



Manual para el Cuidado y Seguimiento de Niños, Niñas y Adolescentes Postratamiento Oncológico.

Programa Nacional de
Cuidado Integral del Niño,
Niña y Adolescente con Cáncer.



**Ministerio
de Salud**
República Argentina

Manual para el cuidado y seguimiento de niños, niñas y adolescentes postratamiento oncológico / Florencia Moreno... [et al.].- 1a ed.- Ciudad Autónoma de Buenos Aires :

Instituto Nacional del Cáncer, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-631-90318-6-7

1. Cáncer. 2. Pediatría. I. Moreno, Florencia.

CDD 362.196994

Autoridades

Presidente de la Nación

Dr. Javier Gerardo Milei

Ministro

Dr. Mario Antonio Russo

Secretario de Calidad en Salud

Dr. Leonardo Oscar Busso

Directora Nacional del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Verónica Pesce

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Soledad Bermudez

Directora de Sistemas de Información y Gestión del Conocimiento

Dra. Susana Blanco

Autores

Programa de Cuidado Integral del Niño Niña y Adolescente con Cáncer

Coordinadora

Florencia Moreno

Editora

Lidia Fraquelli

Autores

Lidia Fraquelli

Débora Farberman

Noelia González

Antonio Latella

Agustina Molina

Myriam Onoratelli

Marcela Palladino

María Mercedes Posadas Martinez

María Agustina Chaplin

Florencia Moreno

Revisoras

María Sara Felice (Capítulo 1 - Leucemias)

María Agustina Chaplin

Edición y corrección de estilo

Agustina Grimaux

Gabriel Ilieff

Diseño

Lara Pereyra

Raul Klasmeier

**Se agradece la cooperación técnica
de la OPS para la realización de este manual**

Índice

Introducción	06
Recomendaciones generales	10
Capítulo 1. Leucemias agudas	14
Capítulo 2. Linfomas	61
Capítulo 3. Tumores del Sistema Nervioso Central	116
Capítulo 4. Neuroblastoma	146
Capítulo 5. Retinoblastoma	179
Capítulo 6. Tumores renales	203
Capítulo 7. Tumores hepáticos	233
Capítulo 8. Tumores óseos	251
Capítulo 9. Tumores de partes blandas	289
Capítulo 10. Tumores de células germinales	325
Capítulo 11. Histiocitosis de células de Langerhans	343
Capítulo 12. Aspectos psicosociales del sobreviviente de cáncer pediátrico	360
Capítulo 13. Drogas quimioterápicas	380
Capítulo 14. Radioterapia (RDT)	392

Introducción

Con los avances ocurridos en las últimas décadas en el tratamiento del cáncer infantil la supervivencia de las y los pacientes ha mejorado significativamente. Esto ha traído como consecuencia que la población de sobrevivientes se encuentre en rápido crecimiento.

Por otra parte, un número importante de sobrevivientes de cáncer infantil (SCI) presenta complicaciones relacionadas con los tratamientos recibidos y éstas pueden aparecer aún muchos años después. De hecho, treinta años después del diagnóstico de cáncer más del 70% de las y los SCI presentan al menos una condición crónica de salud.

A pesar de que la morbilidad y mortalidad tardías se han ido atenuando en los últimos tiempos al reducir la toxicidad de los tratamientos, existe aún una alta proporción de sobrevivientes afectados por condiciones crónicas de salud secundarias a los tratamientos.

Objetivo de la publicación:

El objetivo de las presentes recomendaciones es ofrecer una herramienta práctica que facilite la detección oportuna de las complicaciones a largo plazo en pacientes que sufrieron un cáncer infantil, una intervención oportuna y una guía de seguimiento acorde a cada patología.

A quién está dirigido:

Esta herramienta está diseñada para la médica o el médico (pediatra, clínico o generalista) que recibe la consulta de una o un SCI.

Etapas de seguimiento luego de finalizado el tratamiento:

En los años cercanos al fin de tratamiento, el riesgo de las y los pacientes está relacionado principalmente con la recidiva de la enfermedad.

Con el paso de los años el riesgo de recidiva de la enfermedad baja y hay mayor riesgo de secuelas del tratamiento.

En qué consiste el manual:

Cada capítulo se enfoca en uno de los grupos de enfermedades oncológicas de la Clasificación Internacional de Cáncer Pediátrico con una breve introducción y conceptos generales, efectos adversos más frecuentes, riesgos, plan de seguimiento sugerido, una tabla que resume las recomendaciones y bibliografía. Se incluye un capítulo sobre aspectos psicosociales de las y los SCI, un capítulo sobre radioterapia al que se recurrirá en función de la patología consultada y un capítulo sobre drogas usadas en tratamientos oncológicos.

Conceptos generales

Las complicaciones tardías más comunes incluyen recaídas tardías, segundas enfermedades malignas, trastornos endócrinos y enfermedades cardiovasculares.

Múltiples condiciones de salud dan como resultado una alta carga acumulada de enfermedades crónicas en las y los SCI en comparación con la población de control de la comunidad.

El pronóstico de estas afecciones a menudo está determinado por el diagnóstico temprano que puede evitar mayor daño en los órganos o la propagación de la enfermedad. Muchas de estas condiciones rara vez ocurren en adultos jóvenes y, a veces por desconocimiento de los efectos tardíos, el diagnóstico se puede retrasar aún con la presencia de síntomas típicos.

Como consecuencia, la mortalidad prematura, principalmente causada por recaídas tardías, segundas enfermedades malignas y causas cardíacas, es significativamente elevada en comparación con la población general.

Bibliografía

- Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, Chemaitilly W, Ehrhardt MJ, Bass J, Bishop MW, Shelton K, Lu L, Huang S, Li Z, Caron E, Lanctot J, Howell C, Folse T, Joshi V, Green DM, Mulrooney DA, Armstrong GT, Krull KR, Brinkman TM, Khan RB, Srivastava DK, Hudson MM, Yasui Y, Robison LL. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017 Dec 9;390(10112):2569-2582. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28890157; PMCID: PMC5798235.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, Mertens AC. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009 May 10;27(14):2328-38. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1425. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19332714; PMCID: PMC2677921.
- Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, Frobisher C, Hawkins MM; British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ*. 2016 Sep 1; 354:i4351. doi: 10.1136/bmj.i4351. PMID: 27586237; PMCID: PMC5008696.

Recomendaciones generales

En condiciones ideales el centro oncológico pediátrico trabaja en colaboración con el personal médico encargado en el seguimiento, realizando una atención compartida y coordinada. Esta estrategia se ha planteado como modelo óptimo para realizar la transición en la atención. No es la situación habitual y esto dificulta el abordaje del seguimiento. Idealmente, las y los pacientes deberían contar con información precisa sobre las características de la enfermedad padecida y el tratamiento recibido.

Una vez finalizado el tratamiento, el seguimiento oncológico continúa durante un período libre de enfermedad de 5 años, a partir del diagnóstico. Posteriormente, y de por vida, es necesario el seguimiento pediátrico o clínico (según corresponda por edad) para monitorizar los efectos adversos tardíos. Estos se definen como las complicaciones relacionadas a la terapia o efectos adversos que persisten o pueden surgir luego de completar el tratamiento de una enfermedad oncológica.

La mayoría de pacientes finaliza el tratamiento sin secuelas evidentes. La presencia de secuelas en ese momento depende de la enfermedad, de su localización, del tipo de tratamiento recibido y de las eventuales complicaciones sufridas durante el mismo. Las drogas

quimioterápicas presentan diversas toxicidades, algunas de ellas son dosis dependientes (dosis total por m² de superficie corporal que recibió la/el paciente durante su tratamiento).

Los objetivos en los programas de seguimiento incluyen:

- Información acerca de las intervenciones terapéuticas administradas para el cáncer infantil y sus riesgos para la salud (por ejemplo, tipo y dosis acumulada de quimioterapia, campos y dosis de radioterapia, procedimientos quirúrgicos, transfusiones de hemoderivados y trasplante de células hematopoyéticas).
 - Recomendaciones personalizadas para los exámenes médicos de detección.
 - Información acerca de los factores de estilo de vida que modifican los riesgos.
-

Es importante destacar que, si bien se pueden hacer recomendaciones generales, el seguimiento debe plantearse como un plan de atención individualizada.

Se ha observado que un porcentaje importante de SCI son menos propensos a realizar exámenes de detección beneficiosos y a realizar actividades de reducción de riesgo. Sin embargo, las/os SCI de riesgo alto que cuentan con un plan de atención muestran mayor cumplimiento con la vigilancia recomendada.

Las recomendaciones generales para las/os SCI son:

- Contar con que pueda ofrecer los cuidados periódicos y que, en lo posible, pueda interactuar con el centro tratante en el caso de que surjan preguntas relacionadas con los tratamientos recibidos.
- Serán necesarias visitas de seguimiento a largo plazo, probablemente anuales.
- Aún en conocimiento de la posibilidad de tener efectos secundarios después de sobrevivir al cáncer es posible que no se presenten complicaciones serias. Sin embargo, si estas se presentan es mejor que sean diagnosticadas tempranamente para poder comenzar un tratamiento lo más pronto posible. Transmitir estas consideraciones puede ayudar a disminuir la ansiedad que produce el conocimiento de las múltiples complicaciones posibles.

- Realizar los controles y pesquisas acordes a sexo y edad. Incluir la evaluación odontológica. Completar los esquemas de inmunizaciones o revacunar según los casos.
 - Algunas drogas y la radiación pueden aumentar el riesgo de cánceres secundarios, por lo que algunas/os SCI pueden tener cambios genéticos que las/os ponen en riesgo de desarrollar cánceres secundarios. Es muy importante que se incluyan las recomendaciones de limitar la exposición al sol, evitar el tabaco y las drogas que pueden aumentar ese riesgo.
 - Un gran número de pacientes SCI habrán recibido durante el tratamiento drogas cardiotoxicas (que están incluidas en numerosos esquemas de tratamiento) y/o radioterapia. Estas condiciones aumentan los riesgos de sufrir enfermedad cardiovascular que de por sí es inherente al avance de la edad junto con factores como el consumo de tabaco, tener sobrepeso, comer una dieta alta en grasas y no realizar ejercicio regularmente. Para disminuir el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular se recomienda no fumar, mantener peso favorable, bajar el consumo de grasas y realizar actividad física en forma regular.
-

Bibliografía

- Jacobs LA, Shulman LN. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1): e19-e29. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30386-2. PMID: 28049574.
- Gibson TM, Li C, Armstrong GT, Srivastava DK, Leisenring WM, Mertens A, Brinkman TM, Diller L, Nathan PC, Hudson MM, Robison LL. Perceptions of future health and cancer risk in adult survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2018 Aug;124(16):3436-3444. doi: 10.1002/cncr.31397. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29938398; PMCID: PMC6108945.
- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- Hudson MM. Survivors of childhood cancer: coming of age. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008 Apr;22(2):211-31, v-vi. doi: 10.1016/j.hoc.2008.01.011. PMID: 18395146.
- Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics.* 2007 Mar;119(3):554-68. doi: 10.1542/peds.2006-2826. Erratum in: *Pediatrics.* 2007 May;119(5):1045. PMID: 17332209.

1

Capítulo

Leucemias Agudas

Las leucemias agudas son las enfermedades hemato-oncológicas más frecuentes en pediatría. Constituyen el 37% del total de las enfermedades malignas en menores de 15 años. Los niños entre 1 y 4 años de edad representan el 40%, seguido del grupo etario de 5 a 9 (30%). El 55% de pacientes corresponden al sexo masculino.

La tasa de incidencia de las leucemias es de 49,2* (IC95% 44,8-53,5). El 79% está representada por la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el 18% por la leucemia mieloblástica aguda (LMA).

Para el período 2005-2014 la sobrevida global a 5 años de niños y niñas con diagnóstico de leucemia es del 68% y a 10 años es del 65%. En el caso de la LLA la sobrevida global a 5 años es de 72% y a 10 años de 69%, y para las LMA es de 52% y 50% respectivamente.

Más del 70% de niñas/os con LLA logran sobrevivir libres de eventos adversos tales como la recaída, muertes en remisión completa debidas a complicaciones del tratamiento o la ocurrencia de una segunda enfermedad maligna.

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Entre los factores que han contribuido a la mejoría en la supervivencia de las niñas y los niños con LLA se cuenta la incorporación de técnicas diagnósticas y de respuesta al tratamiento, que permiten una estratificación más precisa en grupos de riesgo y, por lo tanto, la adecuación del tratamiento. Con este abordaje, los niños con mejores resultados reciben un tratamiento menos intensivo y se evitan tratamientos más tóxicos, mientras que los niños con resultados más pobres y que presentan una probabilidad mayor de recaer, reciben un tratamiento más intensivo que podría aumentar la probabilidad de curación.

El conocimiento más acabado de los efectos adversos y las medidas de soporte son imprescindibles para lograr los objetivos de aumentar la supervivencia y minimizar las secuelas.

El tratamiento de la LLA infantil se realiza en fases:

1 - Inducción a la remisión

.....

Esta es la primera fase del tratamiento y el objetivo es erradicar las células leucémicas de la médula ósea y de cualquier otra localización que pudiera tener la enfermedad. En esta fase la o el paciente con leucemia alcanza lo que llamamos remisión de la enfermedad.

3 - Re-inducción tardía

.....

Todos los pacientes reciben esta etapa, que ha demostrado mejorar los resultados de todos los grupos de riesgo de LLA. Se define de esta manera porque en la misma se utilizan agentes quimioterápicos similares a los utilizados en la fase de inducción.

2 - Consolidación e intensificación

.....

Comienza una vez que la leucemia está en remisión. Su meta es destruir las células leucémicas residuales, que pueden detectarse por métodos de mayor sensibilidad como la citometría de flujo o la biología molecular, y que pueden ser responsables de que se produzca una recaída o recidiva de la enfermedad. La intensidad de la quimioterapia de post inducción varía mucho según la asignación al grupo de riesgo.

4 - Profilaxis o tratamiento del compromiso del SNC

Esta es una herramienta fundamental en el tratamiento de las leucemias. Se administra concomitantemente en las distintas fases del tratamiento a través de la instilación de quimioterapia intratecal. En casos seleccionados, se requiere de la administración de radioterapia (RDT) como parte de la terapia.

5 - Mantenimiento o continuación

Su meta es destruir toda célula leucémica restante y evitar la aparición de subclones, que pueden ser los responsables de una recaída de la enfermedad. Las dosis de las drogas quimioterápicas son más bajas que las utilizadas en las otras fases, pero es una etapa fundamental en el tratamiento de la enfermedad y debe cumplirse y monitorizarse de la misma manera que las etapas del tratamiento de mayor intensidad.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la administración de QMT combinada o poliquimioterapia. La intensidad de dosis depende del grupo de riesgo al que pertenece la o el paciente. Se administra por vía intravenosa, intratecal y/o por vía oral, dependiendo de las etapas.

La RDT externa se usa en pocos casos (compromiso de sistema nervioso central [SNC], riesgo alto de compromiso en SNC y/o recaída). También se puede administrar en la preparación para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

El TCPH tiene indicaciones muy precisas y es necesario como parte del tratamiento en un porcentaje muy bajo de casos para niñas, niños y adolescentes con LLA. Es una consolidación del tratamiento de pacientes de muy alto riesgo y especialmente en la mayoría de pacientes que presentan recaída de la enfermedad.

Las terapias blanco o target son un tipo de tratamiento en el que se utilizan medicamentos a fin de identificar y actuar en forma dirigida contra alteraciones genéticas específicas o antígenos específicos, en

el caso de la inmunoterapia. Se utilizan en situaciones especiales y junto a la QMT, cuando se identifican este tipo de alteraciones y cuando existe evidencia de su efectividad. Por lo general, causan menos daño a las células normales que la QMT o la RDT. Hay diferentes tipos: inhibidores de tirosina–quinasas, terapia con anticuerpos monoclonales, etc.

Las drogas quimioterápicas más utilizadas en el tratamiento de las LLA son: corticoides (prednisona, dexametasona), vincristina, antraciclina (Daunorrubicina, doxorubicina), citarabina (IV en diferentes dosis, intratecal), metotrexato (IV en diferentes dosis, oral e intratecal), ciclofosfamida, L-asparaginasa, mercaptopurina, tioguanina. En algunos casos se usa ifosfamida y etopósido, además de los anteriormente mencionados.

El tratamiento en la LMA consiste en las siguientes fases: inducción (doble esquema de quimioterapia combinada con el fin de inducir una aplasia pronunciada de la médula ósea para lograr una remisión completa), consolidación, intensificación y mantenimiento. Se utiliza QMT combinada y, en los casos de LMA de alto riesgo, es necesario consolidar el tratamiento con la administración de un TCPH. Las drogas más utilizadas son citarabina, etopósido, antraciclina (mitoxantrona, idarrubicina), mercaptopurina o tioguanina, fludarabina, cladribina, entre otras.

Dentro de las leucemias mieloblásticas existe una variedad llamada leucemia promielocítica aguda (LPA) que representa el 1% de las leucemias en general y entre el 5-10% de las LMA en pediatría. En Argentina representa aproximadamente el 15% de las LMA pediátricas. La LPA tiene características clínicas y biológicas que le son propias. El uso del ácido transretinoico (ATRA) combinado con QMT es el tratamiento estándar, con rangos de curación que exceden el 80% en pediatría. También se pueden utilizar esquemas que incluyen en primera línea el trióxido de arsénico (ATO) combinado con ATRA, sin el agregado de QMT.

Efectos adversos a largo plazo

Segunda enfermedad maligna

La segunda enfermedad maligna (SEM) constituye una causa infrecuente de fracaso del tratamiento y del fallecimiento de pacientes que presentaron una leucemia aguda en la infancia, después de la recaída y la muerte en remisión completa, que son las causas más frecuentes. Una de las herramientas para evitar la ocurrencia de SEM es la identificación y reducción de los factores de riesgo para su desarrollo sin comprometer la eficacia del tratamiento.

Las causas de las SEM parecen deberse a una interacción de factores genéticos que predisponen al cáncer y al tipo de tratamiento, incluida la dosis de algunos quimioterápicos y, especialmente, la administración de RDT.

Son eventos excepcionales y su frecuencia ha disminuido en los últimos años en función de las modificaciones realizadas a los esquemas de tratamiento y la reducción en las indicaciones de RDT. De todos modos, por su gravedad es necesario estar alerta, identificar los factores de riesgo y tenerlos presente a la hora de sospechar una recaída de la enfermedad, especialmente cuando la misma es tardía.

El uso de quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, etopósido y mitoxantrona puede aumentar el riesgo de síndrome mielodisplásico o LMA hasta 10 años después de haber recibido el tratamiento. Aumenta el riesgo la dosis acumulativa alta de alquilantes o la combinación de agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II.

Existe también riesgo de presentar tumores sólidos, pero con una latencia de tiempo mayor, con una media de 14 años, especialmente tumores del SNC en pacientes que han recibido RDT craneana.

Debe tenerse en cuenta si la o el paciente es portadora/or de un síndrome de susceptibilidad genética (Li-Fraumeni, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, neurofibromatosis tipo 1, etc.). Estos grupos de pacientes se consideran de alto riesgo de presentar SEM. Se recomienda realizar una vigilancia estandarizada. El capítulo de los síndromes de predisposición para desarrollar neoplasias se encuentra en amplio desarrollo, y cada vez son más las alteraciones genéticas que se describen asociadas a este riesgo aumentado. Por lo tanto, es fundamental tener presente que el estudio minucioso de las alteraciones genéticas debe ser mandatorio en todo paciente que presenta una enfermedad maligna, en este caso, una leucemia aguda.

Controles

- Anuales.
 - Realizar examen físico para detectar palidez, petequias y hematomas.
 - Se sugiere estar atentas/os a la presencia de fatiga, petequias y hematomas, sangrados, dolor óseo. Realizar controles anuales de hemograma con recuento plaquetario hasta 10 años después de finalizado el tratamiento. Idealmente, luego estos controles deberían llevarse a cabo con frecuencia bianual, teniendo presente que los cuadros de mielodisplasia pueden presentarse en forma muy tardía.
-

Radioterapia

La mayoría de las SEM relacionadas con la exposición a la radiación suelen presentarse en forma tardía, luego de 10 años de la exposición. Las recomendaciones de los exámenes de detección incluyen realizar un cuidadoso examen físico anual de la piel, faneras y los tejidos (con frecuencia subyacentes) cercanos al campo de radiación. El examen de la piel y las faneras debe incluir la detección de lunares, nevos y otro tipo de alteraciones en la pigmentación de la piel o cambios en las mismas.

La RDT craneal aumenta el riesgo de desarrollar tumores de SNC (benignos o malignos). Existe mayor riesgo a menor edad, especialmente en menores de 6 años. De todos modos, la ocurrencia de tumores de SNC también debe considerarse en pacientes que no han recibido

RDT pero que tienen predisposición para desarrollar enfermedades malignas, como los síndromes que ya se han mencionado.

Debe investigarse la presencia de cefalea, vómitos, déficits cognitivos o motores, convulsiones u otros signos neurológicos. Realizar un examen neurológico anual y, de acuerdo a la clínica, solicitar resonancia magnética nuclear y consulta a neurocirujana/o.

La RDT en cabeza y cuello, columna cervical o completa, aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de tiroides, si bien este tipo de SEM suele tener una muy buena evolución, dentro de este grupo de eventos adversos. Se debe examinar minuciosamente y anualmente la tiroides y realizar ecografía tiroidea en caso de detectarse nódulos. El riesgo aumenta si se administró RDT a menor edad, si hace más de 5 años que finalizó la RDT, si la dosis está entre 10 y 30 Gy con la glándula dentro del campo de irradiación y si se usaron alquilantes.

Toxicidad cardíaca

La mayoría de las y los sobrevivientes de cáncer infantil no desarrollan cardiotoxicidad. La incidencia de complicaciones cardíacas varía según los estudios entre el 1.5% al 2.2%. Sin embargo, las complicaciones cardiológicas son responsables del exceso de mortalidad a largo plazo.

Se sabe que las antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina y mitoxantrona) lesionan de forma directa los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y a una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y producir arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), puede comprometerse el pericardio (pericarditis o fibrosis) y también haber daño en las arterias coronarias.

Los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas son:

- Dosis acumulada; en particular mayor de 250 mg/m² a 300 mg/m².
- Edad más temprana en el momento de la exposición, en particular, edad menor de 5 años.
- Aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento.
- Sexo femenino.
- La RDT simultánea dirigida al tórax o el corazón aumenta aún más el riesgo de miocardiopatía.
- Hipertensión arterial.

Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a la finalización del mismo.

La presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia son tan importantes para las y los sobrevivientes de cáncer como para la población general. Actúan como factor de riesgo para la presentación de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Su tratamiento adecuado puede modificar el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la obesidad y diversas endocrinopatías (por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento) son más comunes en subgrupos de sobrevivientes de cáncer infantil. Si estas afecciones no se controlan, es posible que se genere un perfil metabólico que aumente el riesgo cardiovascular.

Las manifestaciones cardíacas pueden aparecer luego de varias décadas. No hay evidencia clara (al menos hasta los 50 años de edad, o de 30 a 40 años después del tratamiento) de que se produzca una meseta en el riesgo después de cierto tiempo para las y los sobrevivientes que recibieron drogas cardiotóxicas. Por lo tanto, se recomienda vigilancia de por vida.

La QMT (en particular las antraciclinas y las antraquinonas) junto con la RDT, administradas de modo independiente o en combinación, aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular en sobrevivientes de cáncer infantil y se consideran los factores de riesgo más importantes que contribuyen a la enfermedad cardiovascular prematura en esta población. Si bien las antraciclinas dañan de forma directa los cardiomiocitos, la RDT afecta de manera principal la vasculatura fina de los órganos afectados.

Controles propuestos

- Se sugiere realizar control clínico anual con examen cardiovascular que incluya toma de tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y la presencia de soplos. Es importante valorar en el interrogatorio la aparición de dificultad para respirar, disnea, ortopnea, dolor precordial, palpitaciones, síntomas abdominales como náuseas y vómitos (en menores de 25 años).
- Se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma en función de las dosis recibidas de antraciclínicos.

Frecuencia de ecocardiograma:

Dosis de antraciclinas (basada en dosis de doxorrubicina)	Frecuencia de monitoreo
menos de 250 mg/m ²	cada 5 años
mayor o igual a 250 mg/m ²	cada 2 años

En el caso de hallar síntomas positivos en el interrogatorio, anomalías en el examen físico o anomalías subclínicas en los exámenes complementarios, disfunción ventricular izquierda, arritmias o intervalo QTc prolongado, se sugiere la realización de una consulta con cardióloga/o. Es importante realizar una consulta cardiológica previo a realizar ejercicio de alta intensidad.

Se recomienda realizar una evaluación cardiológica con ecocardiografía inicial para las pacientes embarazadas o que planean quedar embarazadas, si durante el tratamiento del cáncer recibió una dosis de antraciclina superior a 250 mg/m², dosis de radioterapia dirigida al tórax de más de 35 Gy, o antraciclinas (cualquier dosis) en combinación con RDT dirigida al tórax (>15 Gy). Las sobrevivientes con antecedentes de disfunción sistólica o diastólica durante el embarazo o al comienzo del mismo presentan el riesgo más alto de miocardiopatía del periparto y deben recibir un seguimiento periódico para detectar insuficiencia cardíaca durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto.

La enfermedad cardíaca también es más común en mujeres que han pasado por la menopausia, por lo que las mujeres sobrevivientes que presentan una menopausia temprana pueden tener un mayor riesgo.

Si el intervalo QTc está alterado se debe tener mucha precaución con los medicamentos que pueden prolongarlo (metronidazol, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Todavía no están claros los efectos a largo plazo de los antineoplásicos más nuevos que se basan en objetivos moleculares, aunque se sabe que algunos de ellos producen efectos tóxicos cardíacos en el corto plazo.

Como recomendación en la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables, disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo, evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad y recomendar la realización de actividad física en forma regular.

Obesidad (LLA)

La obesidad es una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal, definida por la Organización Mundial de la Salud como un índice de masa corporal (IMC) de ≥ 30 kg de peso corporal por metro cuadrado de altura (kg/m^2).

La obesidad que se desarrolla durante la adolescencia y la edad adulta joven está fuertemente asociada con varios problemas de salud comunes en adultos, que incluyen diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, osteoartritis, cáncer de mama, de endometrio y de colon.

La tasa de obesidad en sobrevivientes de LLA infantil es significativamente mayor que la de la población general y, al igual que en esta última, aumenta con la edad.

Signos de alarma

Es importante investigar en las y los sobrevivientes la presencia de características de la enfermedad y el tratamiento recibido que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de obesidad.

1 - Edad

Tanto en mujeres como en varones las probabilidades de ser obesa/o aumentan significativamente en quienes la LLA fue diagnosticada antes de los 15 años. Se ha reportado que los pacientes diagnosticados entre los 15 y 21 años, no tendrían más probabilidades de ser obesos o tener sobrepeso en comparación con sus controles sanos. El rebote de la adiposidad, período de la infancia en el cual el IMC y otros índices de adiposidad comienzan a aumentar después de alcanzar su punto más bajo, es experimentado por niñas y niños con LLA mucho más precozmente que sus pares sanos. El rebote temprano de adiposidad se asocia con un riesgo sustancialmente mayor de obesidad en adultos.

2 - Radioterapia craneal

Dosis de RDT craneal superiores a 20 Gy se asocian con aumento de la prevalencia de sobrepeso u obesidad en sobrevivientes de LLA, particularmente para las mujeres tratadas a una edad más temprana. Es probable que la asociación entre dosis más altas de RDT craneal y obesidad, modificada por la edad temprana en el momento del tratamiento, se deba a una lesión del eje hipotálamo–hipofisario inducida por radiación.

Se han sugerido dos posibles mecanismos: insensibilidad a la leptina y/o deficiencia de la hormona del crecimiento. La radiación a una edad temprana puede afectar el desarrollo del hipotálamo y provocar una insensibilidad del receptor de leptina. La leptina es una hormona peptídica secretada por los adipocitos. Los niveles de leptina circulante son proporcionales al índice de masa grasa total; por lo tanto, cuanto más obeso es un individuo, mayor es el nivel de leptina. La leptina estimula los receptores de leptina en el hipotálamo ventromedial, lo que provoca una disminución de la ingesta de alimentos y un aumento del gasto energético. Se ha planteado la hipótesis de que esta retroalimentación entre la leptina –producida por los adipocitos– y el hipotálamo proporciona un mecanismo para que el cuerpo detecte y responda a las alteraciones en el equilibrio energético y actúe como una señal de saciedad.

3 - Deficiencia de hormona de crecimiento

En las y los sobrevivientes de LLA, una secreción espontánea reducida de la hormona de crecimiento se asocia con obesidad. Se encontró deficiencia de la hormona del crecimiento en el 21% y en el 85% de sobrevivientes de LLA tratados con quimioterapia sola o con quimioterapia y radioterapia, respectivamente. Tal deficiencia hormonal se vincula a la elevación del IMC, a la obesidad y, finalmente, al síndrome metabólico (SM). Los corticosteroides suprimen la secreción de la hormona de crecimiento en el cuerpo y causan resistencia a la leptina, la hormona que señala la saciedad. Estos cambios hormonales tienen el potencial de alterar los patrones dietéticos de los niños

y contribuir a las dificultades para autorregular la ingesta de alimentos en función de las necesidades energéticas.

4 - Glucocorticoides

Otros factores de riesgo relacionados con el tratamiento, independientes de la RDT craneal, que pueden afectar la obesidad adulta entre las y los sobrevivientes de LLA infantil incluyen el tipo y dosis de glucocorticoides que recibieron las y los pacientes, el desarrollo de resistencia a la insulina o la diabetes inducida por medicación durante la terapia y el aumento de peso durante el tratamiento. Es posible que las terapias esteroideas influyan sobre la adiposidad a largo plazo por disrupción del metabolismo graso y/o promoviendo un aumento de las energías ingeridas durante el tratamiento.

4 - Estilo de vida

Los factores ambientales contribuyen al desarrollo de la obesidad durante y después del tratamiento de la LLA. Durante el tratamiento, las y los pacientes suelen experimentar cambios en su estilo de vida habitual. La inactividad física puede comenzar durante la hospitalización. Puede deberse a una serie de factores, incluida la disminución de la capacidad de ejercicio, el deterioro de la función motora y la reducción de la actividad recreativa y la sobreprotección de las y los cuidadores.

5 - Hábitos dietéticos

Las y los sobrevivientes de LLA, al igual que sus pares sin antecedentes de cáncer, consumen dietas de mala calidad, con alto porcentaje de calorías provenientes de grasas saturadas y carbohidratos refinados.

Es importante aclarar los comportamientos alimentarios que contribuyen a la mala calidad de la dieta en pacientes con antecedentes de LLA para diseñar estrategias de prevención e intervención nutricional que resulten efectivas en esta población.

Las edades a las que con mayor frecuencia comienza la LLA coinciden con una etapa de desarrollo en la que niñas y niños se enfrentan con una exposición gradual a nuevos alimentos para ampliar la cantidad y variedad de lo que están dispuestos a comer. Las interrupciones de este proceso madurativo, como lo es el tratamiento del cáncer, se asocian con el desarrollo de una alimentación selectiva que puede persistir en la adolescencia e incluso en la edad adulta. Las y los sobrevivientes de LLA son más “quisquillosos” para comer que sus pares sin antecedentes de LLA y estos caprichos alimentarios se relacionan con la disminución de la calidad de la dieta.

Además, las y los sobrevivientes de LLA también pueden experimentar una disfunción del gusto más de 5 años después del tratamiento, lo que podría agudizar aún más sus preferencias alimentarias.

La disminución del apetito de los niños y las preocupaciones por la desnutrición durante el tratamiento también pueden requerir que cuidadores y personal médico los alienten a comer en ausencia de señales internas de hambre.

Controles

Para evaluar el estado nutricional de un individuo se debe obtener las medidas necesarias en forma precisa y compararlas con los valores normales para la edad y el sexo. Las medidas imprescindibles son el peso, la talla y la circunferencia de la cintura (CC).

Peso y talla son las mediciones más útiles para el monitoreo del estado nutricional.

El índice de masa corporal (IMC) calculado como $\text{Peso (kg)} / \text{talla}^2 (\text{m}^2)$ es un índice simple, habitualmente utilizado para clasificar bajo peso, sobrepeso y obesidad en adultos.

A partir del IMC, el estado nutricional puede ser calculado en pacientes mayores de 2 años utilizando el CDC (Centers of Disease Control and Prevention) y el BMI (Calculator for Child and Teen by age and sex).

De acuerdo con éste se considera:

- Bajo peso IMC <percentilo 5.
 - Eutrófico percentilo 5 a <85.
 - Sobrepeso percentilo 85 a <95.
 - Obeso percentilo ≥ 95 .
-

Para niñas/os menores de 2 años puede emplearse la tabla de percentilos de IMC según edad y sexo.

La CC es útil para evaluar la magnitud de la grasa abdominal. La CC es un predictor del síndrome de resistencia a la insulina y su inclusión en la clínica colabora en la identificación de niñas y niños en riesgo mediante una sencilla herramienta. La Federación Internacional de Diabetes (IFD) sugiere su evaluación para detectar signos y síntomas del síndrome metabólico (SM). La obesidad estimada a través de la CC, junto con valores de triglicéridos elevados, lipoproteínas de alta densidad disminuidos, hipertensión arterial, hiperglucemia o diabetes tipo 2 (DBT2), han sido considerados parámetros adecuados para definir el SM en pediatría.

La utilidad de la medición del grosor de los pliegues cutáneos está limitada por la necesidad de un entrenamiento cuidadoso del observador, la dificultad de usar el método en individuos obesos y la variabilidad inter-observador e intra-observador es relativamente elevada. Por otra parte, una vez conocidos el peso, la talla y el IMC, el pliegue cutáneo no agregaría más información respecto a los riesgos relacionados con la obesidad.

El objetivo del seguimiento consiste en prevenir la obesidad y evitar su prosecución en la adultez. Para conseguirlo se debe advertir a las y los

pacientes y sus familias sobre los riesgos que conlleva y promover un estilo de vida que incluya una alimentación sana y variada y un adecuado patrón de actividad física. Los cambios en los hábitos alimentarios y en la actividad deben ser graduales y pequeños, pero permanentes. Es necesario involucrar a toda la familia y los cuidadores deben ser instruidos y motivados para alcanzar los objetivos propuestos.

Prevención de la obesidad

1 - Cambios en los hábitos alimentarios

- Limitar los carbohidratos refinados, incluidos los pasteles, los cereales endulzados y los azúcares.
- Limitar el consumo de bebidas azucaradas.
- Disminuir la cantidad de grasa en las comidas; consumir leche y productos lácteos bajos en grasa.
- Control de las porciones, estimular el consumo de los paquetes de porciones pequeñas.
- Recomendar el consumo de dietas con cantidades recomendadas de frutas y vegetales.
- Enseñar la importancia de desayunar diariamente y establecer un menú semanal.
- Enseñarle a la niña o al niño que los alimentos y las bebidas se toman en un lugar específico de la casa (cocina o comedor) y no frente al televisor o la computadora. Estimularlos a seleccionar variedades saludables y nunca darles comida como recompensa.
- Minimizar las comidas fuera del hogar y los delivery.

2 - Actividad física

Se debe alentar a los adultos a realizar al menos 150 minutos de actividad física moderada o 75 minutos de actividad física vigorosa, o una combinación de estos por semana, preferentemente repartidos durante toda la semana.

Las niñas y los niños deben acumular, al menos, 60 minutos de actividad física por día, la mayor parte de la semana. Se incluyen actividades moderadas y vigorosas, de forma intermitente, que pueden lograrse a través de actividades espontáneas estimulando el juego propio de cada edad o programadas con participación en actividades grupales. La actividad deportiva no debe ser competitiva, lo que da la posibilidad de participar de modo activo a todos los niños independientemente de sus destrezas naturales. Las y los sobrevivientes que tienen comorbilidades médicas o deficiencias neuromusculares que interfieren con su capacidad para hacer ejercicio deben ser derivadas/os a un profesional del ejercicio que pueda establecer un programa de actividades que se adapte a sus deficiencias.

La obesidad es una enfermedad crónica, por lo cual los controles frecuentes, el monitoreo continuo y el refuerzo periódico de las pautas de cambio son un requisito esencial. Al ser una patología crónica suele requerir un enfoque interdisciplinario con respecto a la terapéutica y al diagnóstico de complicaciones.

Excepto en casos más severos el tratamiento se inicia en el primer nivel de atención con un seguimiento clínico mensual. Si se logra el objetivo planteado, continuar en ese nivel de atención. Si, luego de 3-6 meses, el IMC no mejora, se debe pasar al siguiente nivel de tratamiento. El tratamiento farmacológico debe realizarlo la médica o el médico especialista en Nutrición.

Síndrome metabólico (LLA)

Un tercio de las niñas y los niños sobrevivientes de LLA tienen un síndrome metabólico (SM), un conjunto de factores de riesgo para aterosclerosis, diabetes y enfermedades cardiovasculares que incluyen hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipertensión, reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos elevados.

Cada uno de los componentes del SM es un factor independiente de riesgo cardiovascular. La coexistencia de varios de estos componentes tiene un efecto sinérgico en el riesgo aterogénico.

La prevalencia es mayor cuando se combina QMT con RDT, aunque la quimioterapia por sí sola puede desencadenar el aumento de peso y la resistencia a la insulina. Se observó además que las mujeres tienen más probabilidades de tener un SM.

