

## Mesa Redonda: Trasplante de médula ósea en Pediatría

### Seguimiento del niño oncológico en Atención Primaria

M.C. MENDOZA SÁNCHEZ, M. MURIEL RAMOS

Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario de Salamanca.

#### RESUMEN

Los avances en el tratamiento del cáncer en la infancia han llevado a una importante mejoría de la supervivencia de estos pacientes, alcanzando el 80% en países desarrollados. Sin embargo, esto ha supuesto tanto un aumento en la aparición de segundas neoplasias como en los efectos secundarios a largo plazo, derivados del propio tumor, de las técnicas diagnósticas o del tratamiento. Por todo ello, es fundamental que exista una adecuada coordinación entre el equipo de Hemato-Oncología infantil y el Pediatra de Atención Primaria y que este último sea debidamente informado del diagnóstico y de los tratamientos recibidos, así como de los potenciales riesgos. De esta forma mejorará el seguimiento de los pacientes, así como su morbi-mortalidad y, por tanto, su calidad de vida.

**Palabras clave:** Cáncer infantil; Efectos tardíos; Segundas neoplasias.

#### ABSTRACT

Advances in the treatment of childhood cancer have led to a significant improvement in survival of these patients, reaching 80% in developed countries. However, this has involved both an increase in the incidence of second malignancies and long-term effects resulting from the tumor itself, diagnostic techniques and treatment. Therefore, it is essential an appropriate coordination between the team of Hematology-Oncology and Pediatrics Primary Care. This one should be duly informed of the diagnosis and treatment received, as well as potential risks. This will improve the monitoring of patients and their morbidity and mortality, and therefore, their quality of life.

**Key words:** Childhood; Cancer survivors; Late effects; Second malignancies.

#### INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer en nuestro país en niños entre 0 y 14 años es de aproximadamente 950 casos nuevos/año<sup>(1)</sup>. Dados los avances en las medidas terapéuticas y de soporte, la supervivencia de estos pacientes ha mejorado de forma importante y se estima cercana al 80% a los 5 años<sup>(2,3)</sup>.

En los próximos años uno de cada 450 adultos jóvenes será superviviente de un cáncer infantil<sup>(4)</sup>, siendo los tumores primarios más frecuentes la leucemia linfoblástica aguda (LLA), los tumores del SNC y el linfoma de Hodgkin. Sin embargo, este incremento de la supervivencia lleva asociado un aumento de las secuelas a largo plazo, lo que va a condicionar de forma importante la calidad de vida de los pacientes.

Hay amplia evidencia de esta situación en la bibliografía, con grandes estudios de cohortes, donde se describe al menos una alteración crónica a los 45 años en hasta el 95%, y grave en el 65%<sup>(5)</sup>. La principal afectación se detecta a nivel pulmonar, cardíaco, endocrinológico y del SNC.

Los efectos secundarios a largo plazo tras un cáncer infantil pueden ser consecuencia de:

- El propio tumor primario y su infiltración inicial.
- Métodos diagnósticos o pruebas de imagen durante el tratamiento o el seguimiento.
- Tratamientos administrados: cirugía, radioterapia, quimioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Los principales fármacos quimioterápicos y su mecanismo de acción se resumen en la Tabla I.

Por tanto, es fundamental un adecuado seguimiento para reducir tanto la morbilidad como la mortalidad. En este sentido, son muy importantes las guías basadas en la evidencia que, desde el 2004, se han desarrollado por el *Children's oncology group* para el seguimiento a largo plazo de los niños, adolescentes y adultos jóvenes con cáncer<sup>(6)</sup>. Estas guías están en continua

Correspondencia: M<sup>a</sup> del Carmen Mendoza Sánchez. C/Río Mondego, 98. 37008 Salamanca.

Correo electrónico: mcmendoza@saludcastillayleon.es

© 2014 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. PRINCIPALES GRUPOS DE QUIMIOTERÁPICOS.

**a. Alquilantes del ADN**

- Derivados de mostazas sulfuradas: melfalán, clorambucil
- Oxazofosforinas: ciclofosfamida, ifosfamida
- Derivados de la etilenimina: thiotepa
- Alquil sulfonatos: busulfán
- Derivados de nitrosureas: carmustina, lomustina
- Derivados de la hidracina: procarbazona, dacarbazona
- Derivados de la hidracina: mitomicina
- Platinos: cisplatino, carboplatino

**b. Agentes intercalantes del ADN**

- Antraciclinas: adriamicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona
- Derivados de la fenoxazona: actinomicina D
- Glicopéptidos: bleomicina

**c. Inhibidores de la mitosis**

- Alcaloides de la vinca: vincristina, vimblastina, vindesina, vinorelbina

**d. Antimetabolitos**

- Antagonistas del ácido fólico: metotrexato
- Antagonistas de pirimidinas: fluoruracilo, citarabina, gemcitabina
- Antagonistas de purinas: mercaptopurina, tioguanina

**e. Inhibidores enzimáticos y de la síntesis proteica**

- Derivados de podofilotoxinas: etopósido, tenipósido
- Derivados de la camptotecina: irinotecán, topotecán
- Proteínas bacterianas: erwinasa, asparaginasa, pegaspargasa
- Derivados de la urea: hidroxiaurea
- Derivados de purinas y pirimidinas: fludarabina

De la Haba J, Aranda F, Méndez M, Aranda E. *Farmacología de los agentes quimioterápicos*. *Medicine* 1999; 7: 6537-44.

actualización, con equipos multidisciplinares y se pueden consultar en la siguiente dirección: <http://www.survivorshipguidelines.org>

Muchas de las recomendaciones que se harán en esta revisión son generales para los supervivientes de cáncer, pero algunos de los riesgos estarán más relacionados con un tipo de terapia más específica o con mayores dosis.

Durante los primeros meses de tratamiento del cáncer, el principal responsable del paciente es el Hemato-Oncólogo infantil. Sin embargo, durante esa etapa puede haber también consultas al Pediatra de Atención Primaria (PAP), especialmente en relación con fiebre o vacunaciones. Por esto, es importante una adecuada coordinación de la asistencia entre ambos especialistas.

Poco a poco, conforme finalizan los tratamientos, así como en las fases de mantenimiento de las leucemias, la atención del paciente se va a ir transfiriendo paulatinamente al PAP, quien continuará el seguimiento. Las principales necesidades serán:

- Vigilancia de recurrencias, locales o a distancia, y que normalmente ocurren en los primeros 5 años tras el tratamiento

- Detección precoz de segundas neoplasias.
- Monitorización de los efectos físicos y psicológicos tardíos.
- Manejo de otras situaciones médicas comórbidas.
- Acciones preventivas rutinarias.
- Valoración psicosocial y de la calidad de vida.

Es fundamental que el médico de Atención Primaria disponga de un exhaustivo informe en el que se indique de forma adecuada la enfermedad y los tratamientos recibidos, así como las dosis, e incluso una guía para un adecuado seguimiento<sup>(4,7)</sup>.

