Artículo disponible en inglés

# 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.

## *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.*

**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.*

## 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[1]. 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[2]. 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 aérobico 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[3]. 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)[4].

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[1]. 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[5,6].

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[1] (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[1]. 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 Proyect* (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 | - Se basa en un seguimiento centrado en unidades hospitalarias de seguimiento del superviviente<br>- Habitualmente, en el hospital donde se recibió el tratamiento, por parte de un equipo especializado en efectos secundarios tardíos | - Multidisciplinar (Oncología pediátrica, Enfermería oncológica, especialistas en educación, Oncología médica y subespecialistas pediátricos y de adultos)<br>- Seguimiento integral a largo plazo<br>- Relación estrecha con el personal de Enfermería<br>- Consejos específicos para el mantenimiento de la salud<br>- Red interpersonal con otros supervivientes y familiares<br>- Acceso a recursos sociales y educacionales | - Una encuesta realizada por el *Swiss Childhood Cancer Registry* 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. *Eur J Cancer Care* 2017)<br>- 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 |
| Clínica multidisciplinar o centro de especialidades | - 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 | - Mejora del acceso a múltiples especialistas médicos, psicólogos y enfermería especializada<br>- Menor pérdida de tiempo académico o de trabajo<br>- Buena comunicación y colaboración entre especialidades<br>- Continuidad asistencial<br>- Mayor satisfacción por parte de los pacientes | - 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 |
| Mixto | - 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<br>- 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 | - Existe mayor experiencia y habilidad en promover hábitos de vida saludables en Atención Primaria<br>- Acceso rápido para consulta<br>- Valoración integral del paciente en un contexto global<br>- Relación estrecha paciente-médico<br>- Empoderamiento de los supervivientes a través de tomar la responsabilidad de su propia salud<br>- Alto índice de satisfacción en países donde está implementado este modelo de cuidado, p. ej.: Países Bajos (Blaauwbroek R et al. *Lancet Oncol* 2008)<br>- 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. *Pediatr Blood Cancer* 2017) | - 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<br>- Puede existir una falta de concienciación acerca de la importancia en el seguimiento y los hábitos de vida saludables<br>- 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<br>- El éxito de este modelo depende de una colaboración estrecha y fluida entre el médico general y los equipos multidisciplinares 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 |
| Asistencia coordinada por Enfermería Oncológica | - 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 auto-cuidado, apoyo psicológico, coordinación de cuidados y consulta telefónica | - 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<br>- Habitualmente, los supervivientes valoran la relación y la atención personal con la enfermera referente, como uno de los mejores puntos de estos programas | - 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 multidisciplinares que realizan seguimiento de pacientes supervivientes |
| Transición a equipos de adultos | - 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 | - 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<br>- El desarrollo e implementación de una colaboración entre hospitales pediátricos y de adultos, mejora la adherencia al seguimiento en la etapa adulta | - 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<br>- 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<br>- En muchas ocasiones, existe un déficit formativo desde la Oncología pediátrica y médica, escaso soporte institucional y escasos recursos |

La versión actual es accesible a través de la página www.survivorshipguidelines.org[7]. 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*)[8], la *"Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer, A National Clinical Guideline"* (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, SIGN)[9] 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)[10]. 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 Guideline 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, gonatoxicidad 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[11]. Es obvia la necesidad de desarrollar guías de consenso, pero se desconoce el coste-efectividad de estas recomendaciones a largo plazo[1].

## 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[7,8], 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)[12]. 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**

DATOS PERSONALES:
- Nombre
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Antecedentes familiares de riesgo de cáncer
- Síndromes de predisposición al cáncer
- Comorbilidad

DATOS DEL DIAGNÓSTICO:
- Fecha del diagnóstico (edad al diagnóstico)
- Institución. Teléfono y mail de contacto
- Diagnóstico
- Localización
- Lateralidad
- Metástasis

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA:
- Protocolo y grupo de tratamiento
- Resumen del tratamiento
- Progresión o recidiva
- Quimioterapia:
  - Fecha de inicio y final de tratamiento
  - Quimioterápicos convencionales y terapias dirigidas. Dosis acumulada
  - Medicación intratecal. Dosis acumulada
  - Terapia hormonal. Dosis acumulada
  - Inmunoterapia. Dosis acumulada
  - Otros tratamientos
  - Complicaciones asociadas
- Radioterapia, braquiterapia o protonterapia:
  - Fecha de inicio y final de tratamiento
  - Tipo y técnica
  - Dosis, fraccionamiento y localización
  - Complicaciones asociadas
- Terapia metabólica (con radiofármacos):
  - Fecha de inicio y final de tratamiento
  - Dosis acumulada
  - Complicaciones asociadas