Las alteraciones de los componentes individuales del síndrome metabólico a menudo comienzan durante el tratamiento del cáncer y no se recuperan completamente luego del cese del tratamiento. Además, están asociados con otros marcadores de metabolismo anormal y enfermedad cardiovascular en sobrevivientes bastante jóvenes.

Signos de alarma

No existen criterios claramente definidos de SM en la edad pediátrica. En la práctica clínica, según los criterios de Cook et al., el SM queda conformado por la presencia de al menos tres de las siguientes alteraciones:

- Perímetro de cintura \geq Pc 90.
- Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl.
- Triglicéridos \geq 110 mg/dl.
- C-HDL $<$ 40 mg/dl.
- Presión arterial \geq Pc 90.

Los malos hábitos dietéticos y el sedentarismo aumentan el riesgo de SM.

La tendencia a la inactividad está favorecida por el ausentismo frecuente a la escuela durante el tratamiento de la enfermedad hemato-oncológica y la sobreprotección de los padres que limitan las actividades al aire libre y sobrealimentan a sus hijas/os. Otros motivos que pueden contribuir a que disminuya la actividad física en niñas y niños con cáncer son el malestar general, la debilidad muscular, la osteopenia y la miocardiopatía.

Controles

La detección temprana del SM durante el seguimiento de las y los sobrevivientes de LLA es de suma importancia. El diagnóstico precoz posibilita establecer medidas que modifiquen su evolución y eviten la aparición de enfermedades cardiovasculares o de diabetes en adultos.

Las y los profesionales de la salud deben controlar de forma rutinaria:

- Peso corporal.
 - Índice de masa corporal.
 - Presión arterial.
-

También se deben monitorear los indicadores de laboratorio del SM, como los niveles de glucosa y el perfil de lípidos.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los factores de riesgo pueden modificarse con cambios en el estilo de vida e intervenciones médicas, se debe alentar a las y los sobrevivientes de cáncer a que participen en la atención médica preventiva y a que adquieran comportamientos saludables.

En las y los sobrevivientes de LLA con componentes específicos del SM que no responden a las intervenciones en el estilo de vida, es posible que se requiera manejo farmacológico.

Si se descubre hipertensión, dislipidemia o alteración de la tolerancia a la glucosa, se deben iniciar de inmediato los tratamientos apropiados y las derivaciones pertinentes.

Diabetes mellitus (LLA)

Los adultos sobrevivientes de LLA tienen mayor riesgo de diabetes mellitus cuando se comparan con sus hermanos. Esto incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad temprana.

La evidencia indica que los factores del huésped y el estilo de vida contribuyen al desarrollo de SM, un estado potencialmente prediabético, en sobrevivientes de LLA de la infancia. La prediabetes se define como una glucosa plasmática en ayunas entre 100 mg/dl y 125 mg/dl, y/o HbA1c entre 5,7 y 6,4 %. La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) se definió como una glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) en dos pruebas separadas, o HgA1c $\geq 6,5$ %, o glucosa aleatoria ≥ 200 mg/dl.

Se estima que un 8% de las y los sobrevivientes de LLA infantil padecerán DMT2 frente a un 4% de individuos de la población general. Además, casi un tercio de las y los sobrevivientes presentan estados prediabéticos, lo que sugiere que la frecuencia de DMT2 es más frecuente a medida que las y los sobrevivientes envejecen. La obesidad y la diabetes inducida por drogas (DMID) durante el tratamiento se asocian con un riesgo elevado de DMT2 en las y los sobrevivientes de LLA.

La DMID es típicamente transitoria y ocurre durante la fase del tratamiento de LLA, en la que se administran dosis altas de glucocorticoides y L-asparaginasa. La DMID se reconoce, además, como factor de riesgo para diabetes mellitus gestacional (DMG). Es posible que la lesión de las células beta del páncreas causada por estos medicamentos provoque una predisposición a la resistencia a la insulina en estas personas y un mayor riesgo de desarrollar DMT2 o DMG en el futuro.

También existe el riesgo en pacientes que han presentado cuadros de pancreatitis, asociada a la administración de L-asparaginasa, que, como secuela de la misma y dependiendo de su severidad, presenten un cuadro de diabetes Tipo 1, y que requieran del seguimiento y tratamiento de por vida por esta secuela. Si bien es infrecuente, es una secuela importante en el seguimiento de estas/os pacientes.

Signos de alarma

El diagnóstico de DMT2 debe ser tenido en cuenta en sobrevivientes de LLA infantil que presenten:

- Sobrepeso u obesidad.
 - Síndrome metabólico.
 - Antecedentes de DMID.
 - Durante el embarazo en mujeres con antecedentes de DMID.
-

Controles

- Se sugiere considerar las pruebas de prediabetes y/o DMT2 en pacientes asintomáticos con sobrepeso u obesidad o que presenten signos compatibles con SM.
 - Se deben considerar las pruebas de prediabetes y/o diabetes tipo 2 en mujeres que planean un embarazo.
 - Para la prueba de prediabetes y DMT2, incluyen la determinación de la glucemia plasmática en ayunas, la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a 75 gr de glucosa y HbA1c.
 - Si las pruebas son normales, es razonable repetir las con un mínimo de intervalos de 3 años, antes de que aparezcan los síntomas.
-

Morbilidad ósea (LLA)

La morbilidad ósea constituye un problema en pacientes con LLA y puede ocurrir en el diagnóstico, durante el tratamiento o luego del mismo. Casi la mitad de las niñas y los niños que reciben tratamiento por LLA padecen dolores óseos en algún momento de la evolución de su enfermedad.

Pueden presentarse osteoporosis, osteopenia, fracturas, osteonecrosis (ON) y deformidades, con las consiguientes consecuencias adversas sobre la calidad de vida.

La etiología de la morbilidad ósea en estos niños puede ser multifactorial e incluye la enfermedad en sí, la quimioterapia, la malnutrición, las anomalías minerales, la inactividad física, la deficiencia de masa muscular, el estado inflamatorio persistente y, muy especialmente, el tratamiento con glucocorticoides.

Además de los glucocorticoides, hay otros medicamentos en el protocolo de QMT que se ha informado que afectan negativamente la salud ósea, particularmente el metotrexato (MTX).

Osteoporosis / osteopenia

Las y los sobrevivientes de LLA pueden tener una densidad mineral ósea (DMO) reducida y, por lo tanto, presentar osteoporosis (DMO $>2,5$ DS por debajo de la media) u osteopenia (DMO de 1 a 2,5 DS por debajo de la media).

A medida que los huesos se debilitan, pueden ocurrir fracturas después de un traumatismo mínimo, como una caída. La osteoporosis puede ocurrir en cualquier hueso, pero afecta más comúnmente a los huesos de la muñeca, la pierna y la cadera.

Agentes quimioterapéuticos como corticosteroides, MTX y alquilantes pueden causar déficits de DMO. Aunque la disminución de la DMO estaría presente en el momento del diagnóstico en niñas/os con LLA, la osteopenia y la osteoporosis progresan después de la administración del tratamiento.

Signos de alarma

La mayoría de las personas no tienen síntomas, especialmente en las primeras etapas. A medida que los huesos se debilitan pueden ocurrir fracturas luego de traumatismos leves.

Diagnóstico

Aunque se puede sospechar osteoporosis en función de los síntomas y de los factores de riesgo de la/del paciente, el diagnóstico se realiza midiendo la densidad ósea con técnicas especiales de rayos X llamadas DEXA o exploraciones de densidad ósea. Estas exploraciones no exponen a las/os pacientes a grandes cantidades de radiación y, por lo general, tardan menos de 20 minutos.

Factores de riesgo

- **Corticosteroides (prednisona y dexametasona):** los corticosteroides inhiben la formación de hueso nuevo al disminuir la actividad osteoblástica, incluida la producción de osteocalcina, y al aumentar directamente la resorción ósea osteoclástica. También inhiben la 1 alfa-hidroxilación de la vitamina D y provocan una alteración de la absorción intestinal de calcio.
 - **Metotrexato:** los antimetabolitos se han relacionado con la disminución de la DMO de manera dosis dependiente, el papel del MTX en la patología esquelética se reconoce bajo la denominación de osteopatía por MTX. El MTX inhibe los osteoblastos, estimula el reclutamiento de osteoclastos y dificulta la cicatrización. Este fármaco afecta preferentemente a los huesos corticales y respeta relativamente a los trabeculares.
 - **Edad al diagnóstico de LLA:** el riesgo es mayor en niñas/os que padecen morbilidades óseas.
 - **RDT craneal:** altas dosis de RDT craneal (≥ 24 Gy) o espinal.
 - **Hipogonadismo:** secundario a RDT en el cerebro, testículos, extirpación quirúrgica de los testículos o de los ovarios, o altas dosis de quimioterapia alquilante.
 - **Deficiencia de la hormona del crecimiento:** RDT en el cerebro.
 - Antiácidos que contienen aluminio.
 - Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina como acetato de leuprolide.
 - Altas dosis de heparina, especialmente con uso prolongado.
 - **TCPH/Enfermedad crónica de injerto contra huésped:** requerimiento de terapia prolongada con corticosteroides.
 - **Inactividad:** períodos prolongados de inactividad (reposo en cama).
-

Reducción del riesgo en osteoporosis

- **Promover la actividad física:** caminar a paso ligero, bailar y hacer ejercicios aeróbicos. Los ejercicios que son especialmente buenos para la salud de los huesos incluyen actividades de soporte de peso de mayor impacto, como brincar, trotar y saltar la cuerda. Los ejercicios de resistencia, como el levantamiento de pesas livianas, son especialmente importantes para los huesos de la parte superior del cuerpo, incluidos los brazos y los hombros. Las personas con problemas cardíacos o dolor óseo o articular deben ser evaluados médicamente antes de comenzar cualquier nuevo programa de ejercicios.
 - **Dieta rica en calcio:** se recomienda la ingesta de 1000-1500 mg al día, equivalente a una dieta rica en lácteos (leche, queso, yogur) y vegetales de hojas verdes.
 - **Vitamina D:** es necesaria para absorber el calcio y se produce naturalmente cuando la piel se expone a la luz solar. Muchos productos lácteos también contienen vitamina D. Se recomienda no consumir más de 800 unidades de vitamina D por día.
-

Controles

Según el tratamiento recibido y los factores de riesgo individuales se determinará la indicación de la medición de DMO. Para aquellas/os en riesgo, una densitometría ósea generalmente se realiza a los 18 años, pero se puede hacer a una edad más temprana si es necesario. Es posible que en algunas/os pacientes se requiera el seguimiento con controles de la DMO.

Los bisfosfonatos podrían representar una opción terapéutica para las/os sobrevivientes de LLA con osteopenia; sin embargo, hasta la fecha, no existe suficiente evidencia sobre la seguridad y la eficacia de su uso para mejorar la DMO durante y después del tratamiento con LLA.

Fracturas

Las investigaciones sobre la presencia de lesiones óseas vinculadas a LLA advirtieron que alrededor del 14% de pacientes presentan fracturas. Las fracturas en niños casi duplicaron a las de las niñas.

El hueso trabecular, tal como se encuentra en el esqueleto axial, es más sensible a la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Es importante advertir que las dificultades para diagnosticar lesiones vertebrales y las características del dolor axial conducen a pensar erróneamente en causas musculares o posturales. Las y los sobrevivientes de LLA en la infancia pueden tener una deformidad vertebral compatible con una fractura por compresión.

Osteonecrosis

Es la lesión provocada por el compromiso de la vascularización ósea que conduce a la muerte del hueso, lo que resulta en desmineralización y adelgazamiento trabecular y, posteriormente, a la alteración de la funcionalidad.

La osteonecrosis (ON) en niñas y niños que fueron tratados por LLA en la infancia es una complicación ampliamente conocida y potencialmente debilitante e invalidante.

Puede causar dolor severo, pérdida de la función y colapso articular con requerimiento de cirugía. Las y los pacientes que padecen ON refieren un impacto fuertemente negativo en el desempeño físico, lo que afecta sustancialmente su calidad de vida.

La incidencia estimada de ON sintomática varía desde el 1% al 9%, dependiendo de la cohorte estudiada, el protocolo de tratamiento recibido y, en cierta medida de la experiencia de los médicos tratantes. Es difícil conocer a ciencia cierta la incidencia de esta secuela del tratamiento ya que, en general, los estudios diagnósticos se realizan en pacientes sintomáticos, con el sesgo que ello conlleva.

El primer evento relacionado con ON puede acontecer desde pocos meses de iniciada la quimioterapia a varios años de finalizada la misma. Se han reportado casos hasta 13 años luego de finalizado el tratamiento de LLA.

La relevancia clínica y las consecuencias de la ON dependen sobre todo del tamaño y de la localización de la lesión. Las lesiones pequeñas en la diáfisis o la metáfisis ósea que se encuentran lejos de cualquier línea articular habitualmente son menos sintomáticas y pueden ser halladas solamente mediante pruebas de screening por resonancia magnética (RMN).

En general la ON sintomática afecta a las articulaciones que soportan peso (incluidas las caderas, las rodillas o los tobillos) y, comúnmente, se encuentra más cerca de una línea articular. En un poco más de la mitad de los casos, la ON afecta varios sitios, incluyendo los miembros inferiores y los superiores. Las rodillas, las caderas y los hombros, en ese orden, son las localizaciones más frecuentes de ON.

El sitio de la lesión es importante a la hora de determinar la relevancia clínica de la ON. Es poco probable que las lesiones pequeñas, alejadas de las líneas articulares, en articulaciones que no soportan peso, tengan consecuencias más allá de la fase de dolor agudo. Por el contrario, incluso la ON de pequeño tamaño en la parte superior de la cabeza femoral puede provocar el colapso de la articulación de la cadera. En general, alrededor de un tercio de las veces la ON afecta articulaciones que soportan peso, esto es caderas, rodillas y tobillos.

Los corticosteroides se han identificado como la causa principal de ON. Los esteroides inducen la proliferación de los lipocitos de la médula ósea. Esta hipertrofia de las células grasas de la médula determina la elevación de la presión intraósea seguida por la reducción del flujo sanguíneo intramedular, isquemia de la médula y, finalmente, necrosis.

Hay otros medicamentos en el protocolo de quimioterapia que se ha informado que afectan negativamente a la salud ósea: metotrexato y asparaginasa se han vinculado con ON. Se postula, como fisiopatogenia de la ON, el desarrollo de trombos en la circulación ósea que pueden generar estos fenómenos de oclusión arterial, con la consecuente necrosis del tejido óseo.

Factores de riesgo

- **Mayor edad al diagnóstico de leucemia:** la incidencia de ON es más alta en niñas/os mayores de 10 años (segunda década de la vida) que en menores de 10 años al momento del diagnóstico de LLA. Se ha sugerido que el hecho de que niñas/os mayores sean propensos a desarrollar ON se debe a niveles más altos de hormonas sexuales circulantes y al cierre del cartílago de crecimiento, lo que da como resultado una menor capacidad de amortiguación de las presiones intraóseas aumentadas.
 - **Género femenino:** se ha observado un riesgo dos veces mayor de ON en las niñas que en los varones. Las razones del predominio en niñas pueden ser la progresión más temprana a través de la pubertad, con cambios posteriores en los niveles hormonales, cierre más temprano del cartílago de crecimiento y diferentes cambios en el metabolismo de los lípidos.
 - **Obesidad:** un IMC elevado puede aumentar el riesgo de ON por la reducción del flujo sanguíneo en la médula ósea como resultado de las células grasas hipertróficas, por embolias grasas o por un aumento de la fuerza mecánica en las articulaciones.
 - **TCPH:** en pacientes trasplantados se postulan 4 factores de riesgo: edad superior a diez años en el momento del trasplante, el tipo de TCPH (el riesgo es mayor después del trasplante alogénico que después del autólogo), una dosis más alta de esteroides después del trasplante y la aparición de enfermedad de injerto contra huésped (EICH), probablemente debido al uso intensivo de esteroides e inmunosupresión.
-

Signos de alarma

Dolor, cojera al caminar o correr, o movilidad articular restringida deben alertar sobre la posibilidad de ON.

El dolor puede desarrollarse gradualmente y su intensidad puede variar de leve a severa.

En las primeras etapas de ON puede que las y los pacientes no tengan ningún síntoma. No obstante, a medida que avanza el trastorno, la mayoría experimentan dolor a nivel de las articulaciones de intensidad variable. Al principio, es posible que solo exista dolor al apoyar el peso sobre el hueso o la articulación afectada, luego los síntomas pueden estar presentes incluso en reposo. El dolor puede desarrollarse gradualmente y su intensidad puede variar de leve a severa.

Si la ON progresa y el hueso y las superficies articulares circundantes colapsan, el dolor puede aumentar considerablemente y volverse lo suficientemente intenso como para limitar el movimiento en la articulación afectada. El período de tiempo entre los primeros síntomas de ON y la pérdida de la función articular es diferente para cada persona y varía en el tiempo de meses a años.

Teniendo en cuenta el antecedente de leucemia ante la presencia de dolor óseo **es prioritario descartar el diagnóstico de una recaída de la enfermedad.**

Diagnóstico

La técnica de imagen inicial habitualmente es una radiografía simple, pero la imagen por RMN es el método más sensible y específico para identificación de ON y en ella debe basarse su diagnóstico. Sólo las lesiones más grandes que causan osteólisis, márgenes escleróticos o colapso articular, pueden reconocerse mediante radiografías simples.

Una vez que se realiza el diagnóstico mediante RMN las radiografías son útiles para monitorear el curso de la afección.

Las gammagrafías óseas no detectan ON en las primeras etapas. Pueden ser de utilidad porque un escaneo muestra todas las áreas del cuerpo afectadas por ON, pero no permite un diagnóstico definitivo.

Una tomografía computarizada proporciona una imagen tridimensional del hueso y puede ser útil para determinar la extensión del daño óseo.

Una biopsia ósea puede diagnosticar ON de manera concluyente, pero no constituye el método diagnóstico adecuado. Su indicación es excepcional y muy poco frecuente, ya que las imágenes de la RMN son, en general, características. La biopsia puede aumentar el riesgo de producir fracturas patológicas en un hueso ya dañado. Por lo tanto, a menos que la imagen de la RMN no sea clara, debe evitarse.

No se recomienda la detección de ON en pacientes asintomáticos a través de RMN rutinarias ya que pueden hallarse imágenes que lleven a confusión y que sean mal interpretadas. Debe tenerse en cuenta que la incidencia de ON oculta, asintomática, puede ser elevada y que, en estos casos, la experiencia indica que las y los pacientes mejoran o resuelven las lesiones por completo sin que medien terapias agresivas. Recordar siempre descartar la recaída de la enfermedad de base, realizando un aspirado de médula ósea en cualquier paciente que presente dolor óseo, antes de explorar otras posibilidades diagnósticas.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento para ON son:

- Mejorar el uso de la articulación afectada.
 - Reducir el dolor.
 - Detener el daño óseo.
 - Procurar la conservación de la articulación.
-

El tratamiento se puede categorizar como conservador o quirúrgico.

Tratamientos conservadores

Las medidas conservadoras pueden reducir el grado de destrucción del hueso afectado y acelerar la curación. La mejoría espontánea o incluso la resolución completa de las lesiones suelen acontecer en la evolución de la ON.

- Analgesia.
 - Reposo e inmovilización.
 - Soporte de peso reducido: para retrasar el daño y promover la curación natural. Se pueden recomendar muletas para limitar el peso o la presión sobre la articulación afectada.
 - Ejercicios de rango de movimiento: para mantener las articulaciones flexibles. Esto también es importante para mantener el movimiento y aumentar la circulación en las articulaciones. Esto puede promover la curación y aliviar el dolor.
-

Se deben desalentar actividades físicas que ejerzan presión sobre sus articulaciones, como correr, saltar, jugar al fútbol, al voleibol, al baloncesto y a deportes similares.

Tratamiento quirúrgico

Ante el fracaso en obtener una mejoría duradera con los tratamientos conservadores puede ser necesario el empleo de cirugía para reparar o reemplazar permanentemente la articulación.

- **Descompresión central:** es una cirugía que elimina la capa interna del hueso. Esto puede reducir la presión dentro del hueso y crear un área abierta para que crezcan nuevos vasos sanguíneos. A veces, se coloca un injerto óseo en esta área para acelerar el proceso. Este procedimiento funciona mejor en las primeras etapas de ON y debería ayudar a aliviar el dolor y promover la curación.
- **Osteotomía:** es una cirugía que consiste en extraer un trozo de hueso, generalmente una cuña, para repositionar el hueso de modo que el tejido que carece de suministro de sangre (área avascular) soporte menos peso que un área sana adyacente.
- **Artroplastia:** también se conoce como reemplazo articular. El hueso afectado se extrae y se reemplaza con una articulación artificial. Este tratamiento puede ser necesario en las últimas etapas de ON o cuando se destruye una articulación. Se debe tener en cuenta que las y los pacientes con ON pueden someterse a una cirugía de reemplazo articular y obtener un alivio sintomático, pero las articulaciones artificiales se desgastan y deben reemplazarse cada 10 a 20 años.

Desarrollo puberal femenino

En niñas el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida e ifosfamida puede generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como así también menopausia precoz. Todas estas alteraciones son infrecuentes en las niñas que han recibido tratamiento para LLA.

El riesgo es mayor cuando existen antecedentes de dosis altas de alquilantes, combinación de alquilantes, haber recibido RDT craneal o RDT corporal total (que en general no se utilizan en pacientes con LLA).

También constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales, aparición de signos de menopausia precoz como funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
 - Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
 - En el caso que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.
 - Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada. Puede afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.
-

Infertilidad femenina

En niñas el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida e ifosfamida puede generar disminución de folículos ováricos e infertilidad. También ésta es una secuela infrecuente en las niñas o adolescentes tratadas con esquemas para LLA en la infancia.

Son factores de riesgo las dosis acumulativas de alquilantes o combinación de alquilantes, y la combinación con RDT craneal (eje neuroendocrino). Además, aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. Las mujeres, en líneas generales, mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

Controles

- Anuales.
 - Estadificación de Tanner hasta maduración sexual.
 - Historia menstrual.
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.
 - Frente a alteraciones realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona antimulleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a ginecóloga-o/endocrinóloga-o.
 - El período fértil puede estar acortado. La fertilidad puede recuperarse años después de finalizado el tratamiento.
-

Desarrollo puberal masculino

El uso en la infancia de quimioterápicos como ciclofosfamida o ifosfamida puede generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada. Al igual que en las niñas y adolescentes, esta es una secuela infrecuente en los varones tratados con diagnóstico de LLA en la infancia.

Además, el desarrollo sexual puede verse afectado por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario a RDT craneana y por daño directo gonadal por RDT abdominal o testicular con dosis ≥ 20 Gy. El volumen testicular no es un indicador fiable en el caso de pacientes que recibieron agentes alquilantes y/o RDT testicular.

Los pacientes que recibieron dosis acumulativas altas de alquilantes (CFM ≥ 20 g/m, o ifosfamida ≥ 60 g/m²), combinación de alquilantes, asociación con RDT (testicular ≥ 20 Gy o craneal-eje neuroendócrino) u orquiectomía unilateral tienen mayor riesgo de presentar alteraciones en el desarrollo puberal.

Controles

- Anuales.
 - Es importante realizar el examen físico completo, que incluya antropometría, estadios de Tanner, volumen testicular hasta finalizada la pubertad.
 - En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.
-

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Infertilidad masculina

La administración de agentes quimioterápicos del grupo de los alquilantes, como ciclofosfamida o ifosfamida, puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia, azoospermia. De todos modos, en el caso de los pacientes con diagnóstico de LLA, las dosis acumulativas de estos citostáticos son bajas, por lo cual este riesgo también es bajo. También debe considerarse que recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepupal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

La espermatogénesis puede verse afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. Las células de Sertoli son más susceptibles que las células de Leydig al daño producido por la QMT o la RDT. Las dosis de alquilantes que producen alteraciones de la fertilidad presentan variaciones individuales.

Son factores de riesgo: dosis acumulativa de alquilantes o combinación de alquilantes, combinación con RDT craneal (eje neuroendocrino), alquilantes combinados con RDT en pelvis o RDT corporal total. Además, aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Tener en cuenta factores previos del paciente como el uso de esteroides anabólicos, la ocupación (exposición a pesticidas, metales pesados, etc.), la mayor edad.

La fertilidad puede recuperarse años después de finalizada la QMT.

En relación a la RDT, aumenta el riesgo de trastornos en la fertilidad la RDT testicular ≥ 12 Gy. Las dosis bajas fraccionadas son más dañinas que las dosis únicas altas. Con dosis de RDT hasta 6 Gy la azoospermia suele ser transitoria, con dosis ≥ 6 Gy suele ser permanente y especialmente con dosis de 20 Gy. Aumenta el riesgo la combinación con alquilantes y la cirugía genitourinaria.

Controles

- Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
 - En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.
 - Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista (uróloga-o/endocrinóloga-o).
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Cataratas

En sobrevivientes de leucemia aguda el principal factor de riesgo de cataratas es la RDT en SNC. Aumenta el riesgo haber recibido una dosis de RDT de ≥ 10 Gy, especialmente ≥ 15 Gy.

Se ha reportado que, sin RDT y en el rango de dosis de corticoides que reciben las y los pacientes con LLA, el riesgo de presentar cataratas a 15 años de finalizado el tratamiento es muy bajo.

Controles

- Anuales.
 - Interrogar sobre cambios visuales (disminución de la agudeza visual, halos, diplopía).
 - Examen de agudeza visual, fondo de ojo.
 - Frente a datos positivos en el interrogatorio o en el examen clínico derivar a oftalmología.
-

Déficit cognitivo

Actualmente, con el fin de reducir al máximo el riesgo de secuelas cognitivas tardías, en el tratamiento de la LLA se utiliza un abordaje de riesgo estratificado que reserva la irradiación craneal para niñas y niños que presentan compromiso de SNC al diagnóstico o que se consideran con riesgo alto de recaída en el SNC. Los protocolos actuales reemplazaron la RDT por QMT sistémica e intratecal. No caben dudas acerca de la asociación entre RDT craneal y deterioro cognitivo. Varios estudios han reportado que una edad más baja en el momento del diagnóstico (y de la administración de RDT) y el sexo femenino se relacionan con un riesgo más alto de efectos neurocognitivos tardíos. Por otra parte, las dosis actuales de RDT (12 Gy) son menores que las que recibieron las y los sobrevivientes sobre los que se realizaron evaluaciones a largo plazo.

Los primeros informes de efectos neurocognitivos tardíos descritos para las y los pacientes con LLA se basaron en grupos heterogéneos de sobrevivientes tratados con combinaciones (simultáneas o secuenciales) de QMT intratecal, RDT y dosis altas de QMT, por lo que resulta difícil la diferenciación del efecto de cada componente del tratamiento.

En general, los pacientes que reciben QMT intratecal sin RDT craneal presentan secuelas neurocognitivas menos severas que los pacientes irradiados. El deterioro consiste en disminuciones relativamente moderadas en un número restringido de dominios del funcionamiento

neuropsicológico (compromiso de los procesos de atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria, comprensión verbal, destrezas visoespaciales y el funcionamiento ejecutivo) pero se suele preservar el funcionamiento intelectual general. Pueden presentar dificultades en el aprendizaje en matemáticas y en lectura (particularmente comprensión de textos).

Se dispone de pocos estudios longitudinales en los que se evalúen los desenlaces neurocognitivos a largo plazo y que notifiquen datos adecuados sobre el deterioro del cociente intelectual después del tratamiento con QMT sola. Todavía se investiga de forma activa el efecto a largo plazo de estas anomalías neurocognitivas en el estado funcional de adultos en proceso de envejecimiento que fueron tratados en la infancia por una LLA, en particular, aquellos que recibieron sólo QMT.

Por otro lado, para poder evaluar el efecto directo del tratamiento en esta esfera sería fundamental contar con una evaluación preliminar, para tener un patrón inicial que nos permita definir el impacto del tratamiento en la esfera neurocognitiva.

Controles

- Anuales.
 - Evaluar rendimiento escolar y/o progreso académico.
 - De acuerdo a cada caso considerar la realización de una evaluación neurocognitiva. Se sugiere hacerlo al inicio del seguimiento a largo plazo y luego de acuerdo a evolución.
 - El objetivo de la evaluación es poder definir las estrategias que faciliten la continuidad en la trayectoria escolar y seleccionar los apoyos adecuados (ajustar tareas, contenidos, incluir docentes de apoyo, etc.).
-

Factores de riesgo

- Sexo femenino.
 - Menor edad al recibir el tratamiento.
 - Historia familiar de problemas de aprendizaje o de atención.
 - Antecedentes de problemas de aprendizaje y/o atención previos a la enfermedad.
 - En relación a la enfermedad: LLA con compromiso de SNC, recaída en SNC.
 - En relación al tratamiento: tratamiento dirigido a SNC, mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento, combinación con corticoides, citarabina a altas dosis, RDT corporal total.
-

Leucoencefalopatía

Las altas dosis de metotrexato (MTX) están asociadas a leucoencefalopatía. Estos cambios en la sustancia blanca pueden ser transitorios o persistir en el largo plazo. De todos modos, son una secuela realmente infrecuente en los tratamientos actuales de QMT.

Se ha observado que el riesgo de leucoencefalopatía es mayor entre las y los sobrevivientes que recibieron una terapia más intensiva y dosis más altas de MTX, especialmente en las y los pacientes en los cuales se agregaba RDT al tratamiento. La leucoencefalopatía durante el tratamiento se asoció con deterioros a largo plazo en la integridad de la materia blanca, particularmente en los tractos fronto-estriatales, un haz de fibras de sustancia blanca involucrado críticamente en los procesos cognitivos de orden superior. Las y los sobrevivientes con leucoencefalopatía persistente (desde la terapia activa hasta el seguimiento a largo plazo) experimentaron mayores déficits neurocognitivos y presentaron alteraciones generalizadas en las redes de sustancia blanca.

Estos hallazgos demuestran que las alteraciones agudas y crónicas de la integridad de la sustancia blanca pueden tener un impacto duradero en la función cerebral y el desarrollo cognitivo. Los cambios en las neuroimágenes no siempre se correlacionan con el grado de disfun-

ción cognitiva. En general, las y los pacientes con leucoencefalopatía aguda o persistente tienen mayores cambios neuroanatómicos, mayor deterioro neurocognitivo y menor integridad de la sustancia blanca en el seguimiento a largo plazo.

En las siguientes tablas se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo de las diferentes leucemias:

1 - Leucemia Linfoblástica Aguda

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario (anual). * Considerar derivación a hematólogo/a.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.
MAYOR RIESGO * Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc. * Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Síndrome metabólico. Embarazo.	Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).	Examen cardiológico.	Anual.	Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).	Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.	* Realizar una consulta con cardióloga/o previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo. * Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular. * Control de peso, actividad física y dieta saludable.
		Presión arterial.				
		Electrocardiograma (con evaluación de QTc).				
		Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.				
		Ecocardiograma.	• Cada 2 años: *Antracilínicos ≥ 250 mg/m ² . • Cada 5 años: *Antracilínicos < 250 mg/m ² .			

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Terapia combinada con corticoides, Metotrexato, Radioterapia. * Retraso puberal, Hipertiroidismo, Deficiencia hormona de crecimiento. * Baja ingesta de calcio y vitamina D, ingesta de alcohol y aguas carbonatadas, ejercicio con pesas, tabaquismo. * Inactividad. * TCPH. 	Alteración de la densidad mineral ósea (Z-score > 2 DE en menores de 20 años y T-score >1 DE en mayores de 20 años).	Densitometría.	Al inicio del seguimiento y luego según evolución.	Fracturas patológicas.	Derivación a endocrinología.	<ul style="list-style-type: none"> * Dosis diaria recomendada de vitamina D: 400 UI/día. * Adecuada ingesta de calcio (3-4 porciones diarias de lácteos). * Realizar ejercicio físico en forma regular.
<ul style="list-style-type: none"> * Edad >30 años. * Combinación de alquilantes. * Combinación con radioterapia testicular o craneal. * Orquiectomía. 	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Derivación a endocrinología.	<ul style="list-style-type: none"> * Dosis diaria recomendada de vitamina D: 400 UI/día. * Adecuada ingesta de calcio (3-4 porciones diarias de lácteos). * Realizar ejercicio físico en forma regular.
<ul style="list-style-type: none"> * La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. * Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad. 	Infertilidad masculina/ Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/a.	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, Radioterapia craneal.	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/ Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación al endocrinólogo/a o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre: el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular, la funcionalidad sexual.
MAYOR RIESGO * Tratamiento radiante antes de los 3 años de vida; mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento; sexo femenino; tumores de SNC o leucemias con compromiso de SNC; tratamiento con metotrexato, citarabina, corticoides.	Déficit cognitivo.	Evaluación neuropsicológica formal.	Anual.		* Remitir a centro educativo para facilitar la adquisición de recursos educativos y/o capacitación en habilidades sociales.	
MAYOR RIESGO * Mayor edad al diagnóstico, sexo femenino, obesidad, TCPH.	Osteonecrosis (necrosis avascular)	Examen aparato musculoesquelético	Anual.	Fracturas patológicas, dolor óseo persistente, movilidad articular reducida.	Resonancia nuclear magnética/ Consulta con traumatóloga/o.	
MAYOR RIESGO * Diagnóstico de la enfermedad. oncológica antes de los 15 años. * RDT craneal. * Factores.	Obesidad.	Peso, talla, IMC, circunferencia abdominal, tensión arterial.	Anual.	Sobrepeso u obesidad.	Sobrepeso u obesidad. • Hábitos saludables. • Actividad física. • Evaluación por especialista en nutrición.	• Si hay sobrepeso/obesidad aumentar frecuencia de los controles.
MAYOR RIESGO * Obesidad. * Diabetes inducida por drogas (DMID) mayor riesgo para DMT2.	Diabetes mellitus y síndrome metabólico.	Peso, IMC, circunferencia abdominal, tensión arterial, glucemia, HAb1, lípidos.	Anual.	Sobrepeso u obesidad. DMID.	Prueba de tolerancia oral a la glucosa. Evaluación por especialista en nutrición.	• Si hay sobrepeso/obesidad aumentar frecuencia de los controles.

2 - Leucemia Mieloblástica Aguda

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	<ul style="list-style-type: none"> * Hemograma con recuento plaquetario (anual). * Considerar derivación a hematólogo/a. 	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc. * Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Asociación con radioterapia torácica. Síndrome metabólico. Embarazo. 	Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).	<p>Examen cardiológico.</p> <hr/> <p>Presión arterial.</p> <hr/> <p>Electrocardiograma (con evaluación de QTc).</p> <hr/> <p>Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.</p> <hr/> <p>Ecocardiograma.</p>	<p>Anual.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 2 años: <ul style="list-style-type: none"> *Antracilínicos ≥ 250 mg/m². • Cada 5 años: <ul style="list-style-type: none"> *Antracilínicos < 250 mg/m². 	Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).	Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.	<ul style="list-style-type: none"> * Realizar una consulta con cardióloga/o previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo. * Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular. * Control de peso, actividad física y dieta saludable.

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer". Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>".
- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <01/13/2023>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/efectos-tardios-pro-pdq>. Fecha de acceso: <07/20/2023>.
- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology. 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 Oct 22;128(17):1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099. Epub 2013 Sep 30. Erratum in: *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19): e394. PMID: 24081971.
- Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robinson LL, Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3673-80. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002505; PMCID: PMC3804290.-Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al.: Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation* 133 (1): 31-8, 2016.
- Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, Border WL, Feijen EA, Green DM, Meacham LR, Meeske KA, Mulrooney DA, Ness KK, Oeffinger KC, Sklar CA, Stovall M, van der Pal HJ, Weathers RE, Robinson LL, Yasui Y. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin*

Oncol. 2015 Feb 10;33(5):394-402. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1373. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25287823; PMCID: PMC4314592.

- Schindera C, Zürcher SJ, Jung R, Boehringer S, Balder JW, Rueegg CS, Kriemler S, von der Weid NX. Physical fitness and modifiable cardiovascular disease risk factors in survivors of childhood cancer: A report from the SURfit study. *Cancer*. 2021 May 15;127(10):1690-1698. doi: 10.1002/cncr.33351. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33405260.

- Poyer F, Dieckmann K, Dworzak M, Tamesberger M, Haas O, Jones N, Nebral K, Köhrer S, Moser R, Kropshofer G, Peters C, Urban C, Mann G, Pötschger U, Attarbaschi A; Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. Second malignant neoplasms after treatment of 1487 children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia-A population-based analysis of the Austrian ALL-BFM Study Group. *EJHaem*. 2022 Jun 12;3(3):940-948. doi: 10.1002/jha2.488. PMID: 36051012; PMCID: PMC9421960.

- Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, Sklar C, Hudson MM, Armstrong GT, Krull KR, Neglia JP, Oeffinger KC, Robison LL, Kuehni CE, Yasui Y, Nathan PC. 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. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):841-51. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70265-7. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24954778; PMCID: PMC4142216.

- Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, Pui CH, Hunger SP, Silverman LB, Ness KK, Green DM, Howell RM, Leisenring WM, Kadan-Lottick NS, Krull KR, Oeffinger KC, Neglia JP, Mertens AC, Hudson MM, Robison LL, Armstrong GT, Nathan PC. Reduced Morbidity and Mortality in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3418-3429. doi: 10.1200/JCO.20.00493. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32706634; PMCID: PMC7527155.