No hay que olvidar que estas enfermedades, por sus especiales características, afectan enormemente la dinámica familiar y que los efectos secundarios, especialmente a nivel psicológico, pueden presentarse también en el resto de miembros. En este sentido hay que tener especial cuidado con los hermanos que es frecuente que se sientan "olvidados".

## PRINCIPALES MOTIVOS DE CONSULTA DURANTE LA FASE ACTIVA DE TRATAMIENTO

En los primeros meses tras el diagnóstico la comunicación entre el equipo hospitalario y el PAP es muy importante, ya que este puede ser el primero al que acuda el niño en caso de problemas intercurrentes.

Uno de los principales motivos de consulta es la fiebre, que puede ser el único signo de infección. En estos casos, es fundamental realizar una exploración completa que incluya orofaringe y zona perianal, y valorar qué pacientes tienen un mayor riesgo de presentar infecciones graves, ya que estos casos deben ser derivados sin demora al hospital para ingreso y tratamiento con antibióticos de amplio espectro. En general, este riesgo es muy alto durante las primeras fases de tratamiento, sobre todo si el paciente aún no ha conseguido remisión completa de la enfermedad.

Hay varios esquemas de estratificación validados en niños, excluyendo a los sometidos a TPH. Estos incluyen factores clínicos, analíticos y factores relacionados con la enfermedad. En la tabla II se presentan los principales criterios de alto riesgo<sup>(8,9)</sup>.

Si el paciente no se encuentra dentro de alguno de los anteriores supuestos se puede considerar que el riesgo es bajo y valorar el tratamiento domiciliario con antibioterapia oral. Para ello es necesario además asegurar un adecuado seguimiento y tolerancia de la medicación. Los fármacos más utilizados en estos casos son el ciprofloxacino (20-30 mg/kg/día) y la amoxicilina-clavulánico (80 mg/kg/día) y es recomendable controlar la evolución a las 24-48 horas.

Si han pasado ya entre 3 y 6 meses del fin de la quimioterapia se puede considerar que el paciente ya tiene casi recuperada su función inmunitaria y tratarlo como a cualquier otro niño.

En general estos pacientes reciben de forma profiláctica trimetoprim-sulfametoxazol para la prevención de infección por *Pneumocystis jirovecii* y en algunos casos también fluconazol para la prevención de infección fúngica.

**TABLA II.** CRITERIOS DE RIESGO DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS (NO TPH).**En relación con la enfermedad:**

- Leucemia mieloblástica aguda, linfoma de Burkitt, tratamiento de inducción de LLA, enfermedad progresiva, recaída medular
- Enfermedad que aún no ha alcanzado la remisión completa
- Quimioterapia en los 7 días previos
- Resolución esperada de la neutropenia mayor de 10 días

**Criterios clínicos:**

- Edad menor de 2 años
- Fiebre > 39°C
- Signos de disfunción hemodinámica, respiratoria o afectación neurológica
- Mucositis grave
- Vómitos o dolor abdominal
- Signos de infección local del catéter
- Diátesis hemorrágica

**Criterios analíticos:**

- Hb < 9 g/dl
- PCR > 5 mg/dl
- Leucocitos totales < 300-500/mcl
- Monocitos < 100/mcl
- Neutrófilos < 100/mcl
- Plaquetas < 50.000/mcl
- Función renal y hepática alterada

Una situación de riesgo es la aparición de vesículas sugerentes de varicela o herpes zoster. Si el paciente se encuentra aún en tratamiento activo o lo ha finalizado poco tiempo antes, es necesario remitir a un centro hospitalario para valorar ingreso y tratamiento con aciclovir intravenoso, asociado a gammaglobulina precoz en los casos indicados.

Otro motivo de consulta en AP son los vómitos. El fármaco antiemético de elección es el ondansetrón (0,15 mg/kg/8 h), que se puede usar vía sublingual, siendo poco recomendable el uso de la metoclopramida por el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales.

En relación a la prevención, desde Atención Primaria es importante insistir en medidas de higiene adecuadas durante el tratamiento oncológico, tanto del paciente como de los convivientes, así como evitar contacto con personas que padezcan algún proceso infeccioso y evitar las aglomeraciones.

**EFFECTOS SECUNDARIOS A LARGO PLAZO**

Se define efecto a largo plazo como cualquier consecuencia física, médica, cognitiva o psicosocial crónica que acontece pasados 5 años tras el diagnóstico de un tumor. A continuación se describen algunos de ellos. En la tabla III se muestra un resumen, y en la tabla IV, un ejemplo de posible formulario para el seguimiento.

**1. Efectos pulmonares**

La toxicidad pulmonar es una complicación frecuente a largo plazo en los pacientes sometidos a tratamiento para el cáncer en la infancia. El grado de lesión es variable pero puede llegar a ser grave y afectar de forma muy importante su salud y, en consecuencia, su calidad de vida y supervivencia. El daño a nivel pulmonar puede ser permanente y la incidencia acumulada aumenta conforme pasa el tiempo tras el diagnóstico, pudiendo presentarse hasta en un 65% de los pacientes expuestos a tratamientos de riesgo<sup>(5)</sup>.

Entre los posibles efectos secundarios podemos encontrar la fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante, enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva y neumonitis intersticial

La mayor prevalencia se encuentra entre los tratados con radioterapia a nivel torácico, seguidos por aquellos que han recibido bleomicina.

El pulmón es un órgano muy sensible a la radiación pero además, en el niño, la radioterapia puede afectar al desarrollo de la cavidad torácica. La radiación craneoespinal también puede causar lesiones.

La afectación más frecuente de la bleomicina es la neumonitis intersticial, que puede progresar a fibrosis. La patogenia no se conoce muy bien, aunque sí se sabe que este fármaco se metaboliza mal en el pulmón. El riesgo de daño es mayor si se superan dosis acumulativas mayores de 400 unidades, y también si hay administración concomitante de radioterapia o de oxigenoterapia a altas dosis<sup>(10)</sup>.

Otros fármacos quimioterápicos implicados son el busulfán, la ciclofosfamida, carmustina (BCNU) y la lomustina (CCNU), con mayor riesgo si se usan de forma conjunta.

La toxicidad inducida por el busulfán habitualmente se desarrolla de forma insidiosa con síntomas como tos, disnea o fiebre, de comienzo aproximadamente 3,5 años tras el tratamiento.

La ciclofosfamida puede dar una neumonitis precoz, en los primeros 6 meses tras el tratamiento, o tardía. La forma precoz puede responder al tratamiento con corticoides, pero la tardía no responde y con frecuencia progresa a fibrosis. No parece haber relación entre el daño pulmonar y la dosis de ciclofosfamida utilizada.

El riesgo de lesión relacionado con el BCNU aumenta con dosis superiores a 1.500 mg/m<sup>2</sup>, siendo mayor si ha habido radiación concomitante. Los síntomas se pueden desarrollar tan temprano como un mes tras administrar la medicación. A largo plazo puede producir también fibrosis de aparición insidiosa y sin respuesta a corticoides.

