follow-up  |
| <b>Head</b>                        | Brain                     | Neurocognitive disorders   | Neurocognitive studies   |
|                                    | Eyes                      | Cataracts  | Annual eye exam  |
|                                    | Meninges                  | Meningioma   | Brain MRI, if persistent headache or appearance of new neurological symptoms                           |
|                                    | Pituitary                 | (Pan) hypopituitarism  | Determination of LH, FSH, TSH, GH  |
|                                    | Teeth                     | Altered dentition<br>Osteonecrosis                                 | Frequent dental care and dental examinations   |
| <b>Neck</b>                        | Carotid arteries          | Cerebrovascular disease  | Carotid Doppler Ultrasound   |
|                                    | Thyroid                   | Thyroid dysfunction<br>Thyroid cancer                              | Annual thyroid function examination and test<br>In case of palpation of nodules and thyroid ultrasound |
| <b>Chest</b>                       | Breasts                   | Breast cancer  | Breast cancer screening (palpation, mammography, ultrasound, MRI)                                      |
|                                    | Heart                     | Cardiomyopathy<br>Cardiovascular disease<br>Valvular heart disease | Echocardiogram, electrocardiogram, and stress test   |
|                                    | Lungs                     | Pulmonary fibrosis   | Lung function test   |
| <b>Abdomen</b>                     | Kidney                    | Renal insufficiency  | Creatinine, cystatin C, and urinalysis   |
|                                    | Liver                     | Liver fibrosis   | Liver function test<br>Liver ultrasound/Elastography   |
|                                    | Pancreas                  | Diabetes   | Glucose tolerance test, insulin and hemoglobin A1C   |
|                                    | Spleen                    | Functional hypo/asplenia   | Diagnosis and active management of infections in case of fever of unknown origin                       |
| <b>Pelvis</b>                      | Gonads                    | Gonadal dysfunction  | Determination of FSH, LH, estradiol (women), testosterone (men) and semen analysis (men)               |
| <b>Skeleton</b>                    | Bones                     | Osteopenia/osteoporosis  | Vitamin D levels and phospho-calcium metabolism<br>Bone densitometry                                   |
|                                    |                           | Osteonecrosis  | MRI of the affected area in case of symptoms   |
|                                    | Bone marrow               | Secondary leukemia<br>Myelodysplastic syndrome                     | Full blood count with leukocyte formula<br>Bone marrow aspirate/biopsy if indicated                    |
| <b>Skin</b>                        | Skin                      | Skin cancer  | Dermatological examination   |
| <b>Chemotherapy</b>                |                           |  |  |
| <b>Alkylating agents</b>           | Bone marrow               | Secondary leukemia<br>Myelodysplastic syndrome                     | Full blood count with leukocyte formula<br>Bone marrow aspirate/biopsy, if indicated                   |
|                                    |                           | Gonads   | Gonadal dysfunction  |
|                                    | Kidney                    | Renal insufficiency  | Creatinine, cystatin C, and urinalysis   |
| <b>Anthracyclines</b>              | Bone marrow               | Secondary leukemia<br>Myelodysplastic syndrome                     | Full blood count with leukocyte formula<br>Bone marrow aspirate/biopsy if indicated                    |
|                                    | Heart                     | Cardiomyopathy   | Electrocardiogram and echocardiogram   |
| <b>Antimetabolites</b>             | Brain                     | Neurocognitive defects   | Neurocognitive tests   |
|                                    | Liver                     | Liver dysfunction  | Liver function test  |
| <b>Corticosteroids</b>             | Bones                     | Decreased bone mineral density                                     | Bone densitometry<br>Phospho-calcium metabolism and vitamin D levels                                   |
|                                    |                           | Osteonecrosis  | MRI of the affected area in case of symptoms   |
| <b>Epipodophyllo-toxins</b>        | Bone marrow               | Secondary leukemia   | Full blood count with differential count<br>Peripheral blood smear (if indicated)                      |
| <b>Vinca alkaloids</b>             | Peripheral nervous system | Sensory-motor neuropathy   | Complete neurological examination<br>Neurophysiological studies  |
| <b>Intrathecal chemotherapy</b>    | Central Nervous System    | Neurocognitive deficits  | Neurocognitive tests   |

diac causes (7 times higher)<sup>(12)</sup>. Anthracyclines, regardless of the type, produce direct and indirect toxicity (free radicals) on the myocyte. There is no safe dose if long-term normal cardiovascular status is the goal. Chronic toxicity manifests itself months or even many years later, consisting of dose-dependent non-ischemic degenerative dilated cardiomyopathy (more frequent than restrictive)

due to irreversible myocardial damage, as well as arterial hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. Serious arrhythmias, tachycardia, ventricular fibrillation and even second- and third-degree blocks may appear. The incidence of conventional cardiotoxicity is 7.5-10% 30 years after finishing treatment<sup>(12,13)</sup>. Female sex, earlier age, higher cumulative dose (> 250 mg/m<sup>2</sup>), and con-

comitant cardiothoracic irradiation are associated with an increased risk of cardiotoxicity and greater severity. There are also other classic chemotherapy agents (cyclophosphamide, cytarabine, cisplatin, ifosfamide, paclitaxel, 5-fluorouracil...) that produce cardiac toxicity by other mechanisms<sup>(14)</sup>. In recent years, other emerging therapies must also be considered, such as proteasome, HER2, VEGF and tyrosine kinase (TK) inhibitors, as well as immunotherapy, including CAR-T cell therapy and immune checkpoint inhibitors<sup>(15)</sup> (Table IV).

The development of cardioprotective molecules has been a desire over the last years. Dexrazoxane has been postulated as a strong candidate, as it improves the cardiotoxicity observed with anthracyclines. Its use has been limited by the suspicion that it could interfere with the efficacy of anthracyclines, as well as by a possible contribution to the development of secondary neoplasms. None of these aspects have been proven in recent studies, including a meta-analysis with a sample of 4,639 children treated with anthracyclines for different neoplasms (Shaikh F et al., J Natl Cancer Inst. 2016). The American Heart Association and the American Academy of Pediatrics recommend its use as a cardioprotective agent in protocols that use anthracyclines (the Children's Oncology Group -COG- recommends it since 2015 in those protocols that involve doses ≥ 150 mg/m<sup>2</sup> or cardiothoracic radiotherapy). In our setting, it is not routinely used in the clinical practice. The use of liposomal forms of anthracyclines and analogues (epirubicin, idarubicin, mitoxantrone) could improve long-term toxicity<sup>(14)</sup> and long-term (6-96 hours) dosing regimens are recommended instead of boluses. Drugs such as enalapril or phosphocreatine (Cheuk DKL et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016), beta-blockers, statins or anti-aldosterone agents have not been shown to have a protective effect.

The mediastinal/thoracic radiotherapy produces acute inflammation on the cardiomyocytes and generates hypercoagulability. Oxidative stress leads to chronic inflammation and subsequent fibrosis (Velásquez CA et al. Rev Colombiana Cardiol 2018). Risk factors include: high cumulative doses (> 30-35 Gy), high daily doses (> 2 Gy/session), age <50 years at the time of therapy,

**Table IV. Chemotherapeutic agents and type of cardiotoxicity**

| <b>Chemotherapeutic agent</b>   | <b>Cardiac toxicity</b>  |
|---|--|
| Anthracyclines (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin)  | - Cardiomyocyte toxicity, fibrosis, and heart failure  |
| Anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab)   | - Cardiomyocyte toxicity, fibrosis, and heart failure  |
| Proteasome inhibitors (bortezomib)  | - Cardiomyocyte toxicity, fibrosis and heart failure   |
| Alkylating agents derived from nitrogen mustards (Cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, chlorambucil, dacarbazine) | - Cardiomyocyte toxicity, fibrosis, and heart failure<br>- Thromboembolism<br>- Pericardial effusion<br>- Cardiac ischemia<br>- Arrhythmias                      |
| Platinum-derived alkylating agents (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin)  | - Ischemic heart disease and myocardial infarction<br>- Arrhythmias<br>- Arterial hypertension<br>- Raynaud's phenomenon   |
| Antimetabolites (5-fluorouracil, capecitabine, methotrexate)  | - Ischemic heart disease and myocardial infarction<br>- Arrhythmias  |
| Topoisomerase II inhibitors (etoposide)   | - Ischemic heart disease<br>- Vasospasm  |
| Tyrosine kinase inhibitors (imatinib, sunitinib, nilotinib, trametinib, vandetanib...)                                | - Cardiomyocyte toxicity, fibrosis, and heart failure<br>- Myocardial ischemia and coronary disease<br>- Arterial hypertension<br>- Arrhythmias                  |
| Microtubule inhibitors (paclitaxel, docetaxel)  | - Arrhythmias<br>- Left ventricular dysfunction<br>- Ischemic heart disease  |
| Anti-VEGF (bevacizumab)   | - Arterial hypertension<br>- Arrhythmias<br>- Thromboembolic disease   |
| Antitumor antibiotics (bleomycin, mitomycin C)  | - Pericarditis (bleomycin)<br>- Ischemic heart disease (bleomycin)<br>- Heart failure (mitomycin C > 30 mg/m <sup>2</sup> )                                      |
| Immune checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab)   | - Myocarditis (rare, but fatal in 50% of cases)<br>- Ischemic heart disease<br>- Pericarditis. Pericardial effusion<br>- Thromboembolic disease<br>- Arrhythmias |

From: Salas Segura J, Pérez Carvajal JI. Rev. Costarric. Cardiol. Vol. 21 (1), June, 2019, as well as data from the author.

Table V. Acute and chronic pulmonary complications related to multimodal treatment

|  | <i>Acute complications</i>  | <i>Chronic complications</i>   |
|--|---|--|
| <b>Chemotherapy</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interstitial pneumonitis (methotrexate, bleomycin, procarbazine, carmustine (BCNU), mitoxantrone)</li> <li>- Pulmonary edema (cytarabine, trans-retinoic acid, interleukin-2, bleomycin)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pulmonary fibrosis (bleomycin, busulfan, carmustine (BCNU), mitomycin C, cyclophosphamide, ifosfamide)</li> </ul>                                     |
| <b>Radiotherapy</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiation pneumonitis</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiation pneumonitis</li> </ul>  |
| <b>Hematopoietic stem cell transplantation</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Post-transplant lymphoproliferative syndrome</li> <li>- Diffuse alveolar hemorrhage</li> <li>- Engraftment syndrome</li> <li>- Eosinophilic pneumonia</li> <li>- Pulmonary alveolar proteinosis</li> <li>- Acute graft versus host disease (GVHD)</li> <li>- Cryptogenic organizing pneumonia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Post-transplant lymphoproliferative syndrome</li> <li>- Obliterative bronchiolitis</li> <li>- Respiratory failure with restrictive pattern</li> </ul> |
| <b>Related to surgical procedures</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumothorax/hemothorax</li> <li>- Diaphragmatic hernia</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Functional restriction of the thoracic wall</li> </ul>  |

previous history of heart disease or cardiovascular risk factors, and concomitant cardiotoxic chemotherapy treatment<sup>(7)</sup>. Toxicity manifests as: ventricular dysfunction, endothelial damage (increased vascular risk, coronary artery disease, degenerative aortic vascular disease or supra-aortic trunk disease, stroke), dilated or restrictive cardiomyopathy, chronic/constrictive pericarditis, degenerative valvular disease and arrhythmias.

In summary, high-risk patients are those who have received  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> of anthracyclines,  $> 35$  Gy of chest radiation or  $\geq 100$  mg/m<sup>2</sup> of anthracyclines +  $\geq 15$  Gy of irradiation<sup>(12)</sup>. Surveillance in high-risk patients should begin no later than 2 years after the end of cardiotoxic treatment and should be repeated 5 years after diagnosis, continuing every 5 years or sooner if necessary.

The semiology to be monitored will be dyspnea, chest pain, palpitations, intolerance to exercise and activities of daily life. Routine cardiopulmonary auscultation is recommended, as well as ruling out the presence of carotid murmurs. Echocardiography is the main imaging test for diagnosis and follow-up, with magnetic resonance imaging being an interesting supplementation in selected cases (not as a screening technique)<sup>(16)</sup>. The electrocardiogram is a tool for the diagnosis of arrhythmias and cardiomyopathy, being necessary, on occasions, the performance of stress tests and Holter tests<sup>(7)</sup>.

Regarding biomarkers, atrial natriuretic peptide, especially its pro-B NT

fraction, could be a predictor of subsequent dysfunction if elevated during treatment. In asymptomatic patients, it should be interpreted with caution and always in combination with other elements. They are not recommended as the sole follow-up strategy in high-risk patients<sup>(12)</sup>.

Regular exercise is recommended for survivors with normal ventricular function. The American College of Sports Medicine recommends 30-40 minutes of aerobic exercise, five times a week, along with 2 days of higher intensity training. In case of exercise-related symptoms, these should be promptly communicated. Other cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidemia and obesity) should be monitored, and tobacco use avoided. During pregnancy, these patients should be closely followed, especially during the first trimester<sup>(12)</sup>.

Finally, **chronic fatigue syndrome** should be considered, as it has a variable prevalence depending on the series (10-80%), although it is generally considered to affect 30% of children, adolescents and young adults. It consists of a subjective experience of persistent fatigue and severe tiredness, years after diagnosis, unexplained by organic causes, and that does not improve with rest. It is difficult to differentiate from depression. Risk factors include: having received radiotherapy (pulmonary therapy is the most clearly related), psychological stress, relapses, comorbidity of other side effects, female sex, unemployment

and affective loneliness. It is inversely correlated with time progression since treatment and with an adequate social and labor integration. There are tools for its diagnosis (PROMIS pediatric fatigue measures, PedsQL MFS). Management is carried out through behavioral therapy (physical exercise, time management, social and occupational integration...), as the efficacy of pharmacological therapies has not been demonstrated<sup>(17)</sup>.

## Respiratory sequelae

**Pulmonary toxicity is a common late complication, which can have a great impact on the quality of life of survivors, hence the importance in having a high index of suspicion.**

Chronic respiratory tract damage can be related to primary or metastatic disease, infectious complications during treatment, and multimodal therapies themselves. The presentation can be acute or chronic, as summarized in Table V. The cumulative incidence of pulmonary complications increases with the time elapsed since diagnosis<sup>(16)</sup>, in particular, pulmonary fibrosis and chronic pneumonitis. Radiation therapy can cause oxidative damage to the vascular endothelium and affect the normal development of the chest wall, especially beyond 20 Gy<sup>(8,16)</sup>. In patients receiving a hematopoietic stem cell transplant there is a special vulnerability, due to the conditioning regimens, complications derived from

graft versus host disease (GVHD) and respiratory infections associated with the procedure.

During follow-up, watchful vigilance should be kept for guiding symptoms such as persistent dry cough, dyspnea, or exercise intolerance. Lung auscultation should be performed during visits, with baseline O<sub>2</sub> saturation and chest X-ray, if symptoms are present. In these cases, the study of lung function is essential, specially assessing restrictive patterns (forced vital capacity, diffusion capacity). Many patients have asymptomatic or oligosymptomatic lung function abnormalities, which should be followed for possible progressive deterioration. The avoidance of tobacco use and its passive inhalation should be advised<sup>(11)</sup>.

### Neuropsychological sequelae

**Many patients, particularly in high-risk groups, present late neurological, sensory, or cognitive toxicity that impacts their cognitive function and psychosocial integration in adult life.**

Neurocognitive sequelae are observed in up to 40-45% of survivors, mainly in those who have suffered a primary or secondary tumor involvement of the central nervous system and in those who have received radiotherapy at that level (CNS tumors, acute lymphoblastic leukemia in previous protocols). Sometimes, there is a functional deficit (visual abnormalities, cranial nerve deficit, hemiparesis, ataxia...) derived from the growth of the tumor itself or from its resection surgery. In the long term, the manifestations can be sensory-motor (aphasia, paresis, focal deficits, peripheral neuropathy...) or neurocognitive (memory, attention, learning, speed of processing and execution of tasks, decreased school performance...). Radiation therapy is especially harmful in children younger than 3-5 years of age. A higher dose is associated with a higher risk of neurocognitive sequelae, in relation to leukoencephalopathy and vascular microangiopathic lesion<sup>(11)</sup>.

At the peripheral nervous system level, sequelae can be observed in patients treated with cisplatin doses > 300 mg/m<sup>2</sup> and with vinca alkaloids (especially vincristine, particularly in malnourished children). Cisplatin is often associated with sensory neuro-

pathy. Vincristine rarely causes chronic neuropathy, but if present, it can be multiple (sensorimotor, autonomic, cranial nerves). In these cases, neurophysiological studies are required, as well as offering adequate rehabilitation support, occupational therapy and analgesia if the neuropathy is painful<sup>(9)</sup>.

A follow-up assessment of intellectual, visual, sensory perception, memory, language and learning capacity is recommended, assessing academic performance and behavior in the family and social environment. When stagnation or deficits are observed in any of these areas, early intervention is deemed necessary. Imaging tests (CT angiography, MR angiography) may be required to complete the global assessment, as well as an assessment by Neuropediatrics and Psychology<sup>(10)</sup>.

At a psychological level, there is up to 80% more probability of presenting psychological limitations that affect the quality of life and two times more emotional stress when a comparison with the patient's siblings is established. Not all tumors present the same pattern of psychological sequelae. Brain tumor survivors display a higher rate of depression, somatization, fatigue, and drowsiness; and those of leukemia, more stress, depression and anxiety during adolescence, compared to other tumors and the general population<sup>(8)</sup>.

Brain irradiation is associated with psychological stress, somatization, a greater feeling of fatigue, poorer physical and mental performance, sleep disruption, and poorer school and social integration. Patients treated with intensive chemotherapy, especially with alkylating agents, present with more stress, anxiety, depression and somatization, especially with alkylating treatments. Risk behaviors associated with psychological dysfunction, high smoking rate and alcohol consumption (in relation to worse socioeconomic status) have been described. In adults, a high rate of suicidal ideation and suicide attempts has been described, with brain tumor survivors having the highest incidence (10.4%)<sup>(7)</sup>. No association has been found with age at diagnosis, time since diagnosis, type of treatment, recurrence or second tumors. Low educational level, low income, unemployment and emotional loneliness have been described as risk factors. In this regard, close monitoring

of the social, psychological and emotional situation is relevant.

### Sequelae on the senses

**Sensory sequelae, especially vision and hearing, can limit the social or work capacity of survivors, so these must be carefully monitored.**

The most frequent ocular abnormality is the detection of cataracts. It is related to the use of high and prolonged doses of steroids, radiotherapy at this level (ocular-orbit, cranial, total body, being dose dependent and, especially, if  $\geq 2$  Gy directly on the lens), busulfan or intrathecal chemotherapy<sup>(16)</sup>. Xerophthalmia and lacrimal duct atrophy can occur and, more rarely: orbital hypoplasia, enophthalmos, keratitis, telangiectasia, retinopathy, maculopathy, optic chiasm neuropathy, papillary damage and glaucoma. The risk increases in case of radiotherapy  $\geq 30$  Gy on the eye-orbit, in case of treatment with <sup>131</sup>I for thyroid cancer, actinomycin-D or doxorubicin combined with radiotherapy, GVHD, frequent ocular exposure to sunlight and if there is comorbidity (diabetes mellitus, arterial hypertension). Other visual disturbances that may develop are: hypersensitivity to light, blurred vision, diplopia, nyctalopia (night blindness) and alterations in ocular refraction. The risk lasts for more than 20 years beyond the end of treatment<sup>(7)</sup>.

Annual ophthalmological examination is recommended in all survivors, and in those with a history of treatment with corticosteroids or radiotherapy to the eyeball-orbit, orbital tumors, GVHD, treatment with radioactive iodine or abnormal diaphoresis. The use of approved glasses with UV protection is recommended<sup>(7)</sup>.

When it comes to hearing, the most common long-term side effect is ototoxicity. Risk factors include having received high doses of cisplatin or carboplatin, radiation therapy over the head or ear ( $\geq 30$  Gy) and having received therapies such as: aminoglycosides, furosemide, NSAIDs or iron chelators (deferasirox). The usual manifestation is sensorineural deafness, sometimes with tinnitus, and less frequently vertigo, transmission hearing loss and otosclerosis<sup>(7)</sup>. Hearing evaluation is recommended at the end of treatment in patients at

risk and then annually for those aged < 6 years (auditory evoked potentials), every 2 years between 6-12 years of age (tonal audiometry of 1,000-8,000 Hz, being best high frequency > 8,000 Hz) and, subsequently, every 5 years in those aged > 12 years. In patients with a ventriculoperitoneal bypass valve, a hearing assessment is recommended at the end of treatment and then every 5 years, even in the absence of other risk factors<sup>(7)</sup>. Avoiding loud noises is recommended.

Smell can be affected in the form of anosmia or chronic rhinitis/sinusitis, usually in patients who have received radiotherapy or surgical resection of a nasal tumor.