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS:
- Fecha de trasplante
- Tipo de donante
- Tipo de acondicionamiento
- Complicaciones asociadas

CIRUGÍA MAYOR:
- Fecha de cirugía
- Descripción del procedimiento
- Complicaciones asociadas

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:
- Tipo de catéter venoso central. Localización
- Tipo y número de transfusiones recibidas. Fecha de última transfusión

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA (si aplica):
- Quimioterapia:
  - Fecha de inicio y final de tratamiento
  - Quimioterápicos convencionales y terapias dirigidas. Dosis acumulada
  - Medicación intratecal. Dosis acumulada
  - Terapia hormonal. Dosis acumulada
  - Inmunoterapia. Dosis acumulada
  - Otros tratamientos
  - Complicaciones asociadas
- Radioterapia, braquiterapia o protonterapia:
  - Fecha de inicio y final de tratamiento
  - Dosis, fraccionamiento y localización
  - Complicaciones asociadas
- Terapia metabólica (con radiofármacos):
  - Fecha de inicio y final de tratamiento
  - Dosis acumulada
  - Complicaciones asociadas

SIGNOS Y SÍNTOMAS GUÍA A VIGILAR:
- Síndrome constitucional
- Sudoración nocturna
- Fiebre de origen desconocido o prolongada
- Sintomatología respiratoria persistente
- Dolor precordial. Palpitaciones
- Disnea de esfuerzo o reposo
- Intolerancia al ejercicio físico o actividades básicas de la vida diaria
- Dolor osteoarticular. Impotencia funcional
- Síntomas miccionales. Hematuria
- Alteraciones visuales
- Adenopatías patológicas
- Tumoraciones de partes blandas
- Alteraciones del hábito intestinal
- Anomalías menstruales
- Dificultades psicomotoras o cognitivas
- Alteraciones neurológicas o sensoriales
- Alteración emocional o cambio de conducta

EXPLORACIÓN FÍSICA:
- Peso, talla, IMC, velocidad de crecimiento
- Tensión arterial
- Desarrollo puberal
- Adenomegalias y masas de partes blandas
- Cardiopulmonar, abdomen y pelvis, piel y anejos, ORL, sistema osteoarticular, mamas y testículos, glándula tiroides
- Examen odontológico

*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**

| Localización | Afectación orgánica potencial | Toxicidad | Diagnóstico y seguimiento |
|---|---|---|---|
| ***Radioterapia / Protonterapia*** | | | |
| **Cabeza** | 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 odontoestomatológicas frecuentes |
| **Cuello** | Arterias carótidas | Enfermedad cerebrovascular | Ecografía Doppler carotidea |
| | Tiroides | Disfunción tiroidea<br>Cáncer de tiroides | Exploración y test de función tiroidea anuales<br>En caso de palpación de nódulos y ecografía tiroidea |
| **Tórax** | 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 |
| **Abdomen** | 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 |
| **Pelvis** | Gónadas | Disfunción gonadal | Determinación de FSH, LH, estradiol (mujeres), testosterona (varones) y análisis de semen (varones) |
| **Esqueleto** | 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 |
| **Piel** | Piel | Cáncer de piel | Examen dermatológico |
| ***Quimioterapia*** | | | |
| **Agentes alquilantes** | Médula ósea | Leucemia secundaria<br>Síndrome mielodisplásico | Hemograma con fórmula leucocitaria<br>Aspirado/biopsia médula ósea, si está indicado |
| | Gónadas | Disfunción gonadal | Determinación de FSH, LH, estradiol (mujeres), testosterona (varones) y análisis de semen (varones) |
| | Riñón | Insuficiencia renal | Creatinina, cistatina C y análisis de orina |
| **Antraciclinas** | Médula ósea | Leucemia secundaria<br>Síndrome mielodisplásico | Hemograma con fórmula leucocitaria<br>Aspirado/biopsia médula ósea si está indicado |
| | Corazón | Cardiomiopatía | Electrocardiograma y ecocardiograma |
| **Antimetabolitos** | Cerebro | Defectos neurocognitivos | Test neurocognitivos |
| | Hígado | Disfunción hepática | Test de función hepática |
| **Corticoesteroides** | 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 |
| **Epipodofilotoxinas** | Médula ósea | Leucemia secundaria | Hemograma completo con recuento diferencial<br>Frotis de sangre periférica (si indicado) |
| **Alcaloides de la vinca** | Sistema nervioso periférico | Neuropatía sensitivo-motora | Examen neurológico completo<br>Estudios neurofisiológicos |
| **Quimioterapia intratecal** | 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[12,13]. El sexo femenino, la edad precoz, una mayor dosis acumulada (> 250 mg/m$^2$) y la irradiación cardiotorácica 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[14]. 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[15] (Tabla IV).