Otro factor de riesgo es el TPH, siendo las complicaciones pulmonares una causa muy importante de morbimortalidad. Pueden ser debidas a los regímenes de acondicionamiento, a complicaciones infecciosas, alo-reactividad tras el trasplante o complicaciones por la radioterapia. La alteración más frecuente es el déficit restrictivo. También puede haber enfermedad obstructiva asociada a enfermedad injerto contra huésped<sup>(10)</sup>. El riesgo es mayor cuanto más pequeño es el niño.

TABLA III. PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS TARDÍOS Y TRATAMIENTOS ASOCIADOS.

Órgano afecto	Efecto tardío	Tratamiento asociado
<i>Pulmón</i>	Fibrosis pulmonar Bronquiolitis obliterante Enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva Neumonitis intersticial	Radioterapia torácica, bleomicina, ciclofosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, TPH
<i>Eje HTHF</i>	Fallo de crecimiento Pubertad precoz, retraso puberal, amenorrea secundaria Hipotiroidismo central	Radioterapia craneal, ciclofosfamida, ifosfamida y busulfán
<i>Tiroides</i>	Hipotiroidismo Nódulos tiroideos	Radioterapia local, inhibidores tirosín-kinasa, busulfán y ciclofosfamida
<i>Gónadas</i>	Infertilidad Trastornos sexuales Osteopenia	Alquilantes y radioterapia local
<i>Cardiovascular</i>	HTA Miocardiopatía dilatada Insuficiencia cardíaca Enfermedad coronaria	Radioterapia mediastínica y antraciclina
<i>Gastrointestinal</i>	Estenosis esofágicas Enteritis crónica Colelitiasis	Radioterapia
<i>Hígado</i>	Hepatotoxicidad	Metotrexate, mercaptopurina, tioguanina
<i>Daño renal</i>	Glomerular  Tubulopatía Daño vesical	Nefrectomía, radioterapia abdominal Cisplatino e ifosfamida Radioterapia espinal e ifosfamida Ciclofosfamida, ifosfamida, radioterapia y resecciones terapéuticas
<i>Musculoesquelético</i>	Osteopenia  Trastornos funcionales Osteonecrosis	Radioterapia craneal y craneoespinal, daño directo gonadal, corticoides y metotrexate Cirugía y radioterapia local Corticoides
<i>Orales y dentales</i>	Trastornos dentales Xerostomía Alteración craneofacial Daño temporomandibular	Radioterapia craneal y cervical, alquilantes, sobre todo ifosfamida
Segundos tumores	LMA y síndromes mielodisplásicos Tumores sólidos	Alquilantes, antraciclina, etopósido Radioterapia local y alquilantes

La cirugía torácica también puede producir afectación pulmonar<sup>(10)</sup>. Los niños parecen tolerar mejor las resecciones de las metástasis que los adultos por mecanismos adaptativos.

Otros factores de riesgo son la afectación primaria o metastásica del pulmón, la susceptibilidad genética a la quimioterapia o a la radiación, el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las infecciones, el tabaco y la exposición a tóxicos ambientales.

En el seguimiento de estos pacientes es importante registrar cambios en la tolerancia al ejercicio, así como la presencia de tos u otros síntomas respiratorios. Las pruebas de función pulmonar ayudarán a valorar mejor la presencia de posibles alteraciones, pudiendo encontrar inicialmente tan solo una afectación restrictiva leve. Hay que insistir también en la prevención del

hábito tabáquico y no olvidar la vacunación antigripal anual en el paciente y convivientes.

## 2. Efectos endocrinológicos

Las alteraciones a nivel del sistema endocrino se encuentran entre las más frecuentes tras el tratamiento oncológico en la infancia, pudiendo encontrarlas hasta en la mitad de los pacientes<sup>(7,8)</sup>. El riesgo se estima 4,8 veces mayor que en la población general<sup>(11)</sup> y sobre todo en niños diagnosticados entre los 5 y los 9 años.

Los principales factores de riesgo son la radioterapia y las altas dosis de alquilantes, como la ciclofosfamida, la ifosfamida o busulfán.

Los tumores primarios con mayor riesgo son los del SNC, los sarcomas faciales o de la órbita y el linfoma Hodgkin. En una

TABLA IV. MODELO DE HOJA DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.

Nombre del paciente:		
Diagnóstico y fecha:		
Fin de tratamiento:		
Centro de tratamiento y teléfonos de contacto:		
Quimioterapia aplicada (incluyendo dosis acumulativa de antraciclinas):		
Radiación, dosis y localización:		
Cirugía:		
Signos o síntomas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sudor nocturno</li> <li>- Fiebre inexplicada</li> <li>- Síntomas constitucionales</li> <li>- Síntomas respiratorios</li> <li>- Dolor precordial</li> <li>- Palpitaciones, disnea</li> <li>- Tolerancia al ejercicio</li> <li>- Síntomas con la micción</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolores osteoarticulares</li> <li>- Alteraciones visuales</li> <li>- Adenopatías o tumoraciones</li> <li>- Cambios en la piel</li> <li>- Ritmo gastrointestinal</li> <li>- Anomalías menstruales</li> <li>- Trastornos emocionales</li> <li>- Habilidades cognitivas</li> </ul>
Exploración física:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peso, talla y TA</li> <li>- Velocidad de crecimiento</li> <li>- Cardiopulmonar</li> <li>- Abdomen</li> <li>- Exploración cutánea</li> <li>- Desarrollo puberal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mamas y testículos</li> <li>- Sistema ganglionar</li> <li>- Tiroides</li> <li>- Sistema osteoarticular</li> <li>- Exploración neurológica</li> <li>- Cavidad orofaríngea</li> </ul>
Pruebas complementarias:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemograma</li> <li>- Función hepática</li> <li>- Glucemia</li> <li>- Lípidos</li> <li>- Función tiroidea</li> <li>- Sistemático de orina</li> <li>- Perfil renal</li> <li>- Radiografía de tórax</li> <li>- Función pulmonar</li> <li>- ECG y ecocardiograma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hormonas sexuales</li> <li>- Seminograma</li> <li>- Control ginecológico</li> <li>- Edad ósea</li> <li>- Densitometría</li> <li>- Examen oftalmológico</li> <li>- Audiometría</li> <li>- Estudio psicopedagógico y neuropsicológico</li> <li>- Examen odontológico</li> </ul>
Consejos: ejercicio, dieta saludable, prevención del hábito tabáquico y del consumo de alcohol, revisión bucodental y protección solar		

reciente revisión en nuestro país en supervivientes de tumores del SNC se encontró al menos un déficit hormonal en el 76% de los casos, siendo el más prevalente el de GH. El craneofaringioma fue el tumor con mayor número de casos de deficiencias hormonales<sup>(12)</sup>.

Hasta un tercio de los pacientes supervivientes a tumores cerebrales en la infancia<sup>(13)</sup> y un 10-15% de pacientes tratados de leucemia<sup>(14)</sup> presentan retraso en el crecimiento. Es fundamental, por tanto, realizar un adecuado seguimiento de la ganancia pondero-estatural en estos niños, así como de la velocidad de crecimiento. Los que reciben radiación por debajo de los 5 años son especialmente susceptibles. Por este motivo, en los últimos años se han realizado importantes cambios en los protocolos de tratamiento para reducir las dosis de radioterapia o limitar su uso en menores de esta edad. El retraso en el crecimiento puede estar relacionado con factores tanto endocrinológicos (déficit de GH, pubertad central precoz, hipotiroidismo central, el uso prolongado de corticoides) como no endocrinológicos (daño en cartílagos de crecimiento por la radiación, malnutrición).