### Oral and dental sequelae

Patients undergoing chemotherapy before 5 years of age, especially with high-dose cyclophosphamide, are of special risk. One of the main problems of the oral cavity is xerostomia, in general, related to craniofacial radiotherapy, which can improve with frequent intake of liquids, sugar-free candies and artificial saliva tablets. Treatment predisposes to an increased risk of cavities, dental infections, and even speech or sleep disorders. Other dental problems are frequently described (enamel hypoplasia, tooth decay, tooth loss, microdontia, hypodontia, malocclusion). Careful and regular dental hygiene is essential, as well as an assessment by stomatology or dentistry in case of presenting problems. Occasionally, abnormalities in craniofacial development and trismus develop secondary to alterations in the temporomandibular joint<sup>(9)</sup>.

Radiation therapy also increases the risk of developing second neoplasms. Occasionally, the oral cavity may be the site of GVHD involvement in hematopoietic stem cell transplant recipients. An adequate follow-up is important to detect these abnormalities early enough.

### Endocrine sequelae

Half of childhood cancer survivors will present at least one late endocrinological disorder in their lifetime, with central nervous system tumors being the most frequently related<sup>(7)</sup>. In the case of craniopharyngioma, abnormality of at least one hormonal axis takes place in 75% of patients. Risk factors are: direct damage from tumor growth itself, that derived from resection or biopsy surge-

ries, and radiotherapy  $\geq 30$  Gy. Cranial radiotherapy produces more disturbances in this axis the younger the age of the patient. The most common sequela is **short stature due to GH deficiency**, particularly with radiation therapy doses > 18 Gy. In adult life, the deficiency of this hormone is associated with metabolic problems such as: increased body fat, altered serum lipid profile, and decreased exercise capacity, bone mineral density and insulin sensitivity. Short stature may, however, be due to other causes (hypothyroidism, precocious puberty, growth impairment due to spinal or long bone radiation, and prolonged corticosteroid therapy)<sup>(7)</sup>. Occasionally, a "catch up" growth occurs reaching the target height with adequate replacement treatment, but it does not always happen<sup>(16)</sup>.

On other occasions, endocrine late effects manifest as **central adrenal insufficiency due to ACTH deficiency** (very rare, due to direct tumor or surgical damage or radiotherapy dose  $\geq 30$ -50 Gy), **central hypothyroidism due to TSH deficiency** (cranial RT  $\geq 30$  Gy), **hypogonadotropic hypogonadism due to LHRH, LH or FSH deficiency** (second axis affected in order of frequency), **prolactin deficiency or central diabetes insipidus due to ADH deficiency** (infundibulum involvement by craniopharyngioma, germ cell tumor or optic glioma). The term panhypopituitarism is coined when deficiency of  $\geq 3$  hormones is present.

**Precocious puberty**, consisting of early pubertal development, rapid bone maturation, and final height shorter than target, can occur. It is related to radiotherapy dose > 18 Gy, younger age at exposition, and female sex. An annual physical examination is recommended, with anthropometric data and pubertal development monitoring, as well as bone age in case of suspicion. **Hyperprolactinemia** is observed in some patients, generally related to high-dose irradiation to the pituitary gland or development of second pituitary tumors (adenomas) after treatment. In case of suspicion, serum prolactin will be determined and pituitary MRI performed, as well as referral to Endocrinology<sup>(7)</sup>.

At the thyroid level, **hypothyroidism** is usually associated with cervical, mediastinal, or spinal radiation therapy. It usually occurs in the first

5 years post-treatment, if exposed to doses > 30 Gy (especially  $\geq 45$  Gy). Other risk factors are: treatment with therapeutic metaiodobenzylguanidine (MIBG) (despite prophylaxis with oral iodine), anti-GD2 (neuroblastoma), tyrosine kinase inhibitors and secondary to thyroidectomy or ablative treatment with radioactive <sup>131</sup>I. Rarely, **hyperthyroidism**, autoimmune thyroiditis, and thyroid nodules (benign and malignant) may be seen. **Hypoparathyroidism** secondary to thyroid resection surgery may occur, which requires follow-up and treatment<sup>(7)</sup>.

At the gonadal level, toxicity derived from the use of high-dose alkylating agents (busulfan, melphalan, carmustine, ifosfamide, thiopeta, procarbazine, dacarbazine, platinum derivatives) can be observed, especially in combination with radiotherapy on the gonads. Girls are at higher risk if they receive the treatments during or after puberty. **Ovarian failure** occurs in up to 50% of patients who receive radiation therapy to the gonads ( $\geq 15$  Gy), particularly in association with alkylating agents. **Infertility** has been described from doses  $\geq 5$  Gy on the ovaries. Likewise, surgery can produce an **iatrogenic menopause** (bilateral oophorectomy) or an advance of it (unilateral oophorectomy). In this case, **hypergonadotropic hypogonadism** would occur, which consequently can lead to an increased risk of premature osteoporosis and cardiovascular problems. Abdominal radiation therapy that involves the uterus increases the risk of intrauterine growth delay and preterm delivery. Annual clinical review of sexual maturation development, menstruation characteristics, hormonal determination (FSH, LH, estrogens) is recommended and, in case of suspected ovarian failure, a bone density scan (DEXA scan) and referral to Endocrinology should be performed<sup>(7,11)</sup>.

In any case, patients whose treatment has placed them at risk for ovarian failure, may have premature menopause with a shortened fertility span, so it is the role of the Primary Care physician to warn of this risk and advise, if the woman is capable and willing to have offspring, to conceive no later than the first years of the fourth decade of life.

In men, germ cells (Sertoli) are sensitive to both chemotherapy and radiothe-

Table VI. Late gastrointestinal side effects in pediatric cancer survivors. Diagnosis and follow-up

| <i>Late complication</i>                   | <i>Risk factors</i>   | <i>Manifestations</i>  | <i>Screening and complementary tests</i>   |
|--|---|--|--|
| <b>Esophageal stenosis</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cervical, thoracic, or spinal RT with &gt; 30 Gy</li> <li>- Hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft versus host disease (GVHD)</li> <li>- Severe mucositis with associated fungal infection</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysphagia</li> <li>- Pyrosis</li> <li>- Food regurgitation</li> <li>- Vomiting</li> <li>- Retrosternal pain</li> <li>- Involuntary weight loss</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Upper gastrointestinal series (barium swallow)</li> <li>- Upper digestive endoscopy</li> </ul>  |
| <b>Intestinal stenosis</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdominal RT &gt; 30 Gy</li> <li>- Abdominal surgery</li> <li>- Neutropenic enterocolitis</li> <li>- Toxic megacolon</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdominal distension</li> <li>- Vomiting</li> <li>- Intestinal obstruction</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical diagnosis</li> <li>- Gastrointestinal transit</li> <li>- Abdominal CT with oral contrast</li> </ul>  |
| <b>Fecal incontinence</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pelvic RT or brachytherapy</li> <li>- Pelvic surgery</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Encopresis</li> <li>- Constipation</li> <li>- Abdominal distension</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical diagnosis</li> <li>- Abdominal-pelvic ultrasound</li> <li>- Abdominal-pelvic CT</li> <li>- Manometry</li> </ul>  |
| <b>Colorectal cancer</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdominal, pelvic, spinal RT and total body irradiation</li> <li>- Family history of polyposis or colon cancer</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rectal bleeding</li> <li>- Hidden blood in stools</li> <li>- Weight loss</li> <li>- Abnormal bowel habits</li> </ul>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colonoscopy every 5 years, starting at age 35 or 10 years after the end of treatment. It can be brought forward in case of family history</li> </ul>  |
| <b>Liver cirrhosis/<br/>Liver fibrosis</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Liver exposure to RT (<math>\geq 45</math> Gy in one third of its volume or <math>\geq 35</math> Gy throughout)</li> <li>- Thioguanine, methotrexate, busulfan, and D-actinomycin</li> <li>- Hepatitis B and C</li> <li>- Chronic hepatic GVHD</li> <li>- Hemosiderosis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jaundice</li> <li>- Hepatomegaly</li> <li>- Splenomegaly</li> <li>- Thrombocytopenia</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determination of transaminases, bilirubin and basic clotting</li> <li>- Hepatitis virus serology</li> <li>- Conventional ultrasound, Doppler and liver elastography</li> <li>- Liver MRI</li> <li>- Liver biopsy</li> </ul> |
| <b>Hepatic iron overload</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematopoietic transplant</li> <li>- Intensive transfusion therapy</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jaundice</li> <li>- Hepatomegaly</li> <li>- Splenomegaly</li> <li>- Thrombocytopenia</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iron metabolism</li> <li>- Liver MRI</li> <li>- Liver biopsy</li> </ul>   |
| <b>Gallstones</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Liver exposure to RT</li> <li>- Chronic GVHD</li> <li>- Obesity</li> <li>- Parenteral nutrition</li> <li>- Surgery</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronic abdominal pain</li> <li>- Right upper quadrant syndrome</li> <li>- Acute lithiasic pancreatitis</li> <li>- Dyspepsia</li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical diagnosis and physical examination</li> <li>- Abdominal ultrasound</li> </ul>  |
| <b>Hepatitis B and C</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transfusion therapy (generally in patients treated before the 1990s)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abnormal liver function tests</li> <li>- Hepatomegaly</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serologies and PCR for HBV and HCV</li> <li>- Liver function tests</li> <li>- Liver ultrasound</li> <li>- Liver biopsy</li> </ul>   |

rapy (at doses as low as 2-3 Gy), leading to azoospermia that can be irreversible in the case of radiotherapy or mostly temporary in the case of chemotherapy. Leydig cells are less radiosensitive, but can suffer toxicity from 24 Gy<sup>(16)</sup>. In cases of **male hypogonadism due to Leydig cell failure**, referral should be made to Endocrinology so as to assess testosterone supplementation in order to avoid the symptoms that its lack generates<sup>(9)</sup>.

In order to anticipate these problems, fertility preservation techniques may be performed in girls (ovarian cortex in prepubertal/postpubertal girls and oocyte vitrification in postpubertal women) and in boys (cryopreservation of semen in postpubertal men and in a few centers, cryopreservation of tissue testicular in prepubertal). The development of consensus guidelines is essential in our setting, since the preservation rate is still low, but efforts are being made

to improve this situation<sup>(18)</sup>. Likewise, there are surgical techniques for transposition of the testes or ovaries prior to the administration of scrotal, pelvic or inguinal radiotherapy that would avoid direct irradiation, which is the main risk factor for hypogonadism in these patients.

Regarding follow-up, height (percentile), weight, BMI and pubertal stage should be checked every 6 months until completion of sexual development and

final height. Menstrual onset (prepubertal) or re-onset (pubertal), menopausal symptoms (hot flashes, dyspareunia) should be inquired, considering the risk of premature menopause. Referral to Endocrinology should be made if there is failure to thrive, delayed pubertal development, or risk of hypogonadism. It is important to advise on fertility, premature menopause, reproductive advice and individualized risks.

Finally, in the long term, some of the most relevant endocrine and metabolic sequelae are **type 2 diabetes mellitus** and **metabolic syndrome** (obesity, arterial hypertension, glucose intolerance - increased insulin resistance and dyslipidemia), which count as main risk factors along with abdominal radiotherapy, total body irradiation, prolonged corticosteroid treatment, inadequate eating habits with excessive caloric intake, sedentary lifestyle and a family history of type 2 diabetes mellitus. Consequently, there is an increase in cardiovascular risk with an increase in morbidity and mortality. Implementation of early dietary measures, increased physical activity, blood pressure and dyslipidemia control are recommended. A tight control of body mass index, blood pressure, lipid profile, blood glucose and Hb A1C will be carried out in clinic<sup>(19)</sup>.

### Gastrointestinal sequelae

**Gastrointestinal complications can be multiple and heterogeneous depending on the therapy received, the location of the primary tumor and whether there is a history of surgery with organic lesion.**

The most relevant gastrointestinal complications are shown in Table VI. Tumor resection surgery and radiotherapy can have visceral obstructive sequelae. In the latter case, it can cause fibrosis and ischemia due to vascular injury. It can appear as a chronic manifestation in case of intestinal GVHD. Likewise, the specific sequelae derived from surgeries with wide resections should be considered (gastrectomy, pancreaticoduodenectomy, cholecystectomy, splenectomy, intestinal resection with discharge ostomy...). Guiding symptoms such as: dysphagia, heartburn, dyspepsia, reflux, nausea, vomiting, chronic diarrhea, constipation, or progressive weight

loss should be monitored. In the cases with a short intestine, hypovitaminosis and lack of absorption of other nutrients ought to be monitored<sup>(7)</sup>.

Chronic hepatotoxicity can appear after a long latency period, being secondary to some chemotherapeutic agents, radiotherapy, obesity, viral hepatitis or iron overload secondary to transfusions. The consumption of hepatotoxic agents, such as alcohol and other drugs of abuse, should be avoided.

### Nephrouinary sequelae

**Delayed kidney damage in the form of chronic kidney failure is one of the most serious complications in survivors.**

The main risk factors for kidney damage at the glomerular and proximal tubular level are abdominal radiation and treatment with high doses of ifosfamide (> 16 g/m<sup>2</sup>), cisplatin (> 450 mg/m<sup>2</sup>) and, to a lesser extent, carboplatin. Other factors are the use of nephrotoxic drugs (aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, tacrolimus, and cyclosporine A). It should also be considered that some patients may have a single kidney, due to nephrectomy of their primary tumor (nephroblastoma) or due to metastatic renal involvement<sup>(20)</sup>. Consequently, chronic renal failure, proximal tubulopathy, or Fanconi syndrome may develop<sup>(7)</sup>. Some survivors of Wilms' tumors are at particular risk, as in addition to having a single kidney, they may have an underlying syndrome (Denys-Drash) and will have received chemotherapy and radiotherapy. High blood pressure is common (30%) during follow-up. In hematopoietic stem cell transplant recipients, nephrotoxicity derived from immunosuppressants, as well as nephritis secondary to BK virus, may occur.

Bladder damage is usually associated with the use of cyclophosphamide or ifosfamide, as well as viral infections (BK virus, adenovirus, cytomegalovirus)<sup>(9)</sup>. There may be lesions of the lower urinary tract, secondary to surgery of solid tumors and radiotherapy/brachytherapy. Secondarily, bladder incontinence (neurogenic bladder), bladder fibrosis, bladder cancer, sexual dysfunction, chronic pelvic pain, bladder floor disorders, fistulas and female vaginal dryness, can also occur<sup>(16)</sup>.

Annual BP control is recommended, with urea, creatinine and electrolytes to assess renal function, venous blood gas, and urine electrolytes. If the post-treatment study is normal, it should be repeated after 5 years. In case of HT, proteinuria or signs of tubulopathy, refer to Nephrology<sup>(7)</sup>.

### Musculoskeletal sequelae

**Healthy lifestyle habits are important, including regular physical exercise and sufficient amounts of vitamin D and calcium in the diet, as well as the early detection of musculoskeletal problems.**

Cranio-spinal radiation, prolonged use of corticosteroids or methotrexate, nutritional alterations and a sedentary lifestyle lead to high risk of this type of sequelae. Soft tissue fibrosis and hypotrophy can occur, as well as a decrease in bone mass with osteopenia/osteoporosis derived from the treatments, prolonged bedridden and radiotherapy on musculoskeletal groups. Other long-term complications are: osteonecrosis (avascular necrosis), exostoses, pathological fractures, bone undergrowth or asymmetric growth, dysmetria and, on some occasions, the sequelae derived from amputations and prosthetic malfunctions<sup>(7)</sup>. With regards to bone mineral density, there is a remarkable margin of recovery throughout adolescence provided a healthy lifestyle, regular physical activity (especially, weight-bearing exercises), controlled sun exposure and optimization of the calcium intake in the diet. Sometimes vitamin D supplements are required. Avoidance of alcohol, tobacco, excessive caffeine, and obesity are recommended<sup>(9)</sup>.

### Gynecological sequelae

**Breast self-examination and screening based on the individual risk are essential to anticipate breast tumors in adulthood.**

In the case of adolescent women, it is important to make the patient aware of the importance of breast self-examination (monthly), as well as a regular gynecological examination. The risk of secondary breast cancer is higher if the patient received chest wall or mediastinal radiation therapy, family predisposition to breast cancer (*BRCA1/2* mutations)

or history of Li-Fraumeni syndrome (*TP53*). In these high-risk cases, annual gynecological follow-up is recommended from puberty to age 25, then every 6 months. Annual mammograms should be performed from the age of 25 (other groups recommend it from the age of 30)<sup>(10)</sup> or from 8 years after treatment (whichever occurs last). Breast MRI is recommended concomitantly with the same timelines as mammograms. In case of mammary hypoplasia, an annual follow-up should take place, referring the patient to Plastic Surgery if breast reconstruction is required, once the pubertal development is completed<sup>(7)</sup>.

### Vaccination in the oncohematological patient

**Revaccination of the oncohematological patient is of vital importance in the months and years following treatment, in a scheduled manner according to national guidelines and recommendations.**

In general, routine vaccinations are suspended during treatment, which added to the fact that some patients have an incomplete vaccination schedule due to their young age at diagnosis, the loss of vaccine immunity acquired by the treatments received and the immunodeficiency maintained by some therapies (rituximab, hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppressants), makes them a particularly high infectious risk population at the end of treatment. Given the length of this review, the reader is referred to the periodic updates of the Vaccine Advisory Committee of the AEP (<https://vacuna-saep.org/documentos/manual/cap-14-y-16>, updated as of August 2021).

### Risk of premature mortality

**There is an increased risk of premature death in survivors, thus, health promotion (Fig. 1) and early diagnosis of complications, as well as second tumors, are of vital importance.**

The premature mortality rate of survivors is increased compared to the general population, being higher in the first years of follow-up (cumulative mortality: 6.5% at 10 years, 11.9% at 20 years, and 18.1% at 30 years of diagnosis). The risk is higher in women, brain tumors and

Ewing's sarcoma<sup>(7)</sup>. The main cause is the recurrence of the original disease (67%), which decreases in importance with the passage of time. As the years go by, the toxicity associated with the treatment takes on a more important role in the reduction of life expectancy (late mortality). A 7 times higher risk of dying from cardiovascular events has been described (especially in women, kidney tumors and Hodgkin lymphoma), almost 9 times the risk of dying from lung or respiratory problems (especially patients with AML or neuroblastoma) and more than 2 times from other medical reasons. After 20-30 years of treatment, mortality secondary to second neoplasms is the main cause of death (15 times higher than in the healthy population). Therefore, follow-up strictly restricted to 5 years post-treatment is insufficient in patients who have overcome a tumor in the pediatric age<sup>(7-9)</sup>.

### Risk of second neoplasms

Up to 5-20 times higher risk of suffering second tumors histologically different from the initial ones compared to the general population has been described. In general, they are observed at least 2 years after the primary tumor, and within the first 10 years of follow-up, although they can have a latency of up to 30 years<sup>(21)</sup>. The cumulative incidence after 20 years is 3-10%, and after 30 years 5-30%, depending on the series. The primary tumors with the highest incidence of second neoplasms are Hodgkin lymphoma and soft tissue sarcomas. The most common secondary tumors are breast, thyroid, AML, and sarcomas<sup>(7)</sup>. The main risk factors are<sup>(6,7,16)</sup>:

- **Chemotherapy.** Alkylating agents are associated with myelodysplastic syndromes, which may or may not precede secondary acute myeloblastic leukemias. Their latency is usually 5-7 years and they are accompanied by cytogenetic abnormalities (monosomies and partial deletions of chromosomes 5 and 7). Epipodophyllotoxins (etoposide) are also associated with AML, but this usually develops earlier (2-3 years after completion of treatment). There is a greater risk with doses  $\geq 2,000$  mg/m<sup>2</sup> and associated abnormalities of the *MLL* gene (which induces 11q23 translocations). Anthracyclines can also cause this type of leuke-

mia, 2-3 years after treatment. The prognosis is unfavorable. Annual full blood count is recommended during long-term follow-up, at least up to 10 years after exposure to chemotherapy. The latency for the development of solid tumors is somewhat longer, on average 14 years. Etoposide increases the risk of secondary Hodgkin lymphoma, neuroblastoma, nephroblastoma, and rhabdomyosarcoma, among others.

- **Radiotherapy.** It is a relevant risk factor, especially when high doses are received at an early age. It is frequently used in CNS tumors, solid tumors and, historically, in Hodgkin lymphoma and the conditioning with total body irradiation of some transplants. The risk increases as time passes, with a maximum 10-15 years after treatment (although it remains until 30 years later). The types mainly observed are: breast tumors, meningiomas (cranial), bone and soft tissue tumors, thyroid cancer, non-melanoma skin cancer and bladder cancer.
- **Hematopoietic stem cell transplantation.** It can increase the risk of second neoplasms by up to 8 times compared to the general population (up to 60 times in recipients below the age of 10 years). Its origin is multifactorial (chemotherapy, conditioning radiotherapy and GVHD). Immunosuppressants are associated with the development of post-transplant lymphoproliferative syndrome.
- **Cancer predisposition syndromes** (Li-Fraumeni, *DICER1*, *NF1-2*, telomeropathies...). In recent years, hand in hand with advances in genetics, more are becoming diagnosed. This has allowed the identification of alterations in the germ line or mosaicism that predispose to one or more tumors, increasing their importance in pediatric Hematology-Oncology. Given the length of the article, we refer the reader to review the bibliography in case of interest<sup>(22)</sup>.