**Tabla IV. Agentes quimioterápicos y tipo de cardiotoxicidad**

| *Agente quimioterápico* | *Toxicidad cardíaca* |
|---|---|
| Antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina) | - 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 tirosín 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$^2$) |
| Inhibidores del punto de control inmunitario (*checkpoint inhibitors*) (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 JI. Rev. Costarric. Cardiol. Vol. 21(1), Junio, 2019 e información del autor.*

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 antraciclinas. Su uso se ha visto limitado por la sospecha de que podría interferir con la eficacia de las antraciclinas, así como por una supuesta relación con el desarrollo de neoplasias secundarias. Ninguno de estos puntos ha sido comprobado en estudios recientes, incluyendo un metaanálisis con una muestra de 4.639 niños tratados con antraciclinas 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 antraciclinas (el *Children's Oncology Group* -COG- lo recomienda desde 2015 en aquellos protocolos que impliquen dosis ≥ 150 mg/m$^2$ o radioterapia cardiotorácica). En nuestro medio, no se usa de rutina en la práctica clínica habitual. El uso de formas liposomales de antraciclinas y de análogos (epirrubicina, idarrubicina, mitoxantrone) podría mejorar la toxicidad a largo plazo[14] 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 V. Complicaciones pulmonares agudas y crónicas relacionadas con el tratamiento multimodal**

| | *Complicaciones agudas* | *Complicaciones crónicas* |
|---|---|---|
| **Quimioterapia** | - Neumonitis intersticial (metotrexato, bleomicina, procarbazina, carmustina (BCNU), mitoxantrone)<br>- Edema pulmonar (citarabina, ácido trans-retinoico, interleucina-2, bleomicina) | - Fibrosis pulmonar (bleomicina, busulfán, carmustina (BCNU), mitomicina C, ciclofosfamida, ifosfamida) |
| **Radioterapia** | - Neumonitis por radiación | - Neumonitis por radiación |
| **Trasplante de progenitores hematopoyéticos** | - Síndrome linfoproliferativo post-trasplante<br>- Hemorragia alveolar difusa<br>- Síndrome de prendimiento<br>- Neumonía eosinofílica<br>- Proteinosis alveolar pulmonar<br>- Enfermedad injerto contra receptor (EICR) aguda<br>- Neumonía organizada criptogenética | - Síndrome linfoproliferativo post-trasplante<br>- Bronquiolitis obliterante<br>- Insuficiencia respiratoria con patrón restrictivo |
| **Relacionadas con procedimientos quirúrgicos** | - Neumo/hemotórax<br>- Hernia diafragmática | - Restricción funcional de la pared costal |

(> 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 cardiotóxico concomitante[7]. 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 ≥ 250 mg/m$^2$ de antraciclinas, > 35 Gy de radiación torácica o ≥ 100 mg/m$^2$ de antraciclinas + ≥ 15 Gy de irradiación[12]. La vigilancia en pacientes de alto riesgo debe comenzar no más tarde de 2 años tras el fin del tratamiento cardiotóxico 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)[16]. 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[7].

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[12].

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[12].

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[17].

## 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[16], 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[8,16]. 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 $O_2$ 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[11].

## 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[11].

A nivel del sistema nervioso periférico, se pueden observar secuelas en pacientes tratados con dosis de cisplatino > 300 mg/m$^2$ 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[9].

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 intervenirse 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[10].

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[8].

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%)[7]. 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 ≥ 2 Gy directamente sobre el cristalino), y haber recibido busulfán o quimioterapia intratecal[16]. Puede producirse xeroftalmia 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 ≥ 30 Gy sobre el ojo-órbita, en caso de tratamiento con $^{131}$-I como terapia metabólica para el cáncer de tiroides, actinomicina-D o doxorrubicina 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[7].