El daño directo inducido por la radiación sobre el cartílago de crecimiento de las vértebras afecta más a la talla en sedestación que en bipedestación al provocar acortamiento del tronco.

Dentro de las posibles afectaciones endocrinológicas tras el tratamiento del cáncer en la infancia las más frecuentes son las que afectan al eje hipotálamo-hipofisario, al tiroides y a la función gonadal.

#### 2a. Afectación del eje hipotálamo-hipofisario (HTHF)

Suele ser secundaria a daño local por tumores localizados en dicha zona y su tratamiento quirúrgico, o por radioterapia craneal. Mientras que los tumores y la cirugía pueden causar daño tanto a nivel de hipotálamo como de hipófisis, el daño de la radiación suele ser sobre todo hipotalámico. Tanto de una forma como de otra, se pueden producir deficiencias secundarias en una o más de las hormonas de la región anterior de la hipófisis (GH, LH, FSH, TSH, ACTH). La diabetes insípida por fallo en la ADH está típicamente asociada a intervención quirúrgica (sobre todo en histiocitosis, craneofaringioma, glioma

óptico o germinomas) y raramente es secuela de la radiación o de la quimioterapia.

Dosis de radioterapia superiores a 18 Gy aumentan el riesgo de déficit de GH y de pubertad precoz de origen central por alteración en la GnRH. Dosis mayores de 30-40 Gy también se asocian a déficit de LH, FSH, TSH y ACTH<sup>(12)</sup>.

La afectación hipotalámica también puede provocar trastornos alimentarios, como la caquexia diencefálica en los gliomas hipotalámicos.

El déficit de GH es la endocrinopatía más frecuente en el superviviente de cáncer infantil que ha recibido radioterapia craneal y la más estudiada, pudiendo ocurrir hasta 6 años después de su administración<sup>(12)</sup>. En el caso de que se sospeche, está indicado remitir al especialista de Endocrinología para la realización de test de estimulación que confirme el diagnóstico. En relación con el tratamiento sustitutivo con GH hay controversia, ya que algunos datos sugieren un pequeño riesgo de segundas neoplasias, especialmente tumores sólidos. Este riesgo parece disminuir conforme avanza el tiempo de seguimiento<sup>(1,11)</sup>.

Las alteraciones en la producción de LH y FSH pueden producir, tanto pubertad precoz, como retraso puberal. La pubertad precoz es típica de hamartomas, gliomas ópticos,ependimomas y astrocitomas. Es importante, por tanto, controlar la aparición de los caracteres sexuales secundarios, así como la velocidad de crecimiento. Si ya han alcanzado la maduración sexual, el déficit de LH y FSH puede producir también amenorrea secundaria, alteraciones en la libido o en la función eréctil en varones.

Los pacientes tratados con cirugía y altas dosis de radioterapia sobre el área HTHF también tienen mayor riesgo de presentar hipotiroidismo central por afectación en la producción de TRH o TSH. Con menos frecuencia también pueden tener déficit de ACTH, con síntomas como fatiga, mala ganancia ponderal o hipoglucemia, especialmente en situaciones de riesgo. Algunos grupos recomiendan realizar controles con niveles de cortisol en ayunas, mientras que otros recomiendan test de estimulación en los pacientes de riesgo.

## 2b. Afectación tiroidea

Los trastornos tiroideos, además de por alteración HTHF, pueden ser también debidos al daño directo en la glándula tiroidea, siendo el hipotiroidismo la consecuencia más frecuente. El hipotiroidismo central es menos frecuente que el secundario a quimioterapia o radioterapia cervical. Se han descrito también algunos casos de hipertiroidismo asociado a radiación.

Los principales factores de riesgo son la radiación (Hodgkin, tumores cerebrales o de cabeza y cuello, o radiación corporal total), el tratamiento con inhibidores de la tirosín-kinasa o con altas dosis de busulfán o ciclofosfamida, agentes radioactivos como la metayodobencilguanidina y edad temprana al tratamiento. El riesgo también se eleva conforme pasa el tiempo tras el tratamiento, pudiendo aparecer hasta 25 años después.

La evaluación anual de la función tiroidea constituye uno de los puntos clave en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados de cáncer en la infancia.

## 2c. Afectación gonadal

En relación con la disfunción gonadal y, al igual que se ha comentado con la afectación tiroidea, los efectos secundarios tardíos pueden ser también por daño directo ovárico o testicular.

En el varón las células germinales son más sensibles, especialmente a agentes alquilantes (sobre todo ciclofosfamida con dosis acumulativas mayores de 7,5g/m<sup>2</sup>, ifosfamida, busulfán, procarbacin, melfalán y cisplatino). El daño es mayor si la exposición ocurre a edades tempranas. Los efectos de la radiación sobre las células germinales son dosis dependientes, pudiendo producir daño con dosis tan bajas como 0,15 Gy<sup>(11)</sup>. Con cantidades mayores de 6 Gy la lesión puede ser irreversible<sup>(15)</sup>.

La alteración en las células de Leydig es menos frecuente y está inversamente relacionada con la edad. El daño relacionado con la radiación se produce con mayores dosis (sobre todo mayores de 20 Gy) y también es algo menor el efecto de los agentes alquilantes. Como consecuencia podemos encontrar retraso puberal y, en adultos que ya han alcanzado maduración sexual, se puede producir disminución de la libido, disfunción eréctil y disminución de la densidad mineral ósea o de la masa muscular. Es importante determinar periódicamente los niveles de LH y testosterona por si precisan terapia sustitutiva.

El daño a nivel ovárico en las mujeres puede producir tanto infertilidad como alteración en la producción de hormonas sexuales. También podemos encontrar una elevada incidencia de disfunción sexual y dispareunia, así como menopausia prematura. Los efectos son mayores cuanto mayor es la edad de la paciente en el momento del tratamiento, y también si ha estado expuesta a radiación abdominal, pélvica o del sistema nervioso y a agentes alquilantes. La presencia de menstruaciones irregulares puede ser sugerente de fallo ovárico junto con niveles elevados de FSH y bajos de estradiol. Tanto la infertilidad como la menopausia prematura incrementan el riesgo de osteoporosis y enfermedad coronaria.

Los pacientes con problemas de fertilidad deben ser adecuadamente informados de sus posibilidades para concebir.

## 2d. Obesidad

La etiología de la obesidad en estos pacientes es multifactorial: radioterapia craneal, tratamiento con corticoides, especialmente dexametasona, intolerancia al ejercicio, ganancia de peso post quimioterapia, limitaciones físicas. Se ha descrito una prevalencia de hasta el 40%<sup>(11)</sup> con mayor riesgo en supervivientes de LAL y de tumores cerebrales<sup>(12)</sup> debido a la terapia prolongada con corticoides y a la radiación.