Sufficient information and adequate education about the personalized risks of each patient, promoting self-observation and reducing, as far as possible, risk factors (tobacco, alcohol, sun exposure) is important. Symptoms or signs that may be related to the primary tumor and that

suggest a relapse should also be monitored. In this sense, to make an early diagnosis it is essential to have a high **index of suspicion**, to recognize the **risk groups** and the **“red flags”** (warning signs) in each patient<sup>(23,24)</sup>.

## The role of the Primary Care pediatrician

As previously discussed in this review, there is not a sole model for pediatric cancer survivor follow-up, and it is essential to adapt it to the individual characteristics and risks of each case, as well as to the real conditions of our healthcare system. In this sense, we have a Pediatric Primary Care network excellently prepared for the promotion of health (Fig. 1) and accompaniment of the patient during their growth. At the hospital level, progress is being made in the development of specialized units to follow-up this type of patients and in their transition to adult care, so we have a mixed care and follow-up model in the routine practice.

Primary Care professionals are a fundamental pillar of multidisciplinary teams, acting as a first line for the diagnosis of sequelae, relapses and second tumors, as well as promoting healthy lifestyle habits. An adequate transmission of the personal history, personalized risks and follow-up plan by hospital health care providers is necessary, as well as a fluid communication between both areas, which will result in a health benefit to our patients. Similarly, the patient and his family should be integrated in the responsibility of long-term care, avoidance of risk behaviors and perception of alarm signs or symptoms, which will prevent loss of adherence to follow-up or low perception of its importance in the long term.

## Bibliography

The asterisks show the interest of the article in the opinion of the authors.

- 1.\*\* Song A, Fish JD. Caring for survivors of childhood cancer: it takes a village. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018; 30: 864-73.
2. Klassen AF, Anthony SJ, Khan A, Sung L, Klaassen R. Identifying determinants of quality of life of children with cancer and childhood cancer survivors: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2011; 19: 1275-87.

3. Shad A, Myers SN, Hennessy K. Late effects in cancer survivors: “the shared care model”. *Curr Oncol Rep*. 2012; 14: 182-90.
- 4.\*\* Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *The Lancet*. 2017;390(10112):2569-82.
5. Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The Lancet Oncology*. 2014; 15: 841-51.
- 6.\*\* Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 374: 833-42.
- 7\*\*\* Children’s Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers (Internet). 2018. Disponible en: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG\\_LTFU\\_Guidelines\\_v5.pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf).
- 8.\*\* Skinner R, Wallace W, Levitt GA. Therapy based long term follow up: practice statement: United Kingdom Children’s Cancer Study Group (Late Effects Group) (Internet). Disponible en: <https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/LTFU-full.pdf>.
- 9\*\*\* Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Scotland, Healthcare Improvement Scotland. Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer, A National Clinical Guideline (Internet). Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/media/1070/sign132.pdf>.
- 10\*\*\* Late Effects Taskforce of the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG LATER). Guidelines for follow-up after childhood cancer more than 5 years after diagnosis (Internet). Disponible en: [https://www.skion.nl/workspace/uploads/vertaling-richtlijn-LATER-versie-final-okt-2014\\_2.pdf](https://www.skion.nl/workspace/uploads/vertaling-richtlijn-LATER-versie-final-okt-2014_2.pdf).
- 11\*\*\* *Grupo de trabajo sobre efectos secundarios a largo plazo y segundos tumores de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. “Efectos tardíos en supervivientes al cáncer en la infancia”*. Cevagraf. 2012.
- 12\*\*\* Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2015; 16: e123-36.
13. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, Mulrooney DA, Ross CJ, Aggarwal S, et al. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovascular Research*. 2019; 115: 922-34.
14. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017; 13: 817-32.
15. Jin Y, Xu Z, Yan H, He Q, Yang X, Luo P. A Comprehensive Review of Clinical Cardiotoxicity Incidence of FDA-Approved Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 891.
- 16\*\*\* Mendoza Sánchez MC. *Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías*. *Pediatr Integral*. 2016; XX(7): 475-84.
17. Christen S, Roser K, Mulder RL, Ilic A, Lie HC, Loonen JJ, et al. Recommendations for the surveillance of cancer-related fatigue in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *J Cancer Surviv*. 2020; 14: 923-38.
- 18.\*\* Garrido-Colino C, Lassaletta A, Vázquez MÁ, Echevarría A, Gutiérrez I, Andión M, et al. *Situación de la preservación de fertilidad en pacientes con cáncer en nuestro medio: grado de conocimiento, información e implicación de los profesionales*. *Anales de Pediatría*. 2017; 87: 3-8.
19. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91: 118-27.
20. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggels SJ, et al. Long-Term Nephrotoxicity in Adult Survivors of Childhood Cancer. *CJASN*. 2013; 8: 922-9.
- 21.\*\* Choi DK, Helenowski I, Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: Perspectives and review of the literature: Secondary malignancies in pediatric cancer survivors. *Int J Cancer*. 2014; 135: 1764-73.
- 22.\*\* Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet*. 2017; 173: 1017-37.
- 23.\*\* Huerta Aragón J. *Oncología para el pediatra de Atención Primaria (I): signos y síntomas sugerentes de patología neoplásica*. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2014; 1: 4-15.
- 24.\*\* Huerta Aragón J. *Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles*. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2014; 7: 67-74.

## Recommended bibliography

- Children’s Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors

of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers (Internet). 2018. Available at: [http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG\\_LTFU\\_Guidelines\\_v5.pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf).

These guidelines are a mainstay in the follow-up, diagnosis and management of late effects in survivors of childhood cancer, with a dilated experience (almost 20 years). They are currently in their 5th version, being updated approximately every 5 years.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Scotland, Healthcare Improvement Scotland. Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer, A National Clinical Guideline. [Internet]. Available in: <https://www.sign.ac.uk/media/1070/sign132.pdf>.

High quality consensus guidelines, from the year 2013, organized by body organs and systems.

- Skinner R, Wallace W, Levitt GA. Therapy based long term follow up: practice statement: United Kingdom Children's Cancer Study Group (Late Effects Group) (Internet). Available at: <https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20>

[area/Treatment%20guidelines/LTFU-full.pdf](#).

These consensus guidelines focus on both the long-term side effects in the various body organs and those specific to the chemotherapy or radiotherapy treatment received, providing an interesting point of view.

- *Grupo de trabajo sobre efectos secundarios a largo plazo y segundos tumores de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. "Efectos tardíos en supervivientes al cáncer en la infancia". Cevagraf. 2012. (Working group on long-term side effects and second tumors of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology. "Late effects in survivors of childhood cancer". Cevagraf. 2012.)*

Interesting publication by the SEHOP Working Group on Side Effects, in the form of a textbook. Excellent description of each topic that surpasses in exposure and understanding that obtained, sometimes, in more schematic guides.

- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy

surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2015; 16: e123-36.

Very good article that summarizes the recommendations for cardiac monitoring and surveillance in patients at risk, with special emphasis on risk groups and long-term problems. It is the result of the cooperative work between the Children's Oncology Group and several European groups, which make up the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG).

- Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet*. 2017; 173: 1017-37.

Review of the most relevant cancer predisposition syndromes, with special interest in the risks of pediatric tumor development and specific follow-up recommendations.

## Clinical case

3-year-old boy attended the emergency room due to progressive onset of severe respiratory difficulty. Physical examination revealed marked hypoventilation of the left hemithorax, with increased work of breathing at all levels and decreased oxygen saturation (92%). In the initial chest X-ray, a large hemithorax mass with massive ipsilateral pleural effusion was observed. A chest CT was performed confirming a large mass in the left hemithorax, with doubtful pleural dependence, as well as a severe pleural effusion. After stabilization of the patient and drainage of the pleural effusion, the diagnostic studies were completed in the following days. Thoracic ultrasound-guided percutaneous biopsy of the mass concluded the histological diagnosis of a primitive neuroectodermal tumor of the chest wall. No pulmonary metastases were identified.

The patient received treatment according to the protocol in force at that time (Ewing SEOP-2001, treatment group 3). She received induction chemotherapy with 6 VIDE cycles (vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide), after which a resection of the tumor followed with reconstruction of the thoracic wall. The response to chemotherapy showed a poor response (80%

necrosis), with free surgical margins. A VAC consolidation cycle (vincristine, D-actinomycin, and cyclophosphamide) was administered and, subsequently, an autologous hematopoietic stem cell transplant conditioned with melphalan and etoposide performed. The cumulative dose of cytostatics is as follows: vincristine: 10.5 mg/m<sup>2</sup>; ifosfamide: 54 g/m<sup>2</sup>; doxorubicin: 360 mg/m<sup>2</sup>; etoposide: 4.5 g/m<sup>2</sup>; cyclophosphamide: 1.5 g/m<sup>2</sup>; actinomycin-D: 1.5 mg/m<sup>2</sup>; and melphalan: 140 mg/m<sup>2</sup>. Finally, 8 weeks after transplantation, radiotherapy with tomotherapy modality was performed with 48 Gy on the primary tumor and 15 Gy on the ipsilateral lung.

She attends her follow-up consultations in a timely manner according to the prevailing recommendations in her treatment protocol, with no relapse being observed after 10 years of follow-up. However, at 9 years of age, a lesser growth of the left rib cage is observed, conditioning a significant scoliosis, which requires intervention. Likewise, at 8 years of follow-up, data of mild dilated cardiomyopathy were observed, verified by echocardiography and by magnetic resonance imaging, with mild systolic ventricular dysfunction, for which treatment with enalapril was started.



## Accreditation quiz

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) and [www.pediatrintegral.es](http://www.pediatrintegral.es).

To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.



# Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of *Pediatría Integral* collects questions on this topic, which must be answered online through the website: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org).

In order to obtain certification by the Spanish "formación continuada" national health system for health professionals, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the "on-line" quiz.

## Follow-up of childhood cancer in Primary Care. How to detect late sequelae

41. Regarding pediatric cancer survivor follow-up models, please point out the **WRONG** answer:

- There is not a unique model for monitoring long-term side effects, nor has superiority of one over others been demonstrated in controlled studies.
- Information transfer between Hospital and Primary Care professionals is essential, especially: medical history, dates of diagnosis and end of treatment, initial and follow-up diagnostic tests, treatments received and their doses, complications related to them or to the disease itself, relapses and plan of follow-up.
- Regarding the mixed care model, some studies have observed a lower percentage of active follow-up survivors than in models exclusively hospital/specialized care focused.
- The hospital survivor model may not be the best for patients without active late effects, that have a yearly follow-up or in settings where access to the hospital environment is difficult.
- The ideal follow-up model will be the one that adapts to the individual needs of each patient, risks, comorbidity, socioeconomic situation and the structural characteristics of the local and national health system.

42. Select the **CORRECT** answer:

- The increased survival of childhood cancer in recent decades has been associated with an

increase in late side effects, with higher long-term morbidity and mortality, which is limited to the first 20 years of follow-up. Thereafter, it is equal to the general population.

- The age at which the treatments are received is a determining factor; the older the more toxic effects on linear growth, skeletal maturation, intellectual functionality, sexual development and organ functionality.
- It is a general trend of current protocols, which have achieved high cure rates, to reduce the use of radiotherapy and the intensity of drug treatment, regardless of risk groups.
- The follow-up and recommendations must be individualized, according to: the personal characteristics of each survivor, type of tumor, treatment received, existence of dysmorphic syndromes or predisposition to cancer, age and comorbidities, as well as lifestyle.
- In recent years, several survivor follow-up guides have been published (*Children's Oncology Group* [COG], United Kingdom Children's Cancer Study Group [UKCCSG], Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], Late Effects Taskforce of the Dutch Childhood Oncology Group [DCOG LATER]), which are characterized by providing homogeneous methodologies and recommendations.

43. Regarding the long-term cardiotoxicity, mark the **CORRECT** answer:

- Anthracycline treatment at doses below  $150 \text{ mg/m}^2$  is safe in the long term, and no cases of late

cardiac toxicity have been described.

- High-risk patients for long-term cardiotoxicity are those who have received:  $\geq 250 \text{ mg/m}^2$  of anthracyclines,  $> 35 \text{ Gy}$  of chest radiation, or  $\geq 100 \text{ mg/m}^2$  of anthracyclines +  $\geq 15 \text{ Gy}$  of irradiation. Female sex and an early age at treatment can be added risk factors.
- There is no risk of long-term cardiotoxicity outside of conventional chemotherapy, with no subacute or chronic toxicity demonstrated in patients treated with therapies directed towards molecular targets or immunotherapy.
- Dexrazoxane has been shown, in various studies, to improve the cardiotoxicity observed with anthracyclines, although it is not routinely applied in our setting. The Children's Oncology Group recommends its use in those protocols that involve doses  $\geq 150 \text{ mg/m}^2$  of anthracyclines or cardiothoracic radiotherapy.
- b and d are true.

44. Select the **INCORRECT** answer from the following:

- Chronic sequelae in the peripheral nervous system can be observed in patients treated with doses of cisplatin  $> 300 \text{ mg/m}^2$  and with vinca alkaloids (e.g., vincristine). Vincristine rarely causes chronic neuropathy, but it can be multiple (sensory-motor, dysautonomia...).
- The following are risk factors long-term ototoxicity: having received high doses of cisplatin or carboplatin, cranial radiation therapy or radiotherapy  $\geq 30 \text{ Gy}$  that covers the ear, and having been treated with ototoxic the-

rapies, such as aminoglycosides, furosemide, NSAIDs or iron chelators (deferasirox). The most frequent manifestation in transmission hearing loss.

- c. The presence of cataracts is related to the use of high and prolonged doses of corticosteroids, plus administration of radiotherapy on that site (dose dependent, especially if  $\geq 2$  Gy directly on the lens) and having received busulfan or intrathecal chemotherapy.
- d. Risk factors for developing primary hypothyroidism are: having received radiotherapy on the region (cervical, mediastinal or spinal, especially with doses  $> 30$  Gy, especially  $\geq 45$  Gy), treatment with therapeutic metaiodobenzylguanidine (MIBG), anti-GD2 (neuroblastoma), tyrosine kinase inhibitors (ITKs) and surgical thyroidectomy or ablative treatment with radioactive  $^{131}\text{I}$ .
- e. High-risk patients for the development of secondary breast cancer are: women who have received chest wall or mediastinal radiation therapy, familial predisposition (*BRCA1/2* mutations) or a personal history of Li-Fraumeni syndrome (*TP53*).

**45. Check the CORRECT answer regarding survivors of neoplasms in the pediatric age:**

- a. They have an increased mortality compared to the general population, the main reason being death due to recurrence of the primary tumor in the 10 years following treatment.
- b. Beyond 20-30 years after treatment, second neoplasms are the main cause of mortality (15 times higher than in the healthy population). An increase of 5-20 times than the general population has been described of suffering from second tumors (histologically different from the original ones).
- c. The neoplasm most frequently associated with the use of chemotherapy is secondary myeloid leukemia, which has a poor prog-

nosis. Alkylating agents have a mean latency of 5-7 years, being shorter for etoposide and anthracyclines (2-3 years).

- d. The latency for the development of solid tumors is somewhat higher, an average of 14 years. Etoposide increases the risk of secondary Hodgkin lymphoma, neuroblastoma, nephroblastoma, and rhabdomyosarcoma, among others.
- e. All the answers are correct.

**Clinical case**

**46. In the follow-up consultation of this patient, special ATTENTION, given the history presented and the treatments received, SHOULD BE PAID to the following points:**

- a. Symptoms or signs related to the primary tumor and that may suggest a recurrence should be looked for. In this case, in order to make an early diagnosis it is essential to have a high index of suspicion.
- b. Chronic cough can be explained by allergic processes or asthma, so it does not require a special study in this patient.
- c. This patient requires periodic monitoring of cardiovascular guide symptoms (dyspnea, chest pain, palpitations, exercise intolerance), cardiopulmonary auscultation and carotid murmurs. In case of being asymptomatic, she would not require specialized follow-up by Cardiology or imaging tests.
- d. Echocardiography is the most common imaging test for cardiology diagnosis and follow-up. However, in centers where magnetic resonance imaging is available, it can be used as a screening technique, given its high sensitivity for the diagnosis of heart disease.
- e. All the previous answers are false.

**47. The patient presented in the clinical case presents the following risk factors to develop long-term toxicity and second neoplasms, EXCEPT ONE of those listed below:**

- a. High risk of gonadotoxicity due to cumulative dose of actinomycin D  $> 1$  mg/m<sup>2</sup>.
- b. Risk of cardiotoxicity due to accumulated dose of anthracyclines  $> 250$  mg/m<sup>2</sup> and, in addition, because the combined dose of anthracyclines is  $> 100$  mg/m<sup>2</sup> plus the chest radiotherapy dose is  $> 15$  Gy.
- c. Risk of secondary myeloid leukemia due to etoposide dose  $> 2,000$  mg/m<sup>2</sup>.
- d. Risk of musculoskeletal sequelae from chest wall tumor resection surgery and thoracic radiotherapy.
- e. Risk of chronic kidney disease for ifosfamide dose  $> 16$  g/m<sup>3</sup>.

**48. In the long-term follow-up of our patient, point out the INCORRECT answer:**

- a. Smoking and other drugs of abuse should be discouraged.
- b. Periodic cardiology check-ups must have started within two years of completion of treatment, then 5 years after diagnosis and, subsequently, at least every 5 years, even if she is asymptomatic. Given the diagnosis of mild dilated cardiomyopathy with mild systolic ventricular dysfunction, follow-up should be closer, according to the needs and indications of Cardiology.
- c. 5 days a week high intensity aerobic exercise should be recommended, interspersed with at least two days a week of high intensity weight-bearing anaerobic exercise.
- d. After completion of treatment, the vaccination guidelines for cancer patients recommended by the Spanish Association of Pediatrics - Vaccine Advisory Committee -, as well as by reference entities throughout adult life, should be followed.
- e. A varied and balanced diet should be advised, avoiding excessive calories, with regular consumption of fruits and vegetables, as well as sufficient supply of fiber, calcium and vitamin D.

# Otros temas relacionados publicados en Pediatría Integral



Temas de Formación Continuada:

## ② Tumores renales en la infancia y adolescencia

A. Llord Sales, L. Gros Subias

Servicio de Oncología y Hematología Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

② El texto completo únicamente está disponible en: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)

*Pediatr Integral 2016; XX (7): 447 – 457*

Temas de Formación Continuada:

## ② Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal

S. Fernández-Plaza\*. B. Reques Llorente\*\*

\*Pediatra de Atención Primaria. Centro de salud Galapagar. Galapagar. Madrid.

\*\*Pediatra de Atención Primaria. Centro de salud Somosaguas. Pozuelo de Alarcón. Madrid

② El texto completo únicamente está disponible en: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)

*Pediatr Integral 2016; XX (7): 465 – 474*

Regreso a las Bases:

## ② Diagnóstico por la imagen en Oncología Pediátrica (2ª parte)

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 de Madrid

② El texto completo únicamente está disponible en: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)

*Pediatr Integral 2016; XX (7): 485.e1 – 485.e8*

De Interés Especial:

## ② Las sociedades profesionales en su relación con la industria

V. Martínez Suárez – Centro de Salud El Llano, Gijón. Presidente de la SEPEAP

② El texto completo únicamente está disponible en: [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es)

*Pediatr Integral 2016; XX (7): 487 – 490*



# El Rincón del Residente



caso clínico interactivo  
www.sepeap.org

Coordinadores: R. Vila de Frutos\*, L. García Espinosa\*\*,  
M. García Boyano\*\*, S. Criado Camargo\*\*

\*Residente de Pediatría del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.

\*\*Residentes de Pediatría del Hospital Universitario Infantil 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 e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org)*

## Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

### Edema en miembros inferiores, en busca del signo guía

V. Mimbbrero Gutiérrez\*,  
M. Curbelo Rodríguez\*\*, M. Cano Cabrera\*\*\*,  
B. Méndez Flores\*

\*Residente de Pediatría.

\*\*Médico adjunto Servicio de Cirugía pediátrica.

\*\*\*Médico adjunto Servicio de Reumatología Pediátrica  
Hospital Universitario Virgen Macarena.



#### Resumen

El edema es el signo clínico que define el desequilibrio entre las fuerzas oncótica e hidrostática vascular o por disfunción del sistema linfático (linfedema). Una anamnesis y exploración detalladas permiten ofrecer un tratamiento orientado a su causa. A continuación, se expone un caso clínico y su posterior revisión bibliográfica.

#### Abstract

*Edema is the clinical sign that defines the imbalance between vascular oncotic and hydrostatic forces or the dysfunction of the lymphatic system (lymphedema). An exhaustive medical history and examination will allow us to recommend a treatment focused on the etiology of the edema. A clinical case is described with its subsequent literature review.*

#### Caso clínico

Niña de 9 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, derivada por Traumatología para valoración en consultas externas (CCEE) de Cirugía Pediátrica, por edema de miembro inferior izquierdo de 3 meses de evolución. En el primer mes de inicio de las manifestaciones clínicas, acude a Urgencias de Traumatología para valoración, en donde se realiza radiografía simple anteroposterior y lateral de tobillo, sin objetivar hallazgos patológicos. Con el diagnóstico de

esguince de tobillo grado I, se indica reposo, se coloca férula posterior durante 5 semanas y se programa visita de control en consultas externas de Traumatología. En la visita de control, se descarta patología osteotendinosa y se decide derivación a Cirugía Pediátrica para su valoración.