- Alloin AL, Barlogis V, Auquier P, Contet A, Poiree M, Demeocq F, Herrmann I, Villes V, Bertrand Y, Plantaz D, Kanold J, Chastagner P, Chambost H, Sirvent N, Michel G. Prevalence and risk factors of cataract after chemotherapy with or without central nervous system irradiation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: an LEA study. *Br J Haematol*. 2014 Jan;164(1):94-100. doi: 10.1111/bjh.12598. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24116693.

- Sabin ND, Cheung YT, Reddick WE, Bhojwani D, Liu W, Glass JO, Brinkman TM, Hwang SN, Srivastava D, Pui CH, Robison LL, Hudson MM, Krull KR. The Impact of Persistent Leukoencephalopathy on Brain White Matter Microstructure in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Chemotherapy

Only. AJNR Am J Neuroradiol. 2018 Oct;39(10):1919-1925. doi: 10.3174/ajnr.A5791. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30213807; PMCID: PMC6432797.

- Skoczen S, Surmiak M, Strojny W. Survivors of acute lymphoblastic leukemia and body mass changes. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Jan;9(1):65-77. doi: 10.1517/14740330903410213. PMID: 20001758.3. Chardon ML, Pinto S, Slayton WB et al. Eating behaviors and dietary quality in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Apr;68(4): e28811.

- Kartal İ, Alaçam A, Dağdemir A, Kara C, Dinçer OS, Albayrak C, Elli M. Frequency of obesity and metabolic syndrome in childhood leukemia and lymphoma survivors. *Diabetol Metab Syndr.* 2022 Jan 24;14(1):16. doi: 10.1186/s13098-022-00790-4. PMID: 35073984; PMCID: PMC8785466.

- Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism.* 2019 Mar; 92:147-152. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.001. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30529454.

- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, Vik TA, Inskip PD, Robison LL; Childhood Cancer Survivor Study. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 1;21(7):1359-65. doi: 10.1200/JCO.2003.06.131. PMID: 12663727.

- Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2016 Apr;17(4):17. doi: .1007/s118.

- Abu-Ouf NM, Jan MM. Metabolic syndrome in the survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Obes Res Clin Pract.* 2015 Mar-Apr;9(2):114-24. doi: 10.1016/j.orcp.2014.06.004. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25081809.64-016-0393-5. PMID: 26951206; PMCID: PMC4813812.

- Williams HE, Howell CR, Chemaitilly W, Wilson CL, Karol SE, Nolan VG, Smeltzer MP, Green DM, Ehrhardt MJ, Mulrooney DA, Pui CH, Hudson MM, Robison LL, Ness KK. Diabetes mellitus among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer.* 2020 Feb 15;126(4):870-878. doi: 10.1002/cncr.32596. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31714590; PMCID: PMC6992468.

- Comité Nacional de Nutrición. *Obesidad: guías para su abordaje clínico. Resumen ejecutivo [Obesity: guidelines for clinical management. Executive summary]. Arch Argent Pediatr.* 2016 Apr;114(2):180-1. Spanish. doi: 10.5546/aap.2016.180. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27079397.

- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th edition.
- NiinimaT, Harila-Saari A, Niinima R. The Diagnosis and Classification of Osteonecrosis in Patients with Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb;62(2):198-203. doi: 10.1002/pbc.25295. Epub 2014 Oct 30.
- Elmantaser M, Stewart G, Young D Et al. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 2010 Oct;95(10):805-9. doi: 10.1136/adc.2009.172528. Epub 2010 Jun 24.
- Mäkitie O, Heikkinen R, Toiviainen-Salo S Et al. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jan 17;168(2):281-8. doi: 10.1530/EJE-12-0702. Print 2013 Feb.
- Bruzzi P, Bigi E, Predieri B et al. Long-term effects on growth, development, and metabolism of ALL treatment in childhood. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019 Jan; 14(1):49-61. doi: 10.1080/17446651.2019.1561271. Epub 2018.
- Girard P, Auquier P, Barlogis V Et al. Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood. *Haematologica*. 2013 Jul;98(7):1089-97. doi: 10.3324/haematol.2012.081265. Epub 2013 May 3.
- te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, de Groot-Kruseman HA, Lequin MH, van der Sluis IM, Bökkerink JP, Leeuw JA, Bruin MC, Egeler RM, Veerman AJ, van den Heuvel-Eibrink MM. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4143-50. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3217. Epub 2011 Sep 26. PMID: 21947829.

2

Capítulo

Linfomas

Los linfomas constituyen la tercera neoplasia más frecuente en niñas y niños. Son tumores derivados de los linfocitos en sus distintos estadios de maduración.

Se dividen en dos grandes grupos: los linfomas de Hodgkin (LH) y los linfomas no Hodgkin (LNH). Ambos pueden presentarse con afectación ganglionar y/o extraganglionar.

Los linfomas representan el 12% del total de los tumores en menores de 15 años. La mayoría de estos niños tiene entre 10 y 14 años de edad (39%), seguido del grupo etario de 5 a 9 (34%). El 66% de pacientes son de sexo masculino.

La tasa de incidencia de los linfomas es de 14,7* (IC 95% 12,4-17,0). El 46% están representados por los linfomas no Hodgkin y el 42% por los linfomas de Hodgkin.

Para el período 2005-2014 la supervivencia global a 5 años de niñas/os con diagnóstico de linfoma es de 79% y a 10 años de 76%.

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Difieren en su presentación clínica, posibles complicaciones, tratamiento y eventuales secuelas, por lo que serán tratados en distintos apartados para su mejor comprensión.

Linfoma de Hodgkin

En Argentina el linfoma de Hodgkin (LH) representa el 5% del total de los tumores en menores de 15 años. La mayoría de este grupo tiene entre 10 y 14 años de edad (50%), seguido del grupo etario de 5 a 9 años (37%). El 69% de pacientes son de sexo masculino. La tasa de incidencia de los LH es de 6,0* (IC95% 4,5-7,4). El LH es una de las enfermedades hematooncológicas con mayores posibilidades de curación. Los tratamientos actuales, con QMT sola o combinada con RDT, permiten elevadas tasas de sobrevida. Para el período 2005-2014 la sobrevida global a 5 años de niños y niñas con diagnóstico de LH es de 90 y a 10 años de 87%.

Sin embargo, las/os sobrevivientes de LH pediátrico corren un alto riesgo de padecer a largo plazo complicaciones asociadas al tratamiento que son potencialmente limitantes de la vida. Los principales grupos de estudio de LH pediátricos, y varios de adultos, enfrentan en la actualidad el desafío de alcanzar un balance óptimo entre mantener las altas tasas de sobrevida libre de enfermedad y minimizar la morbimortalidad vinculada al tratamiento.

Debido a la baja tasa de recaídas con los tratamientos actuales, es importante discriminar los grupos de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento de menor intensidad y/o evitar la administración de RDT.

Los tratamientos dirigidos a la enfermedad avanzada están basados en combinaciones de QMT que incluyen agentes alquilantes, antraciclina y RDT, asociados con riesgo posterior de segundas neoplasias, enfermedad cardiovascular, toxicidad pulmonar e infertilidad.

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Las drogas habitualmente empleadas difieren según los grupos de riesgo y los protocolos utilizados. Generalmente, el tratamiento de LH incluye una combinación de doxorubicina, vinblastina, bleomicina y dacarbazina (AVBD), a lo que en ocasiones se suma el uso de corticoides, etopósido, ciclofosfamida, cisplatino y citarabina.

Efectos adversos a largo plazo

Toxicidad cardíaca

Se sabe que las antraciclinas, entre ellas la doxorubicina, lesionan de forma directa los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y producir arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), comprometerse el pericardio (pericarditis o fibrosis) y haber daño en las arterias coronarias.

La insuficiencia cardíaca por antraciclinas es un trastorno progresivo, con un período variable de disfunción cardíaca asintomática que precede a los signos y síntomas clínicamente manifiestos.

La etapa asintomática a menudo se caracteriza por adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo (VI), agrandamiento del diámetro del VI y aumento subsiguiente del estrés de la pared del VI, un diagnóstico clínico similar a la miocardiopatía dilatada. Estos cambios subclínicos pueden provocar un deterioro de la función sistólica del VI.

Los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclina son:

- Dosis acumulada; en particular mayor de 250 mg/m² a 300 mg/m².
- Edad más temprana en el momento de la exposición, en particular, edad menor de 5 años.
- Aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento (período de latencia).
- Sexo femenino.
- La combinación de RDT mediastinal con los antraciclínicos aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hipertensión arterial.

Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a su finalización.

La presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia son tan importantes para las/os sobrevivientes de cáncer como para la población general. Actúan como factor de riesgo para la presentación de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Su tratamiento adecuado puede modificar el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la obesidad y diversas endocrinopatías (por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento) son más comunes en subgrupos de sobrevivientes de cáncer infantil. Si estas afecciones no se controlan, es posible que se genere un perfil metabólico que aumente el riesgo cardiovascular.

Las manifestaciones cardíacas pueden aparecer luego de varias décadas. No hay evidencia clara (al menos hasta los 50 años de edad o 30 a 40 años después del tratamiento) de que se produzca una meseta en el riesgo después de cierto tiempo para las y los sobrevivientes que recibieron drogas cardiotóxicas. Aún después

de 35 años o más, las/os sobrevivientes de LH tienen una incidencia de enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca congestiva de 4 a 6 veces mayor en comparación con la población general, por lo tanto, la vigilancia de por vida resulta razonable para las y los sobrevivientes de cáncer infantil tratadas/os con antraciclinas y/o RDT.

Las y los sobrevivientes de LH tratados con una combinación de RDT torácica y antraciclinas tienen un riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva debido a la lesión y disfunción miocárdica combinadas que resultan de estos dos enfoques terapéuticos.

La RDT torácica eleva el riesgo de desarrollar una miocardiopatía dilatada y restrictiva combinada que resulta de la fibrosis miocárdica, principalmente debido a los efectos de la radiación sobre la vasculatura fina de los órganos afectados.

Las personas tratadas con 35 Gy o más de radiación torácica tienen un alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, y este riesgo debe ser considerado aún en sobrevivientes de LH tratados con dosis moderadas (15 Gy–35 Gy).

Los efectos tardíos de la RDT dirigida al corazón son:

- Pericarditis diferida, que se presenta de forma abrupta o como un derrame pericárdico crónico.
- Pancarditis, que incluye fibrosis pericárdica y miocárdica
- Cardiomiopatía (en ausencia de una enfermedad pericárdica importante), que se presenta aún sin exposición a antraciclinas.
- Cardiopatía isquémica.
- Lesión funcional en las válvulas, a menudo en las aórticas.
- Defectos de conducción.



Estos efectos cardíacos tardíos se relacionan con el volumen del corazón expuesto a la radiación y la dosis de radiación (especialmente si se exceden los 35 Gy). De modo similar a lo que sucede con las antraciclina, la manifestación de estos efectos tardíos puede demorar años, incluso décadas.

Controles propuestos

Se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma anualmente durante los primeros 5 años y luego en función de las dosis recibidas de antraciclínicos y de la realización de radioterapia con daño potencial a nivel cardíaco (tabla 1). Diversas variables ecocardiográficas que incluyen fracción de eyección, fracción de acortamiento, tensión de la pared del ventrículo izquierdo, disminución de la masa del ventrículo izquierdo, velocidad de acortamiento corregida por la frecuencia cardíaca, relación grosor-dimensión del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica, se han utilizado para describir la disfunción cardíaca asintomática en sobrevivientes de cáncer infantil tratado con antraciclina o RDT.

Tabla 1. Frecuencia de ecocardiograma luego de los 5 años de finalizado el tratamiento.

Dosis de antraciclina (basada en dosis de doxorubicina)	Dosis de radiación (radiación torácica, abdominal, espinal)	Frecuencia de monitoreo
menos de 250 mg/m ²	menos de 15 Gy	cada 5 años
	más de 15 Gy	cada 2 años
Mayor o igual a 250 mg/m ²	con cualquier dosis o sin haber recibido radioterapia	cada 2 años

El cumplimiento de los controles es especialmente importante ya que las intervenciones farmacológicas en personas con miocardiopatía asintomática pueden retrasar la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva y disminuir la mortalidad.

Las imágenes de resonancia magnética pueden ser útiles para la vigilancia de la miocardiopatía en las y los sobrevivientes de riesgo, para quienes la ecocardiografía no es técnicamente viable u óptima.

En el caso de hallar síntomas positivos en el interrogatorio o anomalías en el examen físico o anomalías subclínicas en los exámenes complementarios, disfunción ventricular izquierda, arritmias o intervalo QTc prolongado, se sugiere la realización de una consulta con un cardiólogo.

Es importante realizar una consulta con la cardióloga o el cardiólogo previo a realizar ejercicio de alta intensidad.

Se recomienda realizar una evaluación cardiológica con ecocardiografía inicial para las pacientes sobrevivientes de LH embarazadas o que planean quedar embarazadas.

El aumento del volumen plasmático durante la gestación conlleva el incremento del gasto cardíaco y un aumento compensatorio en la frecuencia cardíaca. Las mujeres con función sistólica del ventrículo izquierdo comprometida antes o durante el embarazo tienen más probabilidades de sufrir una mayor reducción de la función cardíaca después del parto. Los controles para detectar insuficiencia cardíaca deben continuar durante todo el embarazo, el trabajo de parto y el parto.

La enfermedad cardíaca también es más común en mujeres que han pasado por la menopausia, por lo que las mujeres sobrevivientes que presentan una menopausia temprana pueden tener un mayor riesgo.

Una historia familiar de enfermedad cardiovascular incrementa el riesgo en sobrevivientes de LH.

Si el intervalo QTc está alterado se debe tener mucha precaución con los medicamentos que pueden prolongarlo (metronidazol, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Todavía no están claros los efectos a largo plazo de los antineoplásicos más nuevos que se basan en objetivos moleculares, aunque se sabe que algunos de ellos producen efectos tóxicos cardíacos en el corto plazo.

Debe tenerse presente que los efectos conjuntos de la RDT mediastínica, las antraciclinas y el tabaquismo parecen ser aditivos. Se debe proscribir el hábito de fumar.

Como recomendación en la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables, disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo, evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad y recomendar la realización de actividad física en forma regular.

Toxicidad pulmonar

Un efecto secundario común tanto de la QMT como de la RDT tóxicas es la toxicidad pulmonar. Uno de los quimioterápicos utilizados en el tratamiento del LH, la bleomicina, puede causar lesiones pulmonares graves que van desde neumonitis por hipersensibilidad y bronquiolitis obliterante, neumonía organizada hasta neumonía intersticial aguda y fibrosis pulmonar progresiva. La lesión pulmonar inducida por bleomicina puede ocurrir en un rango de 3 a 20%.

El mecanismo de lesión pulmonar inducida por bleomicina es probable que incluya componentes de daño oxidativo, deficiencia relativa de la enzima que inactiva la bleomicina hidrolasa y elaboración de citoquinas inflamatorias que conducen a daño endotelial de la vasculatura pulmonar. En pacientes con LH en etapa temprana, la poliquimioterapia que contiene bleomicina se administra secuencialmente antes de la irradiación. La RDT mediastinal puede incluso potenciar aún más la toxicidad pulmonar inducida por bleomicina.

La injuria pulmonar por bleomicina se diagnostica en base a la presencia de síntomas pulmonares y a la ausencia de cualquier infección pulmonar junto con infiltrados intersticiales bilaterales en la radiografía de tórax o tomografía computarizada.

Los factores predisponentes para el daño pulmonar son:

- Dosis acumulada de bleomicina. La neumonitis inducida por bleomicina se observó en 3% a 5% con dosis < 300 mg y en el 20% con dosis > 500 mg.
- Edad.
- Función renal.
- Tabaquismo / consumo de marihuana.
- Vía de administración (intravenosa o intramuscular).
- Oxigenoterapia.

De manera similar, la RDT que involucra la región torácica puede determinar una lesión pulmonar inducida por radiación.

La lesión pulmonar por irradiación se manifiesta con dos fases clínicas y patológicas distintas: una fase temprana de inflamación transitoria y una fase posterior de fibrosis crónica asintomática. La fibrosis pulmonar es una consecuencia del proceso de reparación por parte del tejido lesionado dentro de las regiones pulmonares irradiadas. Los pacientes que nunca experimentan neumonitis sintomática por RDT pueden presentar fibrosis algún tiempo después, con riesgo de padecer en el futuro insuficiencia respiratoria. El daño pulmonar secundario a la RDT puede ser detectado meses o años luego de finalizado el tratamiento.

La prevalencia y el alcance de la lesión pulmonar relacionada con la RDT depende de varios factores:

- Edad en el momento de la exposición.
 - Dosis total y fraccionamiento de RDT.
 - Tipo de radiación.
 - Volumen pulmonar total en el campo de RDT.
-

En niños muy pequeños, la base del daño respiratorio probablemente sea el resultado de hipoplasia de la pared torácica y compromiso del crecimiento del parénquima pulmonar, como lo demuestran los déficits en la capacidad pulmonar total, vitalidad forzada, capacidad y capacidad de difusión del pulmón.

El nuevo conjugado de anticuerpo y fármaco brentuximab vedotin (anticuerpo anti-CD30 conjugado con monometil aurostatina), utilizado en el tratamiento de LH, empeora el daño pulmonar. La combinación de brentuximab vedotin con ABVD de primera línea reveló efectos de daño pulmonar aditivos de la bleomicina.

Signos

- Tos.
 - Taquipnea.
 - Dolor torácico.
 - Sibilancias.
 - Infecciones frecuentes (bronquitis o neumonías).
 - Disnea. Dificultad para respirar.
 - La aparición de intolerancia al ejercicio (fatiga fácil, presencia de disnea ante esfuerzos leves a moderados) algunas veces son síntomas tempranos de daño pulmonar.
-

Controles

Examen físico anual.

Pruebas de función pulmonar, incluida la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y espirometría, pueden evidenciar patología pulmonar que no es clínicamente aparente. Es conveniente que las pruebas se realicen al finalizar el tratamiento de quimioterapia y al finalizar el tratamiento radiante pulmonar o mediastinal (si lo hubiere) y luego anualmente o cada dos años mínimamente.

Tener presente el riesgo de empeoramiento con la exposición a altas concentraciones de oxígeno (como durante la anestesia general). Las pruebas de función pulmonar se deben repetir antes de una anestesia general. Se debe informar sobre los antecedentes a la cirujana/al cirujano, anesthesióloga/o y demás integrantes del equipo tratante. El monitoreo mediante saturometría permite administrar la menor concentración de oxígeno necesaria.

Pacientes que presentan signos de probable disfunción respiratoria deben ser consultados con neumonología.

Recomendaciones

Proscribir el hábito de fumar y evitar la inhalación de humo de tabaco ambiental.

Indicar vacunas contra la influenza (anual) y el neumococo.

Consulta con neumonología para sobrevivientes que deseen bucear.

Mantener una actividad física regular.

Evitar la inhalación de drogas tales como marihuana.

Evitar respirar los vapores tóxicos de productos químicos, solventes y pinturas.

Observar el cumplimiento de las reglas de seguridad en el lugar de trabajo, como el uso de ventiladores de protección en algunos entornos laborales.

Con la intervención de la o del especialista es importante iniciar un tratamiento temprano debido a que puede ser efectivo solamente en la fase inflamatoria, pero no en la fase fibrótica. Los corticosteroides constituyen la terapia habitualmente empleada.

Segunda enfermedad maligna

Las segundas enfermedades malignas constituyen una importante causa de mortalidad en pacientes curados de LH.

Aunque la leucemia fue la primera enfermedad maligna cuyo aumento fue notificado luego de los tratamientos del LH, el riesgo absoluto de cánceres sólidos ahora supera con creces al de la leucemia. La leucemia generalmente se caracteriza por una latencia corta, mientras que los riesgos de tumores sólidos aumentan con el tiempo y afectan la supervivencia a largo plazo.

El riesgo de segundos tumores es multifactorial e incluye los relacionados al huésped (edad, género y genética) y al cáncer (localización del tumor, biología del tumor y modalidad de tratamiento).

También existen factores relacionados con conductas de riesgo (tabaquismo, exposición al sol, sedentarismo y dieta inadecuada).

Leucemias y linfomas no Hodgkin

Hasta un 14% de las segundas enfermedades malignas advertidas en sobrevivientes de LH correspondieron a leucemias agudas y un 11% a linfomas no Hodgkin.

La presencia de leucemia mieloblástica aguda secundaria en sobrevivientes de LH está vinculada con el tratamiento con alquilantes. No todos los agentes alquilantes tienen el mismo potencial leucemogénico, ya que se observó un riesgo menor en pacientes en los que se sustituyó ciclofosfamida por mecloretamina en sus regímenes de tratamiento. El uso de esquemas AVBD en lugar de MOPP (mecloretamina, vincristina - Oncovin®, procarbazona, prednisona) reducen de manera importante el riesgo de leucemia.

Se recomienda el control con hemograma cada 6 meses durante los 5 primeros años y luego control anual hasta los 10 años de finalizado el tratamiento de LH.

El riesgo de linfoma no Hodgkin también está aumentado y puede que se relacione con la inmunosupresión resultante tanto del LH como de su tratamiento.

Tumores sólidos

El riesgo de presentar tumores sólidos es relativamente bajo en el período de seguimiento de 1 a 4 años, pero aumenta significativamente de 5 a más de 30 años desde el primer tratamiento.

Los riesgos de tumores sólidos secundarios varían según el tratamiento recibido y se relacionan sobre todo con la RDT y la RDT más QMT, particularmente con agentes alquilantes que favorecen el desarrollo de tumores sólidos en pulmón, estómago y páncreas.

La mayoría de los segundos tumores se produjeron en campos previamente irradiados. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las dosis medias de RDT recibidas por pacientes que presentaron segundas enfermedades malignas y los que no padecieron esta complicación.

Se observa un aumento moderado de los riesgos para una gran cantidad de tumores sólidos, como cánceres de pulmón, mama, estómago, esófago, colon/recto, cuello uterino, boca/faringe y melanoma. Los cánceres de mama y pulmón representan la mayor proporción de neoplasias malignas secundarias y comprenden el 30% y el 11% respectivamente.

Cáncer de mama

Las mujeres sobrevivientes de cáncer en la niñez o adolescencia tratadas con RDT torácica y/o RDT abdominal superior, que exponen el tejido mamario a la radiación a una edad temprana, tienen riesgo sustancialmente elevado de padecer cáncer de mama a edades más tempranas.

Se postula que el mayor riesgo de cáncer de mama entre las adolescentes se debería al mayor efecto biológico de la exposición a la radiación sobre el tejido mamario en proliferación en estas pacientes jóvenes, o bien a la exposición más prolongada a los efectos promotores del cáncer de mama de los estrógenos endógenos después de la RDT en comparación con las mujeres tratadas a edades más avanzadas.

Controles

El aumento del riesgo entre pacientes jóvenes con LH sugiere que estos sobrevivientes se benefician con el inicio de las pruebas de detección del cáncer a una edad más temprana que los sobrevivientes mayores o los miembros de la población general.

Se recomienda comenzar la vigilancia del cáncer de mama a la edad de 25 años u 8 años después de la RDT, lo que ocurra último. Para las mujeres que recibieron dosis de RDT torácica ≥ 10 Gy, los beneficios de comenzar la vigilancia a los 25 años superan a los perjuicios. Para las mujeres que recibieron dosis bajas, menores a 10 Gy de radiación torácica, la decisión debe ser individual, teniendo en cuenta los factores de riesgo adicionales.

- Examen clínico anual, desde la pubertad hasta los 25 años, luego cada 6 meses.
- Mamografía anual, comenzando 8 años después de la RDT o a los 25 años según corresponda.
- RMN de mama anual, como complemento de la mamografía comenzando 8 años después de la radiación o a los 25 años según corresponda. La RMN permite superar las limitaciones de la mamografía en mujeres con tejido mamario radiológicamente denso.
- Enseñar el autoexamen de las mamas. Se aconseja que se realice mensualmente a partir de la pubertad.
- Consulta de cirugía y/u oncología según indicación clínica.

Se sugiere que los controles sean anuales, al menos hasta los 60 años de edad para las mujeres sobrevivientes de cáncer de la infancia y adolescencia.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón (CP) fue identificado como la segunda enfermedad maligna prevalente en pacientes sobrevivientes de LH. Varios estudios han descrito un aumento de 2 a 20 veces en el riesgo relativo de cáncer de pulmón en esta población.

El cáncer de pulmón aparece aún 30 años después del diagnóstico de LH.

Anteriormente se han descrito múltiples factores de riesgo, incluida la exposición previa a la radiación torácica (por lo general, campo extendido), agentes alquilantes y antecedentes significativos de tabaquismo. El efecto cancerígeno del hábito de fumar podría tener una sinergia con otros tratamientos aplicados.

Otros factores que pueden favorecer la aparición de cáncer de pulmón son la exposición laboral al amianto, arsénico, radiación y, en individuos no fumadores, la inhalación del humo del cigarrillo del ambiente.

Signos de alarma

- Tos.
 - Sibilancias.
 - Taquipnea.
 - Disnea.
-

Controles

- Ante la aparición de un cuadro compatible con cáncer de pulmón evaluar tomografía computarizada multislice.
 - Discutir los beneficios y riesgos/daños de la tomografía computarizada multislice para pacientes con mayor riesgo (es decir, fumadores).
 - Consulta con cirugía y oncología según esté indicada.
-

Cáncer de tiroides

Las y los sobrevivientes de LH experimentan un riesgo significativamente elevado de cáncer de tiroides, probablemente como resultado de la exposición a la radiación de la glándula tiroides.

El riesgo de cáncer de tiroides por radiación es mayor si el paciente estuvo expuesto a edades más tempranas, sobre todo en los que recibieron RDT antes de los 15 años.

Controles

- Palpación rutinaria del cuello.
 - Las y los pacientes con nódulos tiroideos nuevos deben ser evaluadas/os con determinación de TSH, imágenes con yodo radioactivo y ultrasonido.
 - Se requiere la consulta especializada.
 - La necesidad de biopsia estará determinada por el tamaño y la apariencia ecográfica del nódulo.
-

Desarrollo puberal femenino

En niñas, el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida, cisplatino, dacarbazina (DTIC) puede generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como también menopausia precoz.

Existe mayor riesgo cuando existen antecedentes de dosis altas de alquilantes, combinación de alquilantes, combinación con RDT de abdomen/pelvis, columna lumbosacra o craneal (eje neuroendócrino y haber recibido radioterapia en pelvis o craneal o radioterapia corporal total).

También constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Con respecto a la RDT, si fue administrada en pelvis, columna completa y RDT corporal total, puede producir retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia ovárica prematura y menopausia precoz.

Constituyen factores de riesgo: mayor edad al recibir la RDT, mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento y el consumo de tabaco.

En cuanto a dosis de RDT en la etapa prepuberal, tener en cuenta dosis ≥ 5 Gy, especialmente dosis ≥ 10 Gy y luego de la pubertad, dosis ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 15 Gy. Tener en cuenta si hubo combinación con alquilantes o con ciclofosfamida como condicionante de TCPH.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico, antropometría, estadios de Tanner, presencia de irregularidades menstruales, aparición de signos de menopausia precoz como funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
 - Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
 - En el caso en que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.
 - Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada, que puede afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.
-

Infertilidad femenina

La principal causa de infertilidad/disfunción gonadal entre las sobrevivientes de LH es la exposición a agentes alquilantes, más comúnmente ciclofosfamida, dacarbazina (DTIC), procarbazona y, más históricamente, mecloretamina.

Los protocolos actuales tienden a limitar los alquilantes a dosis compatibles con la preservación de la fertilidad.

Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

La quimioterapia con agentes alquilantes en niñas puede conducir a una disminución de folículos ováricos e infertilidad.

Factores de riesgo

- Dosis acumulativa de alquilantes o combinación de alquilantes
 - Mayor edad al recibir el tratamiento
 - Consumo de tabaco.
-

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. Las mujeres, en líneas generales, mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

Controles

- Anuales.
 - Estadificación de Tanner hasta maduración sexual.
 - Historia menstrual.
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Patrón menstrual anormal.
 - Síntomas de menopausia.
-

Frente a alteraciones realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona antimulleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a ginecóloga/endocrinóloga.

El período fértil puede estar acortado. La fertilidad puede recuperarse años después de finalizado el tratamiento.

Desarrollo puberal masculino

El uso en la infancia de quimioterápicos como ciclofosfamida, cisplatino, dacarbazina (DTIC) y procarbazina puede generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada.

Además, el desarrollo sexual puede verse afectado por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario por radioterapia craneana y por daño directo gonadal por radioterapia abdominal o testicular con dosis ≥ 20 Gy.

El volumen testicular no es un indicador fiable en el caso de pacientes que recibieron agentes alquilantes y/o RDT testicular.

Tienen mayor riesgo los pacientes de alteraciones en el desarrollo puberal que los pacientes que recibieron dosis acumulativas altas de alquilantes (CFM ≥ 20 g/m²), combinación de alquilantes, asociación con RDT (abdomen, pelvis, testicular ≥ 20 Gy o craneal-eje neuroendócrino) u orquiectomía unilateral.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico, antropometría, estadios de Tanner, volumen testicular hasta finalizada la pubertad.
 - En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.
-

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento
-

Infertilidad masculina

La principal causa de infertilidad/disfunción gonadal entre los sobrevivientes de LH es la exposición a agentes alquilantes, más comúnmente ciclofosfamida, dacarbazina (DTIC), procarbazona y, más históricamente, mecloretamina.

Los protocolos actuales tienden a limitar los alquilantes a dosis compatibles con la preservación de la fertilidad.

Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. Las células de Sertoli son más susceptibles que las células de Leydig al daño producido por la quimioterapia o la radioterapia. Las dosis de alquilantes que producen alteraciones de la fertilidad presentan variaciones individuales.

Factores de riesgo

- Dosis acumulativa de alquilantes o combinación de alquilantes.
 - Mayor edad al recibir el tratamiento.
 - Consumo de tabaco.
 - Tener en cuenta factores previos del paciente como el uso de esteroides anabólicos, ocupación (exposición a pesticidas, metales pesados, etc.), mayor edad.
-

La fertilidad puede recuperarse años después de finalizada la quimioterapia.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Controles

- Anuales.
 - Examen físico, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.
 - En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinólogo/a.
 - Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista (uróloga-o/endocrinóloga-o).
-

Ototoxicidad

El empleo de cisplatino para el tratamiento del LH puede generar toxicidad a nivel auditivo.

El cisplatino afecta inicialmente la audición en frecuencias altas, puede generar una pérdida auditiva irreversible en los rangos de frecuencia de la voz humana y comprometer la recepción y expresión del lenguaje.

Esta toxicidad puede principalmente manifestarse como sordera neurosensorial. También se pueden presentar síntomas como tinnitus o acúfenos, vértigo y otosclerosis.

Factores de riesgo

- Menores de 4 años al recibir tratamiento.
 - Dosis acumulada de cisplatino mayor a 400 mg/m².
 - Tratamiento con otros fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).
-

Signos de alarma

- Pérdida de audición.
 - Tinnitus.
 - Vértigo.
 - Audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.
-

Se sugiere derivación a una/un especialista en otorrinolaringología.

Controles

En los casos tratados con cisplatino se realizará un control a los 2 meses de finalizado el tratamiento y 1 año después. Luego continúa con audiometría anual para edad ≤ 5 años, cada 2 años para niñas/os de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.

Toxicidad renal

Quimioterapia

Las y los pacientes que reciben cisplatino como parte del tratamiento de LH pueden presentar toxicidad renal a largo plazo.

La toxicidad renal puede consistir en injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatémico).

Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad haber sufrido una nefrectomía, la combinación con otras drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina, metotrexato, radioterapia sobre el área renal, dosis de cisplatino ≥ 200 /m², RDT renal con dosis ≥ 15 Gy).

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorreno congénito, presentar diabetes mellitus e hipertensión.

Radioterapia abdominal y corporal total

Se puede producir daño glomerular, insuficiencia renal e hipertensión.

Aumentan el riesgo de toxicidad renal por RDT: nefrectomía, quimioterápicos radiomiméticos (ej.: doxorubicina), combinación con otras drogas nefrotóxicas (ej.: cisplatino, aminoglucósidos, anfotericina), dosis de RDT ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 15 Gy, RDT corporal total ≥ 6 Gy en dosis única, ≥ 12 Gy fraccionada, RDT corporal total combinada con RDT renal.

Como condiciones de riesgo previas a la enfermedad maligna se encuentran la ausencia congénita de un riñón, diabetes mellitus e hipertensión.

Controles

- Anuales.
 - Control de la tensión arterial.
 - Urea, creatinina, dosaje de electrolitos.
-

Se deben suplementar electrolitos en los pacientes con pérdida persistente.

Consulta a la/al especialista en nefrología si se detecta hipertensión o compromiso de la función renal.

En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.

Controles

- Anuales.
 - Antropometría (peso, talla, índice de masa corporal).
 - Tensión arterial.
 - Función renal
 - Electrolitos.
 - Detección de proteinuria.
-

Se sugiere consulta con la nefróloga o el nefrólogo si se presenta hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal progresiva.

Se recomienda aconsejar a pacientes monorrenos acerca de deportes y actividades seguras y dar recomendaciones de vida saludable.

Toxicidad de las vías urinarias

Las y los pacientes que recibieron quimioterápicos como ciclofosfamida pueden presentar toxicidad a nivel del tracto urinario. También pueden presentar cistitis hemorrágica, fibrosis a nivel vesical, disfunción vesical, reflujo vesicoureteral, hidronefrosis y transformación maligna a nivel de la vejiga.

Los factores de riesgo incluyen: las dosis acumulativas altas (baja la incidencia con el uso de Mesna), especialmente con dosis de ciclofosfamida $\geq 3 \text{ g/m}^2$, combinación con radioterapia en pelvis, especialmente con dosis $\geq 30 \text{ Gy}$.

Aumentan el riesgo de toxicidad en las vías urinarias el consumo de alcohol y el tabaco.

La radioterapia sobre la pelvis, columna sacra o columna completa puede producir cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, disfunción miccional, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.

Aumentan el riesgo: dosis alta de radiación, especialmente ≥ 30 Gy sobre la vejiga completa, ≥ 45 Gy sobre una porción de la vejiga, combinación con ciclofosfamida.

Controles

- Anuales.
-

Investigar hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anomalías en la micción, urgencia miccional.

Solicitar examen de orina, urocultivo, índice creatinina/calcio.

Ante estos síntomas se deberá realizar una orina completa, un urocultivo, una ecografía abdomino renal, índice creatinina/calcio.

Ecografía renal y vesical si hay microhematuria en, como mínimo, dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice creatinina/calcio anormal.

Derivar a la uróloga o al urólogo si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente si aparece macrohematuria o disuria.

En las siguientes tablas se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento del linfoma de Hodgking a largo plazo:

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>* La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal.</p> <p>* Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.</p>	Infertilidad masculina/ Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/o	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.</p>	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/ Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal; síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinólogo/o o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre: el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular, la funcionalidad sexual.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.</p>	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/ Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal; síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); Derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Tratamiento radiante antes de los 3 años de vida, mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento, sexo femenino.</p>	Déficit cognitivo.	Evaluación neuropsicológica formal.	Anual.		* Remitir a centro educativo para facilitar la adquisición de recursos educativos y/o capacitación en habilidades sociales.	

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Examen neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Parestesias/ Disestesias/ Debilidad/ Arreflexia.	Derivación kinesióloga/ Tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectado.	Anual.	Vasoespasmos de manos, pies, nariz, lóbulos de orejas o labios asociado a frío o estrés.	Adecuada protección del frío/ Evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	
	Fibrosis pulmonar/ Neumonitis intersticial/ Síndrome de distress respiratorio agudo (muy raro).	EFR (espirometría y capacidad de difusión de CO).	EFR basal al inicio del seguimiento y luego repetir en caso de resultado anormal o sintomatología de insuficiencia pulmonar.	Tos, sibilancias, disnea.	Derivación a neumóloga/o; espirometría (con capacidad de difusión de CO).	<ul style="list-style-type: none"> * La exposición a altas concentraciones de O₂ pueden producir empeoramiento de la fibrosis pulmonar (por ejemplo, durante la anestesia general). * Repetir EFR previo a anestesia general. * Evitar tabaquismo. * Vacunación contra el virus de Influenza anual y contra Streptococcus pneumoniae. * Previo buceo, referir a un neumólogo/o.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Edad menor de 4 años al tratamiento. * Combinación con radioterapia craneal, combinación con otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa). 	Ototoxicidad (hipoacusia sensorial, tinnitus, vértigo).	Audiometría.	Audiometría anual para edad ≤5 años, cada 2 años para niños de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.	Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente pérdida de más de 15dB debajo del umbral normal.	Derivación a otorrinolaringóloga/o.	

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
MAYOR RIESGO * Combinación con otros nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores). Radioterapia. Cisplatino >200 mg/m ² , radiación renal >15 Gy.	Toxicidad renal (injurias glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular).	Tensión arterial/ Función renal/ Electrolitos.	Anual.		Suplementos de electrolitos en caso de patología tubular; derivación a nefróloga/o en caso de compromiso de la función renal.	En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.

Linfoma no Hodgkin

Los LNH son un grupo heterogéneo de linfomas en el que se incluyen a todos aquellos linfomas que no son Hodgkin, derivados de progenitores o células maduras B o T. En su gran mayoría, son linfomas de alto grado y clínicamente agresivos.