La radioterapia craneal, corporal total y abdominal parece predisponer también al desarrollo de síndrome metabólico sin obesidad y de diabetes en adultos jóvenes, por lo que en estos

pacientes se recomiendan controles seriados de glucosa y perfil lipídico, así como de tensión arterial (TA).

### 3. Efectos cardiológicos

El riesgo de mortalidad debido a enfermedad cardiovascular en adultos supervivientes a un cáncer en la infancia es hasta 7-8 veces mayor que en la población general<sup>(16,17)</sup>, pudiéndose presentar el daño hasta incluso 20 años después del tratamiento. Los pacientes más susceptibles son los que han padecido leucemia, tumores cerebrales, linfoma y rhabdomyosarcoma.

Los principales factores de riesgo son la radiación mediastínica, el tratamiento con antraciclinas y la edad temprana en el momento del tratamiento, especialmente por debajo de 4 años. Otros factores que pueden influir son mutaciones genéticas como la alteración en el gen de la hemocromatosis o la trisomía 21, que se asocia a mayor riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas<sup>(17)</sup>.

Es frecuente encontrar HTA, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad coronaria. También puede haber alteraciones valvulares y arritmias. En algunas ocasiones el efecto es subclínico.

La miocardiopatía es un efecto secundario grave y muy característico de las antraciclinas. Es dosis dependiente, aumentando el riesgo si se sobrepasan dosis acumulativas de 250-300 mg/m<sup>2</sup>. El mecanismo parece estar relacionado con la producción de radicales libres y el daño directo al miocito. Se están realizando estudios para diseñar estrategias que permitan reducir esta toxicidad, como el uso de formas pegiladas, o análogos estructurales de la doxorubicina y de la daunorubicina (epirubicina e idarubicina respectivamente) que podrían ser menos lesivos.

Revisiones recientes sobre agentes cardioprotectores parecen mostrar efecto beneficioso del dexrazoxano a la hora de limitar la cardiotoxicidad de las antraciclinas, sin disminuir la respuesta del tumor a ellas y sin aumentar el riesgo de segundas neoplasias<sup>(17,18)</sup>. En niños aún son precisos más estudios.

La radiación también es factor de riesgo para cardiotoxicidad. El mecanismo parece ser sobre las células endoteliales, produciendo fibrosis e isquemia, simulando aterosclerosis<sup>(16)</sup>. Esta afectación vascular también puede producir enfermedad carotídea y subclavia.

Algunos marcadores bioquímicos podrían ser útiles a la hora de monitorizar la cardiotoxicidad, como la troponina T cardíaca o el péptido atrial natriurético, especialmente la fracción NT-proBNP<sup>(19)</sup>.

Así pues, los pacientes tratados de cáncer en la infancia, y especialmente los que han recibido radioterapia o antraciclinas, deben realizarse una exploración cardiológica anual que incluya TA, así como electrocardiograma y ecocardiograma a intervalos regulares. Incluso los pacientes asintomáticos deben ser estudiados porque los síntomas no siempre se correlacionan con la disfunción ventricular. Es necesario interrogarles en todas las revisiones sobre su tolerancia al ejercicio. Las mujeres embarazadas requieren un seguimiento más estrecho.

Existen factores de riesgo potencialmente modificables como la obesidad o el síndrome metabólico, por lo que es importante la detección y el seguimiento de estas alteraciones. Asimismo, se deben promocionar hábitos de vida saludables como la alimentación sana, práctica de ejercicio moderado y evitar el consumo de tabaco.

### 4. Efectos neurocognitivos y psicosociales

Recientes estudios sugieren que hasta un 40-45% de los pacientes supervivientes a un cáncer infantil pueden presentar problemas neurocognitivos<sup>(5,20)</sup>, especialmente los diagnosticados a edades más tempranas. Pueden aparecer incluso años después.

Los pacientes con mayor riesgo de secuelas neurológicas son los supervivientes a tumores del SNC<sup>(8)</sup>, en relación con las pruebas diagnósticas, la cirugía, la quimioterapia y la radiación.

Otro grupo de riesgo es el de supervivientes de LAL, especialmente si han recibido radiación craneal o craneoespinal<sup>(16)</sup> y debido a la quimioterapia intratecal. Los efectos neurocognitivos tardíos en estos pacientes están bien documentados<sup>(21)</sup> y son claramente menores en los que no han recibido radioterapia craneal. En los protocolos actuales la indicación de radiación craneal está mucho más restringida, especialmente en menores de 5 años.

La radioterapia asociada a metotrexate intravenoso e intratecal se ha asociado a leucoencefalopatía, y la radiación a altas dosis (mayores de 40 Gy), a mielitis.

Las alteraciones más frecuentes son las que afectan a la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento y las matemáticas<sup>(5)</sup>. Todas ellas pueden impedir el aprendizaje de nueva información y dificultar el mantenimiento de lo ya aprendido, disminuyendo así la inteligencia global. Esto puede provocar mal rendimiento escolar y laboral, baja autoestima y trastornos del comportamiento y emocionales.

Otras posibles alteraciones son los trastornos de coordinación, crisis epilépticas, fatiga, problemas de sueño y neuropatía periférica, esta última hasta en 20% de supervivientes tratados con alcaloides de la vinca o derivados del platino<sup>(5)</sup>.

La afectación neurosensorial más frecuente es la hipoacusia, sobre todo en expuestos a radiación a ese nivel o a agentes derivados del platino<sup>(3)</sup>. También en estos casos puede haber tinnitus o vértigo. Las guías de seguimiento recomiendan hacer una valoración inicial de la audición en todos estos pacientes y a continuación mantener seguimiento según la clínica.

La lesión ocular más frecuente son las cataratas<sup>(16)</sup>, especialmente en pacientes que han recibido corticoides, radiación ocular, tratamiento en el SNC o radiación corporal total como parte del acondicionamiento del TPH. El riesgo acumulado de cataratas continúa incluso hasta 20 años tras finalizar el tratamiento. Se recomienda control de la agudeza visual y fondo de ojo anual para la detección de posibles alteraciones.

Los supervivientes a un linfoma de Hodgkin, leucemia, tumores cerebrales o de cabeza y cuello tienen un riesgo aumen-

tado de daño vascular a nivel carotídeo relacionado con radioterapia a ese nivel, con un riesgo de accidente cerebrovascular diez veces mayor que la población control<sup>(16)</sup>. Por esto, las guías también recomiendan la vigilancia de soplos carotídeos y realizar angio-resonancia en los casos indicados.

Muchas veces las recomendaciones en relación con el seguimiento de estos pacientes son difíciles de llevar a cabo por la falta de tiempo, por lo que es importante disponer de test de detección rápida de posibles alteraciones para luego hacer un estudio más completo en los pacientes diagnosticados de riesgo<sup>(20)</sup>.

La mayoría de las acciones rehabilitadoras van dirigidas a mejorar la atención y la memoria de trabajo. Sin embargo, también son importantes las medidas sobre la integración visual-motora y el desarrollo de habilidades cognitivas verbales para mejorar la calidad de vida de estos pacientes<sup>(21)</sup>.