A los 3 meses del inicio de los síntomas, es valorada en CCEE de Cirugía Pediátrica. La paciente presenta tumefacción de consistencia blanda en miembro inferior izquierdo con molestias y pesadez durante la marcha, que se intensifican a

lo largo del día. No refiere traumatismo previo ni dolor de forma espontánea. Como antecedentes familiares (AAFF) destacan: padre con diverticulitis, madre con síndrome de Devic y artrosis de columna, y familiares de 2º y 3º grado por la rama materna con psoriasis. En la exploración física, destaca edema tarsal leve y dactilitis en 2º dedo pie izquierdo, sin lesiones cutáneas asociadas, talalgia ni dolor a la palpación. Tampoco se objetivan signos externos de infección, ni afectación en otras localizaciones. Presenta balance articular completo con fuerza y sensibilidad conservadas. Se realiza medición de perímetros en miembros inferiores para cuantificar la asimetría: 31 cm en ambas rodillas a la altura de la tuberosidad anterior, en tercio medio 26,7 cm (EID) y 27 cm (EII); en tobillo 21 cm en ambas extremidades.

En dicha consulta de Cirugía Pediátrica, los padres aportan una RMN de miembro inferior izquierdo, realizada en centro privado a los dos meses de inicio de los síntomas, por iniciativa propia dada la ausencia de mejoría. Dicha prueba informa de “edema difuso de tejido celular subcutáneo en región anterolateral del tobillo-pie izquierdo. Inespecífico por la imagen. Resto del estudio sin otros hallazgos patológicos”.

1. ¿Cuál es la primera sospecha diagnóstica y qué prueba(s) complementaria(s) se realizarían?
  - a. Sospecharía de una filiarisis como causa del linfedema. Solicitaría la detección de antígeno circulante para “*Wuchereria bancrofti*”.
  - b. Insistiría en la posibilidad de un antecedente traumático que justifique el edema.
  - c. La ausencia de dolor no descarta la insuficiencia venosa crónica (IVC). Completaría estudio con ecografía doppler y de partes blandas.
  - d. La presencia de dactilitis nos podría hacer pensar en el debut de una artritis idiopática juvenil (AIJ). Ampliaría estudio con autoinmunidad y serologías; así como valoración por Oftalmología.
  - e. c y d son correctas.
2. Se instauro tratamiento con AINEs vía oral, sin mejoría a las 6 semanas. Ante la evolución tórpida de la paciente, ¿cuál de las siguientes actitudes le parece incorrecta?
  - a. Ante la clínica sugerente de AIJ, iniciaría tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (FAMES), sin precisar más pruebas complementarias.
  - b. Indagaría en AAFF, preguntando específicamente por psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal o espondiloartropatías.
  - c. Ampliaría estudio analítico con sedimento de orina y analítica sanguínea con: hemograma, reactantes de fase aguda (VSG, PCR y ferritina), estudio inmunológico, complemento, autoinmunidad (anticuerpos antinucleares-ANA, HLA B27 y factor reumatoide-FR).
  - d. Ampliaría estudio serológico para conocer inmunidad y respuesta vacunal (VHB, parotiditis, parvovirus, rubéola, sarampión y virus varicela zóster).
  - e. Solicitaría valoración por Oftalmología.
3. A los 3 meses, presenta enrojecimiento ocular unilateral de 2 semanas de evolución sin otra sintomatología. Tras ser diagnosticada de probable conjuntivitis alérgica e iniciar tratamiento con antihistamínicos tópicos, la paciente refiere resolución de las molestias oculares. Las pruebas complementarias realizadas siguen siendo normales y la determinación de interferón-gamma IGRAs negativa. En este punto, ¿qué actitud considera menos acertada?
  - a. No cumple criterios diagnósticos de artritis psoriásica, suspender tratamiento con MTX, pero ante la presencia de dactilitis continuaremos seguimiento.
  - b. Solicitar linfogammagrafía.
  - c. Recomendar vacunación de la gripe.
  - d. Mantener tratamiento ajustando a dosis máximas.
  - e. Ninguna de las anteriores.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación 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”.

## Respuestas correctas

**Pregunta 1. Respuesta correcta:** e. c y d son correctas.

### Comentario

- La causa más común de linfedema en todo el mundo es la filariasis. En este caso no hay criterios epidemiológicos que justifiquen esta sospecha.
- El edema postraumático puede deberse a lesiones linfáticas, trombosis venosa profunda (TVP) o inflamación. El sistema linfático puede verse afectado por fracturas múltiples, síndrome compartimental o lesión de Morel-Lavallée.
- El linfedema causado por la insuficiencia de los sistemas venoso-linfático se conoce como flebolinfedema (PLE), ya sea por defecto congénito o por insuficiencia venosa crónica (IVC).
- La dactilitis tipo “dedo en salchicha” se debe a un proceso inflamatorio articular que se extiende más allá de la misma, siendo típico en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) en su forma psoriásica.
- Las opciones c y d son correctas.

**Pregunta 2. Respuesta correcta:** a. Ante la clínica sugerente de AIJ, iniciaría tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (FAMEs), sin precisar más pruebas complementarias.

### Comentario

- La AIJ es la enfermedad reumática pediátrica más frecuente. Su diagnóstico requiere edad de aparición antes de los 16 años, persistir durante, al menos, 6 semanas y se debe haber excluido previamente otras causas conocidas de artritis.
- La afectación de familiar de 1º grado con psoriasis es criterio de AIJ psoriásica. Este subtipo de AIJ, en ocasiones, solo expresa afectación articular periférica (dedo en salchicha) o distrofia ungueal (*pitting*).
- Los reactantes de fase aguda (PCR, VSG, complemento y ferritina) pueden ser normales al inicio. El factor reumatoide (5%) ayuda a clasificar la enfermedad y los ANA se correlacionan con la aparición de uveítis.
- El tratamiento inmunosupresor aumenta el riesgo de adquirir infecciones. Es recomendable actualizar calendario vacunal.
- La valoración por Oftalmología es necesaria para descartar uveítis subaguda o crónica asintomática.

**Pregunta 3. Respuesta correcta:** d. Mantener tratamiento ajustando a dosis máximas.

### Comentario

- El diagnóstico de AIJ psoriásica (criterios de clasificación de la *International League of Associations for Rheumatology-ILAR*) requiere artritis y psoriasis o

artritis y, al menos, 2 de los siguientes: dactilitis, distrofia ungueal/onicolisis y psoriasis en familiar de primer grado. Por tanto, no se cumple.

- La linfogammagrafía isotópica estudia la dinámica del flujo linfático, su migración y la identificación de ganglios linfáticos de un territorio determinado.
- En contexto de terapia inmunosupresora, está indicada la vacunación anual con la vacuna inactivada intramuscular, tetra o trivalente, al niño y a los convivientes/cuidador a partir de los 6 meses de edad.
- Mantener el tratamiento ajustando a dosis máximas es la actitud menos acertada, ya que no reúne criterios para definirla como AIJ psoriásica y, además, presenta la falta de respuesta a metotrexato (MTX).

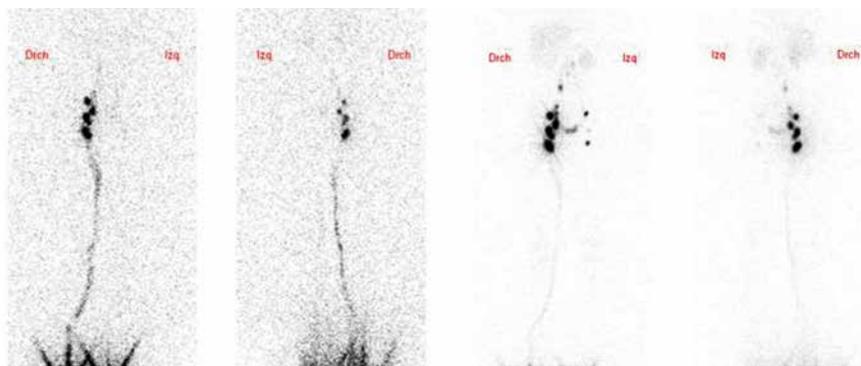
## Evolución

Ante la sospecha de linfedema leve a filiar, se decide actitud conservadora y seguimiento en CCEE de Cirugía Pediátrica. Se recomiendan medidas generales, tales como: uso de medias de compresión, reposo relativo, mantener miembro inferior izquierdo elevado en sedestación y evitar, tanto la bipedestación durante tiempo prolongado como el consumo de sal. También se solicita: ecografía de abdomen, ecografía de partes blandas de miembro inferior izquierdo, RMN de bajo campo y valoración preferente en CCEE de Reumatología infantil. En dicha consulta refiere, como antecedente personal, gonalgia izquierda autolimitada de características mixtas sin traumatismo previo y, a la exploración, presenta dactilitis en 2º dedo con edema tarsal difuso en pie izquierdo (Fig. 1).

En la resonancia magnética, informan de aumento de señal STIR en partes blandas del dorso del tercio distal de metatarsos 2º, 3º, 4º y en el 3º espacio interdigital de pie izquierdo. Ante estos hallazgos y evaluando una posible artritis con dactilitis con antecedentes familiares de psoriasis, se decide iniciar tratamiento con metotrexato a dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> y valorar respuesta.



**Figura 1.** Fotografía con vista superior de cara tarsal de ambos pies.



**Figura 2.** Linfogammagrafía de MMII. Proyección anterior y posterior en fase captación (izquierda) y tardía (derecha).

Se decide retirar MTX y realizar linfogammagrafía (Fig. 2), que determina que “se trata de un linfedema de baja gravedad y confirma la ausencia de hallazgos que lo justifiquen”, lo cual define el linfedema primario. Se establecen medidas terapéuticas conservadoras con: control del peso, prendas compresivas, cuidados de la piel, fisioterapia y controles en CCEE. La paciente presenta mejoría importante con disminución de la tumefacción y ausencia de progresión del linfedema primario a los 2 años del diagnóstico.

## Discusión

El linfedema debe entenderse como un signo clínico de una patología o enfermedad, definido por la cantidad y características del líquido. A efectos prácticos, se trata de un edema (por gravedad: local, regional o sistémico) que afecta al espacio intersticial y, posteriormente, intracelular (hidrops). La hipertensión intersticial (en ocasiones, intracanalicular), ocasiona estasis linfático y aumento de contenido proteico intersticial, lo cual estimula la proliferación de fibroblastos y la reorganización fibrótica, obstruyendo aún más los vasos linfáticos. Además, debilita la barrera cutánea por la apertura de canales intertegumentarios, pudiendo favorecer la entrada de bacterias y la posibilidad de celulitis secundaria<sup>(1-2)</sup>.

Los vasos linfáticos se encargan de transportar la linfa al sistema venoso, desembocando en el ángulo formado por las venas yugular interna y subclavia (*Terminus*), gracias a las contracciones automáticas de las fibras musculares lisas del linfagión al detectar su dilatación.

La OMS estima que un 3% de la población padece linfedema, representando la filariasis el 50% de los casos totales (en la India se estima que existen 70 millones de habitantes parasitados por *Wuchereria Bancrofti*). Un 30% se debe a iatrogenias (cirugías, cáncer de mama, etc.) y un 20% a linfedemas primarios. El término primario, por antagonismo al linfedema secundario, hace referencia a la disfunción en la incorporación linfática a los vasos principales y las malformaciones recogidas como linfangioadenodisplasias. La cronicación evoluciona a la adipogénesis o lipedema (deposición de grasa anormal con edema, con cierta condición genética familiar dominante ligada a X), la aparición de edemas mixtos con congestión venosa y angiosarcomas.

Etiológicamente, pueden clasificarse en:

- **Linfedema congénito o enfermedad de Milroy (10-25%):** más frecuente en mujeres (2M: 1H), iniciándose antes del año de vida. La mayoría de los casos se debe a la mutación

del gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular VEGFR3 localizado en el cromosoma 5 (herencia autosómica dominante).

- **Linfedema precoz o de Meige (70%):** más predisposición en mujeres (4M:1H), con inicio entre 1-35 años, existiendo relación con los estrógenos. El linfedema precoz suele asociarse al: síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Klinefelter y trisomías 13, 18 y 21. Un mínimo porcentaje de los casos se asocia al síndrome de las uñas amarillas (uñas hipoplásicas, linfedema y bronquiectasias asociado), hemangiomas, xantomatosis, síndromes paraneoplásicos o distiquiasis (filas dobles de pestañas con pestañas adicionales que crecen desde los orificios de las glándulas de Meibomio, debida a alteración en el gen *FOXC2*).
- **Linfedema tardío (<10%):** típico en extremidades inferiores en adultos.

La semiología que integra el linfedema engloba una serie de características clínicas para tener en cuenta. Es común su expresión como: hinchazón del pie (“joroba de búfalo”) o de los dedos (“dedos de los vagones”), la presencia de pliegues digitales transversales en las manos, uñas de los pies hipoplásicas o vueltos hacia arriba (“salto de esquí”), incapacidad para formar un pliegue al pellizcar la piel (signo de Stemmer), así como la fibrosis cutánea en el linfedema subagudo. Debemos descartar la presencia de edema testicular, quilotorax y ascitis quilosa.

No debemos olvidar que la circimetría o medición de perímetros en diferentes referencias anatómicas del miembro, comparándolo con el miembro contralateral es un método útil, sencillo, inocuo y válido, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del linfedema.

La valoración nutricional es importante, puesto que el linfedema se asocia tanto a la desnutrición por enteropatía pierde-proteínas<sup>(3)</sup> como a la obesidad (aumento de la producción y retención de líquido por el tejido adiposo). La escasez de bibliografía científica en edad pediátrica (v. estudio LIM-PRINT<sup>(4)</sup>), unido a la heterogeneidad de la obesidad entre países, dificulta disponer de estándares que correlacionen el linfedema con valores definidos de IMC con sus desviaciones estándar (DE).

Además de la exploración, la anamnesis debe ayudar a la orientación clínica descartando posibles eventos que puedan explicar su origen. Los antecedentes traumáticos en las extre-

midades (11% de edemas de miembros asocian lesiones del sistema linfático) y quirúrgicos (sobre todo, artroplastia total de cadera y rodilla), se asocian con un riesgo potencial de desarrollar linfedema de las extremidades inferiores<sup>(5)</sup>.

En cuanto a las pruebas de imagen, su elección debe llevar una orientación adecuada y acorde a los hallazgos en la exploración y anamnesis. La ecografía doppler ayuda a descartar trombosis venosa profunda y discriminar entre reflujo venoso y linfedema. En caso de sospechar causa obstructiva, la tomografía computarizada (TC) se muestra como la prueba de mayor validez, permitiendo además medir ganglios linfáticos. No obstante, no ayuda a discriminar el linfedema de otros tipos de hinchazón (lipedema o flebedema), para lo cual es más aplicable la RMN de bajo campo. En los últimos años, la linfogammagrafía (inyección de trazador radiactivo en dermis del pie para mostrar el flujo linfático) se ha establecido como prueba *gold estándar* por su capacidad de detectar áreas de reflujo, anomalías en la captación a los 30-120 minutos y tras actividad de estrés (andar, masaje local...). También, la linfangiografía ICG (inyección intradérmica de verde de indocianina, con captación específica del sistema linfático) permite ver anatomía, fugas, capacidad de bombeo, etc.

Existen dos clasificaciones del linfedema: la clasificación de Campasi, de gran utilidad clínica y la de la Sociedad Internacional de Linfología, más utilizada en el ámbito académico. Para una categorización correcta, la Sociedad Internacional de Linfología (ISL 2016) publicó un documento de consenso de clasificación de la severidad del linfedema. A pesar de no estar validada para población pediátrica, es una herramienta práctica que se basa en la inspección, exploración de la piel y la medición del volumen<sup>(6)</sup>:

- *Linfedema grado 0*: afectación subclínica o latente.
- *Linfedema grado I*: edema con fovea. Circimetría con diferencia de hasta 2 cm. Acumulación precoz de líquidos con alto contenido proteico que ceden con medidas físicas y mecánicas. Se recomienda: elevación de las extremidades, uso de prendas compresivas, fisioterapia incluyendo drenaje simple, masaje de autoayuda, etc. Ideal en fases iniciales.
- *Linfedema grado II precoz*: edema sin fovea. Circimetría con diferencia de 2-5 cm. Edema duro al tacto, no regresivo, con desarrollo de exceso de grasa subcutánea y fibrosis. No mejora con la elevación de la extremidad. Es útil el uso de prendas de compresión (medias elásticas). Es preciso tratamiento fisioterapéutico intenso.
- *Linfedema grado II tardío*: edema sin fovea. Cambios fibróticos en espacio intersticial y subcutáneo. Cambios cutáneos que aumentan el riesgo de infecciones de piel y linfangitis. Es preciso tratamiento fisioterapéutico intenso. Plantear terapia descongestiva completa (TDC) y compresión neumática intermitente.
- *Linfedema grado III o elefantiasis*: edema de consistencia dura. Circimetría de más de 5 cm. Pérdida de elasticidad con engrosamiento de pliegues cutáneos y limitación

funcional (papilomatosis e hiperqueratosis). Riesgo de infecciones. Estadio irreversible, pero puede mejorar con fisioterapia intensa y cirugía paliativa (extirpación de tejido blando y fibroso).

*En el caso de linfedema unilateral*, el volumen extra puede deducirse según la diferencia de la circunferencia respecto al miembro sano. De esta manera, una diferencia en la circunferencia de 2-3 cm (linfedema mínimo) corresponde a una diferencia de 150-400 ml; una diferencia en el perímetro de 4-6 cm (volumen diferencial de 400-700 ml) concreta el linfedema moderado. Consecuentemente, el linfedema severo lo delimita una diferencia circunferencial mayor de 6 cm y de 750 ml de volumen total de diferencia.

Respecto al caso clínico expuesto, nuestra paciente ha presentado una evolución favorable, aunque lenta, con medidas físicas y mecánicas, tales como elevación de extremidad, medias de compresión y fisioterapia periódica. No ha presentado progresión del linfedema, refiriendo leve disminución de los síntomas de pesadez en la marcha. Se objetiva disminución de la tumefacción en extremidad inferior izquierda, manteniéndose en estadio 1 a los 2 años del diagnóstico (diferencia <1 cm entre ambas extremidades inferiores). La exposición de este caso es un reflejo de la particularidad de esta patología, excepcional en población pediátrica. Por ello, la mayoría de las recomendaciones en el manejo diagnóstico-terapéutico son extrapoladas de estudios realizados en población adulta. El diagnóstico de linfedema requiere un alto índice de sospecha, basado en una anamnesis y exploración minuciosa que enfoque las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico y manejo precoz de los síntomas y sus complicaciones.

### Palabras claves

Linfedema; Artritis juvenil; Linfografía; Diagnóstico diferencial; *Lymphedema; Juvenile arthritis; Lymphography; Differential diagnosis.*

### Bibliografía

1. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2007; 59: 464-72.
2. Connell F, Brice G, Mortimer P. Phenotypic characterization of primary lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1131: 140-6.
3. Carreira Sande N, Rodríguez Blanco MA, Martín Morales JM, González Alonso N, Dosil Gallardo S, Cea Pereiro C. Early primary lymphedema. A condition to remember. *An Pediatr (Barc).* 2010; 73: 366-7.
4. Keast DH, Moffatt C, Janmohammad A. Lymphedema Impact and Prevalence International study: The Canadian data. *Lymphat Res Biol.* 2019; 17: 178-86.
5. Martínez Blanco J, Ramos Díaz JC, Cañuelo Ruiz O, Morales Acedo JM, Mora García E, Fernández Gómez E. Linfedema primario. A propósito de un caso (Internet). *Spaoyex.es.* 1999. Citado el 23 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed7.1pags36-38.pdf>.
6. Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *Int Angiol.* 2013; 32: 541-74.

# Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

## Adenopatías cervicales. La importancia del diagnóstico anatomopatológico

I. Delicado Calderón\*, M. Gómez Muñoz\*,  
S. Torrejón Almeida\*\*, M. Cortés Hernández\*\*

Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Málaga. \*Médico residente. \*\*Médico adjunto



### Resumen

Presentamos el caso de un niño de 12 años que consulta por adenopatías cervicales de pocos días de evolución sin otra sintomatología asociada. Cabe destacar la importancia del diagnóstico diferencial, así como las pruebas complementarias orientadas según la sospecha clínica.

### Abstract

We present the case of a 12-year-old male who consults because of cervical adenopathies detected in the last few days without any other symptoms. The case remarks the importance of differential diagnosis and conducting additional tests according to the clinical suspicion.

### Caso clínico

Niño de 12 años que consulta en Urgencias por tumoración pétreo en área mandibular y zona submandibular ipsilateral derecha de 10 días de evolución, detectada tras traumatismo accidental mientras jugaba. Afebril en todo momento, no asocia pérdida ponderal, sudoración nocturna u otra sintomatología. Como antecedentes personales, se trata de un niño sano bien vacunado. Niega viajes recientes y presenta contacto habitual con perros y gatos. Como antecedentes familiares, cabe destacar madre afecta de trombofilia y linfoma de Hodgkin.