La toxicidad aguda de los tratamientos supone un reto, por lo que es necesario su realización en unidades especializadas. Actualmente presentan buenos resultados, alcanzando supervivencias por encima del 80%. La mayoría de las recaídas surgen durante los primeros 2 años posteriores al tratamiento, con un pronóstico incierto.

Los LNH representan el 5% del total de los tumores en menores de 15 años. La mayoría de estos niños tienen entre 5 a 9 de edad (37%), seguido del grupo etario de 10 a 14 (36%). El 69% de pacientes son de sexo masculino. La tasa de incidencia es de 6,7* (IC95% 4,5-8,9). Para el período 2005-2014 la supervivencia global a 5 años de niños con diagnóstico de LNH es de 69.7% y a 10 años de 67,5%.

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Existen determinados factores de riesgo que son relacionados al desarrollo de la enfermedad:

- **Infección por Virus de Epstein-Barr (VEB).** Existe un vínculo entre este virus y la mayoría de los casos de LNH.
- **Inmunodeficiencia congénita o adquirida,** como la infección por VIH o inmunodeficiencia posterior a un trasplante, que aumenta el riesgo de LNH.
- **Síndromes de reparación del ADN.** La incidencia de LNH aumenta en pacientes con síndromes de reparación del ADN, como la ataxia-telangiectasia, el síndrome de rotura de Nijmegen y la deficiencia constitucional en la reparación de errores de emparejamiento.



Su clasificación histológica fue modificándose con el paso de los años como resultado de una mejor comprensión y del desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas.

Actualmente se clasifican según siguientes subtipos histológicos:

- Linfoma no Hodgkin de células B maduras de crecimiento rápido. Los tipos más frecuentes son el linfoma de Burkitt en un 40-50%, linfoma difuso de células B grandes 10% y con menor frecuencia el linfoma mediastínico primario de células B.
- Linfoma linfoblástico, que comprende aproximadamente un 30% de los casos de LNH. En su mayoría corresponde al linfoma de células T precursoras y, con menor frecuencia, al linfoma de células B precursoras.
- Linfoma anaplásico de células grandes, constituyendo entre un 20-5%.
- Entre otros menos frecuentes, que constituyen aproximadamente un 5% de los casos de LNH, se pueden mencionar: linfoma de zona gris infantil, linfoma folicular de tipo infantil, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de células T periféricas, linfoma cutáneo de células T y micosis fungoide.



En el caso de pacientes con diagnóstico de Linfoma Linfoblástico, recibirán esquemas terapéuticos similares a los de la Leucemia Linfoblástica Aguda, por lo que se sugiere consultar el capítulo correspondiente a Leucemias para mayor información respecto a sus características, tratamiento y sus posibles efectos adversos a largo plazo.

Tratamiento

Los regímenes de tratamiento actuales para el LNH han evolucionado, reduciendo la toxicidad tanto a corto como a largo plazo a través de la disminución de dosis acumulativas de antineoplásicos y de la eliminación del tratamiento radiante, logrando mantener cifras de curación estables. Esto se ha logrado por medio de la utilización de estrategias de tratamiento adaptadas al subtipo específico de la enfermedad y a su extensión.

Los LNH se estratifican en grupos de riesgos según la extensión del compromiso, el valor de LDH al diagnóstico y si presenta compromiso de SNC.

El tratamiento de los LNH está basado fundamentalmente en la quimioterapia. Inicialmente se pueden realizar resecciones quirúrgicas en el caso de presentar complicaciones de tipo compresivas por la masa tumoral (por ejemplo, resecciones intestinales por obstrucción o cirugía por invaginación intestinal).

En la actualidad, la radioterapia no se encuentra indicada en forma sistemática en el tratamiento de estos tumores. Es recomendada excepcionalmente para el tratamiento de complicaciones agudas potencialmente mortales refractarias como el síndrome de vena cava superior. Algunos de los LNH como el linfoma mediastínico primario de células B o los linfomas menos frecuentes (linfomas de zona marginal o el linfoma T de células periféricas) pueden recibir radioterapia como parte de su tratamiento además de la quimioterapia. Para mayor información en caso de que la o el paciente haya recibido tratamiento radiante, se sugiere revisar dichos aspectos en el capítulo correspondiente a radioterapia.

Los esquemas terapéuticos utilizados incluyen los siguientes antineoplásicos: metotrexato, ifosfamida, citarabina, vincristina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida y corticoides como prednisona y dexametasona. Podrán recibir medicación intratecal con metotrexate y con citarabina.

La dosis y cantidad de ciclos que recibirán de los distintos quimioterápicos dependerá según el grupo de riesgo asignado, reduciendo de esta forma la exposición acumulativa a ciertos fármacos y, por lo tanto, su toxicidad. En los LNH categorizados de menor riesgo podrá omitirse la administración de corticoides de la etapa inicial, como así también la administración de quimioterapia intratecal. Pacientes categorizados de alto riesgo podrán recibir rituximab dentro del esquema terapéutico.

En pacientes con recaída de la enfermedad o enfermedad refractaria, el pronóstico será un poco más incierto. Se podrá optar inicialmente con esquema de quimioterapia que incluye rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido, seguido por el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y de RDT.

Respecto al grupo de pacientes con diagnóstico de LNH con inmunodeficiencias (VIH, inmunodeficiencias congénitas, inmunodeficiencias asociadas a trasplante), requerirán continuar con un seguimiento cercano en centros especializados para monitoreo de la aparición de efectos adversos del tratamiento oncológico a largo plazo como también de las complicaciones específicas del tratamiento por su enfermedad de base.

Efectos adversos a largo plazo

Segunda enfermedad maligna

El tratamiento de los LNH incluye múltiples quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido y doxorubicina que pueden aumentar el riesgo de presentar segundas enfermedades malignas, como el síndrome mielodisplásico o LMA.

El riesgo existe hasta los 10 años de finalizado el tratamiento. Aumenta el riesgo la dosis acumulativa alta de alquilantes o la combinación de los mismos.

Realizar examen físico para detectar palidez, petequias y hematomas.

Se sugiere prestar atención a la presencia de fatiga, petequias y hematomas, sangrados, dolor óseo y visceromegalias. Consultar sin demoras ante su aparición.

Realizar controles anuales de hemograma con recuento plaquetario hasta 10 años de finalizado el tratamiento.

En caso de que excepcionalmente hayan recibido radioterapia, se recomienda consultar con el capítulo correspondiente para mayor información.

Toxicidad cardíaca

Las y los pacientes que hayan recibido antraciclinas presentan riesgo de toxicidad a nivel cardiovascular a largo plazo. Se trata de una complicación poco frecuente pero que representa una importante causa de morbimortalidad. La incidencia de complicaciones cardíacas varía según los estudios entre el 1.5% al 2.2%.

El riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva se modifica según la dosis de doxorrubicina recibida, con un mayor riesgo cuando se supera la dosis acumulada de 250 mg/m² y cuando se asocia a radioterapia y al sexo femenino.

Las antraciclinas (por ejemplo, doxorrubicina, daunorrubicina y epirubicina) lesionan de forma directa los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y a una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y producir arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), puede comprometerse el pericardio (pericarditis o fibrosis) y haber daño en las arterias coronarias.

Los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas son:

- Dosis acumulada; en particular mayor de 250 mg/m² a 300 mg/m².
- Edad más temprana en el momento de la exposición, en particular, edad menor de 5 años.
- Aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento.
- Sexo femenino.
- La radioterapia simultánea dirigida al tórax o el corazón aumenta aún más el riesgo de miocardiopatía.
- Hipertensión arterial.

Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a la finalización del mismo.

La presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia son tan importantes para las y los sobrevivientes de cáncer como para la población general. Actúan como factor de riesgo para la presentación de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Su tratamiento adecuado puede modificar el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la obesidad y diversas endocrinopatías (por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento) son más comunes en subgrupos de sobrevivientes de cáncer infantil. Si estas afecciones no se controlan, es posible que se genere un perfil metabólico que aumenta el riesgo cardiovascular.

Las manifestaciones cardíacas pueden aparecer luego de varias décadas. No hay evidencia clara (al menos hasta los 50 años de edad o 30 a 40 años después del tratamiento) de que se produzca una meseta en el riesgo después de cierto tiempo para las y los sobrevivientes que recibieron drogas cardiotóxicas. Por lo tanto, se recomienda vigilancia de por vida.

Controles propuestos

Se sugiere realizar control clínico anual con examen cardiovascular que incluya toma de tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y la presencia de soplos. También se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma en función de las dosis recibidas de antraciclina. Recordar que las y los pacientes con LNH en forma excepcional podrán recibir tratamiento radiante (en el caso de haberlo recibido habrá sido en dosis muy bajas y en campos reducidos).

Dosis de antraciclina (basada en dosis de doxorubicina)	Dosis de radiación (radiación torácica, abdominal, espinal)	Frecuencia de monitoreo
menos de 250 mg/m ²	menos de 15 Gy	cada 5 años
	más de 15 Gy	cada 2 años
mayor o igual a 250 mg/m ²	con cualquier dosis o sin haber recibido radioterapia	cada 2 años

En el caso de hallarse síntomas positivos en el interrogatorio, anomalías en el examen físico o anomalías subclínicas en los exámenes complementarios, disfunción ventricular izquierda, arritmias o intervalo QTc prolongado, se sugiere la realización de una consulta con una cardióloga o un cardiólogo.

Es importante realizar una consulta cardiológica previa a realizar ejercicio de alta intensidad.

Se recomienda realizar una evaluación cardiológica con ecocardiografía inicial para las pacientes embarazadas o que planean quedar embarazadas, si durante el tratamiento del cáncer recibieron una dosis de antraciclina superior a 250 mg/m², dosis de radioterapia dirigida al tórax de más de 35 Gy, o antraciclina (cualquier dosis) en combinación con radioterapia dirigida al tórax (> 15 Gy). Las sobrevivientes con antecedentes de disfunción sistólica o disfunción sistólica durante el

embarazo o al comienzo de este presentan el riesgo más alto de miocardiopatía del periparto y deben recibir un seguimiento periódico para detectar insuficiencia cardíaca durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto.

La enfermedad cardíaca también es más común en mujeres que han pasado por la menopausia, por lo que las mujeres sobrevivientes que presentan una menopausia temprana pueden tener un mayor riesgo.

Si el intervalo QTc está alterado se debe tener mucha precaución con los medicamentos que pueden prolongarlo (metronidazol, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Como recomendación en la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables, disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo, evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad y recomendar la realización de actividad física en forma regular.

Signos de alarma

- Dificultad para respirar.
 - Disnea.
 - Ortopnea.
 - Dolor precordial.
 - Palpitaciones.
 - Síntomas abdominales como náuseas y vómitos (en menores de 25 años).
-

Desarrollo puberal femenino

El uso de quimioterápicos como la ciclofosfamida e ifosfamida en pacientes con antecedente de LNH puede generar retraso puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como también menopausia precoz. Existe mayor riesgo cuando existen antecedentes de utilización de combinaciones de drogas alquilantes y haber recibido radioterapia a nivel de abdomen/pelvis, lumbosacra o craneal.

También constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales.
 - Aparición de signos de menopausia precoz (sofocos, dispareunia).
 - Funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
-

Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
-

En el caso de que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a endocrinología o ginecología.

Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada y que puede afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.

Infertilidad femenina

Dentro de las medicaciones recibidas para el tratamiento del LNH, la ciclofosfamida y la ifosfamida pueden afectar la fertilidad. Se ha observado disminución de los folículos ováricos e infertilidad con fallo ovárico prematuro.

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 recibieron radioterapia en área pelviana, en asociación con alquilantes.

Son factores de riesgo: dosis acumulativa de alquilantes o combinación de alquilantes, combinación con RDT abdomen/pelvis, lumbosacra, craneal, alquilantes combinados con RDT en pelvis o RDT corporal total.

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. Las mujeres, en líneas generales, mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

Constituyen factores de riesgo: mayor edad al recibir la RDT y el mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento y el consumo de tabaco.

Las pacientes que por su tratamiento tengan factores de riesgo para presentar fallo ovárico pueden tener una menopausia prematura con un periodo de fertilidad acortado, por lo que es importante advertir de este riesgo y asesorar a las pacientes respecto a su fertilidad.

Controles

- Anuales.
 - Estadificación de Tanner hasta maduración sexual.
 - Historia menstrual.
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Patrón menstrual anormal.
 - Síntomas de menopausia.
 - Frente a alteraciones realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona antimulleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a ginecóloga-o/endocrinóloga-o.
-

Desarrollo puberal masculino

El uso de quimioterápicos como ciclofosfamida o ifosfamida en pacientes con antecedente de LNH pueden generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada.

El desarrollo sexual de los pacientes que además hayan recibido radioterapia como parte del tratamiento puede verse afectado (por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario a radioterapia craneana y por daño directo gonadal por radioterapia abdominal o testicular con dosis ≥ 20 Gy).

Tienen mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo puberal los pacientes que recibieron dosis acumulativas altas de alquilantes (ifosfamida $\geq 60 \text{ g/m}^2$), combinación de alquilantes, asociación con radioterapia.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Volumen testicular hasta finalizada la pubertad.
-

En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con una/un especialista en endocrinología.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Infertilidad masculina

Se puede observar toxicidad derivada del uso de quimioterápicos como la ciclofosfamida, sola o en combinación con radioterapia.

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 transitoria en el caso de que sea sólo por quimioterapia. Puede generar falla en la espermatogénesis,

infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia o azoospermia.

La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. Las células de Sertoli son más susceptibles que las células de Leydig al daño producido por la QMT o la RDT. Las dosis de alquilantes que producen alteraciones de la fertilidad presentan variaciones individuales.

Los factores que pueden incidir son: haber padecido cáncer de testículo, altas dosis acumulativas de alquilantes (especialmente ifosfamida $\geq 60 \text{ g/m}^2$) combinación de alquilantes con radioterapia (abdomen, pelvis, testicular $> 20 \text{ Gy}$ o craneal -eje neuroendocrino) y cirugía genitourinaria.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
-

En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista (urólogo-o/ endocrinólogo-a).

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Toxicidad renal y de las vías urinarias

Las y los pacientes con antecedente de LNH que hayan recibido ciclofosfamida, ifosfamida y metotrexato a altas dosis pueden presentar toxicidad a nivel renal manifestándose con distintos grados de injuria glomerular y/o lesión tubular. La nefrotoxicidad a largo plazo en estos pacientes es infrecuente y afecta principalmente a la función tubular. El daño a nivel tubular puede asociarse a acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatémico.

Los factores que aumentan el riesgo de compromiso renal son el uso de drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet) y la RDT abdominal. Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorroño congénito, presentar diabetes mellitus e hipertensión. Los factores de riesgo incluyen: las dosis acumulativas altas (baja la incidencia con el uso de Mesna), especialmente en combinación con RDT.

A nivel del tracto urinario, las y los pacientes con antecedente de LNH que hayan recibido quimioterápicos como la ciclofosfamida y la ifosfamida pueden presentar cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, disfunción vesical con reflujo vesicoureteral, así como también transformación maligna a nivel de la vejiga. Se debe prestar atención a la aparición de síntomas como la hematuria, la nicturia y anormalidades en la micción. Aumentan el riesgo de toxicidad en las vías urinarias el consumo de alcohol y el tabaco.

Controles

- Anuales.
 - Antropometría (peso, talla, índice de masa corporal) y tensión arterial.
 - Función renal, electrolitos. Detección de proteinuria.
-

Se sugiere consulta a la nefróloga/al nefrólogo si se presenta hipertensión, proteinuria, signos de tubulopatía o insuficiencia renal progresiva.

Investigar hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anormalidades en la micción, urgencia miccional.

Solicitar examen de orina, urocultivo e índice creatinina/calcio.

Ante estos síntomas se deberá realizar una orina completa, un urocultivo, una ecografía abdomino-renal e índice de creatinina/calcio.

Si hay microhematuria, realizar ecografía renal y vesical en como mínimo dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la o el especialista en nefrología o urología en caso de hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice de creatinina/calcio anormal.

Derivar a la/al especialista en urología si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente si aparece macrohematuria o disuria.

Signos de alarma

- Hipertensión arterial.
 - Edemas.
 - Hematuria.
 - Nicturia
 - Anormalidades en la micción.
 - Valores en la bioquímica alterados.
-

Compromiso en la salud ósea

Las y los pacientes con antecedente de LNH, tienen riesgo de presentar osteopenia y osteoporosis. El uso de fármacos como los corticoides o el metotrexato, la afectación a nivel de las hormonas sexuales, las alteraciones nutricionales y el estilo de vida sedentario, contribuyen a este compromiso.

Se considerará la necesidad de realizar radiografía y densitometría ósea en pacientes con riesgo de osteopenia y osteoporosis que presenten síntomas como dolor a nivel dorso lumbar o fracturas patológicas.

En pacientes con riesgo de patología músculo-esquelética, se debe alentar a una dieta rica en calcio con el consumo de 3-4 porciones de lácteos por día y la ingesta de 400 UI/día de vitamina D, como así también estimular la realización de actividad física. El tratamiento adecuado y precoz de déficits hormonales asociados disminuye el riesgo de complicaciones. Se debe evitar el alcohol, tabaco, el exceso de cafeína y la obesidad.

Frente a dolor osteoarticular persistente, en aquellas/os que recibieron altas dosis de corticoides, principalmente dexametasona, se solicitará RNM para descartar necrosis avascular (osteonecrosis). Esta entidad puede ser altamente discapacitante y requerir tratamiento quirúrgico. Se debe realizar la consulta con ortopedia y traumatología.

Afectación neurológica

Las y los pacientes que han recibido quimioterápicos, como la vincristina, tienen mayor riesgo de presentar neuropatía sensoriomotora a nivel periférico, que puede manifestarse con disestesias, parestesias, debilidad y arreflexia a nivel de miembros. Suele aparecer precozmente luego del tratamiento, pero puede cronificarse.

Se debe realizar el examen neurológico anualmente para su detección hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento. Luego se deben realizar controles anuales en caso de presentarla.

Se puede indicar la realización de terapia física o kinesiología para la mejoría de los síntomas. En caso de presentar dolor neuropático puede medicarse con gabapentin o amitriptilina.

Puede también presentarse el fenómeno de Raynaud, con vasoespasmo de manos, pies, nariz, lóbulo de orejas o labios asociado a frío o estrés. Ante esto se recomienda adecuada protección ante los desencadenantes como el frío. En ocasiones, se evaluará el uso de bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes.

Pueden presentarse complicaciones derivadas de la afectación neurológica secundaria a la compresión medular con secuelas neuromusculares como paraplejia con déficits motores y sensitivos, disfunción vesical y disfunción intestinal, incontinencia esfinteriana, escoliosis. Estos pacientes requerirán un abordaje kinésico y terapia física.

Afectación cognitiva

En pacientes con antecedente de LNH puede observarse afectación cognitiva, con mayor frecuencia, en aquellos que han recibido dosis altas de metotrexato y citarabina en forma intratecal. Recordar que, excepcionalmente, las y los pacientes con linfomas pueden haber recibido tratamiento radiante a nivel de SNC, que también puede impactar negativamente en la cognición.

Las niñas y los niños con efectos cognitivos tardíos son más propensos a presentar dificultades escolares con un menor rendimiento académico. Una manifestación posible son las dificultades en el aprendizaje, que pueden comenzar durante el tratamiento o hacerse evidentes meses o años luego del mismo. Las áreas más afectadas son las matemáticas, las relaciones espaciales, la resolución de problemas, una capacidad limitada de atención, la lectura y la ortografía, el procesamiento de información, la planificación y organización, y la capacidad de concentración.

Es importante recordar que en estos pacientes se debe realizar una evaluación psicopedagógica para poder detectar tempranamente alteraciones en el rendimiento escolar y en el comportamiento en el entorno familiar y social. De esa manera puede implementarse un abordaje interdisciplinario precoz y ofrecerse al niño o al adolescente un programa educativo adaptado a sus posibilidades.

Toxicidad a nivel hepático

La alteración más frecuente a nivel hepático en pacientes con antecedente de LNH es la elevación asintomática de las enzimas hepáticas. Esta alteración puede observarse en pacientes que han recibido metotrexato como parte del tratamiento.

En el caso de presentar alteración del hepatograma, se deberá solicitar recuento plaquetario para evaluar hiperesplenismo y coagulograma con tiempo de protrombina. Se deberá realizar una consulta con hepatología en caso de que la función hepática se encuentre persistentemente alterada.

Presentan mayor riesgo aquellas/os pacientes con antecedente de haber presentado hepatitis virales.

Se debe prestar atención a la presencia de ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y ascitis.

Efectos adversos a largo plazo derivados de la cirugía

Debemos recordar que una de las formas más frecuentes de presentación de estos tumores es como una masa abdominal. Esta puede afectar a nivel intestinal y presentarse con cuadros oclusivos, o también como perforación intestinal con la necesidad de la realización de procedimientos quirúrgicos de resecciones y ostomías en forma urgente.

A largo plazo este aspecto generalmente está resuelto, pero se debe recordar que el antecedente de cirugías abdominales puede predisponer a la formación de adherencias posteriores y a cuadros oclusivos secundarios.

Estado bucodental

Las niñas y los niños que han recibido tratamientos quimioterápicos tienen mayor riesgo de presentar anomalías dentarias, agenesia de dientes y raíces, acortamiento, alteraciones en esmalte, microdontia, molares ectópicos y caries.

Es esencial una higiene dental cuidadosa y regular. Se recomienda el examen odontológico anual o con la frecuencia que la/el profesional indique. Es importante informar en el consultorio odontológico del antecedente de enfermedad oncológica.

Afectación visual

La aparición de cataratas es infrecuente. Se la puede observar en pacientes que recibieron corticoides.

Se debe interrogar sobre alteraciones de la visión, ojo seco y doloroso. Se recomienda el control oftalmológico anual.

En las siguientes tablas se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento del linfoma no Hodgking a largo plazo:

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario. * Considerar derivación a hematóloga/o.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.
MAYOR RIESGO * Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc. * Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Asociación con radioterapia torácica. Síndrome metabólico. Embarazo.	Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).	Examen cardiológico.	Anual.	Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).	Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.	* Realizar una consulta con cardióloga/o previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo. * Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular. * Control de peso, actividad física y dieta saludable.
		Presión arterial.				
		Electrocardiograma (con evaluación de QTc).				
		Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.				
		Ecocardiograma.	• Cada 2 años: * RT >15 Gy + Antraciclínicos <250 mg/m ² , * Antraciclínicos ≥250 mg/m ² • Cada 5 años: * Antraciclínicos <250 mg/m ² + RT <15 Gy o nula.			
MAYOR RIESGO * Terapia combinada con corticoides, Metotrexato, Radioterapia. * Retraso puberal, Hipertiroidismo, Deficiencia hormona de crecimiento. * Baja ingesta de calcio y vitamina D, ingesta de alcohol y aguas carbonatadas, ejercicio con pesas, tabaquismo.	Alteración de la densidad mineral ósea (Z-score >2 DE en menores de 20 años y T-score >1 DE en mayores de 20 años).	Densitometría.	Al inicio del seguimiento y luego según evolución.	Fracturas patológicas.	Derivación a endocrinología.	* Dosis diaria recomendada de vitamina D: 400 UI/día. * Adecuada ingesta de calcio (3-4 porciones diarias de lácteos). * Realizar ejercicio físico en forma regular.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Edad >30 años. * Combinación de alquilantes. * Combinación con radioterapia testicular o craneal. * Orquiectomía. 	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de pubertad, estadiificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, Talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/o.	
<ul style="list-style-type: none"> * La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. * Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad. 	Infertilidad masculina/Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/o.	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal. 	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinólogo/o o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre: el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular, la funcionalidad sexual.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal. 	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/ Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinólogo/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
MAYOR RIESGO * Tratamiento radiante antes de los 3 años de vida, mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento, sexo femenino, tumores de SNC o leucemias con compromiso de SNC, tratamiento con metotrexato, citarabina, corticoides.	Déficit cognitivo.	Evaluación neuropsicológica formal.	Anual.		* Remitir a centro educativo para facilitar la adquisición de recursos educativos y/o capacitación en habilidades sociales.	
MAYOR RIESGO * Antecedente de enfermedad veno-oclusiva. * Hepatitis viral previa.	Disfunción hepática/ Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad veno-oclusiva).	Hepatograma.		Ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis.	Si alteración del hepatograma: recuento plaquetario para evaluar hiperesplenismo, tiempo de protrombina para evaluar función hepática, derivación a hepatóloga/o en caso de función hepática persistentemente alterada.	Vacunación contra hepatitis B en pacientes no inmunizados.
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Examen neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Presencia de parestesias o disestesias.	Derivación kinesiológica; tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectada.	Anual.	Vasoespasmos de manos, pies, nariz, lóbulos de orejas o labios asociado a frío o estrés.	Adecuada protección del frío; Evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	
	Osteonecrosis (necrosis avascular).	Examen aparato musculoesquelético.	Anual.	Fracturas patológicas. Dolor osteoarticular persistente.	Resonancia nuclear magnética/ Consulta con traumatólogo-a.	
MAYOR RIESGO * Combinación con Busulfan, combinación con TBI, radioterapia craneo u órbita.	Cataratas.	Agudeza visual/ Fondo de ojo.	Anual.	Disminución de la agudeza visual, halos, diplopía.	Derivación a oftalmología.	

Bibliografía Linfoma de Hodgkin

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer". Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>".
- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
- Childrens oncology group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 5.0 – October 2018 www.survivorshipguidelines.org
- Zorzi AP, Yang CL, Dell S, Nathan PC. Bleomycin-associated Lung Toxicity in Childhood Cancer Survivors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Nov;37(8): e447-52. doi: 10.1097/MPH.0000000000000424.
- Van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines *Blood.* 2017 Apr 20;129(16):2257-2265. doi: 10.1182/blood-2016-09-740332. Epub 2017 Jan 31.
- Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP. et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun;175(6):1007-17. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180.
- Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, Nathan PC, Tissing WJ, Shankar S, Sieswerda E, Skinner R, Steinberger J, van Dalen EC, van der Pal H, Wallace WH, Levitt G, Kremer LC; International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015 Mar; 16(3): e123-36. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70409-7.
- Ehrhardt MJ, Leerink JM, Mulder RL. et al. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):e108-e120. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00012-8. Epub 2023 Feb 14.
- Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol.* 2010 Jan;20(1):30-

44. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.09.006.

- Mulder RL, Hudson MM, Bhatia S, et al. Updated Breast Cancer Surveillance Recommendations for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer From the International Guideline Harmonization Group. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4194-4207. doi: 10.1200/JCO.20.00562. Epub 2020 Sep 29.
- Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM. et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2013 Dec;14(13):e621-9. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70303-6.
- Almagro-Casado E, Sánchez A, Cantos B et al. Lung cancer and other second neoplasms after treatment of Hodgkin lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2016 Jan;18(1):99-106. doi: 10.1007/s12094-015-1342-7. Epub 2015 Nov 3.
- Chowdhry AK, Fung C, Chowdhry VK et al. A population-based study of prognosis and survival in patients with second primary thyroid cancer after Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018 May;59(5):1180-1187. doi: 10.1080/10428194.2017.1369063. Epub 2017 Sep 1.

Bibliografía Linfoma no Hodgkin

- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer”. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>”.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer 2004. [página en Internet]. 2004 [Acceso 28 agosto 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf>.
- PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <01/13/2023>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/efectos-tardios-pro-pdq>. Fecha de acceso: 07/11/2023>.
- PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Tratamiento del linfoma no Hodgkin infantil. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: 06/29/2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-lnh-infantil-pdq>. Fecha de acceso: <07/21/2023
- United Kingdom Children’s Cancer Study Group. Late Effects Group. Therapy based long term follow up april 2005. http://www.cclg.org.uk/dynamic_files/LTFU-full.pdf
- Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W, Burkhardt B, Sandlund JT, Williams D, Pillon M, Horibe K, Auperin A, Le Deley MC, Zimmerman M, Perkins SL, Raphael M, Lamant L, Klapper W, Mussolin L, Poirrel HA, Macintyre E, Damm-Welk C, Rosolen A, Patte C. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):2963-74. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5827. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26304908; PMCID: PMC4979194. volum-Support Care cancer. Adult life after surviving lymphoma in childhood. von der Weid, N.X. *Support Care Cancer* 16, 339–345 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00520-007-03>
- Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):589-597. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.589.

PMID: 27913533; PMCID: PMC6142492.

- Ehrhardt MJ, Dixon SB, Belsky J, Hochberg J. Late effects and frontline treatment selection for children with non-Hodgkin lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2023 Mar;36(1):101443. doi: 10.1016/j.beha.2023.101443. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36907640.
- Chronic medical conditions and late effects following non-Hodgkin lymphoma in HIV-uninfected and HIV-infected adolescents and young adults: a population-based study Renata AbrahãoQian W. Li1, Marcio H. Malogolowkin, Elysia M. Alvarez, Raul C. Ribeiro Ted Wun, Theresa H. M. Keegan. *Br J Haematol* 2020 Aug;190(3):371-384. doi: 10.1111/bjh.16539. Epub 2020 Feb 20. Pages339–345 (2008).
- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiolo. 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 Oct 22;128 (17):1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099. Epub 2013 Sep 30. Erratum in: *Circulation.* 2013 Nov 5; 128 (19): e394. PMID: 24081971.

3

Capítulo

Tumores del Sistema Nervioso Central

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los segundos en frecuencia en niñas y niños. Luego de las enfermedades hematológicas malignas, representan el 19% del total de los tumores en menores de 15 años. Según grupo de edad, la mayoría de estos pacientes tienen entre 5 y 9 años de edad (34%), seguido del grupo etario de 1 a 4 años (32%). El 56% de los pacientes son de sexo masculino.

La tasa de incidencia de los tumores del sistema nervioso es de 25* (IC95% 22,0-28,1).

Para el período 2005-2014 la sobrevida global a 5 años de las niñas y de los niños con tumores del sistema nervioso es de 56% y a 10 años de 52%.

La presencia de secuelas al finalizar el tratamiento dependerá del tipo de tumor, su localización, del tratamiento recibido y de las eventuales intercorrencias sufridas durante el mismo. El tratamiento de los

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

tumores del SNC requiere un abordaje multidisciplinario que incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia (solas o en combinación), lo que hace que este grupo de sobrevivientes sea el más vulnerable.

Durante los primeros años de seguimiento, luego de finalizado el tratamiento, el riesgo más temido es la recaída de la enfermedad de base. Vale la aclaración que, en el caso del meduloblastoma, pueden presentarse recaídas muy tardías, incluso a diez años de terminado el tratamiento. Con el paso de los años este riesgo disminuye cobrando relevancia la aparición de toxicidad a largo plazo. Es por ello que los médicos pediatras, clínicos y generalistas que atiendan a este grupo de pacientes deberán estar alertados de estas complicaciones para su prevención, diagnóstico precoz y correcto abordaje, teniendo en cuenta que es un grupo vulnerable que requiere atención médica especializada y basada en riesgo.

Los quimioterápicos usados en el tratamiento de los tumores de SNC son: cisplatino, carboplatino, vincristina, lomustina, temozolamida, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido, metotrexate.

Efectos adversos a largo plazo

Al iniciar el seguimiento postratamiento es importante, de ser posible, contar con un resumen de los tratamientos recibidos y conocer si el paciente tiene otros factores de riesgo genéticos tales como la neurofibromatosis, el síndrome de Li Fraumeni, la esclerosis tuberosa y la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

Alteraciones en el crecimiento

El crecimiento puede verse afectado por alteraciones endocrinológicas o por afectación y daño directo osteocartilaginoso.

El efecto de la radiación en el crecimiento óseo depende de los sitios irradiados:

- RDT en cabeza y encéfalo.
 - RDT espinal.
-

Radiación dirigida a la cabeza y el encéfalo

La RDT craneal puede causar anomalías craneofaciales, en particular, en niñas/os tratadas/os antes de los 5 años o con dosis de radiación de 20 Gy o más o que se trataron con quimioterapia simultánea. Puede inhibir la maduración y el desarrollo normal de los huesos y los músculos. La magnitud del daño depende de la edad y de la dosis.

Daña el sistema hipotálamo-hipofisario, depende de la edad y de la dosis administrada, y puede producir deficiencia de la hormona del crecimiento (GH). Si no se trata esta deficiencia durante los años de crecimiento, o algunas veces incluso cuando se administra el tratamiento apropiado, la radioterapia craneal conduce a una estatura final mucho más baja.

El eje hipotálamo somatotrópico es el eje más sensible dado que la GH es la única hormona pituitaria afectada por la irradiación craneana con dosis entre 18 y 40 Gy. Alrededor de un 60 – 80% de los pacientes presentarán déficit de GH dentro de los 5 años posteriores al tratamiento. A mayor dosis de radiación más temprano ocurre la deficiencia.

La deficiencia de GH también puede ocurrir por daño directo generado por tumores de SNC (tumores germinales, gliomas del quiasma óptico).

El hipotiroidismo primario por irradiación a nivel de la glándula (irradiación en columna cervical) o bien central por irradiación craneana con altas dosis también puede alterar la curva de crecimiento.

Pacientes en riesgo de baja talla final:

- Irradiados en cráneo y/o en columna.
 - Portadores de tumores localizados en el área hipotálamo-hipofisaria.
-

Radiación dirigida a la columna vertebral y a los huesos largos

Puede ocurrir que la radioterapia afecte de forma directa el crecimiento de la columna vertebral (así como los grupos musculares relacionados con ellos). **Esto lleva a:**

- Baja talla.
 - Crecimiento asimétrico (escoliosis o cifosis).
 - Crecimiento disarmónico por discrepancias entre la longitud de las extremidades y la del tronco.
-

La lesión osteocartilaginosa a nivel espinal en pacientes irradiados en la columna es irreversible, ocasiona un crecimiento disarmónico con tronco corto. El tratamiento con GH puede acentuar la desproporción dado que el tejido dañado responde escasamente al estímulo hormonal. Sin embargo, puede ser una estrategia adecuada para mejorar la talla final.

Maduración sexual

El desarrollo sexual puede verse afectado en ambos sexos, tanto por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario a radioterapia craneana o la localización tumoral, como por daño directo gonadal por radioterapia o por agentes quimioterápicos.

Desarrollo puberal y fertilidad femeninas

En niñas, el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina (CCNU), carboplatino, cisplatino, dacarbazina (DTIC), temozolamida puede generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como también menopausia precoz.

El riesgo es mayor cuando existen antecedentes de dosis altas de alquilantes, combinación de alquilantes, combinación con RDT de columna lumbosacra o craneal (eje neuroendócrino).

También constituyen factores de riesgo: haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Con respecto a la radioterapia, si fue administrada en columna completa puede producir retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia ovárica prematura y menopausia precoz.

Factores de riesgo

- Mayor edad al recibir la RDT.
 - Mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento.
 - Consumo de tabaco.
-

En cuanto a dosis de RDT en la etapa prepuberal, tener en cuenta dosis ≥ 5 Gy, especialmente dosis ≥ 10 Gy. Luego de la pubertad, dosis ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 15 Gy. Considerar si hubo combinación con alquilantes.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales.
 - Aparición de signos de menopausia precoz como funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
 - Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
 - En caso de que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a una/un especialista en endocrinología o ginecología.
 - Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada. Puede afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.
-

Desarrollo puberal y fertilidad masculinas

La administración de quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina (CCNU), carboplatino, cisplatino, dacarbazina (DTIC) y temozolamida puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia, azoospermia.

Recibir el tratamiento quimoterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. Las células de Sertoli son más susceptibles que las células de Leydig al daño producido por la quimioterapia o la radioterapia. Las dosis de alquilantes que producen alteraciones de la fertilidad presentan variaciones individuales.

Factores de riesgo: dosis acumulativa de alquilantes o combinación de alquilantes, combinación con RDT lumbosacra, craneal (eje neuroendócrino). Además, aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Tener en cuenta factores previos del paciente como el uso de esteroides anabólicos, ocupación (exposición a pesticidas, metales pesados, etc), mayor edad.

La fertilidad puede recuperarse años después de finalizada la quimioterapia.

En relación a la radioterapia, con dosis craneal > 30 Gy el déficit de FSH /LH suele acompañarse de múltiples déficits hormonales que requieren seguimiento endocrinológico.

Controles

- Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
-

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista (urólogo-a/endocrinólogo-a).

Aspecto nutricional

Existe importante evidencia de que las y los sobrevivientes de cáncer infantil están en riesgo de presentar obesidad en la adolescencia y en la edad adulta, en particular aquellas/os portadores de tumores del sistema nervioso central que presentan disfunción hipotalámica secundaria al tumor, a la cirugía o a la irradiación. En algunos casos está asociado a síndrome metabólico e hipertensión arterial, lo que aumenta la preocupación por sus consecuencias.

Examen físico completo, que incluya:

- Peso y talla cada 6 meses hasta que haya completado el crecimiento.
 - Índices score z IMC/edad y talla/edad.
 - Talla sentada en los que recibieron radiación espinal cada 6 meses.
 - Velocidad de crecimiento.
 - Estadios de Tanner cada 6 meses.
 - Volumen testicular con orquidómetro de Prader cada 6 meses.
-

Estudios de laboratorio

- Hemograma.
 - Glucemia.
 - Función renal.
 - Colesterol total HDL, LDL, no HDL.
 - Trigliceridemia.
 - Hepatograma.
 - Ionograma.
 - Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina.
-

Edad ósea anual en pacientes con compromiso de crecimiento y desarrollo.