En relación con los problemas emocionales, las cifras de prevalencia llegan hasta el 15%<sup>(22)</sup>. Podemos encontrar alteraciones del ánimo, ansiedad, baja autoestima, trastornos de conducta, estrés post-traumático o depresión. Pueden presentarse incluso muchos años después del tratamiento y es fundamental el soporte en este sentido a los pacientes y sus familias.

## 5. Efectos gastrointestinales

El mayor riesgo de complicaciones lo encontramos en pacientes sometidos a cirugía y radioterapia combinadas, incluyendo estenosis esofágica, coledocitis, enteritis crónica y adherencias abdominales. Los pacientes pueden presentar reflujo, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento o pérdida de peso, así como dolores abdominales en relación a episodios oclusivos.

El daño por la radiación de estructuras vasculares del tracto gastrointestinal puede llevar también a fibrosis e isquemia.

Los efectos secundarios a nivel hepático pueden ocurrir después de un largo período de latencia. Algunos de los quimioterápicos más frecuentemente implicados son el metotrexate, la mercaptopurina y la tioguanina. El riesgo es mayor si se asocian otros factores como el consumo de alcohol, obesidad, hepatitis viral o hemosiderosis. En el seguimiento de estos pacientes se recomienda monitorizar niveles de transaminasas y bilirrubina de forma periódica.

## 6. Efectos genitourinarios

Los efectos secundarios tardíos en el riñón los podemos encontrar tanto a nivel del filtrado glomerular como a nivel tubular. La HTA, que puede ser tanto causa como consecuencia del daño, se ha descrito hasta en un 23% de pacientes<sup>(23)</sup>.

Los principales factores de riesgo para la alteración en el filtrado glomerular a largo plazo son la nefrectomía, la radioterapia abdominal (superior a 25 Gy) y altas dosis de cisplatino (> 450 mg/m<sup>2</sup>) e ifosfamida (> 16.000 mg/m<sup>2</sup>).

El daño tubular renal se asocia al uso de ifosfamida y la radiación espinal.

La ciclofosfamida es tóxica vesical pero no parece causar daño renal a largo plazo. El metotrexate puede ser nefrotóxico durante el tratamiento y poco tiempo después, pero tampoco parece ser responsable de secuelas a largo plazo a ese nivel<sup>(23)</sup>.

Un grupo importante de riesgo de lesiones renales tardías son los supervivientes de un tumor de Wilms, debido a la historia de nefrectomía, la quimioterapia y la posibilidad de haber recibido radiación.

A nivel vesical también puede haber daños secundarios a la quimioterapia, especialmente en relación con ifosfamida y ciclofosfamida. Otros factores de riesgo son la radioterapia y las resecciones terapéuticas. El tumor que con más frecuencia asienta en la vejiga es el rhabdomyosarcoma. En los supervivientes a este tumor no son raras las infecciones del tracto urinario y la incontinencia vesical, así como la disfunción sexual.

Los varones a los que se realiza resección de nódulos linfáticos retroperitoneales pueden tener disfunción sexual. En las mujeres se ha descrito también esta alteración, así como fístulas vaginales, dolor crónico pélvico, trastornos del suelo pélvico o sequedad vaginal<sup>(16)</sup> secundarias a radiación local. Asimismo puede haber lesión uterina que disminuya su distensibilidad y, por tanto, comprometa un posible embarazo.

Las acciones recomendadas en el seguimiento incluyen la determinación de TA, sistemática de orina, y monitorización de urea, creatinina y electrolitos.

## 7. Efectos musculoesqueléticos

Los supervivientes a un cáncer infantil tienen un riesgo elevado de presentar bajos niveles de densidad mineral ósea. El principal factor de riesgo es la administración de radioterapia craneal o craneoespinal a dosis mayores de 24 Gy<sup>(24)</sup>. El efecto de la radioterapia craneal está probablemente relacionado con el déficit de GH y de las hormonas sexuales. El daño directo gonadal también puede provocar trastornos en la producción hormonal, afectando así la densidad mineral ósea.

Otros factores de riesgo son la infiltración ósea maligna, agentes quimioterápicos como los corticoides o el metotrexate, nutrición subóptima o estilo de vida sedentario.

En los pacientes con riesgo de osteopenia y osteoporosis que presenten síntomas como dolor dorso-lumbar o fracturas patológicas está indicada la realización de estudio radiológico y densitometría.

Algunos estudios están poniendo de manifiesto que la afectación grave de la densidad mineral ósea parece no ser tan frecuente como se pensaba y que muchos pacientes mejoran de dicha afectación con medidas de primer nivel como los suplementos de vitamina D y calcio y un estilo de vida saludable<sup>(24)</sup>. Los casos más graves pueden requerir otras medidas terapéuticas.

La osteonecrosis es una complicación bien conocida de los corticoides, aunque poco frecuente, siendo los niños más mayores especialmente susceptibles. Hay que pensar en ella ante un dolor osteoarticular persistente en un paciente con antecedente



de tratamiento con altas dosis de corticoides y en caso necesario, realizar resonancia para confirmar el diagnóstico y valorar la necesidad de tratamiento quirúrgico.

También puede haber importantes efectos funcionales y estéticos tras amputaciones en sarcomas. El hueso afecto va a ver interrumpido su crecimiento y muchos de estos tumores van a necesitar revisiones quirúrgicas múltiples. La radiación va a alterar el desarrollo de los músculos y huesos, y puede provocar trastornos en la piel a nivel del muñón, osteomielitis crónica residual, deformidades y síndrome del miembro fantasma.

## 8. Efectos orales y dentales

El cáncer y su tratamiento también pueden producir trastornos en el desarrollo de los dientes, en la función salival, en el desarrollo craneofacial y en la articulación temporo-mandibular<sup>(25)</sup>.

A nivel del desarrollo dental podemos encontrar hipodontia, microdontia o malformaciones de la raíz dentaria. Todo ello puede conducir a maloclusión. Los riesgos son mayores en niños tratados por debajo de los 5 años, si se administraron altas dosis de alquilantes, especialmente ciclofosfamida, y si hubo exposición de la cavidad oral a radioterapia, incluso desde dosis de 10 Gy.

A nivel del esmalte puede haber cambios de coloración, fisuras o hipoplasia, que aumentan el riesgo de colonización por bacterias como el *Streptococcus mutans* predisponiendo al desarrollo de caries.

Las glándulas salivales son muy radiosensibles. La xerostomía es un efecto secundario frecuente tras la radiación craneal y cervical, y puede afectar de forma importante a la calidad de vida. También produce incremento del riesgo de caries y de infecciones orales, así como problemas de sueño y dificultades para tragar o hablar. El desarrollo de las técnicas actuales de radioterapia con intensidad modulada podría mejorar los resultados en este sentido al permitir administrar dosis reducidas a nivel de la parótida pero aún no hay resultados concluyentes. La asociación entre la quimioterapia sola y la xerostomía es controvertida.