A la exploración física, tan solo llama la atención una masa laterocervical de consistencia pétreo de 5 x 3 cm de diámetro longitudinal máximo y otro conglomerado submentoniano de 2 x 2 cm, levemente doloroso a la palpación, sin aumento de temperatura local ni eritema (Fig. 1). El resto de la exploración física por aparatos es normal.

En Urgencias, se solicita analítica sanguínea, sin hallazgos patológicos (sin leucocitosis ni datos de lisis tumoral); una radiografía de tórax, sin alteraciones, así como una ecografía cervical en la que se objetivan hallazgos compatibles con adenopatías secundarias a proceso probablemente maligno, por lo que se decide ingreso para completar el estudio.

1. Ante estos hallazgos, ¿qué causas de adenopatías submandibulares podemos sospechar en este paciente?
  - a. Mononucleosis infecciosa.
  - b. Tuberculosis.
  - c. Proceso linfoproliferativo.
  - d. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
  - e. Todas son ciertas.
2. Ante una lesión de estas características, ¿qué prueba se considera el *gold estándar*?
  - a. RMN cervical.
  - b. PET-TAC.
  - c. Biopsia.

- d. Serología infecciosa.
- e. Todas son ciertas.

3. Con un hallazgo anatomopatológico compatible con adenitis por *Bartonella Henselae*, ¿cuál sería el tratamiento indicado?
  - a. Cefepime.
  - b. Amoxicilina.
  - c. Observación y actitud expectante.
  - d. Azitromicina.
  - e. c y d son ciertas.
4. ¿Qué otras pruebas complementarias podrían solicitarse ante la sospecha de bartonelosis?
  - a. Cultivo de la lesión.
  - b. Serología a *Bartonella henselae*.
  - c. PAAF.
  - d. Ecografía.
  - e. TAC.



Figura 1.

## Respuestas correctas

**Pregunta 1. Respuesta correcta:** e. Todas son ciertas.

### Comentario

La respuesta correcta es la opción e, ya que en el contexto clínico de esas 4 entidades podemos encontrar adenopatías a nivel cervical<sup>(1)</sup>.

**Pregunta 2. Respuesta correcta:** c. Biopsia.

### Comentario

La respuesta correcta es la c, ya que, aunque todas las demás pruebas complementarias nos ayudarían al diagnóstico, la biopsia es el *gold standard*, cuando se sospecha una lesión de características malignas, ya que proporciona el diagnóstico anatomopatológico concreto<sup>(1)</sup>.

**Pregunta 3. Respuesta correcta:** e. c y d son ciertas.

### Comentario

La respuesta correcta es la e, ya que en el caso de adenitis por *Bartonella Henselae* es válido esperar y ver la evolución si no hay complicaciones, o iniciar tratamiento con azitromicina en casos donde la evolución sea tórpida o no haya resolución espontánea de las lesiones<sup>(2)</sup>; además, se ha visto que el tratamiento antibiótico disminuye el riesgo de conversión a enfermedad sistémica<sup>(3)</sup>.

**Pregunta 4. Respuesta correcta:** b. Serología a *Bartonella henselae*.

### Comentario

La respuesta correcta es la b, ya que el resto de pruebas complementarias nos ayudan a conocer la extensión de la lesión (d, e), sin aportar datos sobre la etiología<sup>(3)</sup>. En cuanto al cultivo de la lesión, es poco rentable por el lento crecimiento de dicha bacteria en los medios convencionales<sup>(2)</sup>, y con la PAAF corremos el riesgo de coger parte de la lesión que no contenga la bacteria, con el consiguiente resultado falso negativo.

## Evolución

Durante el ingreso, el paciente se mantiene afebril. Se realiza analítica con serologías para: VEB, CMV, toxoplasma, *Bartonella henselae*, *Brucella*, *Borrelia*, parotiditis, parvovirus B19, hepatitis virales y VIH, siendo todo ello negativo, salvo una IgM para *Bartonella* positiva. La prueba de la tuberculina es negativa, asimismo se realizan pruebas de imagen para el estudio de extensión con ecografía abdominal, resonancia y PET TAC, en el que destaca captación a nivel del conglomerado adenopático descrito a nivel cervical.

Se realiza biopsia de este conglomerado, siendo los hallazgos compatibles con adenitis por *Bartonella Henselae*, lo que unido a la serología IgM positiva, permite diagnosticar al

paciente de adenitis por *Bartonella Henselae* o enfermedad por arañazo de gato, iniciando tratamiento con azitromicina oral, con buena respuesta local.

## Discusión

Ante la presencia de una masa cervical, siempre hay que realizar el diagnóstico diferencial entre adenopatía patológica o reactiva, glándulas salivares, quistes, lesiones congénitas o lesiones tumorales<sup>(1,4)</sup>.

Los datos importantes a recoger en la anamnesis incluyen: la edad del paciente, los antecedentes personales, el tiempo de evolución y la lateralidad, la sintomatología asociada (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, astenia, mialgias y artralgias, síntomas catarrales, boca séptica, gingivostomatitis herpética, lesiones cutáneas), contactos infecciosos o viajes recientes, contacto con animales, ingesta de productos no pasteurizados, estado del calendario vacunal e ingesta de fármacos, entre otros<sup>(4,5)</sup>.

Respecto a las pruebas complementarias, estaría indicado completar el estudio con serologías y pruebas de imagen, teniendo en cuenta que, ante la presencia de una masa de aspecto maligno, el *gold standard* para el diagnóstico es la biopsia y el estudio anatomopatológico<sup>(6)</sup>, como bien se refleja en nuestro caso, ya que los hallazgos anatomopatológicos compatibles con *Bartonella henselae* permiten descartar la sospecha de proceso tumoral.

El principal agente causal implicado en la enfermedad por arañazo de gato es la *Bartonella henselae*. Es un bacilo gramnegativo de distribución mundial difícil de cultivar. Suele afectar a niños y adultos jóvenes, siendo una causa frecuente de adenopatías persistentes. Más del 90% de los pacientes refieren contacto reciente con un gato, siendo la transmisión del gato al hombre a través del arañazo. Entre 3 y 5 días después, aparece una lesión papulopustulosa que suele evolucionar a costra. Dos semanas tras la inoculación aparecen una o, raramente, varias adenopatías regionales dolorosas, las cuales pueden persistir hasta 2-5 meses. Además, suelen asociar fiebre, malestar general y cefalea<sup>(2)</sup>. Aunque, en nuestro paciente, la presentación no fue la típica, ya que no presentó lesión cutánea inicial ni una única adenopatía.

De forma menos frecuente, una minoría de pacientes puede tener manifestaciones atípicas como: encefalitis, meningitis, mielitis transversa, hepatitis y esplenitis granulomatosa, osteomielitis, artritis, neumonía e infección diseminada. Un 5% de los pacientes desarrolla el síndrome oculoglandular de Parinaud (conjuntivitis unilateral y adenopatía preauricular ipsilateral)<sup>(2)</sup>.

También son raras las manifestaciones cutáneas, exceptuando la pápula de inoculación primaria que se encuentra en un 60-90% de los casos. Se han descrito: erupciones maculopapulosas y urticariales, granuloma anular, eritema nodoso, púrpura trombocitopénica, vasculitis leucocitoclástica, lesiones granulomatosas, eritema anular y lesiones tipo síndrome de Sweet<sup>(2)</sup>.

Para el diagnóstico de la enfermedad por arañazo de gato, disponemos de varias pruebas. Debemos sospecharla siempre ante un paciente con antecedentes de exposición a gatos que presente adenopatías y una lesión cutánea. El diagnóstico se puede confirmar con la biopsia de un ganglio afecto, en la

que se encuentra una inflamación granulomatosa con necrosis central estrellada<sup>(2)</sup>. Con la tinción de plata de Warthin-Starry, a veces, se encuentran bacilos en las áreas de necrosis. También podemos realizar serología específica para *Bartonella henselae* mediante inmunofluorescencia indirecta, que es muy sensible y específica. Los títulos de anticuerpos están altos en las primeras semanas después de la aparición de las adenopatías. La identificación del microorganismo mediante PCR también ha demostrado ser muy sensible y específica<sup>(2)</sup>.

Dado que la enfermedad por arañazo de gato suele resolverse espontáneamente, el tratamiento antibiótico, en caso de enfermedad benigna y autolimitada, es controvertido. A pesar de que la mayoría de los casos de linfadenitis leve se resuelven de forma autolimitada, las guías recomiendan el tratamiento antibiótico para prevenir complicaciones sistémicas y disminuir el periodo sintomático, empleando antibioterapia con azitromicina, ciprofloxacino o doxiciclina<sup>(2,7)</sup>.

### Palabras clave

Adenopatía; *Bartonella Henselae*; Arañazo de gato; *Adenopathy*; *Bartonella Henselae*; *Cat-scratch disease*.

### Bibliografía

1. Spach D, Kaplan S. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. En: UpToDate (Internet). Rose, BD (Ed), UpToDate, Wallthman, MA, 2021. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
2. Rodríguez-Rodríguez M, Rodríguez-Rosell MV, Blanco-Costa MI, Rodríguez-Asensio J. Enfermedad por arañazo de gato. Presentación de varios casos clínicos. *Aten Primaria*. 2017; 49: 196-97.
3. Beléndez C, Pérez-Moreno J, Saavedra J. Adenomegalias. Adenitis cervical. *An Pediatr Contin*. 2012; 10: 313-23.
4. Fernández-Teijeiro A. Linfomas de Hodgkin. En: L. Madero, Á. Lassaleta, J. Sevilla. *Hematología y Oncología pediátricas*. 3ª edición. Madrid: Ergon, 2015. p. 517-32.
5. Deosthali A, Donches K, DelVecchio M, Aronoff S. Etiologies of Pediatric Cervical Lymphadenopathy: A Systematic Review of 2687 Subjects. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6: 1-7.
6. Del Rosal T, Baquero F. Adenitis cervical. *Pediatr Integral*. 2018; XXII(7): 307-15.
7. Spach D, Kaplan S. Treatment of cat-scratch disease. En: UpToDate (Internet). Rose, BD (Ed), UpToDate, Wallthman, MA, 2021. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: [www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es).

Para conseguir la acreditación 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".



## Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (5). Tetania, espasmofilia y raquitismo carencial

V.M. García Nieto\*, M. Zafra Anta\*\*

\*Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de Canarias Pediatría

\*\*Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

*“Sol est remediorum maximum”*  
(Plinio el Viejo)

### Prólogo

El tétanos es una enfermedad aguda infecciosa con repercusión en el sistema nervioso, caracterizada por espasmos, contracciones musculares violentas y rigidez. En 1889, el médico y bacteriólogo japonés Kitasato Shibasaburo logró cultivar por primera vez el agente causal *Clostridium tetani*, productor de las neurotoxinas que originan la sintomatología. Por la similitud clínica aunque no etiológica, se acuñó el término de “tetania”, para designar a las contracciones musculares de origen no infeccioso.

El término “espasmofilia” no está considerado en el diccionario de la RAE. Procede del griego *spasmos* (de *spaō*: contraigo y *philia*: tendencia). Se trata de un neologismo que se acuñó para designar una situación algo más amplia que la tetania, indicativa de hiperirritabilidad neuromuscular, ampliable a otros síntomas como lipotimias, parestesias, trastornos psíquicos e, incluso, convulsiones.

Hasta que se relacionó la espasmofilia/tetania con el metabolismo del calcio y el raquitismo carencial, tuvieron que pasar muchos años. Esta es su historia.

### Historia del raquitismo y la vitamina D

La referencia inicial que se dispone acerca de la primera vez que apareció impresa la palabra “raquitismo” data de 1634, al figurar en el Documento (*Bill*) Anual de Mortalidad de la Ciudad de Londres de ese año. Estos documentos registraban el número y las causas de muerte en el área de alrededor de la Torre de Londres y de la Catedral de San Pablo, una parte situada dentro o cerca de las murallas de la ciudad de Londres. Según O’Riordan, las primeras descripciones indudables de raquitismo se publicaron entre 1645 y 1668

por parte de Whistler, Boote, Glisson y Mayow<sup>(1)</sup>. A mediados del siglo XVII, se identificó el raquitismo como un problema de salud importante entre los niños pequeños, cuando comenzó el éxodo de las comunidades agrícolas rurales a las áreas urbanas lo que, a su vez, indujo cambios en el estilo de vida que limitaron la exposición a la luz solar. En la historia humana, el papel de la luz solar y la vitamina D se convirtió en significativo al comienzo de la revolución industrial, época en la que la incidencia de esta enfermedad ósea debilitante aumentó drásticamente, especialmente, en el norte de Europa y América del Norte.

Los niños diagnosticados de raquitismo se identificaban por deformidades en el esqueleto, incluido el agrandamiento de la cabeza, los extremos de los huesos largos y la caja torácica, junto a debilidad muscular generalizada (Figs. 1 y 2).



Figura 1. Uno de los últimos pacientes diagnosticados de raquitismo carencial en el Hospital Nuestra Señora de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife a principios de los años 80 del pasado siglo.



**Figura 2.** Radiografía de las extremidades inferiores de la paciente de la figura 1. Además de la gran deformidad en la porción distal de las mismas, con ambos pies en equino varo, obsérvese el ensanchamiento y desflecamiento de las metáfisis distales del fémur y de las proximales de la tibia.

En las últimas décadas del siglo XIX, los estudios de autopsias realizados en Leiden (Países Bajos) indicaban que, aproximadamente, el 90% de los niños criados en esa ciudad atestada y contaminada tenían la enfermedad<sup>(2)</sup>. El raquitismo tuvo consecuencias devastadoras para las mujeres jóvenes que, a menudo, tenían una pelvis deformada, lo que repercutió en una incidencia muy alta de mortalidad infantil y materna. Fue un factor que favoreció el mayor uso de la operación cesárea para intervenir en el parto de hijos de madres que habían padecido aquella enfermedad.

Ya en 1822, Sniadecki observó que los niños que vivían en Varsovia tenían una incidencia mucho mayor de la enfermedad en comparación con la de los niños que vivían en áreas rurales. Estas observaciones lo llevaron a concluir que la exposición a la luz solar era el factor más importante en la prevención y cura del raquitismo<sup>(3)</sup>. Casi 70 años después, en 1890, Palm

informó acerca de una encuesta epidemiológica que incluía observaciones clínicas de varios médicos de todo el Imperio Británico y Oriente. Se observó que el raquitismo era raro en los niños que vivían en la miseria en las ciudades de Japón, China e India, mientras que los niños de clase media y pobres que vivían en ciudades industrializadas de las Islas Británicas, tenían una alta incidencia de esa enfermedad. El autor concluyó que el denominador común era la luz del sol. Instó, por ello, al uso sistemático de los baños de sol para prevenir y curar el raquitismo<sup>(4,5)</sup>.

Este concepto tan simple fue difícil de aceptar en el tratamiento de una enfermedad ósea tan aparatosa. Como resultado, pasarían otros 30 años hasta que el médico inglés Edward Mellanby (1884-1995) comunicó que se podía producir raquitismo en perros enjaulados alimentados a base de copos de avena y no expuestos a la luz solar. El autor concluyó que el origen del raquitismo, que podía ser curado con aceite de hígado de bacalao, era de índole dietética<sup>(6,7)</sup> (Figs. 3 y 4). De hecho, era una práctica común en las costas de las islas británicas (Islas Hébridas) y de los países escandinavos, utilizar aceite de hígado de pescado para prevenir y curar esa enfermedad deformante de los huesos<sup>(7)</sup>. Al principio, se pensó que la actividad antirraquítica del aceite de hígado de bacalao podía deberse al efecto de la vitamina A. Sin embargo, cuando su actividad era destruida por el calor y la oxidación, el aceite de hígado de bacalao continuaba conservando su actividad antirraquítica<sup>(8)</sup>. Como resultado de todas estas observaciones, se concluyó que existía una nueva vitamina liposoluble a la que se llamó vitamina D, puesto que ya se habían descubierto las denominadas A, B y C.

En 1919, Karl Huldschinsky, en el asilo Oskar-Helene de Berlín, descubrió que exponer a los niños a la “irradiación de los rayos ultravioleta emitidos por la lámpara de cuarzo a vapores de mercurio” durante una hora tres veces a la semana, era eficaz en el tratamiento del raquitismo al demostrar, mediante rayos X, un marcado aumento en la mineralización del esqueleto, especialmente en los extremos de los huesos



**Figura 3.** Radiografía de la muñeca de un cachorro en condiciones normales<sup>(7)</sup>.



**Figura 4.** Radiografía de la muñeca del mismo cachorro después de estar tres meses sometido a una dieta raquitógena<sup>(7)</sup>. Se aprecia el desflecamiento e irregularidad de la línea metafisaria distal y la imagen en copa de las metáfisis (flecha).



**Figura 5.**  
“Actitud de la mano en la tetania”<sup>(15)</sup>.  
“Mano en posición de tocólogo”<sup>(16)</sup>.

largos”. Un grupo similar de niños no expuestos a la radiación ultravioleta no mostraron curación o solo una leve mejoría<sup>(9)</sup>. Dos años después, Hess y Unger, en un hospital de la ciudad de Nueva York, expusieron a siete niños con raquitismo a diferentes períodos de luz solar, con lo que volvieron a confirmar la mejora radiológica del raquitismo<sup>(10)</sup>. Esos autores concluyeron que la exposición a la radiación ultravioleta era un “remedio infalible” contra esa enfermedad.

Poco después, Powers et al. comunicaron que la radiación producida por una lámpara de mercurio tenía unos efectos curativos en ratas raquíticas similares a los provocados por el aceite de hígado de bacalao<sup>(11)</sup>. Por tanto, se había confirmado que el denominado “factor antirraquítico” podía generarse en la piel después de la exposición a la luz solar o que podía obtenerse a partir del aceite de hígado de bacalao.

A modo de aclaración complementaria, diremos que las lámparas productoras de rayos ultravioleta se basaban en que “el vapor mercurial que se encuentra en un tubo transparente, construido de cristal de roca fundido (cuarzo) y vacío de aire llega a la más alta incandescencia, efecto de la corriente eléctrica que sobre él actúa”.

En los años venideros, vendría la exposición de alimentos a la irradiación con lámpara de mercurio para inducir propiedades antirraquíticas a algunos alimentos<sup>(12)</sup> y, algo más tarde, los primeros casos de hipercalcemia secundarios a intoxicación por vitamina D, pero esa es otra historia.

## Tetania y espasmofilia

Según Jules Comby (1853-1947)<sup>(13)</sup>, la tetania fue descrita por el médico francés Jean Baptiste Hippolyte Dance (1797-1832) en 1831, con el nombre de tétanos intermitente<sup>(14)</sup>. Al parecer, L. Corvisart propuso el nombre de tetania<sup>(13)</sup> que fue popularizado por el célebre médico francés Armand Trousseau (1801-1867), que pasaría a la historia de esta entidad al describir el signo característico que lleva su epónimo. Las descripciones originales la definían como “accesos de contractura dolorosa localizada en las extremidades de los miembros, acompañados frecuentemente de una hiperexcitabilidad muscular generalizada”<sup>(15)</sup>.

Se describió que la tetania era más frecuente en la primera infancia, aunque podía observarse en adultos “casi exclusivamente en las mujeres en estado puerperal”<sup>(14)</sup>. Entre 77 casos, Frederic Rilliet y Antoine Barthez observaron que 36 casos se diagnosticaron por debajo de los dos años de edad<sup>(13)</sup>. Ini-

cialmente, algunos autores creían que estaba relacionada con la herencia o con el frío por ser en invierno más frecuente la tetania e, incluso, con la dilatación del estómago “por un veneno convulsivo que han encontrado Bouveret y Devic en el jugo gástrico de los dilatados, 1891”<sup>(13)</sup>. No obstante, en 1907, Comby escribió que se había establecido que era una enfermedad secundaria que se presentaba, casi siempre, en el curso de la diarrea crónica, de la “atrepsia” (desnutrición), del raquitismo y en la convalecencia de algunas enfermedades infecciosas, como la coqueluche (tosferina), la fiebre tifoidea y el reumatismo<sup>(13)</sup>.

La capacidad de observación y descripción de las crisis de tetania por parte de Eugène Charles Apert (1868-1940) se refleja en este texto: “el acceso de tetania comienza por rigidez dolorosa de las manos y del antebrazo. La mano se contractura e inmoviliza adquiriendo la posición de “mano de comadrón”, esto es, con los dedos extendidos, el índice y el auricular por delante del medio y el anular, la palma de la mano en hueco, el pulgar aproximándose hacia la palma, y en extensión, o sea la forma de cómo el tocólogo da a su mano cuando va a introducirla en el conducto vaginouterino (Fig. 5). La muñeca está en semiflexión, el antebrazo en pronación y semiflexión, los músculos contracturados, necesitando emplearse cierta fuerza para modificar esta posición y volviendo el brazo a recobrarla tan pronto como cesa de ejercerse presión. Posteriormente y de una manera menos completa, son atacadas las extremidades inferiores; los dedos del pie están en flexión y el pie en varo equino (Fig. 6). La duración del acceso va desde algunos minutos hasta algunas horas, tiempo durante el cual el niño aparece inquieto y quejándose; después la rigidez disminuye progresivamente y desaparece hasta el acceso siguiente, sucediéndose unos a otros con intervalos de uno o varios días”<sup>(15)</sup>.