Derivación a nutricionista

- Sobrepeso y obesidad.
 - Laboratorio compatible con síndrome metabólico.
-

Aspecto endocrinológico

La irradiación craneana daña la región hipotálamo-hipofisaria, lo que puede generar el compromiso de uno o varios ejes, incluso llegando al panhipopituitarismo. La secuencia en que se ven afectados los ejes son: GH (el más frecuente), LH/FSH, ACTH y TSH.

Las disfunciones de los ejes somatotropo y sexual fueron tratadas en los apartados de crecimiento y maduración sexual respectivamente.

La insuficiencia adrenal central debe ser sospechada en pacientes en riesgo que tengan fallo de medro, deshidratación e hipoglucemia sin factores claros que las expliquen, anorexia, vómitos, letargo e hipotensión. El diagnóstico se efectuará con dosaje de cortisol basal matinal (8 hs). En caso de sospecha clínica con descompensación de la/del paciente se tomará una muestra para dosaje previo al inicio de terapia empírica con corticoides.

La disfunción tiroidea puede deberse, primordialmente, a daño primario de la glándula por irradiación del cuello, o a compromiso central secundario a irradiación craneana.

La afección primaria glandular puede manifestarse como hipo o hipertiroidismo. En las y los pacientes de riesgo es importante adelantarse a la aparición de síntomas de ambas entidades a través del monitoreo hormonal regular de por vida, dado que en algunos casos la disfunción puede aparecer décadas después de haber finalizado el tratamiento. No obstante, es más frecuente en los dos primeros años y en algunos casos puede ser transitoria.

Las y los sobrevivientes de cáncer infantil que fueron irradiados en cuello, columna o cráneo deben efectuarse regularmente controles de función tiroidea. El reemplazo con hormona tiroidea es, en general, seguro y efectivo.

Este grupo de pacientes también está en riesgo por la aparición de **nódulos tiroideos y cáncer de tiroides**, por lo cual la palpación de una tumoración en cuello es un signo de alarma.

Factores de riesgo

- Radioterapia que abarque el eje hipotálamo-hipofisario.
 - Radioterapia que impacte sobre la glándula tiroides.
 - Irradiación a temprana edad.
 - Sexo femenino.
 - Tumores supraselares.
-

Controles

- Valoración de diferentes ejes endocrinológicos anual: GH; T3, T4, T4 libre y TSH; LH, FSH, testosterona o estradiol basal según corresponda; ACTH y cortisol basal.
 - Ecografía tiroidea.
-

Signos de alarma

- Cuadro agudo de vómitos, decaimiento extremo, hipotensión. Descartar insuficiencia del eje adrenal.
 - Palpación de tumoración en cuello.
-

Derivación a endocrinología

- Caída de 2 carriles o más de percentilos de talla.
 - Velocidad de crecimiento menor al Pc 25.
 - Dosis de radioterapia craneana mayor a 30 Gy, aún asintomáticos.
 - Talla menor al Pc 10.
 - Discrepancia entre el estadio puberal y la velocidad de crecimiento (puede indicar un déficit en el empuje puberal).
 - Alteraciones en los laboratorios y estudios solicitados.
-

El diagnóstico y tratamiento precoz del déficit de GH permite obtener mejores resultados en cuanto a talla final. No hay evidencia de que dicho tratamiento aumente la posibilidad de recaída de la enfermedad de base. Otros beneficios que aporta son el mantenimiento de una adecuada composición corporal y densidad mineral ósea.

Aspecto neurológico

El **déficit** neurocognitivo es uno de los efectos tardíos más preocupantes. El grado de compromiso intelectual resulta un aspecto central en las posibilidades de escolarización y aprendizaje, hitos relevantes en la vida de la niña o del niño, que marcan sus posibilidades futuras de independencia e inserción en la sociedad en la vida adulta.

Los trastornos neurocognitivos han sido reportados en pacientes que recibieron radioterapia craneana. Está descrito que el déficit puede ir acentuándose con el paso del tiempo. Las funciones más comprometidas son la atención, la memoria, la velocidad de procesamiento, las habilidades viso-espaciales y las funciones ejecutivas.

Algunos autores han encontrado asociación entre estos déficits y lesiones en la sustancia blanca.

La radionecrosis cerebral puede manifestarse con signos y síntomas clínicos compatibles con una lesión expansiva. Muchas veces la TAC y la RNM no permiten el diagnóstico diferencial entre recaída de la enfermedad de base, segunda enfermedad maligna o radionecrosis. La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene alta sensibilidad y especificidad para efectuar dicho diagnóstico por las diferencias metabólicas entre el tejido tumoral y el tejido necrótico.

La radioterapia afecta el sistema vascular de las zonas irradiadas, generando **enfermedad carotídea y subclavia, moyamoya** y vasculopatía oclusiva cerebral con riesgo de **accidente cerebro-vascular**. En estudios se observó una incidencia muy aumentada de ACV luego de 10 años de finalizado el tratamiento. Dosis mayores a 30 Gy. en cráneo

son un importante factor de riesgo de aparición de ACV. También se han reportado **angiomas y cavernomas**.

Por otra parte, con el paso del tiempo pueden aparecer **encefalopatías epilépticas, trastornos psiquiátricos y demencia**.

La radiación espinal a más de 45 – 50 Gy puede generar **mielitis** y manifestarse con paresias, pérdida de control de esfínteres.

Factores de riesgo

- Temprana edad al momento del tratamiento (menor a 4 años).
 - Tiempo prolongado postratamiento.
 - Localización supratentorial del tumor.
 - Eventos pre y postquirúrgicos (hidrocefalia, sangrado, infecciones).
 - Sexo femenino.
 - Dosis de radioterapia craneana mayores a 24 Gy.
-

Signos de alarma

- Aparición de nuevos síntomas neurológicos.
 - Cambios en el rendimiento escolar.
-

Audición

La **hipoacusia neurosensorial** por daño coclear es un efecto tardío común en las y los pacientes tratados por tumores del SNC.

Existen quimioterápicos como el cisplatino o el carboplatino que pueden generar toxicidad a nivel auditivo.

El cisplatino afecta inicialmente la audición en frecuencias altas. Puede generar una pérdida auditiva irreversible en los rangos de frecuencia de la voz humana y comprometer la recepción y expresión del lenguaje.

La ototoxicidad por carboplatino es menos frecuente y severa, pero puede ser clínicamente relevante en pacientes que recibieron altas dosis.

Principalmente, esta toxicidad puede manifestarse como sordera neurosensorial. También se pueden presentar síntomas como tinnitus o acúfenos, vértigo y otoesclerosis.

Existen pacientes con mayor riesgo de presentar toxicidad a nivel auditivo: las y los menores de 4 años al recibir tratamiento, una dosis acumulada de cisplatino mayor a 400 mg/m², combinación con radioterapia craneal o que hayan recibido, además, otros fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).

La RDT craneal (sin quimioterápicos) puede producir efectos ototóxicos que se presentan en forma gradual y se manifiestan meses o años después de la exposición. La dosis que produce toxicidad auditiva después de la RDT sola en niñas/os se ubica en el intervalo de 35 a 45 Gy. La menor edad y la presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia aumentan la susceptibilidad a la hipoacusia. Puede empeorar con el tiempo.

Controles

- Anuales.
 - Audiometría anual para edad ≤ 5 años, cada 2 años para niñas/os de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.
 - Interrogar sobre la presencia de pérdida de la audición, la presencia de tinnitus o vértigo.
-

Signos de alarma

- Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.
 - Se sugiere derivación a una/un especialista en otorrinolaringología.
-

Segunda enfermedad maligna

En pacientes pediátricos el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina (CCNU), etopósido, carboplatino, cisplatino, dacarbazina (DTIC) y temozolamida puede aumentar el riesgo de síndrome mielodisplásico o LMA.

El riesgo existe hasta los 10 años de finalizado el tratamiento. Aumenta el riesgo la dosis acumulativa alta de alquilantes o la combinación de agentes alquilantes.

Realizar examen físico para detectar palidez, petequias y hematomas.

Se sugiere estar atentas/os a la presencia de fatiga, petequias y hematomas, sangrados, dolor óseo y visceromegalias. Consultar sin demoras frente a su aparición.

Realizar controles anuales de hemograma con recuento plaquetario hasta 10 años de finalizado el tratamiento.

Existe también riesgo de presentar tumores sólidos, pero con una latencia de tiempo de aparición mayor, con una media de 14 años. El etopósido aumenta el riesgo de presentar linfoma de Hodgkin, nefroblastoma y rhabdomiomas secundarios.

La RDT craneana predispone a la aparición de segundos tumores del SNC, el riesgo es directamente proporcional a la dosis de radioterapia. Otros factores de riesgo son la asociación con alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa II y los síndromes de cáncer familiar.

La RDT en la columna cervical aumenta el riesgo de cáncer de tiroides.

Se debe examinar anualmente la tiroides.

Realizar ecografía tiroidea si se palpan nódulos.

El riesgo aumenta si la/el paciente recibió la RDT a menor edad, si hace más de 5 años que finalizó la RDT, si la dosis está entre 10 y 30 Gy con la glándula dentro del campo de irradiación y si se usaron alquilantes.

En las áreas irradiadas pueden aparecer melanoma y otros cánceres de piel.

La RDT columna (lumbar, sacra, completa) aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.

Se debe comenzar el screening a los 5 años de la RDT o a la edad de 30 años.

Controlar test de sangre oculta en materia fecal inmunoquímico cada 2 años o videocolonoscopia cada 5 años.

Para pacientes con historia familiar o síndromes hereditarios predisponentes a cáncer colorrectal se recomienda controles más precoces e intensivos.

Factores de riesgo

- Edad \geq 45 años.
 - Historia familiar de cáncer colorrectal o pólipos en familiar de primer grado.
 - Antecedente de hepatoblastoma o cáncer gastrointestinal.
 - Dosis alta de RDT, especialmente \geq 20 Gy.
 - Combinación con quimioterapia, especialmente alquilantes.
-

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad: obesidad, colitis ulcerosa, poliposis adenomatosa, poliposis familiar.

La dieta alta en grasas y baja en fibras aumenta el riesgo.

Consulta al gastroenterólogo y al cirujano/oncólogo.

La RDT en pelvis y/o columna sacra o completa aumentan el riesgo de cáncer de vejiga.

Investigar anualmente hematuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria/ retención, disuria, nicturia, alteraciones en la micción.

Realizar examen de orina, urocultivo, índice de creatinina/calcio en pacientes con datos positivos.

En caso de microhematuria, realizar ecografía renal y vesical en como mínimo dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice creatinina/calcio anormal.

Derivar a la/al uróloga/o si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente en caso de macrohematuria o disuria.

La combinación con ciclofosfamida y/o ifosfamida aumenta el riesgo.

El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Aspectos psicosociales

Es fundamental conocer qué impacto tuvo la enfermedad y su tratamiento sobre el área psicosocial. Existe evidencia de que las y los sobrevivientes de tumores del SNC están en riesgo de padecer una amplia gama de afecciones psicoemocionales como alteraciones del ánimo, ansiedad, baja estima, trastornos de conducta, síntomas de estrés postraumático, depresión. En el caso de aquellas/os que presentan secuelas severas que les generan algún grado de discapacidad, se agrega el sentimiento de aislamiento y la dificultad para lograr una

adecuada inserción social. **Del grado de contención que brinde el ecosistema de la niña o del niño, constituido por su familia, el colegio, los pares y la comunidad, dependerá la resolución satisfactoria de esta problemática. La/el pediatra cumple un rol fundamental al acompañar a la familia, ayudándola a focalizarse en los aspectos sanos y en las fortalezas del núcleo familiar, brindándole herramientas que promuevan la máxima independencia e integración posible, en pos de una mejor calidad de vida.**

Varios estudios reportan mayor probabilidad de necesitar educación especial, menores logros académicos, menores tasas de empleo y de matrimonio que en la población general, lo que se asocia muchas veces a dificultades socioeconómicas que limitan las posibilidades de acceder al sistema de salud para continuar el seguimiento médico que es imprescindible en estas entidades.

Factores de riesgo

- Radioterapia craneana.
 - Sexo femenino.
-

En la entrevista de control se abordarán los siguientes temas:

- Desempeño global:
 - Motor.
 - Sensorial.
 - Lenguaje.
 - Cuidado independiente.
 - Presencia de síntomas que sugieran trastornos emocionales.
 - Escolaridad. Nivel alcanzado. Repitencia. Trastornos de aprendizaje.
 - Inserción social: amigos, grupos de pertenencia.
 - En adultos jóvenes: nivel académico logrado, proyectos, estudio, trabajo, pareja, funcionamiento sexual.
 - Evaluación de calidad de vida con instrumentos validados.
-

Derivación a especialista en psicopedagogía o neuropsicología

En el grupo de pacientes con factores de riesgo se recomienda evaluación psicopedagógica o neuropsicológica anual, aún con rendimiento escolar adecuado. Esta evaluación es fundamental para definir el tipo de escolaridad más adecuado para cada paciente y para, posteriormente, asesorar en la orientación vocacional.

Pediatras, padres y docentes deben estar alertados de que este grupo de pacientes puede presentar dificultades neurocognitivas que requieran abordaje interdisciplinario precoz para ofrecerle al niño o al adolescente un programa educativo adaptado a sus posibilidades, con objetivos claros que se puedan ir cumpliendo.

Es frecuente el subdiagnóstico de estas alteraciones. Muchas veces las y los docentes y las familias las asocian al trauma sufrido por la enfermedad, tomando una actitud contemplativa que no beneficia a la niña/al niño, quien progresa en su escolaridad sin la adquisición de los contenidos pertinentes y sin el apoyo profesional especializado que necesita.

Aspecto pulmonar

Se han reportado fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar restrictiva en pacientes que recibieron citostáticos que producen esta toxicidad, como la lomustina (CCNU).

La radioterapia craneoespinal se asocia con fibrosis pulmonar, esto cobra mayor relevancia en el grupo de pacientes que fueron irradiados con equipamiento más antiguo. En estudios realizados se observó una asociación estadísticamente significativa con riesgo 13 veces mayor de fibrosis pulmonar que los hermanos sanos. La incidencia acumulada de fibrosis pulmonar a los 25 años desde el diagnóstico fue de 5%.

Factores de riesgo

- Mayor dosis acumulada de quimioterapia potencialmente tóxica.
 - Menor edad en el momento del tratamiento.
 - Dosis de radioterapia > 20 Gy.
 - Mayor volumen pulmonar irradiado.
 - Asociación de radioterapia con quimioterapia con efecto tóxico pulmonar.
-

Signos de alarma

- Falta de tolerancia al ejercicio.
 - Tos crónica.
 - Disnea.
-

Estudios a solicitar

- Rx de tórax, saturación de O₂, funcional respiratorio, pletismografía y dilución de CO en pacientes con síntomas respiratorios o en aquellas/os con factores de riesgo antes descritos, aún asintomáticos.
 - TAC de tórax si hay estudios previos patológicos.
-

Derivación a neumonóloga/o

En caso de sospecha clínica de compromiso pulmonar y/o estudios patológicos.

Aspecto dermatológico

Atrofia dérmica, fibrosis, telangiectasias y alopecia en zonas de piel irradiada.

Factor de riesgo

- Radioterapia.
-

Inspección minuciosa de la piel irradiada.

Se recomendará el uso de factores de protección solar mayores a 60 y, en lo posible, evitar la exposición a rayos ultravioletas.

Derivación a dermatóloga/o

Ante aparición de nuevas lesiones que plantean dudas diagnósticas por el riesgo de segunda enfermedad maligna en piel irradiada.

Aspecto odontológico

La quimioterapia y la radioterapia pueden producir una variedad de anomalías cosméticas y funcionales en la dentición. El desarrollo de dientes y raíces se ve afectado sobre todo en las/os pacientes más pequeñas/os con irradiación cráneo espinal. Por otra parte, aumenta el riesgo de caries, enfermedad periodontal y maloclusión. La radioterapia aún en dosis bajas puede ocasionar problemas y dosis mayores a 40 Gy sobre las parótidas, además, generan xerostomía, cuya consecuencia más problemática son las caries. El daño óseo maxilofacial (hipoplasia) genera consecuencias estéticas que algunas veces requieren abordaje quirúrgico.

Factores de riesgo

- Menores de 5 años al momento del tratamiento.
 - Mayor dosis de radioterapia.
 - Radioterapia asociada a quimioterapia radiosensibilizante.
-

Controles y recomendaciones propuestas

- Control odontológico anual o con mayor frecuencia si la/el profesional así lo indica.
 - Fomentar higiene oral meticulosa. Se suplementará saliva en caso de ser necesario. Es frecuente la afección de glándulas salivales por radioterapia. Recomendaciones dietéticas de prevención de caries.
-

Toxicidad renal

Los quimioterápicos que predisponen a lesiones renales o hipertensión a largo plazo son los siguientes: cisplatino, carboplatino, ifosfamida.

La toxicidad renal puede consistir en injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatémico).

Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad la combinación con otras drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina, metotrexato), radioterapia sobre el área renal, dosis de cisplatino ≥ 200 mg /m². Para las/os pacientes que recibieron ifosfamida se agrega como factor de riesgo la edad menor a 4 años.

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorreño congénito, presentar diabetes mellitus e hipertensión. En el caso de haber recibido ifosfamida se agrega el daño renal preexistente.

Controles

- Anuales.
 - Control de la tensión arterial.
 - Urea, creatinina, dosaje de electrolitos.
 - Se deben suplementar electrolitos en pacientes con pérdida persistente.
-

Consulta a nefróloga/o si se detecta hipertensión o compromiso de la función renal.

En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.

Toxicidad de las vías urinarias

Las y los pacientes que recibieron quimioterápicos como ciclofosfamida o ifosfamida pueden presentar toxicidad a nivel del tracto urinario. Pueden presentar cistitis hemorrágica, fibrosis a nivel vesical, disfunción vesical, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.

La ciclofosfamida, además, también puede producir transformación maligna a nivel de la vejiga.

Los factores de riesgo incluyen: las dosis acumulativas altas (baja la incidencia con el uso de uromitexán (Mesna), especialmente con dosis de ciclofosfamida $\geq 3 \text{ g/m}^2$.

Aumentan el riesgo de toxicidad en las vías urinarias el consumo de alcohol y el tabaco.

La radioterapia sobre la columna sacra o columna completa puede producir cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, disfunción miccional, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.

Controles

- Anuales.

Investigar hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anormalidades en la micción, urgencia miccional.

Solicitar examen de orina, urocultivo, índice creatinina/calcio

Ante estos síntomas se deberá realizar una orina completa, un urocultivo, una ecografía abdomino renal y un índice de creatinina/calcio.

En caso de microhematuria, realizar ecografía renal y vesical en, como mínimo, dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la/el especialista en nefrología o urología si se presenta hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice de creatinina/calcio anormal.

Derivar a uróloga/o si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente en caso de macrohematuria o disuria.

En la siguiente tabla se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo de pacientes que presentaron tumores del SNC.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, Petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario. * Considerar derivación a hematóloga/o.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.
Radioterapia cabeza, cuello, tórax, abdomen, pelvis, columna cervical, dorsal lumbar, sacra, completa, corporal total.	Segundo tumor: cáncer de tiroides, tumor de mama, pulmón, colorrectal, vejiga.	Ver capítulo Radioterapia				
MAYOR RIESGO * Edad > 30 años. * Combinación de alquilantes. * Combinación con radioterapia testicular o craneal. * Orquiectomía.	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.	
* La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. * Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.	Infertilidad masculina/ Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/ Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, Irregularidades menstruales, Funcionalidad sexual, Signos de menopausia, Talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular, la funcionalidad sexual.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, eadioterapia en pelvis o craneal	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/ Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.
MAYOR RIESGO * Tratamiento radiante antes de los 3 años de vida; mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento; sexo femenino; tratamiento con corticoides.	Déficit cognitivo.	Evaluación neuropsicológica formal.	Anual.		* Remitir a centro educativo para facilitar la adquisición de recursos educativos y/o capacitación en habilidades sociales. * Uso de medicación psiquiátrica: se recomienda una dosis inicial baja.	
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/ Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, Irregularidades menstruales, Funcionalidad sexual, Signos de menopausia, Talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular, la funcionalidad sexual.
MAYOR RIESGO * Hepatitis viral previa.	Disfunción hepática.	Hepatograma.		Ictericia, Hepatomegalia, Esplenomegalia, Ascitis.	Si hay alteración del hepatograma: recuento plaquetario para evaluar hiperesplenismo; tiempo de protrombina para evaluar función hepática; derivación a hepatóloga/o en caso de función hepática persistentemente alterada.	Vacunación contra hepatitis A en pacientes no inmunizados.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación con otros nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores). Radioterapia.</p> <p>Cisplatino >200 mg/m², radiación renal >15 Gy.</p>	Toxicidad renal (injurias glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular).	Tensión arterial/ Función renal/ Electrolitos.	Anual.		Suplementos de electrolitos en caso de patología tubular; derivación a nefrólogo/o en caso de compromiso de la función renal.	En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Pacientes que han recibido quimioterápicos como ciclofosfamida o ifosfamida.</p>	Cistitis hemorrágica, fibrosis a nivel vesical, disfunción vesical, reflujo vesicoureteral, e hidronefrosis.	Examen de orina, urocultivo, índice de creatinina/ calcio.	Anual.	Hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anomalías en la micción, urgencia miccional.	Se deberá realizar una orina completa, un urocultivo, una ecografía abdominal renal, índice de creatinina/calcio. Ecografía renal y vesical si hay microhematuria en, como mínimo, dos ocasiones. Realizar consulta con nefrólogo/o o urológico/o.	Recomendar consultar rápidamente en caso de macrohematuria o disuria.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Menor edad al momento del tratamiento.</p>	Leucoencefalopatía.	Examen neurológico.	Anual.		Resonancia nuclear magnética de cerebro con angiografía; consulta neurológica.	
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Examen neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Presencia de parestesias o disestesias.	Derivación kinesiológica; tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectada.	Anual.	Vasoespasmos de manos, pies, nariz, lóbulos de orejas o labios asociados a frío o estrés.	Adecuada protección del frío; evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Parestesias, disestesias.	Examen neurológico.	Anual.			
MAYOR RIESGO * Edad menor de 4 años al tratamiento. * Neoplasia de SNC. Combinación con radioterapia craneal. Combinación con otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).	Ototoxicidad (hipoacusia sensorial, tinnitus, vértigo).	Audiometría.	Audiometría anual para edad ≤5 años, cada 2 años para niños de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.	Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente pérdida de más de 15dB debajo del umbral normal.	Derivación a otorrinolaringóloga/o.	
	Fibrosis pulmonar/ neumonitis intersticial/ síndrome de distress respiratorio agudo (muy raro).	EFR (espirometría y capacidad de difusión de CO).	EFR basal al inicio del seguimiento y luego repetir en caso de resultado anormal o sintomatología de insuficiencia pulmonar.	Tos, sibilancias, disnea.	Derivación a neumonóloga/o; espirometría (con capacidad de difusión de CO).	* La exposición a altas concentraciones de O2 pueden producir empeoramiento de la fibrosis pulmonar (por ejemplo, durante la anestesia general). * Repetir EFR previo a anestesia general. * Evitar tabaquismo. * Vacunación contra el virus de Influenza anual y contra neumococo. * Previo buceo, referir a un neumonóloga/o.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Con dosis de RDT ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 20 Gy, si el campo de irradiación que incluye la glándula tiroides.</p>	Hipotiroidismo, hipertiroidismo	Control de TSH, T4L. Palpación de glándula tiroidea. Ecografía tiroidea.	Anual.	<p>* Palpación de una tumoración en cuello.</p> <p>* Para hipotiroidismo: fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, constipación, piel seca, cabello quebradizo, depresión.</p> <p>* Para hipertiroidismo: intolerancia al calor, palpitaciones, taquicardia, pérdida de peso, labilidad emocional, debilidad muscular, hiperfagia.</p>	Derivación a endocrinóloga/o para terapia de reemplazo.	* Este grupo de pacientes también está en riesgo de aparición de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides.

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer". Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatico-argentino-resultados-2000-2019>".
- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010 Jul;14(4):298-303. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.12.006. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20110182; PMCID: PMC2885448.
- Huang TT, Chen Y, Dietz AC, Yasui Y, Donaldson SS, Stokes DC, Stovall M, Leisenring WM, Sklar CA, Diller LR, Mertens AC, Armstrong GT, Green DM, Robison LL, Ness KK. Pulmonary outcomes in survivors of childhood central nervous system malignancies: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Feb;61(2):319-25. doi: 10.1002/pbc.24819. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24127436; PMCID: PMC4063306.
- Coltin H, Pequeno P, Liu N, Tsang DS, Gupta S, Taylor MD, Bouffet E, Nathan PC, Ramaswamy V. The Burden of Surviving Childhood Medulloblastoma: A Population-Based, Matched Cohort Study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol.* 2023 May 1;41(13):2372-2381. doi: 10.1200/JCO.22.02466. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36696605; PMCID: PMC10150896.
- King AA, Seidel K, Di C, Leisenring WM, Perkins SM, Krull KR, Sklar CA, Green DM, Armstrong GT, Zeltzer LK, Wells E, Stovall M, Ullrich NJ, Oeffinger KC, Robison LL, Packer RJ. Long-term neurologic health and psychosocial function of adult survivors of childhood medulloblastoma/PNET: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Neuro Oncol.* 2017 May 1;19(5):689-698. doi: 10.1093/neuonc/now242. PMID: 28039368; PMCID: PMC5464442.
- Wells EM, Ullrich NJ, Seidel K, Leisenring W, Sklar CA, Armstrong GT, Diller L, King A, Krull KR, Neglia JP, Stovall M, Whelan K, Oeffinger KC, Robison LL, Packer RJ. Longitudinal assessment of late-onset neurologic conditions in survivors of childhood central nervous system tumors: a Childhood Cancer Survivor Study report. *Neuro Oncol.* 2018 Jan 10;20(1):132-142. doi: 10.1093/neuonc/nox148. PMID: 29016809; PMCID: PMC5761581.

4

Capítulo

Neuroblastoma

El neuroblastoma constituye uno de los tumores sólidos extracraneales más frecuente en pediatría. Es más frecuente en menores de 5 años, con un pico de incidencia en los menores de 12 meses.

Representan el 6% del total de los tumores en menores de 15 años. Las niñas y los niños entre 1 y 4 años representan el 51%, seguido del grupo etario de menores de 1 año (29%). El 51% de pacientes son de sexo masculino.

Su tasa de incidencia es de 8,2* (IC 95% 6,4-10,1).

Para el período 2005-2014 la sobrevida global a 5 años de niñas y niños con diagnóstico de neuroblastoma es de 61% y a 10 años de 59%. En el caso de las niñas y los niños menores de 1 año, la sobrevida global a 5 años es de 76% y a 10 años de 75%.

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Los tumores neuroblásticos (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma) son derivados de las células de la cresta neural comprometidas en el desarrollo del sistema nervioso simpático y de las células ganglionares de la médula adrenal. Pueden originarse en cualquier nivel de los ganglios simpáticos paravertebrales.

Existen algunos síndromes con mayor predisposición a presentar este tipo de tumor como así también de otras enfermedades oncológicas, como el síndrome de Costello, el síndrome de Noonan, el síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de ROHHAD y el síndrome de Beckwith-Wiedemann, por lo que sus portadores deberán contar con una vigilancia más estricta.

Presenta un amplio espectro de comportamiento, desde la regresión espontánea y la diferenciación a tumores benignos hasta tumores metastásicos muy agresivos. Las localizaciones más frecuentes son a nivel abdominal en la glándula suprarrenal y en retroperitoneo (70%) y, con menor frecuencia, a nivel torácico.

Su presentación clínica es también variable, condicionada por la localización del tumor primario y la extensión de la enfermedad, presentando metástasis al diagnóstico hasta en el 50% de las y los pacientes. Pueden existir síntomas diversos como la presencia de una masa abdominal, estreñimiento, dolor abdominal, fiebre, dificultad respiratoria o síntomas neurológicos compatibles con compresión medular o, con menor frecuencia, el síndrome opsoclonus-mioclonus.

En el caso de que presenten invasión de los agujeros neurales, puede comprimir la médula espinal y causar parálisis. Esta se considera una urgencia médica con indicación de tratamiento inmediato. Cuando los síntomas están presentes por un período relativamente corto antes del diagnóstico y el tratamiento, aumenta la probabilidad de recuperación neurológica y disminuye el riesgo de secuela nerviosa. La recuperación dependerá de la gravedad de los defectos neurológicos (debilidad o parálisis).

Tratamiento

Actualmente, la estrategia de tratamiento incluye desde la vigilancia imagenológica en los tumores localizados perinatales hasta la quimioterapia, seguida de cirugía, quimioterapia intensa con rescate de células progenitoras hematopoyéticas y radioterapia local en los casos de riesgo alto.

La estratificación de pacientes por grupos de riesgo permite adecuar la intensidad del tratamiento a partir de factores pronósticos como la edad, el estadio, la amplificación N-myc, la delección 1p, la ploidía y la histología.

En las y los pacientes categorizadas/os de bajo riesgo la estrategia es la observación o la resección quirúrgica del tumor, reservándose la quimioterapia sólo para pacientes sintomáticos con características biológicas de riesgo bajo. Tienen una sobrevida global a los 5 años del 97 %.

Para las y los pacientes categorizadas/os como riesgo intermedio, el esquema terapéutico propuesto es la realización de bloques de quimioterapia que incluyen carboplatino, etopósido, ciclofosfamida y doxorubicina (con dosis acumulativa menor a 120 mg/m²), seguido de la cirugía resectiva. El número de ciclos de quimioterapia dependerá de los factores de riesgo clínicos y biológicos del tumor, así como de la respuesta al tratamiento. En casos de que la biología tumoral sea favorable, se concluirá con el tratamiento. En caso de que sea desfavorable, se completará con bloques de quimioterapia con las mismas drogas. Pueden utilizarse otros esquemas quimioterápicos que alternan combinaciones de carboplatino y etopósido con ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina. La cantidad de ciclos variará según la respuesta.

La radioterapia se reserva para aquellas situaciones en las que el tumor amenaza la vida y para cuando las y los pacientes no han respondido lo suficiente a la quimioterapia o a la resección quirúrgica.

La tasa de supervivencia global a 3 años para pacientes con riesgo intermedio es cercana al 96 %.

Para las y los pacientes categorizadas/os de alto riesgo, el pronóstico sigue siendo deficiente, por lo que los protocolos de tratamiento se han intensificado en este grupo. Reciben las mismas drogas que en los casos anteriores, pero a dosis más intensivas.

Existen distintos protocolos, pero todos coinciden en los mismos principios:

- Fase Inducción, que incluye ciclos de dosis intensivas de cisplatino y etopósido, alternando con vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina, pudiéndose agregar topotecán y ciclofosfamida.
- Control local de la enfermedad con cirugía y radioterapia.
- Fase de consolidación con quimioterapia a altas dosis con carboplatino, etopósido y melfalán o busulfán, seguido de trasplante autólogo de células hematopoyéticas.
- Fase de mantenimiento con ácido 13 cis retinoico vía oral por 6 meses y el uso de inmunoterapia.

Estas/os pacientes tienen una supervivencia global a los 3 años cercana a un 50% en la mayoría de los casos.

En el caso de presentarse la recaída de la enfermedad de base, el tratamiento incluirá bloques de vincristina, temozolamida y topotecán.

Una consideración aparte la merecen las y los pacientes con antecedente de neuroblastoma con síndrome de opsoclonus-mioclonus. Generalmente, este síndrome se asocia con neuroblastomas de localización torácica y de características favorables. No necesariamente los síntomas desaparecen cuando se extirpa el tumor. Hay pacientes que presentan una rápida recuperación neurológica con la ACTH e inmunomoduladores o simplemente con la extirpación del neuroblastoma, pero en muchos casos, la mejora es lenta y parcial. La mejoría

que se observa en las manifestaciones iniciales de déficit motor y ataxia en respuesta a la terapia inmunológica no se relaciona de manera clara con mejoría de la discapacidad neuropsicológica a largo plazo, a nivel cognitivo y comportamiento.

Es importante recordar que, durante los primeros años de seguimiento luego de finalizado el tratamiento, el riesgo más temido es la recaída de la enfermedad de base. Con el paso del tiempo este riesgo disminuye cobrando relevancia la aparición de toxicidad a largo plazo secundaria a los tratamientos recibidos. Es por ello que los médicos pediatras, clínicos y generalistas que atienden a este grupo de pacientes deberán estar atentos a la aparición de complicaciones para su prevención, diagnóstico precoz y correcto tratamiento.

Las y los pacientes que sobreviven a un neuroblastoma que han recibido tratamiento con quimioterapia, radioterapia y cirugía tienen un riesgo elevado de desarrollar efectos secundarios a largo plazo.

Efectos adversos a largo plazo

Segunda enfermedad maligna

El tratamiento de los neuroblastomas incluye múltiples quimioterápicos como ifosfamida, ciclofosfamida, carboplatino, cisplatino, etopósido y doxorubicina. En pacientes pediátricos el uso de estos agentes puede aumentar el riesgo de síndrome mielodisplásico o LMA.

El riesgo existe hasta los 10 años de finalizado el tratamiento. Aumenta el riesgo la dosis acumulativa alta de alquilantes o la combinación de agentes alquilantes.

Se recomienda realizar examen físico para detectar palidez, petequias y hematomas.

Se sugiere estar atentos a la presencia de fatiga, petequias y hematomas, sangrados, dolor óseo y visceromegalias. Consultar sin demoras frente a su aparición.

Realizar controles anuales de hemograma con recuento plaquetario hasta 10 años de finalizado el tratamiento.

Existe también riesgo de presentar tumores sólidos, pero con una latencia de tiempo de aparición mayor, con una media de 14 años. Estos tumores están generalmente asociados a la RDT.

La RDT, como fue referido previamente, no está indicada en todos los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma. Se reserva para aquellas situaciones en las que el tumor amenaza la vida, para pacientes que no han respondido lo suficiente a la quimioterapia o a la resección quirúrgica y también para aquellos pacientes categorizados de alto riesgo.

- **La RDT a nivel de la cabeza, cuello, columna cervical o completa aumenta el riesgo de cáncer de tiroides.**

Se debe examinar anualmente la tiroides.

Realizar ecografía tiroidea si se palpan nódulos.

Aumenta el riesgo si la o el paciente recibió la RDT a menor edad, si hace más de 5 años que finalizó la RDT, si la dosis está entre 10 y 30 Gy con la glándula dentro del campo de irradiación y si se usaron alquilantes.

- **La RDT en tórax, axila y corporal total aumenta el riesgo de cáncer de pulmón.**

Realizar examen respiratorio anualmente.

Investigar tos, falta de aire y disnea.

Realizar exámenes y consulta a cirugía y oncología según clínica.

La exposición laboral a asbesto, arsénico, radiación y ser fumador pasivo (en no fumadores) aumentan el riesgo.

El consumo de tabaco aumenta el riesgo mientras que los hábitos saludables lo disminuyen.

- **La RDT en tórax, axila y corporal total también aumenta el riesgo de cáncer de mama.**

Se debe realizar examen mamario anualmente, comenzando en la pubertad anualmente hasta los 25 años, luego cada 6 meses.

Mamografía, comenzar a los 8 años de la RDT o al cumplir 25 años de edad.

Resonancia magnética de mama, comenzar a los 8 años de la RDT o al cumplir 25 años de edad.

El riesgo es mayor si se cuenta con historia familiar de cáncer de mama, historia personal de BRCA1, BRCA2, ATM o mutación p53 o en ausencia del test genético personal mutación BRCA conocida en familiar de primer grado.

- **Factores de riesgo del tratamiento:** dosis alta de RDT, especialmente ≥ 10 Gy, mayor tiempo transcurrido (>5 años).

Se recomienda enseñar a realizar el autoexamen mamario y aconsejar su realización mensual a partir de la pubertad.

Consulta con especialista en cirugía/oncología según clínica.

- **La RDT en abdomen, pelvis, columna (lumbar, sacra, completa) aumentan el riesgo de cáncer colorrectal.**

Se debe comenzar el screening a los 5 años de la RDT o a la edad de 30 años.

Controlar test de sangre oculta en materia fecal inmunoquímico cada 2 años o videocolonoscopia cada 5 años.

Para pacientes con historia familiar o síndromes hereditarios predisponentes a cáncer colorrectal se recomienda controles más precoces e intensivos.

- **Factores de riesgo:** edad ≥ 45 años, historia familiar de cáncer colorrectal o pólipos en familiar de primer grado, antecedente de hepatoblastoma, cáncer gastrointestinal, dosis alta de RDT, especialmente ≥ 20 Gy, combinación con quimioterapia, especialmente alquilantes.

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad: obesidad, colitis ulcerosa, poliposis adenomatosa, poliposis familiar.

La dieta alta en grasas y baja en fibras aumenta el riesgo.

Consulta al gastroenterólogo, cirujano/oncólogo de acuerdo a clínica.

- **La RDT en pelvis y/o columna sacra o completa aumentan el riesgo de cáncer de vejiga.**

Investigar anualmente hematuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria/retención, disuria, nicturia, alteraciones en la micción.

Realizar examen de orina, urocultivo, índice creatinina/calcio en pacientes con datos positivos, ecografía renal y vesical si hay microhematuria en como mínimo dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice de creatinina/calcio anormal.

Derivar a la uróloga o urólogo si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente ante macrohematuria o disuria.

El riesgo es mayor con la combinación con ciclofosfamida y/o ifosfamida

El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.