Dosis altas de radioterapia también pueden producir alteraciones craneofaciales que afectan de forma importante a la calidad de vida.

En los pacientes que han recibido radioterapia sobre la articulación temporo-mandibular, la mandíbula o los músculos de la masticación puede haber trismus, que dificulta la higiene oral, la nutrición, el cuidado dental o la comunicación.

No debemos olvidar que la cavidad oral es un lugar de afectación frecuente de la enfermedad injerto contra huésped y puede ser el primer y único indicador de ella tras el TPH. Debemos estar atentos a síntomas como la xerostomía, alteraciones en el gusto o en la sensibilidad a alimentos, así como a la aparición de cambios liquenoides, problemas en la movilidad de la lengua o leucoplaquia.

En Atención Primaria es importante el seguimiento de todas estas posibles lesiones así como realizar una adecuada promoción de la higiene dental y limitar el consumo de dulces. A pesar del riesgo de estas alteraciones, hay estudios en los que se ha comprobado que hasta el 28% de supervivientes no visitan al dentista<sup>(25)</sup>.

## 9. Efectos inmunológicos y riesgo de infecciones

En general la mayoría de los supervivientes a un cáncer infantil recuperan su inmunidad en torno a los 6 meses después de finalizar la quimioterapia. Sin embargo, existen estudios en los que parece que estos pacientes mantienen niveles de linfocitos T persistentemente bajos y, por tanto, un riesgo elevado de infecciones<sup>(26)</sup>, especialmente aquéllos que han recibido radioterapia corporal total.

Hasta un 20% parecen presentar infecciones tardías sinopulmonares. También parecen tener mayor riesgo de infecciones gastrointestinales y los pacientes que han recibido esteroides tienen un riesgo aumentado de gingivitis crónica.

Algunos factores de riesgo son el sexo femenino, el diagnóstico previo de enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin, la radioterapia abdominal y una edad tardía al diagnóstico<sup>(26)</sup>.

No hay que olvidar tampoco que muchos de estos pacientes han recibido múltiples transfusiones con el consiguiente riesgo de enfermedades de transmisión, especialmente hepatitis C. Aunque muy poco frecuente en este momento, hay que tenerlo en cuenta.

## SEGUNDOS TUMORES

La incidencia acumulada de segundas neoplasias malignas en los supervivientes a un cáncer infantil excede el 20% a los 30 años tras el diagnóstico, representando un riesgo 4-6 veces mayor comparado con la población general<sup>(27)</sup>.

Las neoplasias secundarias más frecuentemente encontradas son las de mama, hueso y cáncer tiroideo<sup>(16)</sup>. Los pacientes con mayor riesgo son los supervivientes a un linfoma de Hodgkin. Otros factores implicados son una menor edad al diagnóstico, sexo femenino, historia familiar de cáncer y radiación.

En este apartado es importante tener en cuenta la predisposición genética como la que aparece en la disqueratosis congénita o el Fanconi, así como los posibles síndromes asociados al tumor primario, como la neurofibromatosis tipo 1 o las mutaciones en el gen del retinoblastoma.

Dentro de las segundas neoplasias encontramos dos grandes grupos: la mielodisplasia y la leucemia mieloide aguda, y en segundo lugar, los tumores sólidos.

### 1. Mielodisplasia y leucemia mieloide aguda

Ambas enfermedades se relacionan con la administración previa de quimioterapia, sobre todo alquilantes, antraciclinas y

etopósido. El riesgo con las epipodofilotoxinas y antraciclinas es mayor en los 2-3 primeros años tras el tratamiento, mientras que en los agentes alquilantes es más tardío, hasta 5-7 años tras el fin de la terapia.

Se recomiendan hemogramas seriados hasta 10 años después de la administración de estos agentes, ya que posteriormente el riesgo disminuye <sup>(16)</sup>

## 2. Tumores sólidos

El riesgo de tumores sólidos se relaciona fundamentalmente con la administración previa de radioterapia, especialmente en altas dosis y a edades tempranas (menores de 5 años). Es mayor cuanto más tiempo pasa desde la radiación, con un período de latencia entre 5 y 10 años tras el tratamiento.

En los pacientes sometidos a radioterapia craneal con dosis mayores de 50 Gy por tumores de SNC se ha descrito una incidencia de segunda neoplasia craneal del 7% a los 25 años del diagnóstico, comparado con 1% en los que no recibieron radioterapia<sup>(27)</sup>.

La radiación craneal o espinal es también factor de riesgo para el desarrollo de nódulos tiroideos, siendo un alto porcentaje de ellos malignos<sup>(27)</sup> y con una mediana de latencia de hasta 20 años tras la aplicación de la radioterapia<sup>(16)</sup>.

La administración de radioterapia craneal y cervical también aumenta el riesgo de segundas neoplasias a nivel de la cavidad oral o el carcinoma mucoepidermoide de la glándula parotídea.

Los agentes alquilantes también pueden estar implicados en el desarrollo de tumores sólidos incluyendo pulmonar, gastrointestinal, vesical, cáncer de mama y sarcomas.

Así pues, en el seguimiento será fundamental la exploración física completa, con especial atención al sistema ganglionar, la presencia de hepato o esplenomegalia, lesiones cutáneas sospechosas (cáncer de piel en zonas radiadas), cambios en la mucosa oral o aparición de tumoraciones como nódulos tiroideos. En este sentido es importante recordar, por ejemplo, que los testículos y el SNC se consideran sitio "santuario" de las leucemias por lo que es importante vigilar signos o síntomas a ese nivel. Hay que estar atentos a síntomas constitucionales, cefalea, cambios en el comportamiento o hematuria.

En las chicas expuestas a radioterapia torácica hay que recordar el riesgo de cáncer de mama. Se recomienda comenzar las revisiones a los 25 años o a los 8 años tras la radiación y seguir cada 6 meses<sup>(16)</sup>.

En los pacientes que han recibido radiación abdominal o radiación corporal total está aumentado el riesgo de cáncer colorrectal. Por ello se recomienda colonoscopia a la edad de 35 años o 10 años después de la radiación y repetir cada 5 años salvo en casos con otros factores personales de riesgo que puede estar indicado iniciarlas antes<sup>(16)</sup>.

Asimismo, en Atención Primaria es necesario insistir en medidas preventivas como evitar el consumo de tabaco y alcohol, seguir una dieta saludable y realizar una adecuada protección solar, especialmente en zonas que han sido radiadas.

## VACUNAS

Las siguientes recomendaciones se refieren a pacientes que no han sido sometidos a TPH ya que estos pacientes siguen pautas diferentes. En general, ninguna de las vacunas que se administran durante los primeros años de la infancia debería administrarse durante la quimioterapia intensiva.

Durante la quimioterapia y la radioterapia los pacientes tienen riesgo de perder la inmunidad frente a las vacunas administradas antes del diagnóstico de la enfermedad. Este riesgo es mayor cuanto más pequeño es el niño por la mayor vulnerabilidad de las células plasmáticas de su médula ósea. Además, tras el fin del tratamiento y hasta que se recupera la inmunidad, el paciente puede responder de forma escasa a la administración de vacunas, así como tener más reacciones adversas con las atenuadas. La quimioterapia suele producir depleción de linfocitos, afectándose los NK, CD3+ y CD4+. También se produce una alteración funcional y un descenso en la producción de inmunoglobulinas, sobre todo IgM e IgA<sup>(28)</sup>. Los pacientes con linfoma de Burkitt y linfoma de Hodgkin tienen además una alteración de los linfocitos T de manera muy precoz.