El término espasmofilia fue utilizado inicialmente por los médicos alemanes. Heinrich Finkelstein (1865-1942) empleó



**Figura 6.**  
“Actitud de los dedos y de los pies en la tetania infantil”<sup>(15)</sup>.

el término diátesis espasmofílica y Johann Heubner (1843-1926), el de “estado espasmógeno”<sup>(16)</sup>.

Se idearon diversos métodos diagnósticos. En la Escuela francesa se hacía énfasis en la capacidad diagnóstica del signo de Trousseau que es patognomónico; si bien, en muchos casos, puede faltar. Consiste en la producción artificial de una tetania de la mano, por medio de la compresión del haz nervioso vascular situado en el surco bicipital, que puede lograrse preferentemente por medio de la aplicación circular de una venda elástica. Esta venda debe permanecer aplicada durante dos o tres minutos (Fig. 7). No obstante, en los lactantes, no siempre se producía la actitud obstétrica clásica de los dedos<sup>(17)</sup>.

En la Escuela alemana se demostró que “el signo más seguro y más constante y que, a la vez, debe ser considerado como patognomónico, es la hiperexcitabilidad galvánica, es decir, el llamado fenómeno de Erb”. Este signo fue descrito en el lactante por Theodor von Escherich (1857-1911), el pediatra alemán que descubrió en 1885 la *Bacterium coli*, a la que más tarde se le adjudicó el nombre de *Escherichia coli*, en su honor. El autor demostró “que, en la espasmofilia, la contracción a la abertura del cátodo, que ordinariamente no se produce, en los lactantes, más que con corrientes que pasen de 5 miliamperios, se produce ya con corrientes de intensidad menor, es decir, de 4, de 3 y hasta de 1 miliamperio o menos”<sup>(17)</sup>.

Además, se recurrió al denominado “fenómeno del facial” (signo de Weiss o de Chvostek), consistente en que percutiendo con el pulpejo del dedo índice el trayecto de los tractos nerviosos del facial a su paso sobre la rama ascendente del maxilar en una distancia igual del conducto auditivo y de la comisura labial, se provoca una sacudida en los músculos de



**Figura 7.** “Tetania en el raquitismo tardío (niño de siete años); fenómeno de Trousseau, permanente en el lado izquierdo, después de la supresión de la venda; curación rápida por medio del aceite de hígado de bacalao con fósforo (observación propia, recogida en el Hospital Gisela de Niños, de Múnich)”<sup>(17)</sup>.

la cara<sup>(15)</sup>. No obstante, se consideraba que no era tan característico, porque se suele observar también en otras afecciones que no son la tetania.

En el libro de Fanconi y Wallgren, se cita que: “los fenómenos de hiperexcitabilidad, como son el del facial, peroneo, radial y cubital son patognomónicos durante el primer año si hay tetania latente, aunque posteriormente se encuentran con frecuencia en niños fácilmente excitables, nerviosos o neuropáticos. Por el contrario, en cualquier edad es patognomónica de la tetania la positividad del signo de Trousseau”<sup>(18)</sup>. Tanto en ese libro como en el de Nelson, Vaughan y McKay<sup>(19)</sup>, ambos escritos en los años 70, ya no se utilizaba el término espasmofilia.

Otra cuestión era la referida a la etiología de los espasmos de la glotis. Escherich sugirió que eran una manifestación de la tetania, al igual que las contracturas de las extremidades. Apert escribió que: “si se busca la tetania latente en los niños atacados de espasmos de la glotis, se encuentra casi siempre un ‘fondo tetanoideo’ caracterizado por los signos de Erb y Chvostek”<sup>(15)</sup>.

Asimismo, “ciertas convulsiones generalizadas llamadas idiopáticas de la infancia, asentarían igualmente sobre un ‘fondo tetanoideo’ y serían también una manifestación de la tetania”<sup>(15)</sup>. Las convulsiones asociadas a raquitismo se denominaban con el término de “eclampsia”.

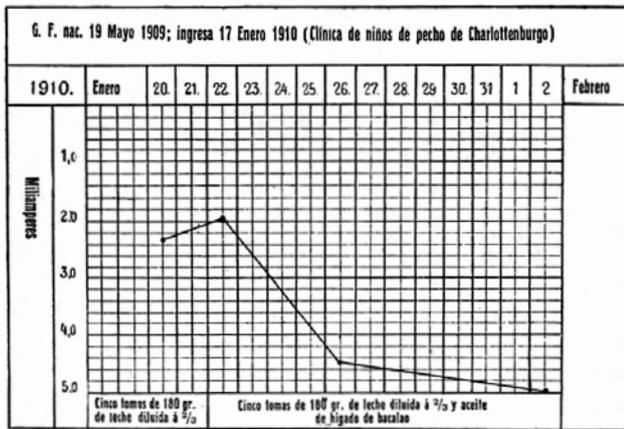
Con respecto a la fisiopatología, se fue avanzando en su conocimiento, cuando se comprobó que los niños criados con lactancia natural, quedaban “casi siempre al abrigo de la tetania”, y que cuando aparecía en un niño criado con leche de vaca, se obtenía la curación por medio de la retirada de la misma. La supresión de la leche de vaca suprimía muchas veces rápidamente la hiperexcitabilidad galvánica<sup>(17)</sup>.

Según Ibrahim, Quest había demostrado que el encéfalo de los niños con tetania era “más pobre en cal, que el de los niños normales” y, en los análisis del metabolismo, se había observado un balance negativo de la cal en estos niños (Czybulsky, Sdhabaid)<sup>(17)</sup>.

Se sugirió, igualmente, que podría tratarse de una “insuficiencia de las glándulas paratiroides”, ya que la extirpación de las glándulas paratiroides se acompañaba de tetania. En efecto, Eugène Gley (1857-1930), profesor de fisiología de la Facultad de Medicina de París, mostró que la erradicación simultánea quirúrgica de las glándulas tiroideas y paratiroides en animales de experimentación, conducía a una tetania letal en el 90% de los casos<sup>(20)</sup>. En Italia, Giulio Vassale (1862-1912), patólogo italiano de Modena y Francesco Generali demostraron, asimismo, que la extirpación de todas las glándulas paratiroides en gatos y perros, dejando la glándula tiroidea intacta, desencadenaba una tetania fatal en ambas especies<sup>(21)</sup>.

La relación entre tetania e hipocalcemia fue definida por MacCallum y Voegtlin<sup>(22,23)</sup>. Cuando la concentración total de calcio sérico descendía por debajo de 7 o 7,5 mg/dl era posible la existencia de síntomas de tetania.

Max Kasowitz, pediatra vienés (1842-1913), dejó sentenciado que la tetania es “siempre consecuencia del raquitismo”. Aunque no se pudieran determinar en aquella época los niveles de vitamina D (25OHD3), los pediatras de ese momento comprobaron que, al tratar el raquitismo carencial,



**Figura 8.** “Tetania. Curación con el hígado de bacalao solo, sin supresión de la leche. Descenso de la hiperexcitabilidad hasta la cifra normal. Contracción muscular a la abertura del cátodo, con una corriente superior a cinco miliamperes”<sup>(16)</sup>.

se corregían las crisis de tetania. El tratamiento consistía en la reducción o supresión de la ingesta de la leche de vaca, el “sol artificial (rayos ultravioletados)” y la administración de aceite hígado de bacalao, en ocasiones, fosforado (Fig. 8). Así, la fórmula de Schloss estaba constituida por fosfato tricálcico básico purísimo (10 gramos) y aceite de hígado de bacalao (100 gramos). Se administraban 5-10 gramos dos veces al día<sup>(17)</sup>.

En 5 ml de aceite de hígado de bacalao, se hallan 400 UI de vitamina D<sup>(24)</sup>. La leche de vaca y humana son muy pobres en vitamina D, pero la leche de vaca es “tetanígena” (sic) por ser elevado su cociente  $PO_4/Ca$  y por estimular la secreción gástrica ácida que se traduce en un efecto de inhibición de la absorción intestinal de calcio. Durante los primeros años de trabajo hospitalario de uno de los autores (VMGN) en la planta de Lactantes, se observó que la alimentación conjunta con leche de vaca y gofio durante los primeros meses de la vida, era altamente raquitógena (Figs. 1 y 2). El gofio canario es una variedad de harina, generalmente, de trigo o maíz, tostada de forma artesanal. Al ser integral, su contenido en fitato es muy elevado<sup>(25)</sup>. El fitato es quelante del calcio y de otros iones divalentes, con lo que se reduce su absorción intestinal<sup>(26)</sup>.

## Los estadios de Fraser del raquitismo carencial y la neuroexcitabilidad

Una de las primeras cosas que el Dr. Indalecio Fidalgo enseñó a uno de los autores (VMGN) al inicio de su residencia de Pediatría en el Hospital de Cruces (Bilbao), fueron los estadios de Fraser del raquitismo carencial<sup>(27)</sup>. En el estadio I existe básicamente hipocalcemia ya que, aún no se ha estimulado la producción de parathormona (PTH); en esta fase, se pueden producir los episodios de tetania y convulsiones. En el estadio II, los niveles elevados de PTH permiten que la calcemia se normalice, pero aparece hiperfosfatemia con hipofosfatemia. En el estadio III, el estímulo de la PTH ya es insuficiente para mantener la calcemia, por lo que a la hipofosfatemia se une la hipocalcemia, de tal modo que la

clínica y radiología de raquitismo es más marcada. En resumen, el riesgo de tetania y convulsiones se produce en los estadios I y III.

## El raquitismo y la tetania en España

Existen evidencias paleopatológicas de raquitismo en España. El problema queda en determinar la etiología del fenómeno, concretamente su relación con la luz solar y la vitamina D, ya que el raquitismo casi nunca aparecería aisladamente, sino imbricado con todo un conjunto de fenómenos carenciales de origen exógeno (malnutrición propiamente dicha) o endógeno (malabsorción), entre todos los cuales, no es posible determinar la causa responsable de la aparición de cada alteración elemental. Nos inclinamos por la existencia de respuestas inespecíficas del hueso a fenómenos carenciales agudos que produjeran imágenes de conjunto o síndromes osteoarqueológicos similares<sup>(28,29)</sup>.

Frontera Izquierdo publicó en 1975, en *Anales Españoles de Pediatría*, un exhaustivo estudio sobre las relaciones entre raquitismo y tetania en la bibliografía española del siglo XIX<sup>(30)</sup>. El autor cita que, en 1817, Ballano escribió que: “los niños afectos de raquitismo tienen una afectación de la sensibilidad en el sentido de una mayor irritabilidad, atribuyéndola, según la teoría de Petit a la compresión de los nervios de la medula del espinazo”<sup>(31)</sup>. Aparte de algunos artículos y libros traducidos, hay que trasladarse a 1887, cuando E. Castillo de Piñero presentó en la *Sociedad Ginecológica Española* dos casos de espasmos de glotis en sendos niños con raquitismo y craneotabes. El autor trató a los jóvenes pacientes con lactofosfato de cal con buenos resultados<sup>(32)</sup>.

Manuel de Tolosa Latour (1857-1919), médico del Hospital del Niño Jesús y Director del Asilo de Huérfanos del Sagrado Corazón de Jesús, propició la creación de sanatorios marítimos para niños escrofulosos y raquíticos en Trillo y el Sanatorio de Santa Clara en la playa de Chipiona (Cádiz), el primero de España<sup>(33)</sup>.

Sin ánimos de ser exhaustivos, en el siglo XX, hay que llegar al III Congreso Nacional de Pediatría (Zaragoza, octubre de 1925) para encontrar trabajos significativos sobre el tema. En esa reunión, Gregorio Vidal Jordana que, entonces, era miembro de la cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de Valladolid<sup>(34)</sup>, presentó su experiencia con los rayos ultravioleta en Pediatría, solo seis años después de los trabajos ya reseñados de Karl Huldschinsky<sup>(9)</sup>. El autor presentó su experiencia con dos lámparas de cuarzo de 1.200 y 2.500 bujías, respectivamente, en el tratamiento del raquitismo, la espasmofilia, la tuberculosis, las enfermedades de la piel (impétigo, eczema) y otras enfermedades<sup>(35)</sup>. Consideraba “estas radiaciones como el verdadero tratamiento específico del raquitismo”. Por otra parte, hemos indicado más arriba que los autores dedicados al tema cifraban la mejoría del raquitismo a partir de los exámenes radiológicos<sup>(9,10)</sup>. Pues bien, Vidal Jordana consideraba, con un gran sentido fisiopatológico, que el incremento en los niveles de fosfatemia “constituían la prueba exacta para verificar la marcha del tratamiento ultravioleta, superior desde luego a la radiografía, a la que hasta la fecha se había concedido la supremacía”<sup>(35)</sup>.

Carlos Saiz de los Terreros, perteneciente al Hospital San Carlos de Madrid, presentó en la misma reunión su experiencia con la luz ultravioleta en el tratamiento de ocho niños con raquitismo, “dos espasmofílicos”, “tres escrofulosos”, dos con “lesiones articulares tuberculosas” y uno “atréptico”<sup>(36)</sup>.

En ese mismo III Congreso Nacional de Pediatría, se presentó otra comunicación sobre el tratamiento de la espasmofilia. Alfredo Pérez Albert que conocía los trabajos de MacCallum WG y Voegtlin, trató dos niños con espasmofilia con “preparados paratiroides y sales de calcio”<sup>(37)</sup>.

En los diez primeros años (1943-1952) de la revista *Acta Pediátrica*, se publicaron, al menos, ocho artículos sobre tetania y/o raquitismo<sup>(38)</sup>. Los avatares de la postguerra eran propicios para la aparición de la enfermedad aunque, afortunadamente, ya se disponía de un tratamiento eficaz. Dos estudios estuvieron dedicados a la tetania<sup>(39,40)</sup>. Morante Serna publicó un caso de estenosis congénita de duodeno y tetania<sup>(40)</sup>, un caso similar a lo descrito más arriba por autores clásicos, acerca de la relación entre tetania, la dilatación del estómago y “el veneno convulsivo encontrado en el jugo gástrico de los dilatados”<sup>(13)</sup>. Otros tres manuscritos estaban dedicados a los signos radiológicos de raquitismo<sup>(41,42)</sup> y su fisiopatología, respectivamente<sup>(43)</sup>. Son sorprendentes las conclusiones de un trabajo firmado en 1952; los autores escribieron que: “la deficiencia en vitamina D y en radiación solar no juega un papel socialmente a considerar en la patogenia de esta enfermedad en España” y “en estos niños clínicamente diagnosticados de raquíuticos, las cifras de calcio, fósforo, fosfatasa ácida y fosfatasa alcalina en sangre son normales”<sup>(44)</sup>. Los dos estudios restantes se referían al tratamiento del raquitismo. En uno de ellos, González del Río comparó el tratamiento de una dosis masiva única de vitamina D2 con el tratamiento clásico de gotas y lámpara de cuarzo<sup>(45)</sup>. Esas dosis masivas conllevarían después, la consecuencia de ciertos casos de hipercalcemia con daño renal secundario. El último trabajo de esta serie que estamos comentando fue escrito por el médico alemán J. Scheer. Su manuscrito versaba sobre los métodos de irradiación de la leche con la intención de prevenir el raquitismo<sup>(46)</sup>.

En 1974, varios miembros del Hospital de Cruces (Bilbao) publicaron 39 casos de hipocalcemia en niños con raquitismo carencial. La clínica inicial fueron, preferentemente, convulsiones tónico-clónicas con un solo caso de tetania<sup>(47)</sup>. Los autores indicaron que en esa época, el 9,8% de los ingresos en el Servicio de Lactantes presentaban un raquitismo carencial.

En la actualidad, el raquitismo carencial es una rareza en niños nacidos en nuestro país. No obstante, en los últimos años se han publicado algunos casos de raquitismo carencial en revistas españolas, especialmente en niños inmigrantes, tanto lactantes<sup>(48,49)</sup> como adolescentes<sup>(49,50)</sup>.

## Epílogo

De los dos términos que se emplearon inicialmente para describir la neuroexcitabilidad de los nervios periféricos, el de tetania se ha mantenido en detrimento de la espasmofilia. Además del raquitismo carencial, la tetania asociada a hipocalcemia puede observarse, fundamentalmente, en la

enfermedad celiaca, el raquitismo resistente a la vitamina D, el hipoparatiroidismo y pseudo hipoparatiroidismo, en algunas tubulopatías (enfermedad de Gitelman) y en recién nacidos hijos de madres con hiperparatiroidismo. La tetania puede no ser solo de origen hipocalcémico sino, también, originada por hipomagnesemia y alcalosis (tetania de hiperventilación, “tetania gástrica”). Es necesario recordar que la alcalosis se acompaña de una reducción del calcio iónico. En fin, modificando ligeramente la frase de Thomas Carlyle, podemos decir que la historia del raquitismo carencial es la esencia de innumerables biografías.

## Bibliografía

- O’Riordan JL. Rickets in the 17th century. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1506-10.
- Holick MF. Photosynthesis, metabolism, and biologic actions of vitamin D. En: Rickets. Glorieux FH, ed. Nestlé Nutrition. Workshop Series vol. 21. New York: Raven Press; 1991. p. 1-22.
- Mozolowski W. Jędrzej Sniadecki (1768-1883) on the cure of rickets. *Nature.* 1939; 143: 121.
- Palm TA. The geographic distribution and etiology of rickets. *Practitioner.* 1890; 45: 270-9 y 321-42.
- Chesney RW. Theobald Palm and his remarkable observation: how the sunshine vitamin came to be recognized. *Nutrients.* 2012; 4: 42-51.
- Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet.* 1919; 1: 407-12.
- Mellanby E. Discussion on the importance of accessory food factors (vitamines) in the feeding of infants. *Proc R Soc Med.* 1920; 13: 57-77.
- McCullum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922; 53: 293-312.
- Huldschinsky K. Heilung von rachitis durch künstliche hohensonne. *Dtsch Med Wochenschr.* 1919; 45: 712-3.
- Hess AF, Unger LJ. Cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA.* 1921; 77: 39-43.
- Powers GF, Park EA, Shipley PG, McCullum EV, Simmonds N. The prevention of rickets in the rat by the means of radiation with the mercury vapor quartz lamp. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1921; 19: 120-1.
- Hess AF, Weinstock M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and green vegetables by ultraviolet irradiation. *J Biol Chem.* 1924; 62: 301-13.
- Comby J. Tetania. En: Tratado de las enfermedades de la infancia (ed. esp.). Barcelona: Salvat; 1907. p. 1000-2.
- Dance JBH. Observations sur une espèce de tétanos intermittent. *Archives Générales de Médecine.* 1831, 26: 190-205.
- Apert E. Tetania. En: Manual de enfermedades de los niños (ed. esp.). Barcelona: Salvat; 1917. p. 524-9.
- Bendix B. Diátesis espasmofílica. Estado espasmógeno de los niños de pecho y de la primera infancia (laringospasmo, tetania). Estados tetanoideos. Espasmos permanentes. En: Tratado de las enfermedades de los niños (ed. esp.). Barcelona: Manuel Marín 1913, pp. 697-711.
- Ibrahim J. Espasmofilia o diátesis espasmofílica (laringospasmo, tetania y eclampsia infantil). En: Enfermedades de los niños (ed. esp.). Feer E, ed. Barcelona: Manuel Marín; 1924. p. 613-27.