Toxicidad cardíaca

En pacientes que hayan recibido antraciclinas, presentan riesgo de toxicidad a nivel cardiovascular a largo plazo. Se trata de una complicación poco frecuente pero que representa una importante causa de morbimortalidad. La incidencia de complicaciones cardíacas varía según los estudios entre el 1.5% al 2.2%.

El riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva se modifica según la dosis de doxorubicina recibida, mayor riesgo cuando se supera la dosis acumulada de 250 mg/m², cuando se asocia a radioterapia y al sexo femenino.

Las antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina y mitoxantrona) lesionan de forma directa los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la

estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y producir arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), puede comprometerse el pericardio (pericarditis o fibrosis) y también haber daño en las arterias coronarias.

Los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas son:

- Dosis acumulada; en particular mayor de 250 mg/m² 300 mg/m².
 - Edad más temprana en el momento de la exposición, en particular edad menor de 5 años.
 - Aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento.
 - Sexo femenino.
 - La radioterapia simultánea dirigida al tórax o al corazón aumenta aún más el riesgo de miocardiopatía.
 - Hipertensión arterial.
-

Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a la finalización del mismo.

La presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia son tan importantes para las y los sobrevivientes de cáncer como para la población general. Actúan como factor de riesgo para la presentación de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Su tratamiento adecuado puede modificar el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la obesidad y diversas endocrinopatías (por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento) son más comunes en subgrupos de sobrevivientes de cáncer infantil. Si estas afecciones no se controlan, es posible que se genere un perfil metabólico que aumenta el riesgo cardiovascular.

Las manifestaciones cardíacas pueden aparecer luego de varias décadas. No hay evidencia clara (al menos hasta los 50 años de edad o 30 a 40 años después del tratamiento) de que se produzca una meseta en el riesgo después de cierto tiempo para las y los sobrevivientes que recibieron drogas cardiotóxicas. Por lo tanto, se recomienda vigilancia de por vida.

Controles propuestos

Se sugiere realizar control clínico anual con examen cardiovascular que incluya toma de tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y la presencia de soplos. Se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma en función de las dosis recibidas de antraciclínicos y de la realización de radioterapia con daño potencial a nivel cardíaco (torácica, abdominal, espinal).

Dosis de antraciclinas (basada en dosis de doxorubicina)	Dosis de radiación (radiación torácica, abdominal, espinal)	Frecuencia de monitoreo
menos de 250 mg/m ²	menos de 15 Gy	cada 5 años
	más de 15 Gy	cada 2 años
mayor o igual a 250 mg/m ²	con cualquier dosis o sin haber recibido radioterapia	cada 2 años

En el caso de hallarse síntomas positivos en el interrogatorio o anomalías en el examen físico o anomalías subclínicas en los exámenes complementarios, disfunción ventricular izquierda, arritmias o intervalo QTc prolongado, se sugiere la realización de una consulta con un cardiólogo.

Es importante realizar una consulta con la cardióloga o el cardiólogo previo a realizar ejercicio de alta intensidad.

Se recomienda realizar una evaluación cardiológica con ecocardiografía inicial para las pacientes embarazadas o que planean quedar embarazadas, si durante el tratamiento del cáncer recibió una dosis de antraciclina superior a 250 mg/m², dosis de radioterapia dirigida al tórax de más de 35 Gy o antraciclinas (cualquier dosis) en combinación con radioterapia dirigida al tórax (> 15 Gy). Las sobrevivientes con antecedentes de disfunción sistólica o disfunción sistólica durante el embarazo o al comienzo de este presentan el riesgo más alto de miocardiopatía del periparto y deben recibir un seguimiento periódico para detectar insuficiencia cardíaca durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto.

La enfermedad cardíaca también es más común en mujeres que han pasado por la menopausia, por lo que las mujeres sobrevivientes que presentan una menopausia temprana pueden tener un mayor riesgo.

Si el intervalo QTc está alterado se debe tener mucha precaución con los medicamentos que pueden prolongarlo (metronidazol, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Todavía no están claros los efectos a largo plazo de los antineoplásicos más nuevos que se basan en objetivos moleculares, aunque se sabe que algunos de ellos producen efectos tóxicos cardíacos en el corto plazo.

En la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables, disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo, evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad, y recomendar la realización actividad física en forma regular.

Signos de alarma

- Dificultad para respirar.
 - Disnea.
 - Ortopnea.
 - Dolor precordial.
 - Palpitaciones.
 - Síntomas abdominales como náuseas y vómitos (en menores de 25 años).
-

Desarrollo puberal femenino

El uso de quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, carboplatino, cisplatino y temozolamida en pacientes que hayan recibido tratamiento por presentar neuroblastoma pueden generar retraso puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como así también menopausia precoz. El riesgo es mayor cuando existen antecedentes de utilización de combinaciones de drogas alquilantes y en el caso de haber recibido radioterapia a nivel de abdomen/pelvis, lumbosacra o craneal.

También constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales.
 - Aparición de signos de menopausia precoz (sofocos, dispareunia).
 - Funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
 - Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
-

En el caso de que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a una/un especialista en endocrinología o ginecología.

Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada y que también puede afectar la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.

Infertilidad femenina

Dentro de las medicaciones recibidas para el tratamiento del neuroblastoma la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalán, el carboplatino, el cisplatino y la temozolamida pueden afectar la fertilidad. Se ha observado disminución de los folículos ováricos e infertilidad con fallo ovárico prematuro.

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 o pelvis (≥ 15 Gy), en particular, en asociación con alquilantes.

Son factores de riesgo: dosis acumulativa de alquilantes o combinación de alquilantes, combinación con RDT abdomen/pelvis, lumbosacra, craneal (eje neuroendócrino), alquilantes combinados con RDT en pelvis o RDT corporal total. Además, aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

Con respecto a la radioterapia, si fue administrada en pelvis, columna completa y RDT corporal total, se puede producir disminución de los folículos ováricos e infertilidad.

Constituyen factores de riesgo: mayor edad al recibir la RDT y el mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento y el consumo de tabaco.

En cuanto a dosis de RDT en la etapa prepuberal, tener en cuenta dosis ≥ 5 Gy, especialmente dosis ≥ 10 Gy. Luego de la pubertad, dosis ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 15 Gy. El riesgo es mayor si hubo combinación con alquilantes.

Asimismo, la cirugía puede producir una menopausia iatrogénica (ooforectomía bilateral) o un adelanto de la misma (ooforectomía unilateral). En este caso, se produciría un hipogonadismo hipergonadotrópico que, en consecuencia, puede conducir a un aumento del riesgo de osteoporosis y riesgo cardiovascular de forma prematura. La radioterapia abdominal que incluya al útero aumenta el riesgo de crecimiento intrauterino retardado y parto pretérmino.

Las pacientes que por su tratamiento tengan factores de riesgo para presentar fallo ovárico pueden tener una menopausia prematura con un periodo de fertilidad acortado, por lo que es importante advertir de este riesgo y asesorarlas respecto a su fertilidad.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Estadificación de Tanner hasta maduración sexual.
 - Historia menstrual.
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Patrón menstrual anormal.
 - Síntomas de menopausia.
-

Frente a alteraciones realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona antimulleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a especialista en ginecología/endocrinología.

Desarrollo puberal masculino

El uso de quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, carboplatino, cisplatino y temozolamida en pacientes que han recibido tratamiento por presentar neuroblastoma pueden generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada.

El desarrollo sexual puede verse afectado, además, por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario a radioterapia craneana y por daño directo gonadal por radioterapia abdominal o testicular con dosis ≥ 20 Gy.

Tienen mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo puberal los pacientes que recibieron dosis acumulativas altas de alquilantes (ifosfamida ≥ 60 g/m²), combinación de alquilantes, asociación con radioterapia (abdomen, pelvis, testicular ≥ 20 Gy o craneal-eje neuroendócrino) u orquiectomía unilateral.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Volumen testicular hasta finalizada la pubertad.
-

En el caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con una/un especialista en endocrinología.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Infertilidad masculina

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 transitoria en el caso de que sea sólo por quimioterapia. Puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia y azoospermia.

Se puede observar toxicidad derivada del uso de quimioterápicos como la ciclofosfamida, ifosfamida, derivados del platino, melfalan, temozolamida, solos o en combinación con radioterapia sobre las gónadas.

Los factores que pueden incidir son: haber padecido cáncer de testículo, altas dosis acumulativas de alquilantes (especialmente ifosfamida ≥ 60 g/m²) combinación de alquilantes con radioterapia (abdomen, pelvis, testicular >20 Gy o craneal-eje neuroendocrino) y cirugía genitourinaria.

La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. Las células de Sertoli son más susceptibles que las células de Leydig al daño producido por la quimioterapia o la radioterapia. Las dosis de alquilantes que producen alteraciones de la fertilidad presentan variaciones individuales.

Con dosis de RDT craneal >30 Gy el déficit de FSH /LH suele acompañarse con múltiples déficits hormonales que requieren seguimiento endocrinológico.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
-

En el caso de que se pesquise alguna alteración debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista en urología/ endocrinología.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Toxicidad renal y de las vías urinarias

Las y los pacientes que hayan recibido para su tratamiento drogas como la ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatino o cisplatino tendrán mayor riesgo de presentar toxicidad a nivel renal, que se manifestará con distintos grados de injuria glomerular y tubular e insuficiencia renal. La nefrotoxicidad a largo plazo en estas/os pacientes es infrecuente y afecta principalmente a la función tubular. El daño a nivel tubular puede asociarse a acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatémico. Además, asociado al cisplatino, se observa frecuentemente en la práctica clínica la tubulopatía perdedora de magnesio asociada o no a la pérdida de otros electrolitos. Los factores

que aumentan el riesgo de compromiso renal son el uso de drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet) y la radioterapia abdominal. Existen pacientes que tienen mayor riesgo de presentar afectación renal, como aquellos con antecedente de nefrectomía, aquellos que hayan recibido medicación nefrotóxica (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores), radioterapia a nivel abdominal y renal mayor a 15 Gy y dosis de cisplatino > 200 mg/m², como también pacientes con diagnóstico de diabetes, hipertensión, ausencia renal congénita.

Aumentan el riesgo de toxicidad en las vías urinarias el consumo de alcohol y el tabaco.

A nivel del tracto urinario, pacientes con neuroblastoma que han recibido quimioterápicos con la ciclofosfamida o la ifosfamida pueden presentar cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, disfunción vesical con reflujo vesicoureteral y también transformación maligna a nivel de la vejiga. Se debe prestar atención a la aparición de síntomas como hematuria, nicturia, anormalidades en la micción.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Antropometría (peso, talla, índice de masa corporal), tensión arterial.
 - Función renal, electrolitos.
 - Detección de proteinuria.
-

En el caso que existan déficits electrolíticos, indicar suplementación.

Se sugiere consulta a la nefróloga o al nefrólogo si se presenta hipertensión, proteinuria, signos de tubulopatía o insuficiencia renal progresiva.

Investigar hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anormalidades en la micción y urgencia miccional.

Solicitar examen de orina, urocultivo, índice creatinina/calcio.

Ante estos síntomas se deberá realizar una orina completa, un urocultivo, una ecografía abdomino-renal, índice creatinina/calcio.

Ecografía renal y vesical si hay microhematuria en como mínimo dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la o el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice creatinina/calcio anormal.

Derivar a especialista en urología si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente ante macrohematuria o disuria.

Signos de alarma

- Hipertensión arterial.
 - Edemas.
 - Hematuria.
 - Nicturia, anormalidades en la micción.
 - Valores en la bioquímica alterados.
-

Audición

Existen ciertas medicaciones como el cisplatino o el carboplatino que pueden generar toxicidad a nivel auditivo que se utilizan en el tratamiento del neuroblastoma.

El cisplatino afecta inicialmente la audición en frecuencias altas, aunque puede generar una pérdida auditiva irreversible en los rangos de frecuencia de la voz humana, pudiendo comprometer la recepción y expresión del lenguaje.

La ototoxicidad por carboplatino es menos frecuente y severa, pero puede ser clínicamente relevante en pacientes que recibieron altas dosis.

Esta toxicidad puede principalmente manifestarse como sordera neurossensorial, como así también síntomas como el tinnitus o acúfenos, el vértigo y otosclerosis.

Existen pacientes con mayor riesgo de presentar toxicidad a nivel auditivo, como aquellos menores de 4 años al recibir tratamiento, que hayan recibido dosis acumulada de cisplatino mayor a 400 mg/m², combinación con radioterapia craneal o que además hayan recibido otros fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).

Controles propuestos

- Audiometría.
 - Se recomienda realizar una prueba de audición anualmente hasta que tengan 6 años, luego cada 2 años hasta que tengan 12 años y luego cada 5 años.
 - Interrogar sobre la presencia de pérdida de la audición, la presencia de tinnitus o vértigo.
-

Signos de alarma

- Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.
 - Se sugiere derivación a otorrinolaringóloga/o.
-

Afectación tiroidea

A nivel tiroides, el hipotiroidismo suele relacionarse con radioterapia cervical, mediastínica o espinal. Es habitual que ocurra en los 5 primeros años luego del tratamiento, sobre todo si se han empleado dosis > 30 Gy.

Existen otros factores de riesgo en pacientes con neuroblastoma como el uso de metaiodobencilguanidina (MIBG) terapéutica (a pesar de profilaxis con yodo oral) y el uso de inmunoterapia con anti-GD2.

Pueden observarse también la presencia de hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune y nódulos tiroideos tanto benignos como malignos.

Se recomienda valorar la presencia de signos compatibles con hipotiroidismo como fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, constipación, piel seca o ánimo deprimido.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Valorar el progreso de peso y talla, piel y faneras.
 - Palpación tiroidea.
 - Laboratorio con TSH, T4 libre, anualmente (en períodos de rápido crecimiento valorar realizarlos con mayor frecuencia).
 - Valorar la realización de ecografía tiroidea.
-

Afectación músculo esquelética y salud ósea

En pacientes con antecedente de neuroblastoma, el tratamiento quimioterápico, la radioterapia y la cirugía pueden afectar el desarrollo normal del sistema músculo esquelético por distintos mecanismos.

En pacientes que presentaron neuroblastoma y requirieron de radioterapia para control de tumor primario y/o metástasis, pueden presentar efectos tardíos en el sistema musculo esquelético asociados a la misma. Los aspectos comprometidos están relacionados a la localización del tumor primario, el área irradiada, la dosis y la edad en la que fue recibida la radioterapia, siendo más graves las secuelas antes de que la niña o el niño haya finalizado su crecimiento.

La radioterapia puede causar hipoplasia y fibrosis de tejidos blandos, disminución del crecimiento óseo, debido a pérdida de células proliferantes en la placa de crecimiento y de células que sintetizan la matriz ósea, osteonecrosis (daño tisular relacionado con la circulación) y deslizamiento epifisario (deslizamiento de la placa de crecimiento del hueso).

Es posible que estos efectos de la radiación no sean evidentes al final de la terapia, pero emergen con el crecimiento, especialmente durante el pico de crecimiento puberal. La radioterapia espinal puede agravar la pérdida de estatura secundaria a la inhibición directa del crecimiento del cuerpo vertebral.

En caso de resecciones quirúrgicas que involucren la columna, por ejemplo, por laminectomía por compresión medular como así también el antecedente de irradiación a nivel espinal, puede resultar en alteraciones de la curvatura de la misma, con escoliosis, cifosis o lordosis. Es importante realizar la valoración clínica para detectar alteraciones en la curvatura espinal, la solicitud de espinograma y realizar los controles con la/el especialista en patología espinal.

El antecedente de haber recibido irradiación cráneo-espinal, como las alteraciones nutricionales y el estilo de vida sedentario, generan un elevado riesgo de osteopenia y osteoporosis.

En las y los pacientes en riesgo de patología músculo esquelética, se debe alentar una dieta rica en calcio y vitamina D y actividad física. El tratamiento adecuado y precoz de déficits hormonales asociados disminuye el riesgo de complicaciones.

Afectación respiratoria

La afectación del aparato respiratorio en los pacientes con antecedente de neuroblastoma puede estar relacionada a haber recibido radioterapia a nivel mediastinal, pulmonar, cráneo-espinal y la irradiación corporal total. También puede deberse a ciertas complicaciones infecciosas ocurridas durante el tratamiento.

Puede haber complicaciones como fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial, enfermedad restrictiva como así también enfermedad pulmonar obstructiva.

Es importante interrogar durante la consulta sobre la presencia de síntomas como tos seca, dificultad respiratoria, disnea y la tolerancia al ejercicio.

Se debe realizar una adecuada exploración física anual con saturometría, una radiografía de tórax y estudios de función pulmonar, incluyendo espirometría con capacidad de difusión de CO. En el caso de que exista sospecha de compromiso pulmonar o los estudios sean patológicos, se recomienda la realización de tomografía de tórax y la valoración por neumología. Si estos estudios son normales, se repetirán cada 3 años.

Afectación neurológica

Pueden presentarse complicaciones derivadas de la afectación neurológica secundaria a la compresión medular con secuelas neuromusculares como paraplejia con déficits motores y sensitivos, disfunción vesical y disfunción intestinal, incontinencia esfinteriana, escoliosis. Estas/os pacientes requerirán un abordaje kinésico y terapia física.

Las y los pacientes que han recibido quimioterápicos como vincristina, carboplatino y cisplatino tienen mayor riesgo de presentar neuropatía sensoriomotora a nivel periférico, que puede manifestarse con disestesias, parestesias, debilidad y arreflexia a nivel de miembros. Suele aparecer precozmente luego del tratamiento, pero puede cronificarse.

Se debe realizar el examen neurológico anualmente para su detección hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento. Luego realizar controles anuales en caso de presentarla.

Se puede indicar la realización de terapia física o kinesiología para la mejoría de los síntomas. En caso de presentar dolor neuropático puede medicarse con gabapentin o amitriptilina.

Puede también presentarse el fenómeno de Raynaud, con vasoespasmo de manos, pies, nariz, lóbulo de orejas o labios asociado a frío o estrés. Ante esto se recomienda adecuada protección antes los desencadenantes como el frío. En ocasiones se evaluará el uso de bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes.

Afectación cognitiva

El deterioro cognitivo puede tener un impacto significativo en la calidad de vida. Las niñas y los niños con efectos cognitivos tardíos son más propensos a tener dificultades escolares con un menor rendimiento académico. Valorar cómo es el desempeño global, la escolaridad, la presencia de trastornos del aprendizaje, la calidad de vida y la inserción social.

Las niñas y los niños con antecedente de neuroblastoma y con antecedente de manifestaciones clínicas de síndrome de opsoclonus-mioclonus tienen mayor riesgo de presentar trastornos en la conducta y en el desarrollo neurocognitivo del lenguaje, la memoria y la atención.

Es importante recordar que, ante la pesquisa de alguna alteración cognitiva, se recomienda la realización de una evaluación psicopedagógica formal para poder detectar tempranamente alteraciones en el rendimiento escolar y en el comportamiento en el entorno familiar y social. Con el fin de implementar un abordaje interdisciplinario precoz y ofrecerle al niño o al adolescente un programa educativo adaptado a sus posibilidades.

Afectación digestiva

Los neuroblastomas abdominales a menudo necesitan tratamiento multimodal con cirugía, quimioterapia o radioterapia. Por lo tanto, se espera que estos tumores sean particularmente propensos a producir problemas a largo plazo en el tubo digestivo.

Estos efectos tardíos a nivel del tubo digestivo superior e inferior se encuentran relacionados a la intensidad de las dosis de quimioterapia y de la irradiación a nivel abdominal, como también a adherencias posteriores a la cirugía abdominal que predisponen a la obstrucción intestinal.

Puede manifestarse como cuadros de dismotilidad y estenosis esofágica, reflujo gastroesofágico, gastritis, enteritis, disfunción a nivel de la motilidad del tubo digestivo (diarrea, constipación, obstrucción), como también la aparición de neoplasias malignas.

A nivel hepatobiliar, el tipo y la intensidad del tratamiento previo influyen en el riesgo de complicaciones tardías.

La alteración más frecuente es la elevación asintomática de enzimas hepáticas.

Otra complicación menos frecuente es la colelitiasis, que se encuentra relacionada con el antecedente de nutrición parenteral, la cirugía y la radioterapia abdominal y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Otros factores de riesgo independiente para la colecistitis incluyen la edad, el sexo femenino, un mayor IMC y la exposición a dosis altas (> 750 mg/m²) de quimioterapia con derivados de platino.

Puede observarse con menor frecuencia la hiperplasia nodular focal, que es una manifestación iatrogénica benigna de daño vascular y se relaciona con el antecedente de enfermedad veno-oclusiva, el uso de altas dosis de alquilantes y el antecedente de irradiación hepática.

El uso de quimioterápicos para acondicionamiento de TCPH como la ciclofosfamida, el busulfán y el etopósido han sido relacionados con el desarrollo de enfermedad oclusiva y el síndrome de obstrucción sinusoidal.

El uso de radioterapia a nivel hepático, su dosis, la edad temprana al momento del tratamiento, el antecedente de hepatectomía previa y el uso concomitante de medicaciones como la doxorubicina, aumentan el riesgo de daño hepático.

Las y los pacientes sometidas/os a dosis de radiación de 40 Gy dirigida a por lo menos un tercio del volumen del hígado, a dosis de 30 Gy o superiores dirigidas a todo el abdomen o al campo abdominal superior que incluye todo el hígado, tienen el riesgo más alto de disfunción hepática.

Debemos recordar que la terapia transfusional intensiva puede generar sobrecarga hepática de hierro y consecuentemente daño a nivel hepático.

Afectación del estado bucodental

Las niñas y los niños que han recibido tratamientos quimioterápicos tienen mayor riesgo de presentar anomalías dentarias, agenesia de dientes y raíces, acortamiento, alteraciones en esmalte, microdontia, molares ectópicos y caries. La radioterapia craneal y cervical, además, va a incrementar el riesgo de padecer segundas neoplasias, por lo que hay que vigilar lesiones sugerentes de malignidad a nivel oral.

Es esencial una higiene dental cuidadosa y regular. Se recomienda el examen odontológico anual o con mayor frecuencia si la o el profesional así lo indica. Es importante informar a la odontóloga o al odontólogo del antecedente de enfermedad oncológica.

Afectación de piel y faneras

Durante el control clínico debe hacerse un examen minucioso de la piel. Es importante el control de nevos ya que pueden darse la aparición de segundos tumores en piel irradiada como pueden ser el melanoma, el carcinoma basocelular y escamocelular.

Pueden observarse lesiones pigmentadas fibróticas en zonas de extravasación de citostáticos, especialmente antraciclinas.

Puede también observarse atrofia dérmica, fibrosis, telangiectasias y alopecia en zonas de piel irradiada.

Ante lesiones que plantean dudas diagnósticas, se sugiere consultar a la dermatóloga o al dermatólogo por el riesgo de segunda enfermedad maligna en la piel irradiada.

Se recomendará el uso de factores de protección solar mayor a 60 y, en lo posible, evitar la exposición a rayos ultravioletas.

En la siguiente tabla se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo del neuroblastoma:

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, Petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario (anual). * Considerar derivación a hematóloga/o.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento. Pasado los 10 años aumenta el riesgo de tumores sólidos.
RDT en cabeza, cuello, tórax, axila, abdomen, pelvis, columna cervical, dorsal lumbar, sacra, completa, corporal total.	Segundo tumor: cáncer de tiroides, tumor de mama, pulmón, colon, vejiga.	Ver capítulo Radioterapia.				

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc.</p> <p>* Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Asociación con radioterapia torácica. Síndrome metabólico. Embarazo.</p>	<p>Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).</p>	<p>Examen cardiológico.</p> <p>Presión arterial.</p> <p>Electrocardiograma (con evaluación de QTc).</p> <p>Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.</p> <p>Ecocardiograma.</p>	<p>Anual.</p> <p>• Cada 2 años: * RT >15 Gy + Antraciclínicos <250 mg/m², ** Antraciclínicos ≥ 250 mg/m².</p> <p>• Cada 5 años: * Antraciclínicos <250 mg/m² + RT <15 Gy o nula.</p>	<p>Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).</p>	<p>Consulta con cardiólogo en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.</p>	<p>* Realizar una consulta con el cardiólogo previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo.</p> <p>* Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular.</p> <p>* Control de peso, actividad física y dieta saludable.</p>
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Edad >30 años.</p> <p>* Combinación de alquilantes.</p> <p>* Combinación con radioterapia craneal.</p>	<p>Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.</p>	<p>Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.</p>	<p>Anual hasta finalizada la pubertad.</p>	<p>Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.</p>	<p>Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/a.</p>	
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal.</p> <p>* Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.</p>	<p>Infertilidad masculina/ Oligospermia o azoospermia.</p>	<p>Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.</p>	<p>Anual.</p>	<p>Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.</p>	<p>Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/a.</p>	<p>La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.</p>

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/ Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre: el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular, la funcionalidad sexual.
MAYOR RIESGO * Edad >30 años. * Combinación de alquilantes. * Combinación con radioterapia craneal.	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.	
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Examen neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Presencia de parestesias o disestesias.	Derivación a kinesiología; tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectada.	Anual.	Vasoespasmo de manos, pies, nariz, lóbulo de orejas o labios asociado a frío o estrés.	Adecuada protección del frío; Evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	
	Parestesias, disestesias.	Examen neurológico.	Anual.			
MAYOR RIESGO * Edad menor de 4 años al tratamiento. * Combinación con radioterapia craneal, combinación con otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).	Ototoxicidad (hipoacusia sensorial, tinnitus, vértigo).	Audiometría.	Audiometría anual para edad ≤ 5 años, cada 2 años para niños de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.	Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente pérdida de más de 15dB debajo del umbral normal.	Derivación a otorrinolaringóloga/o.	
MAYOR RIESGO * Nefrectomía. * Combinación con otros nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores). Radioterapia. Cisplatino >200 mg/m ² , radiación renal >15 Gy.	Toxicidad renal (injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular).	Tensión arterial/ Función renal/ Electrolitos.	Anual.		Suplementos de electrolitos en caso de patología tubular; derivación a nefróloga/o en caso de compromiso de la función renal.	En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer". Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>".
- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, Nakagawara A, Berthold F, Schleiermacher G, Park JR, Valteau-Couanet D, Pearson AD, Cohn SL. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):3008-17. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4648. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26304901; PMCID: PMC4567703.
- Park J, Hogarty M, Bagatell R, Schleiermacher G, Mosse Y, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo P, Poplack D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 8th ed. Philadelphia, PA, EE.UU: Wolters Kluwer; 2020. p. 647-72.
- AEPED Neuroblastoma y tumores relacionados A.I. Benito Bernal, R. Vila de Frutos. Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica y Trasplante Hematopoyético. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, nov 2021.
- Dieffenbach BV, Liu Q, Murphy AJ, Stein DR, Wu N, Madenci AL, Leisenring WM, Kadan-Lottick NS, Christison-Lagay ER, Goldsby RE, Howell RM, Smith SA, Oeffinger KC, Yasui Y, Armstrong GT, Weldon CB, Chow EJ, Weil BR. Late-onset kidney failure in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;155:216-226. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.050. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34391054; PMCID: PMC8429192.
- Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev*. 2019 Jun 1;40 (3):711-767. doi: 10.1210/er.2018-00092. PMID: 30476004.
- Clemens E, de Vries AC, Pluijm SF, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Tissing WJ, Loonen JJ, van Dulmen-den Broeder E, Bresters D, Versluys B, Kremer LC, van der Pal HJ, van Grotel M, van den Heuvel-Eibrink MM; DCOG-LATER, The Netherlands. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study. *Eur J Cancer*. 2016 Dec; 69:77-85. doi: 10.1016/j.

ejca.2016.09.023. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27821322.

- Hero B, Schleiermacher G. Update on pediatric opsoclonus myoclonus syndrome. *Neuropediatrics*. 2013 Dec;44(6):324-9. doi: 10.1055/s-0033-1358604. Epub 2013 Nov 7. PMID: 24203854.
- Hoover M, Bowman LC, Crawford SE, Stack C, Donaldson JS, Grayhack JJ, Tomita T, Cohn SL. Long-term outcome of patients with intraspinal neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 1999 May;32(5):353-9. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199905)32:5<353::aid-mpo8>3.0.co;2-2. PMID: 10219337.
- International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group, IGHG. Long-term follow-up guidelines (<https://www.ighg.org/guidelines/>).
- PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Efectos tardíos del tratamiento antitumoral en la niñez. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <01/13/2023>.

Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/efectos-tardios-pro-pdq>. Fecha de acceso: 07/11/2023.

- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology. 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 Oct 22; 128(17):1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099. Epub 2013 Sep 30. Erratum in: *Circulation*. 2013 Nov 5; 128(19): e394. PMID: 24081971.

5

Capítulo

Retinoblastoma

El retinoblastoma (RTB) es un tumor de la infancia poco frecuente que se origina en la retina y representa alrededor del 3% de los cánceres en niñas y niños menores de 15 años. Las niñas y los niños entre 1 y 4 años de edad representan el 59%, seguido del grupo etario de menores de 1 año (34%). Las y los pacientes con enfermedad bilateral presentan manifestaciones a una edad aún más temprana, por lo general, en los primeros 12 meses de vida. El 54% de pacientes es de sexo masculino.

La tasa de incidencia del retinoblastoma es de 5* (IC 95% 3,4-6,3).

Se presenta en formas hereditarias (25–30%) y no hereditarias (70–75%). La enfermedad hereditaria se define por la presencia de una mutación de la línea germinal en el gen RB1. Esta mutación se hereda de un progenitor afectado (25 % de los casos) o sucede en una célula germinal antes de la concepción o del intraútero durante la embriogénesis temprana (75% de los casos).

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

La presencia de antecedentes familiares de retinoblastoma o enfermedad bilateral o multifocal orienta a enfermedad hereditaria. Se presume que todas las niñas y los niños con enfermedad bilateral, y cerca del 15% de pacientes con enfermedad unilateral, tienen la forma hereditaria.

El tratamiento del retinoblastoma depende de la carga de enfermedad intraocular y extraocular, la lateralidad de la enfermedad, el estado en la línea germinal del gen RB1 y la posibilidad de conservar la vista.

En pacientes que presentan enfermedad intraocular, en especial aquellas/os con compromiso ocular bilateral, es posible que un abordaje conservador de reducción tumoral con quimioterapia intravenosa o en la arteria oftálmica, acompañada de terapia local intensiva, produzca tasas altas de rescate ocular.

La radioterapia, uno de los tratamientos más eficaces para el retinoblastoma, se suele reservar para los casos de progresión intraocular o extraocular de la enfermedad.

Las opciones de tratamiento son:

Enucleación

Se indica la resección inicial del ojo para tumores grandes que llenan el cuerpo vítreo con poca o ninguna probabilidad de restaurar la visión, en casos de diseminación a la cámara anterior, en presencia de glaucoma o como tratamiento de rescate en casos de progresión o recidiva. Si se realiza en menores de 3 años no permite el crecimiento adecuado de la órbita durante el desarrollo.

Tratamiento local (crioterapia, terapia láser y braquiterapia)

Se indica en pacientes en los que se plantea el rescate ocular.

Quimioterapia sistémica

Se indica en los siguientes casos:

- Como adyuvante para pacientes con características patológicas de riesgo alto.
 - Tratamiento de pacientes con enfermedad extraocular y metastásica.
 - Tratamiento quimiorreductor combinado con terapia local intensiva para pacientes sometidos a tratamiento de rescate ocular.
-

Las drogas utilizadas en la mayoría de los tratamientos del RTB son: vincristina, etopósido y carboplatino, solos o en alternancia con ciclofosfamida y doxorubicina.

En algunos casos se utiliza cisplatino con consolidación de dosis altas de quimioterapia y rescate autólogo de células madre hematopoyéticas.

Infusión de quimioterapia en la arteria oftálmica (quimioterapia intraarterial)

Es un método factible y eficaz para el rescate ocular. Es posible consolidar aún más las respuestas a la quimioterapia con este abordaje. El melfalán es el fármaco que se utiliza con mayor frecuencia y es el más eficaz. A menudo, se combina con topotecán o carboplatino.

Quimioterapia intravítrea

La inyección intravítrea directa de melfalán o topotecán puede ser eficaz para neutralizar la diseminación activa en el vítreo. Complementa la quimioterapia intraarterial.

Radioterapia

RHE (radioterapia de haz externo): el retinoblastoma es muy sensible a la radiación. Por lo general, las dosis de RHE que oscilan entre 35 y 46 Gy producen remisiones a largo plazo. Actualmente su uso es muy limitado. Se usa en casos de progresión después de abordajes conservadores en pacientes con diseminación extraocular y como parte del tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica. Los métodos más recientes de administración de la RHE se aplican con la intención de reducir los efectos adversos a largo plazo. Estos son la radioterapia de intensidad modulada y la radioterapia con haz de protones (radioterapia con partículas cargadas).

La RHE administrada a lactantes impide el crecimiento de los huesos orbitarios y produce deformidades cosméticas. La RHE también aumenta el riesgo de neoplasias secundarias principalmente en niñas y niños con retinoblastoma hereditario.

Braquiterapia (radioterapia con placas): en combinación con el uso adecuado de quimioterapia y otras formas de tratamiento local, la braquiterapia se ha utilizado para el tratamiento de tumores localizados en la retina que no son susceptibles a otros métodos de terapia local.

Asesoramiento genético

Es fundamental en la atención de pacientes con retinoblastoma y sus familias. Incluye ofrecer información sobre las principales formas de retinoblastoma, lo que ayuda a los padres a comprender las consecuencias genéticas de cada forma de retinoblastoma y permite calcular el riesgo de la enfermedad en la familia. El asesoramiento incluye la orientación sobre los exámenes de detección adecuados para los progenitores y sus familiares, en especial, si hay aumento del riesgo de una segunda neoplasia maligna primaria.

Vigilancia posterior al diagnóstico

Puede ocurrir que niñas y niños con una mutación de la línea germinal en RB1 presenten nuevos tumores en los años posteriores al diagnóstico y tratamiento, por ese motivo es necesario examinarlos con frecuencia. Es una práctica habitual que se examinen cada 2 a 4 meses durante, por lo menos, 28 meses. El intervalo entre exámenes se basa en la estabilidad de la enfermedad y la edad del niño. Un porcentaje de niñas/os que presentan retinoblastoma unilateral, con el tiempo, presentarán la enfermedad en el ojo opuesto. Por ese motivo se realizan exámenes periódicos del ojo no afectado.

Efectos adversos a largo plazo

Segunda enfermedad maligna

Las y los sobrevivientes de retinoblastoma tienen un riesgo alto de presentar una segunda enfermedad maligna (SEM).

La muerte por SEM es la causa de muerte más común en pacientes de retinoblastoma. Las SEM explican cerca del 50% de las defunciones de pacientes con enfermedad bilateral y retinoblastoma hereditario definido a partir del análisis genético. Los factores que aumentan el riesgo de SEM son los siguientes:

- **Retinoblastoma hereditario.**

Las y los pacientes de RTB hereditarios tienen un aumento marcado de la incidencia de SEM, que es independiente del tratamiento con radioterapia. Con el aumento de la supervivencia de pacientes de RTB hereditario, se ha hecho evidente que estas/os pacientes también están en riesgo de cánceres epiteliales posteriores durante la edad adulta. Se ha descrito un gran aumento de la mortalidad por cáncer de pulmón, vejiga y otros cánceres epiteliales.

- **Antecedentes de tratamiento con radioterapia para el retinoblastoma.**

Se ha observado que la incidencia de NS es menor en pacientes con RTB tratados con RDT con protones en relación a los tratados con RDT con fotones. Se necesitará un seguimiento más prolongado para definir mejor el riesgo de NS relacionadas con la radiación con protones.

- **La SEM más común es el osteosarcoma, seguido del sarcoma de partes blandas y el melanoma.**

- **Edad en el momento de la radioterapia.**

Al parecer, el riesgo de SEM depende de la edad del paciente en el momento en que se administra la radioterapia de haz externo (RHE), en particular, en niñas/os menores de 12 meses.

- **SEM previas.**

Las y los sobrevivientes de una SEM tienen un riesgo 7 veces mayor de presentar otra neoplasia secundaria. El riesgo aumenta 3 veces más para las y los pacientes que reciben radioterapia.

La mayoría de pacientes que reciben quimioterapia se exponen a etopósido, que se ha relacionado con leucemia secundaria (LMA) en pacientes sin predisposición al cáncer.

La supervivencia después de presentar SEM es definitivamente subóptima y varía mucho entre los estudios. Sin embargo, con los avances terapéuticos, es fundamental que todas las SEM en sobrevivientes de retinoblastoma se traten con intención curativa.

Disminución del crecimiento orbitario

El crecimiento orbitario disminuye un poco después de la enucleación. Se puede minimizar si se coloca un implante orbitario. La asimetría en el tamaño de la órbita que se produce después de la enucleación es mayor en niños pequeños y en lactantes. No ocurre asimetría si la enucleación es posterior a tres años de edad.

Defectos visuales a largo plazo

Estos defectos se relacionan con el tamaño del tumor, la localización y el método de tratamiento (agudeza visual, defectos del campo visual, etc.).

Se requiere de un seguimiento más prolongado para evaluar el efecto en la visión de las y los pacientes sometidos a las modalidades de tratamiento más contemporáneas.

Cataratas

Relacionadas con el uso de RDT.

Estrabismo

Es más frecuente el estrabismo divergente y ocurre más frecuentemente si hubo compromiso de la fóvea.