Los linfocitos B suelen volver a cifras normales después de 3 meses del fin de la quimioterapia (algo antes en la LLA). Los linfocitos T y las cifras totales de inmunoglobulinas tardan más en normalizarse. En general se recomienda reiniciar la vacunación a los 3 meses del fin del tratamiento con las vacunas inactivadas y esperar a los 6 meses para las atenuadas<sup>(28,29)</sup>. En los pacientes que completaron el esquema vacunal antes del tratamiento probablemente sea suficiente con una dosis de refuerzo, pero en los pacientes que no lo completaron, lo ideal sería recibir vacunación completa tras finalizar el tratamiento. Una propuesta de vacunación de estos pacientes se resume en la Tabla V.

En relación con la vacuna de la varicela, existe controversia a la hora de administrarla durante la fase de mantenimiento de la leucemia, aunque en general se recomienda no hacerlo. En caso de período epidémico en estos casos, se recomienda suspender la quimioterapia una semana antes y después de la vacuna. Existen unas condiciones generales para su administración: más de 100.000 plaquetas, más de 700 linfocitos y remisión mayor de un año.

La inmunización frente a hepatitis A es obligada en estos pacientes, siendo una vacuna muy segura e inmunógena.

El riesgo de gripe grave persiste hasta 6 meses después de finalizar la quimioterapia en pacientes no vacunados. En caso de estar recibiendo quimioterapia intensiva, tienen mayores posibilidades de no responder a la vacuna. Normalmente se recomienda esperar 6 meses tras la quimioterapia intensiva para su administración, y en caso de época epidémica se puede poner respetando solo un período de 4 meses. Durante la fase de mantenimiento de la LLA se aconseja su administración, a pesar de que es posible que la respuesta sea menor.

TABLA V. PROPUESTA DE VACUNACIÓN EN NIÑOS CON CÁNCER (NO TPH)

Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. An Pediatr (Barc). 2012; 75: 413.e1-e22.

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

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

No debemos olvidar la vacunación de los convivientes, actualizando anualmente la vacuna de la gripe. La vacuna de rotavirus no está contraindicada en los contactos, aunque si se administra se recomienda tener especial cuidado con los pañales en los días siguientes a su aplicación.

Los pacientes cuyos regímenes de tratamiento incluyen anticuerpos anti-linfocitos B como el rituximab, no deberían recibir vacunas hasta que no hayan pasado 6 meses de su administración<sup>(29)</sup>.

## CONCLUSIONES

Los pacientes supervivientes a un cáncer en la infancia deben ser sometidos a un adecuado seguimiento a largo plazo. El mantenimiento de visitas anuales va a ser la base fundamental de la detección de posibles efectos secundarios tardíos del tratamiento así como de segundas neoplasias.

Es importante informar adecuadamente a los pacientes de los riesgos para que mantengan hábitos de vida saludables, como una alimentación sana, evitar el tabaco, limitar la ingesta de alcohol, realizar ejercicio físico y reducir la exposición solar.

El especialista de Atención Primaria debe recibir adecuada información en relación con el diagnóstico y la terapia administrada para valorar adecuadamente el riesgo de cada paciente y dirigir de forma más adecuada el seguimiento, reduciendo así la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes. Si conocemos los posibles riesgos podremos pensar en ellos y así diagnosticarlos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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 de un cáncer en la infancia". Cevagraf. Primera edición 2012.
- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcombs DG, Hoxlader N, Horner MJ. Cancer Statistics Review 1975-2005. Bethesda: National Cancer Institute; 2007.
- Bhatia S. Long term complications of therapeutic exposures in childhood: lessons learned from childhood cancer survivors. Pediatrics. 2012; 130: 1141-3.
- Klassen AF, Anthony SJ, Khan A, Sung L, Klaasen 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.
- Hudson M, Ness K, Gurney J. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. JAMA. 2013; 309: 2371-81.
- Landier W, Bhatia S, Eshelman DA. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol 2004; 22: 4979-90.
- Ward E, De Santis C, Robins A. Childhood and adolescent Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014; 64: 83-103.
- Lehrnbecher T, Philips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2012; 30: 4427-38.

9. Muriel Ramos M. Seguimiento en Atención Primaria del niño oncológico. Cómo detectar las secuelas tardías. *Pediatr Integral*. 2012; XVI: 552-64.
10. Huang T, Hudson M, Stokes D. Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer. A systematic review. *Chest*. 2011; 140: 881-901.
11. Sklar C, Friedman D. Endocrinopathies in the childhood cancer survivor. UpToDate 2014. Literature review current through Aug 2014.
12. Güemes Hidalgo M, Muñoz Calvo MT, Fuente Blanco L, Villalba Castaño C, Martos Moreno G, Argente J. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del sistema nervioso central tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80: 357-64.
13. Gurney J, Ness K. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4731-9.
14. Chow E, Friedman D. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr*. 2007; 150: 370-5.
15. Clifton D, Bremner W. The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl*. 1983; 4: 387-92.
16. Kopp L, Gupta P, Pelayo-Katsanis L, Wittman B, Katsanis E. Late effects in adult survivors of pediatric cancer: a guide for the primary care Physician. *Am J Med*. 2012; 125: 636-41.
17. Lipshultz S, Karnik R, Sambatakos P, Franco V, Ross S, Miller T. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Curr Opin Cardiol*. 2014; 29: 103-12.
18. Van Dalen E, Caron H, Dickinson H, Kremer L. Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con cáncer que reciben antraciclina (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. Issue 6. Art. No.: CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917
19. Lipshultz SE, Adam MJ. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management prevention and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128: 1927-95.
20. Krull K, Faith M, Potter B. Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26: 4138-43.
21. Kunin-Batson A, Kadan-Lottick N, Neglia J. The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psycho-Oncology*. 2014; 23: 692-9.
22. Oancea S, Brinkman T. Emotional distress among adult survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv*. 2014; 8: 293-303.
23. Dekkers I, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm S, Pieters R, Neggers S, et al. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 922-9.
24. Gurney J, Kaste S, Liu W, Srivastava D, Chemaitilly W, Ness K, et al. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 1270-6.
25. Effinger K, Migliorati C, Hudson M, McMullen K, Kaste S, Ruble K, et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer*. 2014; 22: 2009-19.
26. Perkins J, Math Y, Harris A, Diller L, Stovall M, Annstrong G, et al. Infections among long-term survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2014; 120: 2514-21.
27. Friedman D, Whitton J, Leisenring W. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer; the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1083-95.
28. Mellado MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sanpelayo T, Navarro ML. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 75: 413.e1-22.
29. Rubin L, Levin M, Ljungman P, Graham E, Avery R, Thornbly M et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: e44-100.