18. Fanconi G, Isler W. Excitabilidad mecánica y eléctrica de los nervios periféricos. En: Tratado de pediatría (ed. esp.). Fanconi G, Wallgren A, eds. Madrid: Morata; 1971. p. 953-4.
19. Nelson WE, Vaughan III VC, McKay RJ. Tratado de pediatría (ed. esp.). Barcelona: Salvat. 1971.
20. Gley ME. Sur les fonctions du corps thyroïde. Compt Rend Hebd Soc de Biol. 1891; 43: 841-7.
21. Vesali G, Generali F. Sur les effects de l'extirpation des glandes parathyroïdes. Arch Ital Biol; 1896. p. 459-64.
22. MacCallum WG, Voegtlin C. On the relation of the parathyroid to the calcium metabolism and the nature of tetany. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. 1908, 19: 91-2.
23. MacCallum WG, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to the calcium metabolism J Exp Med. 1909; 11: 118-51.
24. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006; 116: 2062-72.
25. García Nieto V, León López C, Armas Sánchez MR, Muros de Fuentes M, García Báez M, González García R. Déficit de magnesio en la infancia. Acta Paediatr Esp. 1984; 42: 293-8.
26. Sitjar de Togores M, García Nieto V, Abreu González P, García Báez M, León López C, Muros de Fuentes M, et al. Influencia del gofio de trigo sobre la absorción intestinal y el metabolismo del cinc en ratas. An Esp Pediatr. 1988; 28: 185-90.
27. Fraser D, Kooh SW, Scriver CR. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. Pediatr Res. 1967; 1: 425-35.
28. González Martín A, Campo Martín M, Robles Rodríguez FJ, Pastor Abascal I. Evidencias paleopatológicas de raquitismo en España. En: Sánchez Sánchez J A, ed. Actas del V Congreso Nacional de Paleopatología, Alcalá la Real, Jaén; 1999. p. 1-7.
29. Castilla M, Carretero JM, Gracia A, Arsuaga JL. Evidence of rickets and/or scurvy in a complete Chalcolithic child skeleton from the El Portalón site (Sierra de Atapuerca, Spain). J Anthropol Sci. 2014; 92: 257-71.
30. Frontera Izquierdo P. Las relaciones entre raquitismo y tetania a través de la bibliografía española del siglo XIX. An Esp Pediatr. 1975; 8: 325-30.
31. Ballano DA. Diccionario de Medicina y Cirugía VI. Madrid; 1817. p. 352.
32. Castillo de Piñero E. Espasmo de glotis en niños raquícticos con craneotabes. An de Obst Gin y Ped. 1887; 7: 173.
33. Martínez Vargas A. Crónicas de la pediatría española (1888-1913). Santa Cruz de Tenerife: Grupo de Trabajo de Historia de la Pediatría y Documentación Pediátricas de la AEP; 2010. p. 83.
34. Fernández Menéndez JM, Girón Vallejo O. Algunos pediatras españoles depurados durante el primer franquismo. En: La pediatría española en la postguerra. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española nº 18. Madrid: AEP; 2019. p. 28-44.
35. Vidal Jordana G. Los rayos ultravioleta en pediatría. En: Libro de Actas del III Congreso Nacional de Pediatría. Zaragoza: La Académica; 1925. p. 321-41.
36. Sainz de los Terreros C. La luz ultravioleta en terapéutica infantil. En: Libro de Actas del III Congreso Nacional de Pediatría. Zaragoza: La Académica; 1925. p. 305-9.
37. Pérez Albert A. Nota sobre el tratamiento de la espasmofilia. En: Libro de Actas del III Congreso Nacional de Pediatría. Zaragoza: La Académica; 1925. p. 437-9.
38. Zafra Anta M, García Nieto VM. Las nuevas publicaciones pediátricas de los años 40. En: La pediatría española en la postguerra. Cuadernos de Historia de la Pediatría Española nº 18. Madrid: AEP; 2019. p. 46-63.
39. Collado Otero P. Calcemia y cronaxia en la tetania infantil. Acta Paediatr. 1948; 6: 285-324.
40. Morante Serna A. Estenosis congénita de duodeno y tetania consecutiva. Acta Paediatr. 1943; 1: 33-47.
41. Parra M. Importancia de la radiología para el estudio del raquitismo. Acta Paediatr. 1944; 2: 179-214.
42. Parra M. Diagnóstico diferencial radiológico del raquitismo. Acta Paediatr. 1945; 3: 181-202.
43. Rodrigo Palomares F, Rubio JT. Fisiopatología del metabolismo en enfermos raquícticos. Acta Paediatr. 1946; 4: 3-28.
44. Taracena del Piñal B, Matos Aguilar J. Peculiaridades etiopatogénicas del raquitismo en el niño español. Acta Paediatr. 1952; 10: 155-96.
45. González del Río I. El tratamiento del raquitismo con dosis masiva única de vitamina D2 y su comparación con el tratamiento clásico de gotas y lámpara de cuarzo. Acta Paediatr. 1944; 2: 179-214.
46. Scheer K. Tres años de lucha antirraquíctica mediante la irradiación de la leche en Frankfurt del Main. Acta Paediatr. 1944; 2: 1043-52.
47. García Fuentes M, Loredán L, Martul P, Fidalgo I, Igea J, Rodríguez Soriano J. Hipocalcemia en el raquitismo carencial: revisión de nuestra casuística. Bol S Vasco-Nav Ped. 1974; 9: 287-98.
48. Walter C, Muñoz-Santanach D, Marín del Barrio S, Corrales Magin E, Pou Fernández J. Hipocalcemia sintomática secundaria a raquitismo carencial. Presentación de dos casos clínicos. An Pediatr (Barc). 2010; 72: 343-46.
49. Cabot Dalmau A, Martínez-Baylach J, Trabazo del Castillo M, Voss D, Díez Martín R. Raquitismo carencial: formas de presentación diferentes para una misma entidad fisiopatológica emergente. Acta Paediatr Esp. 2012; 70: 221-5.
50. Fernández Martínez MM, Gómez Llorente JL, Martín González M, Momblan de Cabo J, Bonillo Perales A. Tetania secundaria a raquitismo carencial. Nutr Hosp. 2012; 27: 656-8.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web:

[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es). Para conseguir la acreditación 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".

# Representación del niño en la pintura española



J. Fleta Zaragoza

Sociedad Española de Pediatría  
Extrahospitalaria y Atención Primaria  
Facultad de Ciencias de la Salud.  
Universidad de Zaragoza

## Ignacio Zuloaga: entre toreros y manolas

Zuloaga fue uno de los más importantes pintores españoles de finales del siglo XIX y principios de XX, muy influido por El Greco y Goya; su pintura fue de las más discutidas por la crudeza de su dramatismo. Expresó un realismo empecinado en presentar la crónica de la época, particularmente de una Castilla, un tanto deformada, por la literatura del 98. Zuloaga estuvo muy vinculado con Segovia y la villa de Pedraza, donde compró el castillo de los Velasco en 1925.

### Vida, obra y estilo

Ignacio Zuloaga Zabaleta nació en Éibar en 1870, en el seno de una familia vinculada con el mundo del arte, y falleció en Madrid en 1945. Era el tercero de cinco hermanos. En 1887 visitó el Museo Nacional de Pintura y Escultura y allí descubrió a los grandes maestros de la pintura española como el Greco, Velázquez, Ribera, Zurbarán y Goya, cuya obra le impactó de manera significativa. De hecho, fue uno de los primeros en la revalorización de la obra el pintor de Fuendetodos. En 1889, viajó a Roma en donde pudo admirar a los artistas del Renacimiento; durante esta estancia pintó *Forjador herido*, que en 1890 presentaría en la Exposición Nacional de Bellas Artes de Madrid.

De Italia marchó a París, instalándose en el barrio de *Montmartre*. En la capital gala, asistió a la Academia *La Palette*, donde fue alumno de Eugène Carrière. A esta formación reglada se suman sus constantes visitas al Museo del Louvre para admirar y copiar la obra de los grandes pintores. Su círculo social parisino lo formaban Toulouse-Lautrec, Degas, Gauguin, Van Gogh y Máxime Dethomas, con cuya hermana se casó. También estaba en contacto con artistas españoles como Santiago Rusiñol y Ramón Casas, entre otros.

Posteriormente, se instala en la localidad andaluza de Alcalá de Guadaíra y luego lo hará en la capital hispalense, donde alquiló una pequeña estancia en un corral de vecinos, situado en un popular barrio habitado principalmente por población calé. En esa atmósfera, Zuloaga fue feliz. Se empapó de todas sus tradiciones, aprendió caló y durante un periodo de tiempo intentó ser torero, asistiendo como alumno a una escuela de tauromaquia; años más tarde, su nombre aparece en el cartel de una corrida en la plaza de toros de Manuel Carmona. Su obra, durante este tiempo, se centró

en bailarinas, gitanos, toreros y todo tipo de escenas llenas de vida y alegría.

Su pésima situación financiera hará que su padre lo recomiende a su principal mecenas, el magnate inglés Alfred Morrison; así, Zuloaga se traslada a Londres y comienza a trabajar haciendo retratos de la sociedad británica. Todavía con cierta escasez económica, acompaña a su amigo Rusiñol en un viaje por varias ciudades italianas. A pesar de estos cambios de residencia, Zuloaga continúa presentando sus obras en los más importantes certámenes del momento. En el celebrado en la ciudad condal, en 1896, obtuvo la 2ª medalla por *Las dos amigas*; y en el mismo, pero de 1898, logró la primera medalla con *Vispera de la corrida*. Viaja a Castilla y en concreto a Segovia, en donde vivía su tío Daniel Zuloaga, propietario de un taller de cerámica.

Su llegada a Segovia coincide con un momento trágico para España: la derrota ante los Estados Unidos. Era 1898 y Zuloaga se instala en una tierra de historia, de tradición serena y arraigada, con paisajes fríos y llenos de nobleza. Ignacio Zuloaga fue propietario de un automóvil, y con él recorrió España, siendo pionero en este tipo de viajes. De hecho, fue el primero en llegar en coche a Fuendetodos en 1903. Su llegada a la localidad aragonesa tenía como finalidad localizar la casa natal de su admirado Francisco de Goya. En 1915, la adquirió para restaurarla posteriormente.

En 1909 expuso por primera vez en Estados Unidos. Fue en la *Hispanic Society* de Nueva York, por invitación directa de su fundador y director Archer Huntington, donde exhibió treinta y ocho lienzos. Entre 1916 y 1917, realizó un intenso *tour* de exposiciones, mostrando treinta y cuatro obras en Nueva York, Boston, Buffalo, Pittsburg, Cleveland, San Luis y Minneapolis. Casi una década después, la prestigiosa *Reinhardt Gallery* de Nueva York, organiza una muestra de cincuenta y dos lienzos, cosechando un éxito más en su carrera.

El aspecto más polémico de la trayectoria de Zuloaga fue su actuación en favor del bando franquista en la Guerra Civil. A partir de 1938, participó en las exposiciones de Venecia y Londres a favor de los sublevados y pintando al general Franco y otros altos cargos, como Ramón Serrano Suñer y el general Millán-Astray, o el asedio del Alcázar de Toledo, al que dedicó en 1938 el lienzo *El Alcázar en llamas (paisaje heroico de Toledo)*.



Figura 1. *La fuente de Éibar.*

Fue un gran aficionado a los toros, tema que representó en sus cuadros, llegando a salir al ruedo en alguna ocasión. Es de destacar el cuadro *Corrida de toros en Éibar* de 1899, obra adquirida por Carmen Thyssen-Bornemisza que ahora se expone en el museo de su nombre en Málaga. En él se observan elementos que caracterizan la obra del autor: paisajes urbanos de los pueblos de España, los tipos populares, la forma realista de abordar las escenas o la influencia de Goya, tanto en la temática taurina, la forma cruenta de representarla, como en el uso de una paleta cromática oscura, donde destaca la presencia del negro, que enlaza con las pinturas negras del artista zaragozano. Ha recibido multitud de homenajes, premios y condecoraciones y se han erigido muchos monumentos a su figura en diversos lugares del País Vasco; así mismo, llevan su nombre algunos museos, centros de enseñanza, calles de nuestro país y otras instituciones.

### Los niños en su obra

*La fuente de Éibar* es una obra de juventud de Zuloaga. Esta composición une el ambiente rústico y el urbano. Aparecen nueve personajes: seis mujeres, un varón y dos niños o adolescentes, todos ellos en la calle, unos sentados y otros de pie. Dos mujeres llevan un recipiente en la cabeza y un hombre porta la ropa que pende de un palo al hombro. El grupo está acompañado por un perro que parece ajeno a la reunión.

En el primer plano aparece un niño de unos 10 o 12 años de edad, sentado, mirando hacia la derecha con cara de tris-

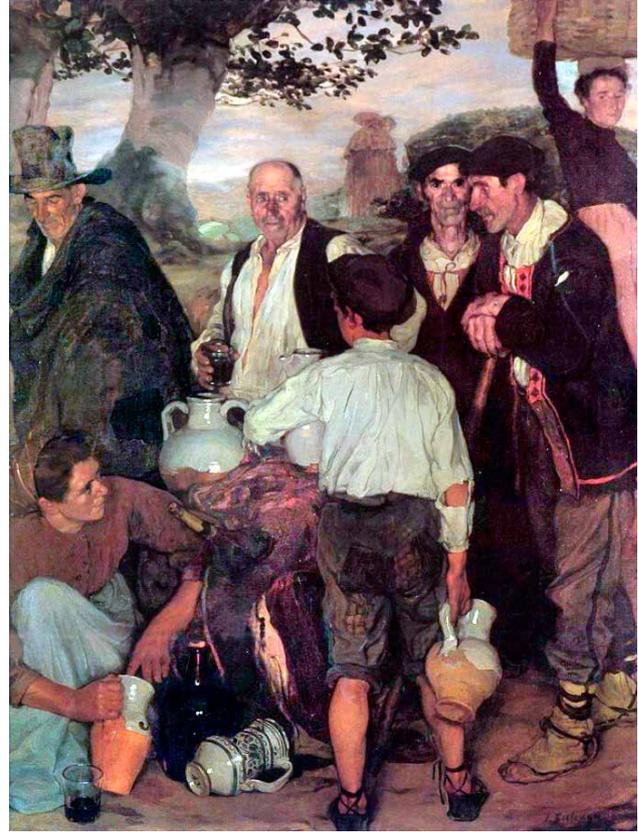


Figura 2. *El reparto del vino.*

teza o resignación. Lleva el pelo corto, sin sombrero, camisa blanca de manga larga y pantalón largo de color marrón. Con sus manos coge las rodillas que tiene flexionadas. No se le aprecian bien los detalles, pero su silueta y actitud muestran el dominio del artista de la anatomía humana. Junto al niño, y en el suelo, hay una jarra de arcilla de la que se ha derramado un líquido, posiblemente vino. En un segundo plano aparece otro niño mayor, adolescente o adulto joven, que está de pie y apoyado en la pared de la fuente. Parece participar en la conversación y también lleva una jarra en su mano derecha. Lleva pelo corto, camisa blanca de manga larga y chaleco de color marrón.

La escena se sitúa en la fuente de Éibar, espacio, como en gran parte de los pueblos, en donde se suele reunir la gente para hablar. Al fondo, las casas del pueblo y a la derecha algunos campos de cultivo. Colores cálidos y vivos por excelencia y celajes azules, combinados con algunas nubes blancas. La luz se recibe desde la derecha. Óleo sobre lienzo, data de 1888 y pertenece al Museo Zuloaga de Pedraza (Segovia) (Fig. 1).

Una excelente composición es *El reparto del vino*, por su complejidad, manejo de diferentes planos, de distintos personajes de ambos sexos y diferentes edades. Se trata de una escena costumbrista rural, posiblemente de un pueblo castellano, a la que se une el bodegón. La escena muestra a cuatro varones adultos, dos mujeres y un niño, todos ellos tocados con un sombrero, gorro o pañuelo. Los hombres están de frente y de lado, entrados en edad, uno con un vaso de vino y otro con un bastón; parece que están conversando. Una de las mujeres está en primer plano agachada y sirviendo vino

con una jarra; la otra está de pie, al fondo, a la derecha, con un cesto a la cabeza.

De espaldas aparece un niño de unos 10 o 12 años de edad, con una anatomía perfecta, aunque los detalles de la cara no se advierten; los brazos y las piernas están bien proporcionados. El niño puede ser un hijo o criado al servicio de alguno de estos adultos, lleva en su mano derecha una jarra y en el brazo derecho sostiene otra. Su vestimenta no es sino una camisa rota por el codo y unos pantalones apedazados con telas de distinto color. Calza zapatillas.

Estructura circular, luz frontal, excelente tratamiento del sombreado, líneas muy bien dibujadas y colores cálidos, preferentemente. Fondos en los que se ven a otros personajes, árboles, montañas y celajes. Podemos apreciar un estilo naturalista de recio dibujo y colorido oscuro, influido por Velázquez, Ribera y Goya, en oposición al estilo luminoso y optimista de Sorolla. Es un óleo sobre lienzo, fechado en 1900. Perteneció al Museo de Cau Ferrat de Sitges (Fig. 2).

En el *Retrato ecuestre de doña M<sup>a</sup> del Rosario Cayetana Fitz-James Stuart y Silva, XVIII duquesa de Alba*, la niña aparece montada en un caballo; la pose es lateral de ambas figuras, pero la niña mira hacia arriba y a la izquierda. Viste un abrigo de color azul y en su mano izquierda tiene la rienda del caballo. Las proporciones de los segmentos corporales son normales, lleva pelo rubio en melena, calcetines blancos y zapatos negros. Se diría que no va vestida adecuadamente para hacer equitación. Los detalles de su cara son normales y agraciados.

El caballo está correctamente representado y nos recuerda a los caballos velazqueños y goyescos. En un primer plano hay dos perros de diferentes razas y al fondo se aprecia una vasta extensión con árboles y montañas. Llama la atención

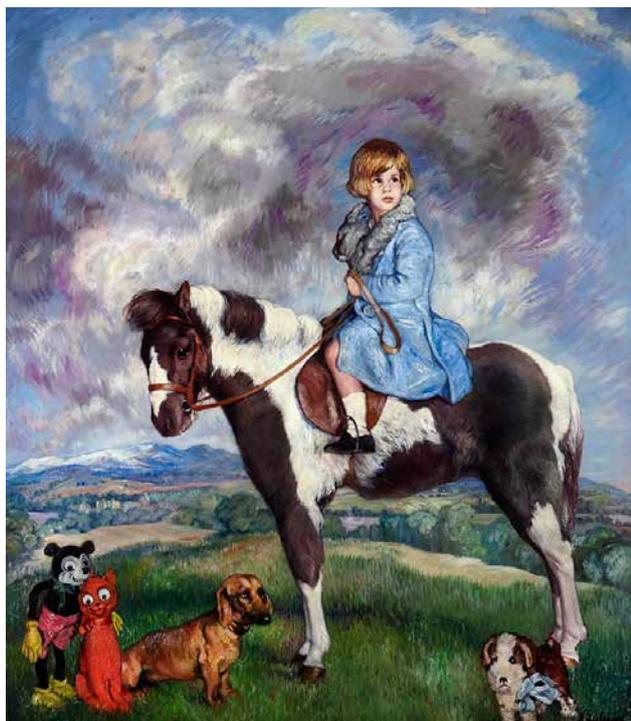


Figura 3. *Retrato ecuestre de doña M<sup>a</sup> del Rosario Cayetana Fitz-James Stuart y Silva, XVIII duquesa de Alba.*

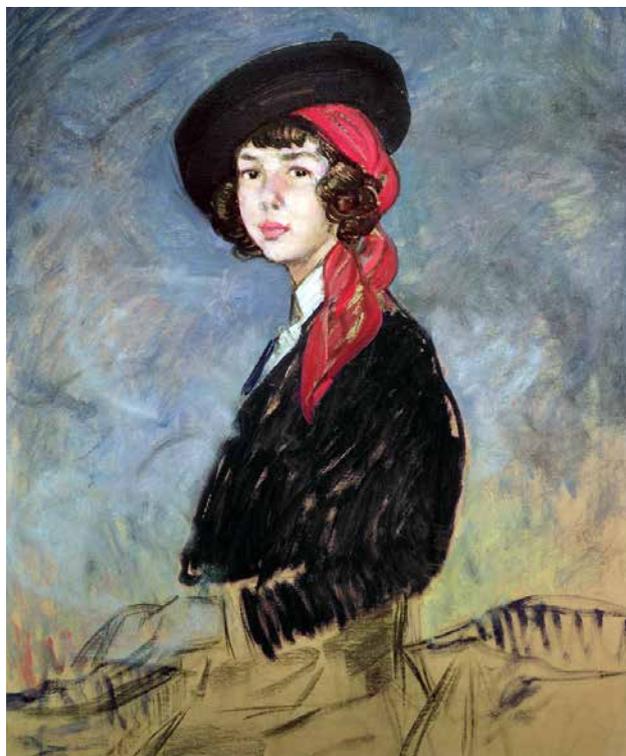


Figura 4. *Boceto para el retrato de la Duquesa de Alba.*

la aparición en el ángulo inferior izquierdo de dos muñecos, que pueden pertenecer a la niña; ambos han sido motivo de polémica para el pintor, la familia y críticos de arte.

En otoño de 1930, cuando Andy Warhol aún usaba pañales, Zuloaga representó al ratón más famoso de la historia, en esta obra, con un detalle ampliado, originalmente en la esquina inferior izquierda del cuadro. El duque de Alba, al que le unía una gran amistad y para quien ya había realizado varios cuadros de gran formato, le había encargado retratar a la pequeña Cayetana, de apenas cuatro años; y al pintor no se le ocurrió mejor forma de calmar a la inquieta niña que pintarla junto a sus juguetes. La idea se le volvió en su contra.

Aparecen en la obra, la duquesa de Alba (1926-2014), su querido poni Tommy y un *Mickey Mouse* sacado de la pesadilla más truculenta. Pocas experiencias chocan tanto como acudir al palacio de Liria y contemplar este retrato ecuestre de María del Rosario Cayetana, obra de este genuino pintor español. “Nunca más volveré a retratar a una niña”, se prometió el artista eibarrés, que sin proponérselo acababa de concebir el primer cuadro pop del mundo, según la Casa de Alba. Los colores predominantes son los grises, blancos, azules y verdes en una composición triangular, con luz que emana de la propia figura. Es un óleo sobre lienzo. Data de 1930 y pertenece al Palacio de Liria de Madrid (Fig. 3).

En el *Boceto para el retrato de la Duquesa de Alba* aparece la duquesa, que tiene 10 años de edad y va montada en un caballo. Lleva sombrero y bajo el mismo, porta un pañuelo de color rojo, que se extiende hacia el hombro izquierdo. Camisa blanca y chaqueta negra; la falda no está bien dibujada: se trata de un dibujo inacabado. Se adivina un ambiente rural dado el atuendo que lleva la niña.