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[7].

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 (≥ 30 Gy) y haber recibido terapias como: aminoglucósidos,

furosemida, AINEs o quelantes del hierro (deferasirox). La manifestación habitual es la sordera neurosensorial, a veces con *tinnitus* (acúfeno), siendo menos frecuente cuadros de vértigo, hipoacusia de transmisión y la otoesclerosis[7]. 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[7]. 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[9].

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[7]. 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 ≥ 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)[7]. En ocasiones, se produce un "*catch up*" hasta alcanzar la talla diana con adecuado tratamiento sustitutivo, pero no ocurre siempre[16].

En otras ocasiones, se presenta como **insuficiencia suprarrenal central por déficit de ACTH** (muy infrecuente, por daño directo tumoral o quirúrgico o dosis ≥ 30-50 Gy de radioterapia), **hipotiroidismo central por déficit de TSH** (RT craneal ≥ 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 ≥ 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 sospecha. 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[7].

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 ≥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 tirosín quinasas) y secundario a tiroidectomía o tratamiento ablativo con $^{131}$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[7].

A nivel gonadal, se puede observar toxicidad derivada del uso de alquilantes a altas dosis (busulfán, melfalán, carmustina, lomustina, ciclosfosfamida, ifosfamida, tiotepa, procarbazina, 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 (≥ 15 Gy), en particular, en asociación con alquilantes. Se ha descrito **infertilidad** desde dosis ≥ 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 hipergonadotropo**, 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**

| *Complicación tardía* | *Factores de riesgo* | *Clínica* | *Cribado y pruebas complementarias* |
|---|---|---|---|
| **Estenosis esofágica** | - RT cervical, torácica o espinal con > 30 Gy<br>- Trasplante de progenitores hematopoyéticos con enfermedad injerto contra receptor (EICR) crónico<br>- Mucositis severa con infección fúngica asociada | - Disfagia<br>- Pirosis<br>- Regurgitación de alimentos<br>- Vómitos<br>- Dolor retroesternal<br>- Pérdida involuntaria de peso | - Tránsito gastrointestinal (esofagograma con bario)<br>- Endoscopia digestiva alta |
| **Estenosis intestinal** | - RT abdominal > 30 Gy<br>- Cirugía abdominal<br>- Enterocolitis neutropénica<br>- Megacolon tóxico. | - Distensión abdominal<br>- Vómitos<br>- Obstrucción intestinal | - Diagnóstico clínico<br>- Tránsito gastrointestinal<br>- TAC abdominal con contraste oral |
| **Incontinencia fecal** | - RT pélvica o braquiterapia<br>- Cirugía pélvica | - Encopresis<br>- Estreñimiento<br>- Distensión abdominal | - Diagnóstico clínico<br>- Ecografía abdominal-pélvica<br>- TAC abdominal-pélvico<br>- Manometría |
| **Cáncer colorrectal** | - RT abdominal, pélvica, espinal e irradiación corporal total<br>- Antecedentes familiares de poliposis o cáncer de colon | - Rectorragia<br>- Sangre oculta en heces<br>- Pérdida de peso<br>- Alteraciones del hábito intestinal | - 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 |
| **Cirrosis hepática / Fibrosis hepática** | - RT con exposición hepática (≥ 45 Gy si un tercio de su volumen o ≥ 35 Gy en toda su extensión)<br>- Tioguanina, metotrexato, busulfán y D-actinomicina<br>- Hepatitis B y C<br>- EICR hepático crónico<br>- Hemosiderosis | - Ictericia<br>- Hepatomegalia<br>- Esplenomegalia<br>- Plaquetopenia | - Determinación de transaminasas, bilirrubina y coagulación básica<br>- Serología para virus de hepatitis<br>- Ecografía convencional, Doppler y elastografía hepática<br>- Resonancia magnética hepática<br>- Biopsia hepática |
| **Sobrecarga hepática de hierro** | - Trasplante hematopoyético<br>- Terapia transfusional intensiva | - Ictericia<br>- Hepatomegalia<br>- Esplenomegalia<br>- Plaquetopenia | - Metabolismo del hierro<br>- Resonancia magnética hepática<br>- Biopsia hepática |
| **Litiasis biliar** | - RT con exposición hepática<br>- EICR crónico<br>- Obesidad<br>- Nutrición parenteral<br>- Cirugía | - Dolor abdominal crónico<br>- Síndrome del cuadrante superior derecho<br>- Pancreatitis aguda litiásica<br>- Dispepsia | - Diagnóstico clínico y mediante exploración física<br>- Ecografía abdominal |
| **Hepatitis B y C** | - Terapia transfusional (en general, en pacientes tratados antes de los años 90) | - Alteración de las pruebas de función hepática<br>- Hepatomegalia | - Serologías y PCR para VHB y VHC<br>- Pruebas de función hepática<br>- Ecografía hepática<br>- Biopsia hepática |