Figura 5. Retrato ecuestre de la duquesa de Montoro.

Zuloaga volvió a realizar *Un retrato ecuestre de la duquesa de Montoro*, en el que aparece vestida con traje andaluz sobre un caballo blanco. La obra tiene características muy parecidas al retrato de la duquesa hecho con anterioridad. Aparece en medio del campo y con dos perros galgos a sus pies. Lleva el mismo atuendo que en el boceto realizado en 1936, pero más acabado: sombrero negro, pañuelo rojo, camisa blanca, chaleco y chaqueta negros, pantalón marrón de cuero ancho y acordonado y botas marrones. La niña mantiene a su caballo con las riendas. Sus detalles anatómicos de la cara son agraciados, al igual que en la obra anterior. Excelente trabajo en la representación de los animales: caballo y perros. Fondos castellanos con árboles y rocas y, al fondo, un pueblo. A la izquierda, y a lo lejos, aparecen las figuras de dos hombres montados a caballo con lanza en ristre. Cielos azules de atardecer, grises y blancos.

La joven, de 13 años, escribió al pintor desde Londres el 13 de julio de 1939: “Mil gracias por el dibujo que me mandó, tenemos aquí todos cada día más deseos de ver el cuadro. Monto mucho a caballo en el campo y juego al tenis. Todas las mañanas voy al colegio. Todos aquí le mandan recuerdos. Con mucho cariño. Cayetana”. Según relata el duque, el retrato de su hija tuvo una magnífica acogida. Fechado en 1939 (Fig. 5).

El *Retrato de María Rosa Suárez Zuloaga* nos muestra a una niña de unos 10 años de edad, de medio cuerpo y de frente, aunque girado ligeramente hacia la derecha. Se trata de una niña risueña de ojos grandes y detalles faciales armónicos y proporcionados. Pelo castaño con flequillo y corta melena. Lleva vestido de volantes de color gris. En el ángulo inferior izquierdo aparece la firma del autor y en el ángulo inferior derecho aparece la dedicatoria. Luz frontal, pincelada suelta, colores fríos: pastel y gris, rosa y marrón. Se trata de un óleo sobre tela adhesiva. María Rosa Suárez Zuloaga, sobrina del pintor, falleció en Madrid a los 83 años de edad tras sufrir un infarto. Era la presidenta y miembro fundador de la Fundación Museo Ignacio Zuloaga, que gestiona la pinacoteca del Castillo de Pedraza (Segovia) (Fig. 6).

Su cara es muy agraciada y está algo risueña; mira directamente al espectador, girando su cabeza hacia su izquierda. Tiene flequillo, el pelo se prolonga hacia ambos lados de la cara y las manos están apenas pergeñadas. Detalles corporales muy bien proporcionados. Colores negros, rojos, encarnados, y blanco para la figura; colores grises para los fondos. Zuloaga ha impregnado de cierto impresionismo esta obra que resulta tan familiar. Pinceladas sueltas y luz frontal. Se trata de un óleo sobre lienzo, realizado en 1936. Perteneció a una colección privada (Fig. 4).



Figura 6. Retrato de María Rosa Suárez Zuloaga.

## Bibliografía

- Lafuente Ferrari E. La vida y el arte de Ignacio Zuloaga. Planeta. Barcelona, 1990.
- Larrañaga R. Los Zuloaga. Dinastía de artistas vascos. Museo Zuloaga. San Sebastián, 1988.
- Ignacio Zuloaga. Acceso en abril de 2021. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Ignacio\\_Zuloaga](https://es.wikipedia.org/wiki/Ignacio_Zuloaga).
- Zuloaga. Foro Xerbar. Acceso en abril de 2021. Disponible en: <http://www.foroxerbar.com/viewtopic.php?f=52&t=5543>.
- Ignacio Zuloaga y Zabaleta. Real Academia de la Historia. Acceso en abril de 2021. Disponible en: <http://dbe.rah.es/biografias/6745/ignacio-zuloaga-y-zabaleta>.



## Resumen del 35 Congreso Nacional de la SEPEAP 2021 celebrado en A Coruña del 30 de septiembre al 2 de octubre

Los días 30 de septiembre y 1-2 de octubre, se celebró en A Coruña, el 35 Congreso Nacional de la SEPEAP.

Después de 2 años de circunstancias difíciles, de todos conocidas, la incertidumbre planeaba sobre la organización, pero la realidad superó a todos los miedos. La asistencia presencial de Pediatras de toda España ha sido numerosa, activa, participativa y diríamos que alegre. Se respiraba aire de reencuentro dentro del Palexco de A Coruña. Saludos, abrazos y sonrisas, disimuladas por las mascarillas, pero sonrisas al fin y al cabo.

Desde los Comités Organizador y Científico, no nos queda más que dar las gracias a todos los Ponentes, Moderadores y Asistentes del 35 Congreso de la SEPEAP. Tanto a los que nos honraron con su presencia, como a los que lo siguieron de forma virtual desde sus casas.

Para darnos una idea de la gran acogida, os damos unos cuantos datos:

- Participantes presenciales: 802 (de ellos 200 MIR de Pediatría).
- Participantes virtuales: 492.
- Comunicaciones: 184.
- Moderadores: 54
- Ponentes: 77.
- Residentes: 206.

En cuanto a la parte científica queremos resaltar algunos de los temas tratados:

- Cursos Precongreso de Patología del sueño en la infancia y Asma.

- Talleres: Uso de perros como terapia en Pediatría, Dermatoscopia, Tratamiento del dolor en Pediatría de AP, Test de diagnóstico rápido. Utilidad en la consulta de AP, Lectura de EKG...
- Seminarios: Actualización de las vacunas en Pediatría.
- Simposios: Nueva generación de HMOs, Nutrientes inmunoprotectores, Vacunas de Neumococo ACWY y Vacunas de COVID-19: actualización.
- Mesas Redondas: Psicopandemia postCOVID en la infancia, Mesa redonda de actualización de MIR de Pediatría y Mesa redonda en Enfermería Pediátrica.
- Sesiones de casos clínicos: Endocrinología en Pediatría de AP, Urgencias pediátricas en AP.
- Encuentros con expertos: Evolución del sueño en la infancia, SARS-CoV-2: visión desde la Virología, Ortopedia Infantil.

Podemos asegurar que ha sido un Congreso pleno de rendimiento, que ha dejado un gran sabor de boca, con ganas de seguir trabajando por la Pediatría y por nuestros niños.

Se celebró también la Asamblea General de Socios, donde se entregaron los premios honoríficos de la SEPEAP:

**“Premio Dr. González-Meneses” a la mejor comunicación presentada por un Médico Interno Residente de Pediatría**

**¿Cómo perciben los residentes de Pediatría su formación en puericultura? Experiencia de una escuela para**



### padres telemática como ejemplo de aprendizaje activo

Sandra Rocamora Salort, Irene de La Plata Rodríguez, Carmen Rodríguez Perdomo, María Nieves González Bravo, Javier Fernández Sarabia, Alba Lopezosa Bellot, Laura Centeno Burgos y María Eloísa Suárez Hernández.

*Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna; Gerencia de Atención Primaria de Tenerife, San Cristóbal de La Laguna; Centro de Salud de Tegueste, San Cristóbal de La Laguna; Centro de Salud Valle de Guerra, San Cristóbal de La Laguna.*

Entregado por el Dr. Fernando García-Sala, Presidente de la SEPEAP.



*Centro de Salud Parque Alameda-Covaresa, Valladolid; Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, Valladolid.*

#### 1<sup>er</sup> accésit

##### Quando no todo es covid...

Lucia Martínez de León, Esther Vaquero Sosa, Ana Galán García. *Centro de Salud Meco, Meco. Madrid.*

#### 2<sup>o</sup> accésit

##### Intervención educativa sobre primeros auxilios en centros escolares

Ana Fierro Urturi, Raquel Acebes Puertas, Teresa Arroyo Romo, Mónica Sáenz Fernández, Esther Bahillo Marcos, Alicia Córdoba Romero, Sara del Amo Ramos, Carmen Vaquero Gajate, Fabrizio Evangelista, Yolanda Gutiérrez de Montes.

*C.S. Pisuerga, Valladolid; Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.*

Entregado por el Vicepresidente de la SEPEAP, el Dr. Javier Pellegrini Belinchón y el Sr. Germán Medín Couce de Laboratorios Ordesa.

### Patrocinados por NESTLÉ ESPAÑA, S.A. a las mejores comunicaciones orales presentadas durante el Congreso

#### Primer premio

##### ¿Podrían futuros profesores/as de educación primaria resolver un atragantamiento infantil utilizando los nuevos dispositivos Lifevac® y Dechoker®?

Aida Carballo Fazanes, Cristian Abelairas Gómez, Roberto Barcala Furelos, Luís Sánchez Santos, Emilio Rodríguez Ruiz, Antonio Rodríguez Núñez.

*Universidad de Santiago de Compostela; Universidad de Vigo, Pontevedra; Centros de Saúde Val do Dubra / Conxo, Área Sanitaria de Santiago de Compostela-Barbanza, Santiago de Compostela; Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.*

#### Accésit

##### Hipertensión arterial detectada en revisión de salud en Atención Primaria, ¿sorpresa o casualidad?

Marina Portal Buenaga, Pelayo Frank de Zulueta, Domingo González-Lamuño Leguina, Carolina Santos Lorente, Daniel Pérez González, Marlen Yolanda López Wilches, Eva de Lamo González, Ainoa Buendía de Guezala, Verónica Fernández Cabo y Pablo Docio Pérez.

*Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; Centro de Salud Zapatón, Torrelavega.*

Entregado por el presidente del Comité Científico, el Dr. Jerónimo Pardo y el Sr. Jaime Blanes de Nestlé España.

### Patrocinados por LABORATORIOS ORDESA a los mejores pósteres presentados durante el Congreso

#### Primer premio

##### Gráficas percentiladas de índice de masa corporal de una población de niños. Comparación con gráficas de referencia

Ana María Alonso Rubio, Sergio García Colmenero, Estefanía Covacho González, Ana María Barbero Rodríguez, Isabel Pérez Gómez.

### IV Convocatoria de Ayuda Solidaria de la Fundación Prandi de la SEPEAP patrocinada por Laboratorios Viñas

#### Fundación Vicente Ferrer, al proyecto solidario promoviendo el derecho a la salud: Construcción y equipamiento de un centro de atención integral materno infantil en Anantapur, al sur de la India

Entregado por la Dra. M. Ángeles Learte, presidenta de la Fundación Prandi y el Sr. Xavier Jiménez de Laboratorio Viñas.

La Fundación Prandi de SEPEAP tiene entre sus fines **fomentar entre los pediatras socios de la SEPEAP el interés por la investigación**. Con el fin de contribuir a la consecución de este objetivo se designan ayudas a la investigación en el año 2021. Las becas serán entregadas por María Ángeles Learte. Los patronos de la Fundación Prandi otorgan las becas de investigación a los proyectos:

#### Estudio de prevalencia de patología del sueño en pacientes pediátricos con acondroplasia mediante un dispositivo Wearable con medición continua de temperatura y pulsioximetría

Unidad de Pediatría Integral Quirón Valencia.

**Riesgo y factores predictivos de COVID-19 persistente en menores de 18 años en Cataluña** Equipo de Atención Primaria Territorial Alt Penedès, Vilafranca del Penedès, Barcelona.

Por último, el acto de Clausura estuvo precedido por la entrega de los **tres Premios de “El Rincón del Residente” de la Revista *Pediatría Integral***, seleccionados por el Comité Editorial de la misma, a los dos mejores casos clínicos, así como a la mejor imagen clínica publicados durante todo el curso, desde octubre 2019 a septiembre 2020.

Entregados por la Dra. M<sup>a</sup> Inés Hidalgo Vicario, directora ejecutiva.

Para finalizar, quiero destacar lo que más me ha llamado la atención del Congreso, que ha sido una grata sorpresa, la participación masiva de MIR, dando al Congreso un aire joven y de futuro.

Como Presidente del Comité Organizador, en nombre de la Directiva de la SEPEAP y en el mío propio, quiero agradecer a todos los que de una forma u otra han colaborado en que nuestro 35 Congreso se pudiese realizar y además con un importante éxito.

**Dr. Manuel Sampedro Campos**  
Presidente del Comité Organizador

## Entrega de los premios de “El Rincón del Residente”

En el seno del XXXV Congreso de la Sociedad Española de Pediatría Extra hospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), celebrado en La Coruña del 30 de septiembre al 2 de octubre de 2021, se entregaron los **tres Premios de “El Rincón del Residente” de la Revista *Pediatría Integral***, que incluyen aporte económico. Fueron seleccionados por el Comité Editorial los dos mejores casos clínicos, así como la mejor imagen clínica publicados durante todo el curso, desde octubre 2020 a septiembre 2021.

### 1º premio Caso Clínico:

***Gastroenteritis en lactante: de la sospecha al diagnóstico***

*Autores:* B. Valcárcel Ruescas, M. Latorre Tejerina, B. Martín Parra, M. Gil Fortuño. Servicio de Pediatría y Microbiología del Hospital General Universitario de Castellón.

### 2º premio Caso Clínico:

***Retención urinaria aguda en Pediatría***

*Autores:* B. Fernández Monteagudo, M.C. Míguez Navarro. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### Premio a la mejor Imagen Clínica:

***Más allá de la piel***

*Autores:* C. Barbas Rebollo, A. Navarro Albert, M. Porcar Almela. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

El Rincón del residente está coordinado por: Miguel García Boyano, Susana Criado Camargo y Laura García Espinosa, residentes del Hospital Universitario Infantil La Paz de Madrid, así como por Rocío Vila de Frutos del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús de Madrid, a los cuales quiero expresar mi agradecimiento por su esfuerzo y buen hacer. Está supervisado por el Comité editorial de la revista.

Estos premios se han establecido para incentivar la participación de los residentes en *Pediatría Integral*. Desde aquí, quiero animar a los residentes de las diferentes áreas geográficas del país, para que participen en las actividades de la revista y también enviando sus casos e imágenes clínicas, lo cual contribuirá a compartir la experiencia, aumentar los conocimientos y mejorar el currículo.

**M<sup>a</sup> Inés Hidalgo Vicario**  
Directora Ejecutiva de *Pediatría Integral*



## Cartas al editor

### COVID persistente en niños

F.J. López-Ávila, I. Manrique-Martínez

Hospital Universitario de Salamanca

En el número 3 de abril-mayo de 2020 de *Pediatría Integral*, M. Campins Martí y F.A. Moraga-Llop en un editorial “COVID-19, una lección de la que hay que aprender”, hacen un excelente repaso de la COVID-19. Estudios en adultos se han interesado cada vez más en los síntomas a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2, en lo que ya se ha denominado COVID prolongado o persistente. Los síntomas persisten durante meses, y pueden ser desde leves hasta realmente bastante incapacitantes.

Alrededor del 10% de los pacientes con COVID-19 tienen COVID prolongado, aunque un gran estudio de cohortes mostró que el 76% de los adultos notificó al menos un síntoma persistente 6 meses después de la infección por SARS-CoV-2<sup>(1)</sup>. La COVID persistente es más frecuente en personas de mayor edad, mayor IMC y mujeres. Sus síntomas más comunes incluyen fatiga, problemas gastrointestinales, tos, disnea, anosmia y aguesia, artralgias, dolor torácico, cefalea, problemas de salud mental, “niebla cerebral COVID”, fiebre, mialgias, ansiedad, depresión, etc.

Hasta la fecha, hay pocos datos sobre COVID prolongado en población pediátrica. Un *preprint* publicado en medRxiv sobre un estudio realizado en Roma con 129 pacientes menores de 18 años, que tenían un diagnóstico confirmado de COVID-19, mostró que más del 50% de ellos tenían al menos un síntoma que persistió 4 meses o más. El 22,5% reportaba tres o más de los siguientes síntomas: fatiga, mialgias, artralgias, dolor u opresión torácica, tos persistente, cefalea, insomnio y palpitaciones, y, menos frecuentemente, congestión nasal, rash cutáneos, dolor abdominal, estreñimiento/diarrea y problemas de concentración. El 42,6% informó que sus síntomas prolongados interfirieron con la vida cotidiana. Aunque los pacientes que eran sintomáticos o fueron hospitalizados durante la infección aguda eran más propensos a presentar síntomas persistentes, algunos que fueron asintomáticos durante la fase aguda de COVID también los describieron. Es necesario interpretar estos datos con mucha cautela, dado que el estudio tiene varias limitaciones<sup>(2)</sup>.

En otro estudio sobre COVID prolongado en niños, se considera esta entidad como la persistencia de síntomas durante 2 meses o más. En los 5 niños descritos existía un predominio de mujeres (4:1) y la media de edad era de 12 años. Habitualmente, persistía la sintomatología tras 6-8 meses de la primo infección, y no requirieron ingreso durante la infección aguda. Los síntomas más comunes a los 2 meses del inicio del cuadro eran fatiga, disnea, palpitaciones o dolor precordial, cefalea, dificultades de concentración, debilidad muscular, mareo, dolor de garganta y, ocasionalmente, dolor abdominal, pérdidas de memoria, depresión, rash cutáneos, desórdenes del sueño o dolor articular. En la entrevista a los 6-8 meses muchos de ellos habían mejorado, sin embargo, en todos persistía la fatiga que interfería su actividad escolar normal. En algunos núcleos familiares existían varios miembros afectados por esta situación, sugiriendo un posible patrón genético o ambiental predisponente<sup>(3)</sup>.

Por último, en España se han descrito 8 casos de sospecha de COVID persistente, en los que en solo 2 se confirmó infección por SARS-CoV-2, todos ellos con fiebre de bajo grado persistente, astenia intensa y cefalea grave<sup>(4)</sup>.

Se trata de una entidad emergente y los datos actuales dejan claro que se está produciendo COVID persistente en los niños. Es necesario identificarlo y desarrollar estrategias de manejo.

### Bibliografía

1. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8.
2. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary Evidence on Long COVID in children. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>; publicada el 26 de enero de 2021.
3. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Ludvigsson JF. Acta Paediatr*. 2021; 110: 914-21. doi: 10.1111/apa.15673.
4. Nogueira López J, Grasa C, Calvo C, García López-Hortelano M. Long-term symptoms of COVID-19 in children. *Acta Paediatr*. 2021. doi: 10.1111/apa.15849.



## Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web:

[www.sepeap.org](http://www.sepeap.org) y [www.pediatriaintegral.es](http://www.pediatriaintegral.es). Para conseguir la acreditación 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”.

## Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila



[www.sepeap.org](http://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](http://www.sepeap.org) ¡Te espera!

## Pediatría Integral número anterior

Volumen XXV - 2021 - Número 6

### “Oncología I”

1. Bases genéticas y moleculares del cáncer infantil  
*A. Escudero López*
2. Cómo sospechar cáncer en Atención Primaria  
*V. Losa Frías, M. Herrera López, I. Cabello García, P.I. Navas Alonso*
3. Leucemia aguda en Pediatría  
*P. Velasco Puyó, L. Murillo Sanjuán*
4. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin  
*P. Guerra García, D. Plaza López de Sabando*
5. Síndromes mielodisplásicos en Pediatría  
*B. Ochoa Fernández, B. González Martínez*
6. Síndrome hemofagocítico  
*V. Galán Gómez, A. Pérez Martínez*

### Regreso a las Bases

Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en Pediatría

*M. González Vicent, B. Molina Angulo, I. López Torija, A. Peretó Moll, M.A. Díaz Pérez*

## Temas del próximo número

Volumen XXV - 2021 - Número 8

### “Cardiología”

1. Síncopes  
*A. Ortigado Matamala*
2. Arritmias más frecuentes en la población infantojuvenil  
*G. Sarquella-Brugada, O. Campuzano, S. Cesar, J. Brugada, R. Brugada*
3. Actividad física en niños y adolescentes con enfermedad cardiovascular  
*M.T. Fernández Soria, D. Crespo Marcos*
4. Hipertensión arterial sistémica  
*J. Bravo Feito, L. Espinosa Román*
5. Miocardiopatías  
*A.J. Cartón Sánchez, F. Gutiérrez-Larraya*

### Regreso a las Bases

Embriología básica cardíaca

*F. Centeno Malfaz, B. Salamanca Zarzuela*

## Fe de erratas

En el número 6-2021 [*Pediatr Integral 2021; XXV (6): 328.e1 – 328.e6*], en el **sumario**, sección “Regreso a las bases” Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en Pediatría. **Hay un error en los autores del sumario, en el artículo interior estaban bien. Los autores correctos son:** M. González Vicent, B. Molina Angulo, I. López Torija, A. Peretó Moll, M.A. Díaz Pérez.

En el número 5-2021 [*Pediatr Integral 2021; XXV (5): 222 –232*], en los **cuestionarios de acreditación**, la pregunta nº13 ha sido anulada por inducir a error.

# 36

## Congreso Nacional

# SEPEAP

### SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA



# ALICANTE

20-22 OCTUBRE 2022  
ADDA ALICANTE