ovárico, realizar una densitometría ósea y derivar a Endocrinología[7,11].

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[16]. 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[9].

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 prepúbe-

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[18]. 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 (prepúberes) 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[19].

## 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, pirosis, 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[7].

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 nefrourinarias

**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$^2$), cisplatino (> 450 mg/m$^2$) 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[20]. En consecuencia, se puede desarrollar insuficiencia renal crónica, tubulopatía proximal o síndrome de Fanconi[7]. 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)[9]. 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 neurógena), fibrosis vesical, cáncer vesical, disfunción sexual, dolor pélvico crónico, alteraciones del suelo vesical, fístulas y sequedad vaginal en mujeres[16].

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[7].

## 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[7]. 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[9].

## 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)[10] 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[7].

## 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://vacunasaep.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[7]. 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[7-9].

## 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[21]. 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 sarcomas[7]. Los principales factores de riesgo son[6,7,16]:

- **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 ≥ 2.000 mg/m$^2$ y asocian anomalías del gen *MLL* (induce translocaciones de 11q23). Las antraciclinas 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 rabdomiosarcoma 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[22].

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[23,24].

## 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.

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, Healhcare 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.

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, Neggers 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.

## 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/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, Healhcare 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.

## 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, doxorrubicina 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$^2$; ifosfamida: 54 g/m$^2$; doxorrubicina: 360 mg/m$^2$; etopósido: 4,5 g/m$^2$; ciclofosfamida: 1,5 g/m$^2$; actinomicina-D: 1,5 mg/m$^{2;}$ y melfalán: 140 mg/m$^2$. 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 enalaprilo.

# 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.*
*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:**

a. 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.
b. 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.
c. 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.
d. 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.
e. 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:**

a. El aumento de supervivencia de cáncer infantil en las últimas 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.
b. 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.
c. 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.
d. 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.
e. 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:**

a. La administración de antraciclinas a dosis menores a 150 mg/m$^2$ es segura a largo plazo, no habiéndose descrito casos de toxicidad cardíaca tardía.
b. Se consideran pacientes de alto riesgo de cardiotoxicidad a largo plazo, aquellos que han recibido: ≥ 250 mg/m$^2$ de antraciclinas, > 35 Gy de radiación torácica, o ≥ 100 mg/m$^2$ de antraciclinas + ≥ 15 Gy de irradiación. El sexo femenino y una edad precoz de tratamiento pueden ser factores de riesgo añadidos.
c. 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.
d. 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 ≥ 150 mg/m$^2$ de antraciclinas o radioterapia cardiotorácica.
e. b y d son correctas.

**44. Señale la respuesta INCORRECTA entre las siguientes que se exponen:**

a. A nivel del sistema nervioso periférico se pueden observar secuelas crónicas en pacientes tratados con dosis de cisplatino > 300 mg/m$^2$ y con alcaloides de la vinca (p. ej.: vincristina). La vincristina raramente produce neuropatía crónica, pero puede ser múltiple (sensitivomotora, disautonomía...).
b. 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥45 Gy), tratamiento con metaiodobencilguanidina (MIBG) terapéutica, con anti-GD2 (neuroblastoma), con inhibidores de tirosín quinasas (ITKs) y cirugía de tiroidectomía o tratamiento ablativo con $^{131}$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 *BRCA1/2*) 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, nefroblastoma 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$^2$.

b. Riesgo de cardiotoxicidad por dosis acumulada de antraciclinas > 250 mg/m$^2$ y, además, por cumplir que la dosis combinada de antraciclinas es > 100 mg/m$^2$ más la dosis de radioterapia torácica es > 15 Gy.

c. Riesgo de leucemia mieloide secundaria por dosis de etopósido > 2.000 mg/m$^2$.

d. Riesgo de secuelas músculoesqueléticas 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$^3$.

**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.