Efectos psicosociales

Las y los pacientes enucleadas/os pueden presentar efectos psicosociales relacionados con dificultades físicas e interpersonales derivadas de la apariencia, además de problemas sociales y de relaciones.

Toxicidad cardíaca

La mayoría de las y los sobrevivientes de cáncer infantil no desarrollan cardiotoxicidad. La incidencia de complicaciones cardíacas varía según los estudios entre el 1.5% al 2.2%.

Sin embargo, las complicaciones cardiológicas son responsables del exceso de mortalidad a largo plazo.

Se sabe que las antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina) lesionan de forma directa los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y presentar arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), daño en las arterias coronarias y se puede comprometer el pericardio (pericarditis o fibrosis).

Los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas son:

- Dosis acumulada; en particular mayor de 250 mg/m² a 300 mg/m².
 - Edad más temprana en el momento de la exposición, en particular, edad menor de 5 años.
 - Aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento.
 - Sexo femenino.
 - Hipertensión arterial.
-

Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a la finalización del mismo.

La presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia son tan importantes para las y los sobrevivientes de cáncer como para la población general. Actúan como factor de riesgo para la presentación de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Su tratamiento adecuado puede modificar el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la obesidad y diversas endocrinopatías (por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento) son más comunes en subgrupos de sobrevivientes de cáncer infantil. Si estas afecciones no se controlan, es posible que se genere un perfil metabólico que aumente el riesgo cardiovascular.

Las manifestaciones cardíacas pueden aparecer luego de varias décadas. No hay evidencia clara (al menos hasta los 50 años de edad o 30 a 40 años después del tratamiento) de que se produzca una meseta en el riesgo después de cierto tiempo para sobrevivientes que recibieron drogas cardiotoxicas. Por lo tanto, se recomienda vigilancia de por vida.

La quimioterapia (en particular las antraciclinas y las antraquinonas) junto con la radioterapia, administradas de modo independiente o en combinación, aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular de sobrevivientes de cáncer infantil y se consideran los factores de riesgo más importantes que contribuyen a la enfermedad cardiovascular prematura en esta población. Si bien las antraciclinas dañan de forma directa los cardiomiocitos, la radioterapia afecta de manera principal la vasculatura fina de los órganos afectados.

Controles

Se sugiere realizar control clínico anual con examen cardiovascular que incluya toma de tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y evaluar la presencia de soplos. Es importante valorar en el interrogatorio la aparición de dificultad para respirar, disnea, ortopnea, dolor precordial, palpitaciones, síntomas abdominales como náuseas y vómitos (en menores de 25 años).

Se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma cada 2 años. En el caso de hallar síntomas positivos en el interrogatorio o anomalías en el examen físico o anomalías subclínicas en los exámenes complementarios, disfunción ventricular izquierda, arritmias o intervalo QTc prolongado, se sugiere la realización de una consulta con una cardióloga o un cardiólogo.

Es importante realizar una consulta cardiológica previa a realizar ejercicio de alta intensidad.

Se recomienda realizar una evaluación cardiológica con ecocardiografía inicial para las pacientes embarazadas o que planean quedar embarazadas, si durante el tratamiento del cáncer recibió una dosis de antraciclina superior a 250 mg/m². Las sobrevivientes con antecedentes de disfunción sistólica o disfunción sistólica durante el embarazo o al comienzo del mismo presentan el riesgo más alto de miocardiopatía del periparto y deben recibir un seguimiento periódico para detectar insuficiencia cardíaca durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto.

La enfermedad cardíaca también es más común en mujeres que han pasado por la menopausia, por lo que las mujeres sobrevivientes que presentan una menopausia temprana pueden tener un mayor riesgo.

Si el intervalo QTc está alterado se debe tener mucha precaución con los medicamentos que pueden prolongarlo (metronidazol, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Todavía no están claros los efectos a largo plazo de los antineoplásicos más nuevos que se basan en objetivos moleculares, aunque se sabe que algunos de ellos producen efectos tóxicos cardíacos en el corto plazo.

Como recomendación en la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables (como disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo, evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad) y promover la realización actividad física en forma regular.

Desarrollo puberal femenino

En niñas, el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida y/o carboplatino puede generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como también menopausia precoz.

Constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales.
 - Aparición de signos de menopausia precoz como funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
-

Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
-

En el caso en que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.

Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso en el crecimiento con menor talla alcanzada. Puede afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.

Fertilidad femenina

En niñas, el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida y/o carboplatino puede generar disminución de folículos ováricos e infertilidad.

Aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. Las mujeres, en líneas generales, mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

Controles

- Anuales.
 - Estadificación de Tanner hasta maduración sexual.
 - Historia menstrual.
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Patrón menstrual anormal.
 - Síntomas de menopausia.
-

Frente a alteraciones, realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona antimülleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a ginecóloga-o/endocrinóloga-o.

El período fértil puede estar acortado. La fertilidad puede recuperarse años después de finalizado el tratamiento.

Fertilidad femenina

En niñas, el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida y/o carboplatino puede generar disminución de folículos ováricos e infertilidad.

Aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. Las mujeres, en líneas generales, mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

Desarrollo puberal masculino

El uso en la infancia de quimioterápicos como ciclofosfamida y/o carboplatino puede generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada.

El desarrollo sexual puede verse afectado además por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario a radioterapia craneana.

Controles

- Anuales.
- Examen físico.
- Antropometría.
- Estadios de Tanner.
- Volumen testicular hasta finalizada la pubertad.

En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Fertilidad masculina

La administración de quimioterápicos como ciclofosfamida y/o carboplatino puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia y azoospermia.

Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. Las células de Sertoli son más susceptibles que las células de Leydig al daño producido por la quimioterapia. Las dosis de alquilantes que producen alteraciones de la fertilidad presentan variaciones individuales.

Tener en cuenta factores previos del paciente como el uso de esteroides anabólicos, ocupación (exposición a pesticidas, metales pesados, etc.), mayor edad.

La fertilidad puede recuperarse años después de finalizada la quimioterapia.

Con dosis de RDT craneal >30 Gy el déficit de FSH /LH suele acompañarse con múltiples déficits hormonales que requieren seguimiento endocrinológico.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
-

En el caso que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista (urólogo-o/ endocrinólogo-a).

Ototoxicidad

Existen quimioterápicos como el carboplatino que pueden generar toxicidad a nivel auditivo.

La ototoxicidad por carboplatino es menos frecuente y severa que la del cisplatino, pero puede ser clínicamente relevante en las y los pacientes que recibieron altas dosis.

Esta toxicidad puede principalmente manifestarse como sordera neurossensorial. También se pueden presentar síntomas como tinnitus o acúfenos, vértigo y otoposclerosis.

Existen pacientes con mayor riesgo de presentar toxicidad a nivel auditivo, como las y los menores de 4 años al recibir tratamiento, combinación con radioterapia craneal o que además hayan recibido otros fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).

La RDT craneal (sin quimioterápicos) puede producir efectos ototóxicos que se presentan en forma gradual y se manifiestan meses o años después de la exposición. La dosis que produce toxicidad auditiva después de la RDT sola en niñas/os se ubica en el intervalo de 35 a 45 Gy. La menor edad y la presencia de un tumor cerebral o de hidrocefalia aumentan la susceptibilidad a la hipoacusia. Puede empeorar con el tiempo.

Controles

- Anuales.
 - Audiometría anual para edad \leq 5 años.
 - Cada 2 años para niñas/os de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.
-

Interrogar sobre la presencia de pérdida de la audición, la presencia de tinnitus o vértigo.

Signos de alarma

- Pérdida de audición.
 - Tinnitus.
 - Vértigo.
 - Audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.
-

Se sugiere derivación a otorrinolaringóloga/o.

Toxicidad renal

- **Quimioterapia.**

El uso de carboplatino y cisplatino puede predisponer a lesiones renales o hipertensión a largo plazo. La toxicidad renal puede consistir en injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatémico).

Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad la combinación con otras drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina, metotrexato y dosis de cisplatino ≥ 200 mg/m²).

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorreno congénito, presentar diabetes mellitus e hipertensión.



Controles



- Anuales.
- Control de la tensión arterial.
- Urea, creatinina, dosaje de electrolitos.



Se deben suplementar electrolitos en pacientes con pérdida persistente.

Consulta a la/al nefróloga/o si se detecta hipertensión o compromiso de la función renal.

En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.

Toxicidad de las vías urinarias

Los pacientes que han recibido ciclofosfamida pueden presentar toxicidad a nivel del tracto urinario. Pueden presentar cistitis hemorrágica, fibrosis a nivel vesical, disfunción vesical, reflujo vesicoureteral, e hidronefrosis.

La ciclofosfamida además también puede producir transformación maligna a nivel de la vejiga.

Aumentan el riesgo de toxicidad en las vías urinarias el consumo de alcohol y el tabaco.

La radioterapia sobre la pelvis, columna sacra o columna completa puede producir cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, disfunción miccional, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.

Controles: anuales.

Investigar hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anormalidades en la micción, urgencia miccional.

Solicitar examen de orina, urocultivo, índice de creatinina/calcio.

Ante estos síntomas se deberá realizar una orina completa, un urocultivo, una ecografía abdomino renal y un índice de creatinina/calcio.

Ecografía renal y vesical si hay microhematuria en como mínimo dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice creatinina/calcio anormal.

Derivar a uróloga/o si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente si aparece macrohematuria o disuria.

Si bien el retinoblastoma es una enfermedad muy curable, el reto para aquellas/os que tratan el retinoblastoma es conservar la vida y prevenir la pérdida ocular, la ceguera y otros efectos graves del tratamiento que reducen la longevidad o la calidad de vida de la/del paciente.

Con las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento del retinoblastoma en las últimas décadas, el retinoblastoma metastásico se observa con menor frecuencia en las naciones desarrolladas. Por este motivo, otras causas de mortalidad relacionada con el retinoblastoma, como las SEM, han cobrado mayor importancia durante los primeros 10 años de vida y los años posteriores.

En la siguiente tabla se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo del retinoblastoma:

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario. * Considerar derivación a hematóloga/o.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.
Radioterapia craneal y ocular. MAYOR RIESGO * Retinoblastoma hereditario.	Segundo tumor: osteosarcoma, sarcoma de partes blandas y el melanoma.	Ver capítulo Radioterapia.				

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc.</p> <p>* Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Asociación con radioterapia torácica. Síndrome metabólico. Embarazo.</p>	<p>Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).</p>	<p>Examen cardiológico.</p> <p>Presión arterial.</p> <p>Electrocardiograma (con evaluación de QTc).</p> <p>Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.</p> <p>Ecocardiograma.</p>	<p>Anual.</p> <p>Cada 2 años.</p>	<p>Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).</p>	<p>Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.</p>	<p>* Realizar una consulta con cardióloga/o previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo.</p> <p>* Evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular.</p> <p>* Control de peso, actividad física y dieta saludable.</p>
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Edad >30 años.</p> <p>* Combinación de alquilantes.</p> <p>* Combinación con radioterapia testicular o craneal.</p> <p>* Orquiectomía.</p>	<p>Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.</p>	<p>Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.</p>	<p>Anual hasta finalizada la pubertad.</p>	<p>Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.</p>	<p>Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.</p>	
<p>* La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal.</p> <p>* Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.</p>	<p>Infertilidad masculina/Oligo o azoospermia.</p>	<p>Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.</p>	<p>Anual.</p>	<p>Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.</p>	<p>Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.</p>	<p>La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.</p>
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.</p>	<p>Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/Retraso puberal.</p>	<p>Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.</p>	<p>Anual.</p>	<p>Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.</p>	<p>Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.</p>	<p>La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre: el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular, la funcionalidad sexual.</p>

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Examen neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Presencia de parestesias o disestesias.	Derivación a kinesiología; tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectada.	Anual.	Vasoespasmos de manos, pies, nariz, lóbulo de orejas o labios asociado a frío o estrés.	Adecuada protección del frío; evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	
	Parestesias, disestesias.	Examen neurológico.	Anual.			
MAYOR RIESGO * Edad menor de 4 años al tratamiento. * Neoplasia de SNC, combinación con radioterapia craneal, combinación con otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).	Ototoxicidad (hipoacusia sensorial, tinnitus, vértigo).	Audiometría.	Audiometría anual para edad ≤5 años, cada 2 años para niños de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.	Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente pérdida de más de 15 dB debajo del umbral normal.	Derivación a otorrinolaringóloga/o.	

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Nefrectomía.</p> <p>* Combinación con otros nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores). Radioterapia.</p> <p>Cisplatino >200 mg/m², radiación renal >15 Gy.</p>	<p>Toxicidad renal (injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular).</p>	<p>Tensión arterial/ Función renal/ Electrolitos.</p>	<p>Anual.</p>		<p>Suplementos de electrolitos en caso de patología tubular; derivación a nefrólogo/o en caso de compromiso de la función renal.</p>	<p>En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.</p>

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer". Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>".
- Abramson DH, Fabius AW, Issa R, Francis JH, Marr BP, Dunkel IJ, Gobin YP. Advanced Unilateral Retinoblastoma: The Impact of Ophthalmic Artery Chemosurgery on Enucleation Rate and Patient Survival at MSKCC. *PLoS One*. 2015 Dec 28; 10 (12): e0145436. doi: 10.1371/journal.pone.0145436. PMID: 26709699; PMCID: PMC4692433.
- Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, Francis JH, Brodie SE, Dunkel IJ, Gobin YP. Intra-Arterial Chemotherapy (Ophthalmic Artery Chemosurgery) for Group D Retinoblastoma. *PLoS One*. 2016 Jan 12; 11 (1): e0146582. doi: 10.1371/journal.pone.0146582. PMID: 26756643; PMCID: PMC4710506.
- Friedman DN, Chou JF, Oeffinger KC, Kleinerman RA, Ford JS, Sklar CA, Li Y, McCabe MS, Robison LL, Marr BP, Abramson DH, Dunkel IJ. Chronic medical conditions in adult survivors of retinoblastoma: Results of the Retinoblastoma Survivor Study. *Cancer*. 2016 Mar 1; 122(5): 773-81. doi: 10.1002/cncr.29704. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26755259; PMCID: PMC4764449.
- MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, Bunch KJ, Diggens NL, Draper GJ, Hawkins MM, Jenkinson HC, Kingston JE, Stiller CA, Vincent TJ, Murphy MF. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004. *Br J Cancer*. 2013 Jun 25; 108(12):2455-63. doi: 10.1038/bjc.2013.228. Epub 2013 May 14. PMID: 23674091; PMCID: PMC3694232.
- Kleinerman RA, Tucker MA, Sigel BS, Abramson DH, Seddon JM, Morton LM. Patterns of Cause-Specific Mortality Among 2053 Survivors of Retinoblastoma, 1914-2016. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Sep 1; 111(9):961-969. doi: 10.1093/jnci/djy227. PMID: 30698734; PMCID: PMC6748807.
- Tamboli D, Topham A, Singh N, Singh AD. Retinoblastoma: A SEER Dataset Evaluation for Treatment Patterns, Survival, and Second Malignant Neoplasms. *Am J Ophthalmol*. 2015 Nov; 160(5):953-8. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.037. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26255575.

- Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Feb; 62(1):201-23. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.014. PMID: 25435120.
- Kleinerman RA, Tucker MA, Sigel BS, Abramson DH, Seddon JM, Morton LM. Patterns of Cause-Specific Mortality Among 2053 Survivors of Retinoblastoma, 1914-2016. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Sep 1; 111(9): 961-969. doi: 10.1093/jnci/djy227. PMID: 30698734; PMCID: PMC6748807.
- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Tratamiento del retinoblastoma. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <09/06/2023>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/retinoblastoma/pro/tratamiento-retinoblastoma-pdq>. Fecha de acceso: <07/14/2023>.

6

Capítulo

Tumores renales

Los tumores renales representan el 5% del total de los tumores en menores de 15 años. Las niñas y los niños de 1 a 4 años de edad representan el 59%. El 52% de pacientes son de sexo femenino. La tasa de incidencia de los tumores renales es de 6,5* (IC95% 4,9-8,1).

En la infancia el más frecuente es el tumor de Wilms (que representa un 95,4% del total de los tumores renales) pero, en el grupo etario de 15 a 19 años, el más frecuente es el carcinoma de células renales.

Existen otros tumores renales menos frecuentes como los tumores rabdoides, el sarcoma de células claras y el nefroma mesoblástico congénito.

Para el período 2005/2014 la sobrevida global a 5 años de niñas y niños con diagnóstico de tumores renales es de 82% y a 10 años de 80%. En el caso de niñas y niños con tumor de Wilms, la sobrevida global a 5 años es de 83% y a 10 años de 81%. Para otros tumores renales es de 56% y 56%, respectivamente.

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Tumor de Wilms

Es el tumor renal más frecuente en lactantes y niñas/os y es una enfermedad curable en la mayoría de las personas afectadas. La media de edad en el momento del diagnóstico es de 44 meses en casos unilaterales y de 31 meses en casos bilaterales. Alrededor del 10% de las niñas y los niños con tumor de Wilms presenta un síndrome de deformidad congénita relacionado.

Existen síndromes con riesgo de desarrollar tumor de Wilms:

- **Alto riesgo (mayor a 20%):** síndromes WARG, Denys-Drash, Perlman, anemia de Fanconi.
 - **Riesgo moderado (entre 5 y 20%):** síndromes de Frasier, Beckwith-Wiedemann, Simpson-Golabi-Behmel.
 - **Riesgo bajo (menor a 5%):** síndromes de Bloom, DICER1, Li-Fraumeni, hemihipertrofia aislada, hiperparatiroidismo-síndrome de tumor de mandíbula y otros.
-

Del 5 al 10% de las y los pacientes con tumor de Wilms presentan tumores bilaterales o multicéntricos. La prevalencia del compromiso bilateral es más alta en pacientes con síndromes de predisposición genética.

El pronóstico de las y los pacientes con tumor de Wilms depende de los siguientes aspectos:

- Características histopatológicas del tumor (tipo histológico favorable vs. tipo histológico anaplásico).
 - Estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.
 - Características moleculares del tumor, como la ganancia de 1q que afecta al 28% de los tumores de Wilms, que es el factor más poderoso para predecir una peor evolución.
 - Edad. Una edad más avanzada se relaciona con un pronóstico adverso.
-

Existen dos abordajes terapéuticos diferentes para el tratamiento del tumor de Wilms basado en los dos principales grupos de tratamientos:

- COG RTC (Children's Oncology Group), grupo americano que usa cirugía inmediata para todos los tumores unilaterales.
 - SIOP (Renal Tumour Study Group of the International Society of Pediatric Oncology), grupo europeo que usa quimioterapia preoperatoria como primer paso del tratamiento con el objetivo de reducir las posibles complicaciones derivadas de la misma.
-

Ambos protocolos son comparables en términos de supervivencia.

Cirugía

El objetivo es asegurar la extirpación completa del tumor sin rotura y evaluar la extensión de la enfermedad. El procedimiento de elección es la nefrectomía radical y el muestreo de ganglios linfáticos.

Quimioterapia

Los esquemas de quimioterapia se administran de acuerdo a la estadificación. Pueden incluir:

- Vincristina, actinomicina-D post-nefrectomía.
 - Vincristina, actinomicina D y doxorubicina durante 24 semanas; nefrectomía inicial o biopsia seguida de nefrectomía.
 - Vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido durante 24 semanas postnefrectomía.
 - Vincristina, actinomicina D, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido seguido de radioterapia.
 - Vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, carboplatino y etopósido durante 30 semanas y radioterapia.
 - Vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, carboplatino, etopósido, vincristina e irinotecán durante 36 semanas y radioterapia.
-

En caso de estadio IV en pacientes con histología de alto riesgo, se recomienda un régimen basado en vincristina, irinotecán, ciclofosfamida, carboplatino, etopósido, y doxorubicina, seguido de altas dosis de quimioterapia con rescate autólogo de progenitores hematopoyéticos.

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

Radioterapia

Se administra para mejorar el control local en algunos estadios o según histología y para tratar la enfermedad metastásica. Puede ser local, abdominal y/o pulmonar.

Efectos adversos a largo plazo

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

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

El riesgo de recidiva en pacientes con tumor de Wilms ocurre principalmente en los primeros 2-3 años tras finalizar el tratamiento.

Por ello, se recomienda exploración física (incluyendo tensión arterial), ecografía abdominal, radiografía de tórax y analítica de sangre y orina

cada 3 meses, durante los primeros 2 años de seguimiento. Durante el tercer y cuarto año de seguimiento, estas revisiones se pueden espaciar a cada 4-6 meses. Tras el quinto año, se recomienda repetir las anualmente.

En pacientes que completaron el tratamiento para el tumor de Wilms y presentan características compatibles con una predisposición genética, como un tumor de Wilms bilateral, se requieren exámenes de detección con ecografía renal cada 3 meses para identificar tumores metacrónicos durante el período de riesgo para el síndrome específico (5 años para los síndromes relacionados con WT1; 8 años para el síndrome de Beckwith-Wiedemann).

El seguimiento de efectos secundarios a largo plazo incluye:

Segunda enfermedad maligna

En pacientes pediátricos el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida y carboplatino puede aumentar el riesgo de síndrome mielodisplásico o leucemia mieloblástica aguda.

El riesgo existe hasta los 10 años de finalizado el tratamiento. Aumentan el riesgo la dosis acumulativa alta de alquilantes o la combinación de agentes alquilantes y el haber recibido el trasplante autólogo.

Realizar examen físico para detectar palidez, petequias y hematomas.

Se sugiere estar atentas/os a la presencia de fatiga, petequias y hematomas, sangrados, dolor óseo y visceromegalias. Consultar sin demoras frente a su aparición.

Realizar controles anuales de hemograma con recuento plaquetario hasta 10 años de finalizado el tratamiento.

Existe también riesgo de presentar tumores sólidos, pero con una latencia de tiempo de aparición mayor, con una media de 14 años. El etopósido aumenta el riesgo de presentar linfoma de Hodgkin, nefroblastoma y rhabdomyosarcomas secundarios.

- **La RDT en cabeza, cuello, columna cervical o completa y la RDT corporal total aumentan el riesgo de cáncer de tiroides.**

Se debe examinar anualmente la tiroides.

Realizar ecografía tiroidea si se palpan nódulos.

Aumenta el riesgo si recibió la RDT a menor edad, si hace más de 5 años que finalizó la RDT, si la dosis está entre 10 y 30 Gy con la glándula dentro del campo de irradiación y si se usaron alquilantes.

- **La RDT en tórax, axila y corporal total aumentan el riesgo de cáncer de pulmón.**

Realizar examen respiratorio anualmente.

Investigar tos, falta de aire y disnea.

Realizar exámenes y consulta con cirujana/o y oncóloga/o según clínica.

La exposición laboral a asbestos, arsénico, radiación y ser fumadora/or pasiva/o (en no fumadores) aumentan el riesgo.

El consumo de tabaco aumenta el riesgo mientras que los hábitos saludables lo disminuyen.

- **La RDT en tórax, axila y RDT corporal total también aumenta el riesgo de cáncer de mama.**

Se debe realizar examen mamario anualmente, comenzando en la pubertad hasta los 25 años. Luego cada 6 meses.

Mamografía: comenzar a los 8 años de la RDT o al cumplir 25 años de edad.

Resonancia magnética de mama: comenzar a los 8 años de la RDT o al cumplir 25 años de edad.

Aumenta el riesgo contar con historia familiar de cáncer de mama, historia personal de BRCA1, BRCA2, ATM o mutación p53 o, en ausencia del test genético personal, con la mutación BCRA conocida en familiar de primer grado.

Factores de riesgo del tratamiento: dosis alta de RDT, especialmente $\geq 10\text{Gy}$ y mayor tiempo transcurrido (> 5 años).

Se recomienda enseñar a realizar el autoexamen mamario y aconsejar su realización mensual a partir de la pubertad.

Consulta con cirujana-o/oncóloga-o según clínica.

- **La RDT en abdomen, pelvis, columna (lumbar, sacra, completa) y RDT corporal total aumentan el riesgo de cáncer colorrectal.**

Se debe comenzar el screening a los 5 años de la RDT o a la edad de 30 años.

Controlar test de sangre oculta en materia fecal inmunoquímico cada 2 años o videocolonoscopia cada 5 años.

Para pacientes con historia familiar o síndromes hereditarios predisponentes a cáncer colorrectal se recomienda controles más precoces e intensivos.

Factores de riesgo: edad ≥ 45 años, historia familiar de cáncer colorrectal o pólipos en familiar de primer grado, antecedente de hepatoblastoma, cáncer gastrointestinal, dosis alta de RDT, especialmente ≥ 20 Gy, combinación con quimioterapia, especialmente alquilantes.

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad: obesidad, colitis ulcerosa, poliposis adenomatosa, poliposis familiar.

La dieta alta en grasas y baja en fibras aumenta el riesgo.

Consulta a gastroenteróloga-o, cirujana-o/oncóloga-o.

- **La RDT en pelvis y/o columna sacra o completa aumentan el riesgo de cáncer de vejiga.**

Investigar anualmente hematuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria/retención, disuria, nicturia, alteraciones en la micción.

Realizar examen de orina, urocultivo, índice de creatinina/calcio en pacientes con datos positivos.

Realizar ecografía renal y vesical si hay microhematuria en, como mínimo, dos ocasiones.

Se debe realizar consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice creatinina/calcio anormal.

Derivar a urología si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente si aparece macrohematuria o disuria.

Aumenta el riesgo la combinación con ciclofosfamida y/o ifosfamida.

El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Toxicidad cardíaca

El riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva se modifica según la dosis de doxorubicina recibida. El riesgo es mayor cuando se supera la dosis acumulada de 250 mg/m², cuando se asocia a radioterapia y al sexo femenino.

La mayoría de las y los sobrevivientes de cáncer infantil no desarrollan cardiotoxicidad. La incidencia de complicaciones cardíacas varía según los estudios entre el 1.5% al 2.2%.

Sin embargo, las complicaciones cardiológicas son responsables del exceso de mortalidad a largo plazo.

Se sabe que las antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina y mitoxantrona) lesionan de forma directa los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y presentar arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), daño en las arterias coronarias y puede comprometerse el pericardio (pericarditis o fibrosis).

Los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas son:

- Dosis acumulada, en particular mayor de 250 mg/m² a 300 mg/m².
 - Edad más temprana en el momento de la exposición, en particular, edad menor de 5 años.
 - Aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento.
 - Sexo femenino.
 - La radioterapia simultánea dirigida al tórax o el corazón aumenta aún más el riesgo de miocardiopatía.
 - Hipertensión arterial.
-

Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a la finalización del mismo.

La presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia son tan importantes para las y los sobrevivientes de cáncer como para la población general. Actúan como factor de riesgo para la presentación de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Su tratamiento adecuado puede modificar el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la obesidad y diversas endocrinopatías (por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento) son más comunes en subgrupos de sobrevivientes de cáncer infantil. Si estas afecciones no se controlan, es posible que se genere un perfil metabólico que aumente el riesgo cardiovascular.

Las manifestaciones cardíacas pueden aparecer luego de varias décadas. No hay evidencia clara (al menos hasta los 50 años de edad o 30 a 40 años después del tratamiento) de que se produzca una meseta en el riesgo después de cierto tiempo para sobrevivientes que recibieron drogas cardiotoxícas. Por lo tanto, se recomienda vigilancia de por vida.

La quimioterapia (en particular las antraciclinas y las antraquinonas) junto con la radioterapia, administradas de modo independiente o en combinación, aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular de sobrevivientes de cáncer infantil y se consideran los factores de riesgo más importantes que contribuyen a la enfermedad cardiovascular prematura en esta población. Si bien las antraciclinas dañan de forma directa los cardiomiocitos, la radioterapia afecta de manera principal la vasculatura fina de los órganos afectados.

Los efectos tardíos de la radioterapia dirigida al corazón son:

- Pericarditis diferida, que se presenta de forma abrupta o como un derrame pericárdico crónico.
 - Pancarditis, que incluye fibrosis pericárdica y miocárdica.
 - Cardiomiopatía (en ausencia de una enfermedad pericárdica importante), que se presenta aún sin exposición a antraciclinas.
 - Cardiopatía isquémica.
 - Lesión funcional en las válvulas, a menudo en las aórticas.
 - Defectos de conducción.
-

Estos efectos cardíacos tardíos se relacionan con el volumen del corazón expuesto a la radiación y la dosis de radiación (especialmente si se exceden los 35 Gy). De modo similar a lo que sucede con las antraciclinas, la manifestación de estos efectos tardíos puede demorar años y hasta décadas.

Controles propuestos

Se sugiere realizar control clínico anual con examen cardiovascular que incluya toma de tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y la presencia de soplos. Es importante valorar en el interrogatorio la aparición de dificultad para respirar, disnea, ortopnea, dolor precordial, palpitaciones, síntomas abdominales como náuseas y vómitos (en menores de 25 años).

Se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma en función de las dosis recibidas de antraciclínicos y de la realización de radioterapia con daño potencial a nivel cardíaco (torácica, abdominal, espinal).

Frecuencia de ecocardiograma:

Dosis de antraciclinas (basada en dosis de doxorubicina)	Dosis de radiación (radiación torácica, abdominal, espinal)	Frecuencia de monitoreo
menos de 250 mg/m ²	menos de 15 Gy	cada 5 años
	más de 15 Gy	cada 2 años
mayor o igual a 250 mg/m ²	con cualquier dosis o sin haber recibido radioterapia	cada 2 años

En caso de hallar síntomas positivos en el interrogatorio o anomalías en el examen físico o anomalías subclínicas en los exámenes complementarios, disfunción ventricular izquierda, arritmias o intervalo QTc prolongado, se sugiere la realización de una consulta con una/un cardióloga/o.

Es importante realizar una consulta cardiológica previo a realizar ejercicio de alta intensidad.

Se recomienda realizar una evaluación cardiológica con ecocardiografía inicial para las pacientes embarazadas o que planean quedar embarazadas, si durante el tratamiento del cáncer recibió una dosis de antraciclina superior a 250 mg/m², o antraciclinas (cualquier dosis) en combinación con radioterapia dirigida al tórax (> 15 Gy). Las sobrevivientes con antecedentes de disfunción sistólica o disfunción sistólica durante el embarazo o al comienzo del mismo presentan el riesgo más alto de miocardiopatía del periparto y deben recibir un seguimiento periódico para detectar insuficiencia cardíaca durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto.

La enfermedad cardíaca también es más común en mujeres que han pasado por la menopausia, por lo que las mujeres sobrevivientes que presentan una menopausia temprana pueden tener un mayor riesgo.

Si el intervalo QTc está alterado se debe tener mucha precaución con los medicamentos que pueden prolongarlo (metronidazol, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Todavía no están claros los efectos a largo plazo de los antineoplásicos más nuevos que se basan en objetivos moleculares, aunque se sabe que algunos de ellos producen efectos tóxicos cardíacos en el corto plazo.

Como recomendación en la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables (como disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo, evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad) y recomendar la realización actividad física en forma regular.

Toxicidad renal

La insuficiencia renal terminal ocurre en el 1% de tumores unilaterales y en el 10% de casos bilaterales. Se relaciona con la cirugía y con el tratamiento citostático.

Quimioterapia

La administración de carboplatino puede predisponer a lesiones renales o hipertensión a largo plazo. La toxicidad renal puede consistir en injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatémico).

Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad haber sufrido una nefrectomía, la combinación con otras drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina, metotrexato), radioterapia sobre el área renal y RDT renal con dosis ≥ 15 Gy.

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorre-no congénito, presentar diabetes mellitus e hipertensión.

Las niñas y los niños con síndrome WAGR u otras mutaciones de la línea germinal en WT1 se deben vigilar durante toda la vida debido al riesgo aumentado de hipertensión, nefropatía e insuficiencia renal.

Las y los pacientes con tumor de Wilms y aniridia sin anomalías ge-nitourinarias tienen un riesgo más bajo, pero se deben controlar por nefropatía o insuficiencia renal.

Las niñas y los niños con tumor de Wilms y cualquier anomalía geni-tourinaria también tienen un riesgo aumentado de insuficiencia renal tardía y deben controlarse. Las características relacionadas con las mutaciones de la línea germinal en WT1 que aumentan el riesgo de insuficiencia son las siguientes: tipo histológico de predominio estro-mal, enfermedad bilateral, restos nefrogénicos intralobulares y tumor de Wilms diagnosticado antes de los 2 años.

Radioterapia abdominal y corporal total

Se puede producir daño glomerular, insuficiencia renal e hipertensión.

Aumentan el riesgo de toxicidad renal por RDT: tumor de Wilms bilateral, nefrectomía, quimioterápicos radiomiméticos (ej.: doxorubicina, actino-micina D), combinación con otras drogas nefrotóxicas (ej.: carboplatino, ifosfamida, aminoglucósidos, anfotericina), dosis de RDT ≥ 10 Gy (espe-cialmente dosis ≥ 15 Gy), RDT corporal total ≥ 6 Gy en dosis única, ≥ 12 Gy fraccionada, RDT corporal total combinada con RDT renal.

Como condiciones de riesgo previas a la enfermedad maligna se encuen-tran la ausencia congénita de un riñón, diabetes mellitus e hipertensión.

Controles

- Anuales.
 - Control de la tensión arterial.
 - Urea, creatinina, dosaje de electrolitos.
-

Se deben suplementar electrolitos en las y los pacientes con pérdida persistente.

Consultar a nefróloga/o si se detecta hipertensión o compromiso de la función renal.

En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.

Nefrectomía

Las y los sobrevivientes de cáncer infantil sometidas/os a nefrectomía tienen riesgo de lesión por hiperfiltración. Generalmente, la hipertrofia compensadora del riñón contralateral se produce después de la nefrectomía, pero, con el tiempo, el daño renal se puede manifestar como una reducción de filtración glomerular, microalbuminuria y proteinuria, hipertensión y, menos frecuentemente, como glomeruloesclerosis focal que conduce a insuficiencia renal crónica.

Las y los pacientes con tumor de Wilms unilateral no sindrómicos tratados con nefrectomía radical unilateral sin quimioterapia nefrotóxica ni radioterapia ionizante tienen un riesgo bajo de presentar disfunción renal importante a largo plazo. Aumentan el riesgo la presencia de síndrome de Dennis-Drash y WAGR.

Factores de riesgo: el síndrome de Wilms bilateral, la combinación con otras terapias nefrotóxicas (ej.: carboplatino, ifosfamida, aminoglucósidos, anfotericina, RDT sobre el riñón).

Controles

- Anuales.
 - Antropometría (peso, talla, índice de masa corporal).
 - Tensión arterial.
 - Función renal, electrolitos.
 - Detección de proteinuria.
-

Se sugiere consultar a nefróloga/o si se presenta hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal progresiva.

Se recomienda aconsejar a pacientes monorrenas/os acerca de deportes y actividades seguras y dar recomendaciones de vida saludable.

Toxicidad de las vías urinarias

Las y los pacientes que han recibido quimioterápicos como ciclofosfamida o ifosfamida pueden presentar toxicidad a nivel del tracto urinario. Pueden presentar cistitis hemorrágica, fibrosis a nivel vesical, disfunción vesical, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.

La ciclofosfamida, además, también puede producir transformación maligna a nivel de la vejiga.

Los factores de riesgo incluyen: las dosis acumulativas altas (baja la incidencia con el uso de mesna), especialmente con dosis de ciclofosfamida $\geq 3 \text{ g/m}^2$, combinación con radioterapia en pelvis, especialmente con dosis $\geq 30 \text{ Gy}$.

Aumentan el riesgo de toxicidad en las vías urinarias el consumo de alcohol y el tabaco.

La radioterapia sobre la pelvis, columna sacra o columna completa puede producir cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, disfunción miccional, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.

Aumentan el riesgo: dosis alta de radiación, especialmente ≥ 30 Gy sobre la vejiga completa, ≥ 45 Gy sobre una porción de la vejiga, combinación con ciclofosfamida, ifosfamida o vincristina.

Controles: anuales.

Investigar hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anormalidades en la micción, urgencia miccional.

Solicitar examen de orina, urocultivo, índice creatinina/calcio.

Ante estos síntomas se deberá realizar una orina completa, un urocultivo, una ecografía abdomino renal, índice de creatinina/calcio.

Realizar ecografía renal y vesical si hay microhematuria en, como mínimo, dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice creatinina/calcio anormal.

Derivar a uróloga/o si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente si aparece macrohematuria o disuria.

Desarrollo puberal femenino

En niñas el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida y carboplatino puede generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como también menopausia precoz.

Constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales.
 - Aparición de signos de menopausia precoz como funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
 - Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.

Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada. Puede afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.

Fertilidad femenina

En niñas el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida y carboplatino puede generar disminución de folículos ováricos e infertilidad.

Aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

Controles

- Anuales.
 - Estadificación de Tanner hasta maduración sexual.
 - Historia menstrual.
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Patrón menstrual anormal.
 - Síntomas de menopausia.
-

Frente a alteraciones, realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona antimulleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a ginecólogo-o/endocrinólogo-a.

El período fértil puede estar acortado. La fertilidad puede recuperarse años después de finalizado el tratamiento.

Desarrollo puberal masculino

El uso en la infancia de quimioterápicos como ciclofosfamida y carboplatino puede generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada.

El desarrollo sexual puede verse afectado además por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario a radioterapia craneana.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Volumen testicular hasta finalizada la pubertad.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Fertilidad masculina

La administración de quimioterápicos como ciclofosfamida y carboplatino puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia y azoospermia.

Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. Las células de Sertoli son más susceptibles que las células de Leydig al daño producido por la quimioterapia. Las dosis de alquilantes que producen alteraciones de la fertilidad presentan variaciones individuales.

Tener en cuenta factores previos del paciente como el uso de esteroides anabólicos, ocupación (exposición a pesticidas, metales pesados, etc.), mayor edad.

La fertilidad puede recuperarse años después de finalizada la quimioterapia.

Con dosis de RDT craneal >30 Gy el déficit de FSH /LH suele acompañarse con múltiples déficits hormonales que requieren seguimiento endocrinológico.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista en urología o endocrinología.

Toxicidad pulmonar

Directamente relacionada con la radioterapia pulmonar (tórax y axila).

Se puede producir fibrosis, neumonitis intersticial, enfermedad pulmonar restrictiva, enfermedad pulmonar obstructiva.

Evaluar tos, sibilancias, dificultad respiratoria, disnea de esfuerzo.

Controles: anuales.

Realizar pruebas de función pulmonar incluyendo el test de difusión de monóxido de carbono y la espirometría (basales y al entrar en seguimiento post-tratamiento). Repetir los estudios de acuerdo a resultados o a disfunción pulmonar progresiva.

Evitar el consumo de tabaco y los ambientes de fumadores.

Repetir los estudios de función respiratoria antes de una anestesia general.

Realizar la vacunación contra influenza y neumococo.

Considerar patologías concomitantes y/o antecedentes (historia de atopía).

Aumenta el riesgo la dosis de radiación > 10 Gy, especialmente ≥ 15 Gy, si hubo combinación con quimioterápicos radiomiméticos (ej.: doxorubicina y actinomicina D) y si recibió la RDT a menor edad.

Derivar a neumóloga/o en presencia de síntomas respiratorios y/o con estudios funcionales patológicos.

Ototoxicidad

Se relaciona con la administración de carboplatino que puede generar toxicidad a nivel auditivo.

La ototoxicidad por carboplatino es menos frecuente y severa que la observada con el cisplatino, pero puede ser clínicamente relevante en pacientes que recibieron altas dosis.

Esta toxicidad puede manifestarse principalmente como sordera neurosensorial. También se pueden presentar síntomas como tinnitus o acúfenos, vértigo y otoesclerosis.

Existen pacientes con mayor riesgo de presentar toxicidad a nivel auditivo: los menores de 4 años al recibir tratamiento, en combinación con radioterapia craneal, o que recibieron, además, otros fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).

Controles

- Audiometría anual para edad ≤ 5 años,
 - cada 2 años para niños de 6 a 12 años,
 - luego cada 5 años a partir de los 13 años.
-

Interrogar sobre la presencia de pérdida de la audición, la presencia de tinnitus o vértigo.

Signos de alarma

- Pérdida de audición.
 - Tinnitus.
 - Vértigo.
 - Audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal sugiere derivación a otorrinolaringóloga/o.
-

Función tiroidea

Relacionado con la administración de radioterapia dirigida a cabeza, cuello, columna cervical o total se puede producir hipotiroidismo. Con dosis ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 20 Gy, si el campo de irradiación incluye la glándula tiroides.

Mayor riesgo en sexo femenino.

Controles

- Anuales.
- Peso.
- Talla.
- Características de la piel y las faneras.

- Examen de la tiroides.
- Dosaje de TSH, T4L.

Investigar fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, constipación, piel seca, cabello quebradizo, depresión.

Derivación a endocrinóloga/o para terapia de reemplazo.

Evaluar hormonas tiroideas antes de intentar embarazo y también durante el mismo.

Con dosis ≥ 30 Gy puede ocurrir hipertiroidismo.

Investigar intolerancia al calor, palpitaciones, taquicardia, pérdida de peso, labilidad emocional, debilidad muscular e hiperfagia.

Examinar ojos y piel. Realizar exámenes de la tiroides, cardiovascular y neurológico.

Dosaje de TSH, T4L.

Derivación a endocrinología.

Sistema musculoesquelético

Las y los pacientes que recibieron radioterapia abdominal y/o pulmonar para control local de la enfermedad o como tratamiento de las metástasis pueden presentar alteraciones del sistema musculoesquelético por daño en los tejidos normales en crecimiento y desarrollo. El grado de daño depende de la dosis total, el fraccionamiento y el campo de radiación. La radioterapia puede afectar de forma directa al crecimiento de la columna, dando lugar a un crecimiento asimétrico y produciendo alteraciones en la curvatura (escoliosis o cifosis).

La mayoría de las y los pacientes, sin embargo, permanecen asintomáticas/os y no requieren aparatos ortopédicos ni cirugía.

En la siguiente tabla se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo de pacientes que presentaron tumor de Wilms.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario. * Considerar derivación a hematóloga/o.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.
Radioterapia tórax, abdomen y pelvis.	Segundo tumor: tumor de mama, colon, pulmón, vejiga.	Ver capítulo Radioterapia.				
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc.</p> <p>* Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Asociación con radioterapia torácica. Síndrome metabólico. Embarazo.</p>	Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).	<p>Examen cardiológico.</p> <p>Presión arterial.</p> <p>Electrocardiograma (con evaluación de QTc).</p> <p>Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.</p>	<p>Anual.</p> <p>• Cada 2 años: * RT >15 Gy + Antraciclínicos <250 mg/m², * * Antraciclínicos ≥250 mg/m².</p> <p>• Cada 5 años: * Antraciclínicos <250 mg/m² + RT <15 Gy o nula.</p>	Disnea, ortopnea, precordalgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).	Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.	<p>* Realizar una consulta con el cardiólogo previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo.</p> <p>* Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular.</p> <p>* Control de peso, actividad física y dieta saludable.</p>

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Edad >30 años. * Combinación de alquilantes. * Combinación con radioterapia testicular o craneal. * Orquiectomía. 	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.	
<ul style="list-style-type: none"> * La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. * Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad. 	Infertilidad masculina/ Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal. 	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/ Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular, la funcionalidad sexual.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal. 	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimülleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Examen neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Presencia de parestesias o disestesias.	Derivación a kinesiología; tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectada.	Anual.	Vasoespasmos de manos, pies, nariz, lóbulo de orejas o labios asociado a frío o estrés.	Adecuada protección del frío; evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	
	Parestesias, Disestesias.	Examen neurológico.	Anual.			
MAYOR RIESGO * Edad menor de 4 años al tratamiento. * Neoplasia de SNC, combinación con radioterapia craneal, combinación con otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).	Ototoxicidad (hipoacusia sensorial, tinnitus, vértigo).	Audiometría.	Audiometría anual para edad ≤5 años, cada 2 años para niñas/ os de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.	Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente pérdida de más de 15dB debajo del umbral normal.	Derivación a otorrinolaringóloga/o.	
MAYOR RIESGO * Nefrectomía. * Combinación con otros nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores). Radioterapia renal >15 Gy.	Toxicidad renal (injurias glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular).	Tensión arterial/ Función renal/ Electrolitos.	Anual.		Suplementos de electrolitos en caso de patología tubular; derivación a nefróloga/o en caso de compromiso de la función renal.	En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.
MAYOR RIESGO * Pacientes que han recibido quimioterápicos como ciclofosfamida o ifosfamida.	Cistitis hemorrágica, fibrosis a nivel vesical, disfunción vesical, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.	Examen de orina, urocultivo, índice creatinina/calcio.	Anual.	Hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anomalías en la micción, urgencia miccional.	Se deberá realizar una orina completa, un urocultivo, una ecografía abdominal renal, índice de creatinina/calcio. Ecografía renal y vesical si hay microhematuria en como mínimo dos ocasiones. Realizar consulta con nefróloga/o o urológica/o.	Recomendar consultar rápidamente si aparece macrohematuria o disuria.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Con dosis de RDT ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 20 Gy, si el campo de irradiación que incluye la glándula tiroidea.</p>	Hipotiroidismo, hipertiroidismo.	<p>Control de TSH, T4L.</p> <p>Palpación de glándula tiroidea.</p> <p>Ecografía tiroidea.</p>	Anual.	<p>* Palpación de una tumoración en cuello.</p> <p>* Para hipotiroidismo: fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, constipación, piel seca, cabello quebradizo, depresión.</p> <p>* Para hipertiroidismo: intolerancia al calor, palpitaciones, taquicardia, pérdida de peso, labilidad emocional, debilidad muscular, hiperfagia.</p>	Derivación a endocrinóloga/o para terapia de reemplazo.	* Este grupo de pacientes también está en riesgo de aparición de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Aumenta el riesgo la dosis de radiación > 10 Gy, especialmente ≥ 15 Gy y si hubo combinación con quimioterápicos radiomiméticos (ej.: doxorubicina, actinomicina D) y el haber recibido la RDT a menor edad.</p>	Fibrosis pulmonar/ Neumonitis intersticial/ Síndrome de distress respiratorio agudo (muy raro).	EFR (espirometría y capacidad de difusión de CO).	EFR basal al inicio del seguimiento y luego repetir en caso de resultado anormal o sintomatología de insuficiencia pulmonar.	Tos, sibilancias, disnea.	Derivación a neumonóloga/o; espirometría (con capacidad de difusión de CO).	<p>* La exposición a altas concentraciones de O₂ pueden producir empeoramiento de la fibrosis pulmonar (por ejemplo, durante la anestesia general).</p> <p>* Repetir EFR previo a anestesia general.</p> <p>* Evitar tabaquismo.</p> <p>* Vacunación contra el virus de influenza anual y contra Streptococcus pneumoniae.</p> <p>* Previo buceo, referir a neumonóloga/o.</p>

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer”. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>”.
- Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, Deutsch M, Sklar CA, Oeffinger KC, Armstrong G, Robison LL, Green DM. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec 15; 57(7):1210-6. doi: 10.1002/pbc.23090. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21384541; PMCID: PMC4634648.
- Breslow NE, Lange JM, Friedman DL, Green DM, Hawkins MM, Murphy MF, Neglia JP, Olsen JH, Peterson SM, Stiller CA, Robison LL. Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer*. 2010 Aug 1; 127(3):657-66. doi: 10.1002/ijc.25067. PMID: 19950224; PMCID: PMC2878923.
- Vujanić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-l’Hermine A, D’Hooghe E, de Krijger RR, Perotti D, Pritchard-Jones K, Vokuhl C, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N; International Society of Paediatric Oncology–Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG). The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2018 Nov; 15(11):693-701. doi: 10.1038/s41585-018-0100-3. Erratum in: *Nat Rev Urol*. 2019 Sep; 16(9):563. PMID: 30310143; PMCID: PMC7136175.
- Wong KF, Reulen RC, Winter DL, Guha J, Fidler MM, Kelly J, Lancashire ER, Pritchard-Jones K, Jenkinson HC, Sugden E, Levitt G, Frobisher C, Hawkins MM. Risk of Adverse Health and Social Outcomes Up to 50 Years After Wilms Tumor: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2016 May 20; 34(15):1772-9. doi: 10.1200/JCO.2015.64.4344. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27022116.
- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <01/13/2023>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/efectos-tardios->

pro-pdq. Fecha de acceso: 07/11/2023.

- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology. 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 Oct 22;128(17):1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099. Epub 2013 Sep 30. Erratum in: *Circulation*. 2013 Nov 5; 128(19): e394. PMID: 24081971.
- Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, Veres C, Oberlin O, Guibout C, Pacquement H, Munzer M, N'Guyen TD, Bondiau PY, Berchery D, Laprie A, Scarabin PY, Jouven X, Bridier A, Koscielny S, Deutsch E, Diallo I, de Vathaire F. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1):31-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016686. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487757.
- Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robinson LL, Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3673-80. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002505; PMCID: PMC3804290.
- Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, Breslow NE. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 1; 19(7):1926-34. doi: 10.1200/JCO.2001.19.7.1926. PMID: 11283124.

7

Capítulo

Tumores hepáticos

Los tumores hepáticos primarios representan el 1,4% del total de los cánceres en menores de 15 años. Las niñas y los niños de entre 1 y 4 años de edad representan el 46%, seguido del grupo etario de menores de 1 año (29%). El 59% de pacientes son de sexo masculino. La tasa de incidencia de los tumores hepáticos es de 2,0* (IC95% 1,1-2,9). El 75% del total de estos tumores está representado por el hepatoblastoma (HB) y el 23% por el carcinoma hepatocelular (CHC).

Por lo general, el HB se presenta en menores de 3 años y puede estar asociado a síndromes genéticos y/o a factores ambientales. Su incidencia aumentó en los últimos años, asociado a los avances en el cuidado de niños prematuros, sobre todo en aquellos con peso menor a 1500 gr al nacimiento, en quienes se observó mayor predisposición a desarrollar esta entidad. Actualmente la sobrevida global a 5 años de niñas/os con diagnóstico de HB varía dependiendo de las características de la enfermedad. Existen subtipos histológicos que les confieren diferente valor pronóstico y opciones terapéuticas. Tal es el caso de los tumores con histología fetal pura (también llamados HB fetal

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

bien diferenciado), los cuales presentan un 100% de sobrevida con la resección quirúrgica. Existen otros subtipos histológicos como los tumores de células pequeñas indiferenciados que presentan pobre respuesta a la quimioterapia, un peor pronóstico y una sobrevida que no alcanza a los 24 meses desde el diagnóstico.

El CHC se presenta en pacientes mayores de 10 años y adolescentes, en algunos casos asociados a enfermedades hepáticas subyacentes. La variante fibromamelar se presenta casi exclusivamente en adolescentes y adultos jóvenes sin enfermedad hepática previa. Si bien el aumento de la alfa-fetoproteína es más frecuente en el HB, existe un 20% de CHC que pueden presentar elevación de este marcador ("CHC transicionales"). Por lo general, presentan pobre respuesta a la quimioterapia y la mayoría de las/os pacientes requieren abordaje quirúrgico e incluso trasplante hepático.

Un pequeño grupo de los tumores primarios del hígado presentan características histológicas no concluyentes, solapadas entre HB y CHC, denominadas neoplasias hepatocelulares, NOS por sus siglas en inglés "not otherwise specified" (CHC - NOS). Este subtipo es más frecuente en niños más grandes y es clínicamente más agresivo. Las técnicas moleculares y de citogenética cobran importancia para definir las características morfológicas de estos tumores híbridos.

El tratamiento de los tumores hepáticos se basa en la resección quirúrgica y la quimioterapia adyuvante, sistémica o dirigida por medio de técnicas de embolización. En los casos en que la cirugía de resección no es posible, el trasplante hepático desempeña un rol fundamental para lograr la remisión de la enfermedad local. La sobrevida global a 5 años de niñas/os con diagnóstico de tumores hepáticos es de 55% y a 10 años de 53%. En el caso de niñas/os con HB la sobrevida global a 5 años es de 63% y a 10 años de 61%, y para los CHC de 40% y 38% respectivamente.

El grupo de niñas/os curadas/os pueden presentar secuelas asociadas a los fármacos incluidos en el tratamiento, secuelas quirúrgicas o aquellas asociadas al trasplante hepático. Es por esta razón que

resulta fundamental el seguimiento y el control a largo plazo para detectarlas y tratarlas en forma precoz. Los principales quimioterápicos incluidos en la mayoría de los protocolos de tratamiento son cisplatino, doxorubicina, carboplatino, fluorouracilo (5-FU), vincristina, irinotecán, etopósido, sorafenib, gemcitabine y oxaliplatino. Los efectos adversos a largo plazo más frecuentes son ototoxicidad, segundas enfermedades malignas y miocardiopatía, y se encuentran relacionados principalmente al cisplatino y a la doxorubicina. La dosis media acumulada de cisplatino es de 520 mg/m² y de doxorubicina de 360 mg/m², pudiendo variar según el riesgo y el tratamiento recibido.

Las niñas y los niños que recibieron trasplante hepático requieren seguimiento cercano en centros especializados. Dado que en muchas/os adolescentes y adultos jóvenes es frecuente la falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor con las subsiguientes complicaciones, se sugiere referir a este grupo de pacientes al equipo de seguimiento de trasplante hepático.

Efectos adversos a largo plazo

Ototoxicidad

La toxicidad auditiva se debe principalmente al cisplatino y al carboplatino. Este grupo de pacientes presentan riesgo aumentado de padecerla ya que el diagnóstico de su enfermedad suele ser antes de los 5 años de edad y llegan a dosis acumuladas mayores a 400 mg/m².

El cisplatino afecta inicialmente a la audición en frecuencias altas. Puede generar una pérdida auditiva irreversible en los rangos de frecuencia de la voz humana y comprometer la recepción y expresión del lenguaje.

La ototoxicidad por carboplatino es menos frecuente y severa, pero puede ser clínicamente relevante en pacientes que recibieron altas dosis.

Principalmente, esta toxicidad puede manifestarse como sordera neurossensorial. También se pueden presentar síntomas como tinnitus o acúfenos, vértigo y otosclerosis.

Controles

- Anuales.
 - Audiometría anual para edad ≤ 5 años,
 - cada 2 años para niños de 6 a 12 años,
 - luego cada 5 años a partir de los 13 años.
-

Interrogar sobre la presencia de pérdida de la audición y la presencia de tinnitus o vértigo.

Signos de alarma

- Pérdida de audición.
 - Tinnitus.
 - Vértigo.
 - Audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.
-

Se sugiere derivación a otorrinolaringóloga/o.

Segunda enfermedad maligna

En pacientes pediátricos el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatino y cisplatino puede aumentar el riesgo de síndrome mielodisplásico o LMA.

El riesgo existe hasta los 10 años de finalizado el tratamiento. Aumenta el riesgo la dosis acumulativa alta de alquilantes o la combinación de agentes alquilantes y el haber recibido el trasplante autólogo.

Realizar examen físico para detectar palidez, petequias y hematomas.

Se sugiere estar atentas/os a la presencia de fatiga, petequias y hematomas, sangrados, dolor óseo y visceromegalias. Consultar sin demoras frente a su aparición.

Realizar controles anuales de hemograma con recuento plaquetario hasta 10 años de finalizado el tratamiento.

Existe también riesgo de presentar tumores sólidos, pero con una latencia de tiempo de aparición mayor, con una media de 14 años. El etopósido aumenta el riesgo de presentar linfoma de Hodgkin, nefroblastoma y rhabdomiosarcomas secundarios.

Toxicidad cardíaca

La mayoría de las y los sobrevivientes de cáncer infantil no desarrollan cardiotoxicidad. La incidencia de complicaciones cardíacas varía según los estudios entre el 1.5% al 2.2%.

Sin embargo, las complicaciones cardiológicas son responsables del exceso de mortalidad a largo plazo.

Se sabe que las antraciclinas (por ejemplo. doxorubicina, daunorubicina, idarrubicina, epirubicina y mitoxantrona) lesionan de forma directa los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y a una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y producir arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), daño en las arterias coronarias y puede comprometerse el pericardio (pericarditis o fibrosis).

Los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas son:

- Dosis acumulada, en particular mayor de 250 mg/m² a 300 mg/m².
 - Edad más temprana en el momento de la exposición, en particular edad menor de 5 años.
 - Aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento.
 - Sexo femenino.
 - La radioterapia simultánea dirigida al tórax o al corazón aumenta aún más el riesgo de miocardiopatía.
 - Hipertensión arterial.
-

Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a la finalización del mismo.

La presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia son tan importantes para las/os sobrevivientes de cáncer como para la población general. Actúan como factor de riesgo para la presentación de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Su tratamiento adecuado puede modificar el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la obesidad y diversas endocrinopatías (por ejemplo: hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento) son más comunes en subgrupos de sobrevivientes de cáncer infantil. Si estas afecciones no se controlan, es posible que se genere un perfil metabólico que aumente el riesgo cardiovascular.

Las manifestaciones cardíacas pueden aparecer luego de varias décadas. No hay evidencia clara (al menos hasta los 50 años de edad o 30 a 40 años después del tratamiento) de que se produzca una meseta en el riesgo después de cierto tiempo para sobrevivientes que recibieron drogas cardiotoxicas. Por lo tanto, se recomienda vigilancia de por vida.

Controles propuestos

Se sugiere realizar control clínico anual con examen cardiovascular que incluya toma de tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y evaluar la presencia de soplos. Es importante valorar en el interrogatorio la aparición de dificultad para respirar, disnea, ortopnea, dolor precordial, palpitaciones, síntomas abdominales como náuseas y vómitos (en menores de 25 años).

Se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma en función de las dosis recibidas de antraciclínicos.

Frecuencia de ecocardiograma:

Dosis de antraciclinas (basada en dosis de doxorubicina)	Dosis de radiación (radiación torácica, abdominal, espinal)	Frecuencia de monitoreo
menos de 250 mg/m ²	menos de 15 Gy	cada 5 años
	más de 15 Gy	cada 2 años
mayor o igual a 250 mg/m ²	con cualquier dosis o sin haber recibido radioterapia	cada 2 años

En caso de hallar síntomas positivos en el interrogatorio o anomalías en el examen físico o anomalías subclínicas en los exámenes complementarios, disfunción ventricular izquierda, arritmias o intervalo QTc prolongado, se sugiere la realización de una consulta con una/un especialista en cardiología.

Es importante realizar una consulta cardiológica previo a realizar ejercicio de alta intensidad.

Se recomienda realizar una evaluación cardiológica con ecocardiografía inicial para las pacientes embarazadas o que planean quedar embarazadas, si durante el tratamiento del cáncer recibió una dosis de antraciclinas. Las sobrevivientes con antecedentes de disfunción sistólica o disfunción sistólica durante el embarazo o al comienzo del mismo presentan el riesgo más alto de miocardiopatía del periparto y deben recibir un seguimiento periódico para detectar insuficiencia cardíaca durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto.

La enfermedad cardíaca también es más común en mujeres que han pasado por la menopausia, por lo que las mujeres sobrevivientes que presentan una menopausia temprana pueden tener un mayor riesgo.

Si el intervalo QTc está alterado se debe tener mucha precaución con los medicamentos que pueden prolongarlo (metronidazol, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Todavía no están claros los efectos a largo plazo de los antineoplásicos más nuevos que se basan en objetivos moleculares, aunque se sabe que algunos de ellos producen efectos tóxicos cardíacos en el corto plazo.

Como recomendación en la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables (como disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo, evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad) y recomendar la realización actividad física en forma regular.

Toxicidad renal

Los quimioterápicos que predisponen a lesiones renales o a hipertensión a largo plazo son el cisplatino y el carboplatino.

La toxicidad renal puede consistir en injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial e injuria tubular (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi y raquitismo hipofosfatémico).

Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad el haber sufrido una nefrectomía, la combinación con otras drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina, metotrexato y dosis de cisplatino ≥ 200 mg/m²).

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorreña/o congénita/o, presentar diabetes mellitus e hipertensión.

Controles

- Anuales.
 - Control de la tensión arterial.
 - Urea, creatinina, dosaje de electrolitos.
-

Se deben suplementar electrolitos en pacientes con pérdida persistente.

Consultar a nefróloga/o si se detecta hipertensión o compromiso de la función renal.

En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.

Desarrollo puberal femenino

En niñas, el uso de quimioterápicos como carboplatino y cisplatino puede generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como así también, menopausia precoz.

Constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales.
 - Aparición de signos de menopausia precoz como funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
-

Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.

Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada y que puede afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.

Infertilidad femenina

En niñas, el uso de quimioterápicos como carboplatino y cisplatino puede generar disminución de folículos ováricos e infertilidad.

Controles

- Anuales.
 - Estadificación de Tanner hasta maduración sexual.
 - Historia menstrual.
-

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Patrón menstrual anormal.
 - Síntomas de menopausia.
-

Frente a alteraciones realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona antimulleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a ginecóloga-o/ endocrinóloga-o.

El período fértil puede estar acortado. La fertilidad puede recuperarse años después de finalizado el tratamiento.

Desarrollo puberal masculino

El uso en la infancia de quimioterápicos como carboplatino y cisplatino puede generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Volumen testicular hasta finalizada la pubertad.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Infertilidad masculina

La administración de quimioterápicos como carboplatino y cisplatino puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia y azoospermia.

Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

Aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Tener en cuenta factores previos del paciente como el uso de esteroides anabólicos, ocupación (exposición a pesticidas, metales pesados, etc.), mayor edad.

La fertilidad puede recuperarse años después de finalizada la quimioterapia.

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con endocrinología.

Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista en urología o en endocrinología.

En la siguiente tabla se resumen los controles y las conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo de los tumores hepáticos:

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	<ul style="list-style-type: none"> * Hemograma con recuento plaquetario. * Considerar derivación a hematóloga/o. 	<p>Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.</p> <p>Pasados los 10 años aumenta el riesgo de tumores sólidos.</p>
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc. * Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Síndrome metabólico. Embarazo. 	Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).	<p>Examen cardiológico.</p> <hr/> <p>Presión arterial.</p> <hr/> <p>Electrocardiograma (con evaluación de QTc).</p> <hr/> <p>Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.</p> <hr/> <p>Ecocardiograma.</p>	<p>Anual.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 2 años: <ul style="list-style-type: none"> * RT >15 Gy + Antraciclínicos ≥ 250 mg/m², ** Antraciclínicos ≥ 250 mg/m². • Cada 5 años: <ul style="list-style-type: none"> * Antraciclínicos <250 mg/m² + RT <15 Gy o nula. 	Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).	Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.	<ul style="list-style-type: none"> * Realizar una consulta con el cardiólogo previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo. * Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular. * Control de peso, actividad física y dieta saludable.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Edad >30 años. * Combinación de alquilantes. * Orquiectomía. 	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.	

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>* La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal.</p> <p>* Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.</p>	Infertilidad masculina/Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/a.	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación de alquilantes.</p>	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal; síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación de alquilantes.</p>	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal; síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.
	Parestesias, disestesias.	Examen neurológico.	Anual.			
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Edad menor de 4 años al tratamiento.</p> <p>* Combinación con otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).</p>	Ototoxicidad (hipoacusia sensorial, tinnitus, vértigo).	Audiometría.	Audiometría anual para edad ≤ 5 años, cada 2 años para niñas/os de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.	Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente pérdida de más de 15dB debajo del umbral normal.	Derivación a otorrinolaringóloga/o.	

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Nefrectomía.</p> <p>* Combinación con otros nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores). Cisplatino >200 mg/m²</p>	Toxicidad renal (injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular).	Tensión arterial/ Función renal/ Electrolitos.	Anual.		Suplementos de electrolitos en caso de patología tubular; derivación a nefróloga/o en caso de compromiso de la función renal.	En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer”. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>”.
- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- Ranganathan S, Lopez-Terrada D, Alaggio R. Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatr Dev Pathol.* 2020 Mar-Apr;23(2):79-95. doi: 10.1177/1093526619875228. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554479.
- Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Nov;59(5):776-9. doi: 10.1002/pbc.24215. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22692949.
- Romano A, Rivetti S, Brigato F, Mastrangelo S, Attinà G, Maurizi P, Galli J, Feroni AR, Ruggiero A. Early and Long-Term Ototoxicity Noted in Children Due to Platinum Compounds: Prevalence and Risk Factors. *Biomedicines.* 2023 Jan 18;11(2):261. doi: 10.3390/biomedicines11020261. PMID: 36830798; PMCID: PMC9953080.
- Sofia R., Melita V., De Vita A., Ruggiero A., Romano A., Attinà G., Birritella L., Lamendola P., Lombardo A., Lanza G.A., et al. Cardiac Surveillance for Early Detection of Late Subclinical Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors After Anthracycline Therapy. *Front. Oncol.* 2021; 11:624057. doi: 10.3389/fonc.2021.624057.
- Ruggiero A., Ariano A., Triarico S., Capozza M.A., Romano A., Maurizi P., Mastrangelo S., Attinà G. Cisplatin-induced nephrotoxicity in children: What is the best protective strategy? *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2021;27: 180–186. doi: 10.1177/1078155220961550.
- Moke DJ, Luo C, Millstein J, Knight KR, Rassekh SR, Brooks B, Ross CJD, Wright M, Mena V, Rushing T, Esbenshade AJ, Carleton BC, Orgel E. Prevalence and risk factors for cisplatin-induced hearing loss in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional North American cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Apr;5(4):274-283. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00020-1. Epub

2021 Feb 12. PMID: 33581749; PMCID: PMC9059427.

- Pire A, Tambucci R, De Magnée C, Sokal E, Stephenne X, Scheers I, Zech F, Gurevich M, Brichard B, Reding R. Living donor liver transplantation for hepatic malignancies in children. *Pediatr Transplant*. 2021 Nov ;25 (7): e14047. doi: 10.1111/ptr.14047. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34076944.
- Bellini MI, Lauro A, D'Andrea V, Marino IR. Pediatric Liver Transplantation: Long-Term Follow-Up Issues. *Exp Clin Transplant*. 2022 May;20(Suppl 3):27-35. doi: 10.6002/ect. Pediatric Symp2022. L16. PMID: 35570596.
- Brock P, Meijer A, Kogner P, Ansari M, Capra M, Geller J, Heuvel-Eibrink MVD, Knight K, Kruger M, Lindemulder S, Maibach R, O'Neill A, Papadakis V, Rajput K, Bleyer A, Bouffet E, Sullivan M. Sodium thiosulfate as cisplatin otoprotectant in children: The challenge of when to use it. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 May;70(5): e30248. doi: 10.1002/pbc.30248. Epub 2023 Feb 11. PMID: 36772889.
- Dembowska-Bagińska B, Więckowska J, Brożyna A, Świążkowska E, Ismail H, Broniszczak-Czyszek D, Stefanowicz M, Grajkowska W, Kaliciński P. Health Status in Long-Term Survivors of Hepatoblastoma. *Cancers (Basel)*. 2019 Nov 11;11(11):1777. doi: 10.3390/cancers11111777. PMID: 31718024; PMCID: PMC6895795.
- PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <01/13/2023>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/efectos-tardios-pro-pdq>. Fecha de acceso: <07/20/2023>.
- Illiano M, Colinard M, Taque S, Mallon B, Larue C, Laithier V, Vérité-Goulard C, Sudour-Bonnange H, Faure-Conter C, Coze C, Aerts I, De Maricourt CD, Paillard C, Branchereau S, Brugières L, Fresneau B. Long-term morbidity and mortality in 2-year hepatoblastoma survivors treated with SIOPEL risk-adapted strategies. *Hepatol Int*. 2022 Feb;16(1):125-134. doi: 10.1007/s12072-021-10251-1. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34506008.

8

Capítulo

Tumores óseos

Los tumores óseos representan el 5% del total de los tumores en menores de 15 años. Las niñas y los niños entre 10 y 14 años de edad representan el 64%, seguido del grupo etario de 5 a 9 (28%). El 53% de pacientes son de sexo masculino.

La tasa de incidencia de los tumores óseos es de 5,9* (IC95% 4,5-7,3). El 55% está representado por el osteosarcoma (OS) y el 37% por el sarcoma de Ewing (SE).

Para el período 2005-2014 la supervivencia global a 5 años de niñas/os con diagnóstico de tumores óseos es de 50% y a 10 años de 45%. En el caso de niñas/os con Osteosarcoma, la supervivencia global a 5 años es de 49% y a 10 años de 44%, y para el sarcoma de Ewing de 49% y 43% respectivamente.

Ambos tumores son muy agresivos, con una alta tendencia a metastatizar. Su tratamiento requiere un abordaje multidisciplinario en el que se combina cirugía, quimioterapia (QMT) y radioterapia (RDT).

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Durante los últimos años, se ha incrementado notablemente la supervivencia de estas/os pacientes, así como su calidad de vida, gracias a los avances de la quimioterapia antineoplásica y a los adelantos de las técnicas quirúrgicas, que han permitido realizar cirugías conservadoras en la mayoría de los casos.

Osteosarcoma

La incidencia en la población general es baja: 2 a 3 casos/millón de personas por año, pero es mayor en adolescentes entre los 15 y 19 años, alcanzando una tasa entre 8 a 11 casos/millón de jóvenes.

El OS usualmente se localiza en los huesos largos, más frecuentemente en el fémur distal, en la tibia proximal y en el húmero proximal.

El objetivo del tratamiento es curar la enfermedad preservando al máximo posible la función de la extremidad afectada. Para alcanzar este objetivo se utilizan control local con cirugía y quimioterapia para el control sistémico.

Los protocolos de tratamiento incluyen quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria), seguida de cirugía. Tras la cirugía, se reanudan los ciclos de quimioterapia. Actualmente los regímenes más efectivos de agentes antineoplásicos consisten en una combinación de doxorrubicina, cisplatino, metotrexato en dosis altas e ifosfamida. Los esquemas de segunda línea incluyen además carboplatino y etopósido. El tratamiento quirúrgico puede ser conservador o no conservador según la ubicación, el tamaño del tumor y la edad de la/del paciente. La RDT no está indicada en el osteosarcoma debido a que es relativamente resistente. Sin embargo, si bien es infrecuente, en algunos casos puede considerarse como una alternativa cuando la/el paciente presenta un tumor primario irresecable por su localización o resecado en forma incompleta.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing (SE) óseo tiene su pico de incidencia a partir de los 10 años de edad, aunque con menor frecuencia puede presentarse en infantes. La mayoría de los SE ocurren en los huesos, afectando a los huesos largos y, a diferencia del osteosarcoma, a los huesos planos del esqueleto axial (como la pelvis o las costillas), que se afectan con mayor frecuencia.

El tratamiento requiere un abordaje multidisciplinario, combinando cirugía, quimioterapia y/o radioterapia para controlar el tumor primario y los sitios metastásicos.

Actualmente la quimioterapia VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina, etopósido) se considera la quimioterapia estándar para SE en Europa, mientras que la VDC-IE comprimida (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida/ifosfamida, etopósido) es el estándar norteamericano. Este grupo ha identificado factores pronósticos que se utilizan actualmente para adaptar el tratamiento.

Efectos adversos a largo plazo

Osteosarcoma

La supervivencia global de las/os pacientes con OS con enfermedad localizada ha mejorado mucho en las últimas décadas. En la actualidad, aproximadamente la mitad de las/os pacientes sobreviven a largo plazo, es decir más de 10 años.

Un número importante de sobrevivientes pueden presentar complicaciones relacionadas con los tratamientos recibidos, complicaciones que pueden aparecer aún muchos años después y comprometer su calidad de vida y supervivencia.

Tienen riesgo aumentado de presentar los siguientes efectos:

Recaídas

La mayoría de las recaídas (locales y a distancia) ocurren antes de los 5 años. La incidencia acumulada de recurrencias varía según los estudios, siendo alrededor del 25% a los 5 años del diagnóstico y solo alrededor del 5% después de los 5 años.

Los dos primeros años luego de finalizado el tratamiento se controla cada 3 meses con oncóloga/o y ortopedista. Se realizan imágenes del sitio primario (generalmente radiografía) y tomografía de tórax cada 3 meses en todos las/os pacientes, metastásicos o no. Durante los dos años siguientes los controles se pueden espaciar cada 4- 6 meses y luego de 5 años de finalizado el tratamiento se recomienda realizar los controles anualmente.

Mortalidad prematura después del diagnóstico de osteosarcoma

Existe exceso de muerte debido a neoplasias secundarias y causas de origen cardíaco.

Segunda enfermedad maligna

El tratamiento del OS incluye quimioterápicos como ifosfamida, carboplatino y cisplatino. En pacientes pediátricos el uso de estos agentes puede aumentar el riesgo de síndrome mielodisplásico o LMA.

El riesgo existe hasta los 10 años de finalizado el tratamiento. Aumenta el riesgo la dosis acumulativa alta de alquilantes o la combinación de agentes alquilantes.

Realizar examen físico para detectar palidez, petequias y hematomas.

Se sugiere estar atentas/os a la presencia de fatiga, petequias y hematomas, sangrados, dolor óseo y visceromegalias. Consultar sin demoras frente a su aparición.

Realizar controles anuales de hemograma con recuento plaquetario hasta 10 años después de finalizado el tratamiento.

Existe también riesgo de presentar tumores sólidos, pero con una latencia de tiempo de aparición mayor, con una media de 14 años. Estos tumores están generalmente asociados a la RDT.

La RDT, como fue referido previamente, no está indicada en el OS debido a que es relativamente resistente. Sin embargo, en algunos casos puede considerarse como una alternativa cuando el tumor primario, por su localización, es irresecable o es resecado en forma incompleta.

- **La RDT en cabeza, cuello, columna cervical o completa aumenta el riesgo de cáncer de tiroides.**

Se debe examinar anualmente la tiroides.

Realizar ecografía tiroidea si se palpan nódulos.

Aumenta el riesgo si recibió la RDT a menor edad, si hace más de 5 años que finalizó la RDT, si la dosis está entre 10 y 30 Gy con la glándula dentro del campo de irradiación y si se usaron alquilantes.

- **La RDT en tórax, axila y corporal total aumenta el riesgo de cáncer de pulmón.**

Realizar examen respiratorio anualmente.

Investigar tos, falta de aire y disnea.

Realizar exámenes y consulta a cirugía y oncología según clínica.

La exposición laboral a asbesto, arsénico, radiación y ser fumador pasivo (en no fumadores) aumentan el riesgo.

El consumo de tabaco aumenta el riesgo mientras que los hábitos saludables lo disminuyen.

- **La RDT en tórax, axila y corporal total también aumenta el riesgo de cáncer de mama.**

Se debe realizar examen mamario anualmente, comenzando en la pubertad hasta los 25 años. Luego cada 6 meses.

Mamografía: comenzar a los 8 años de la RDT o al cumplir 25 años de edad.

Resonancia magnética de mama: comenzar a los 8 años de la RDT o al cumplir 25 años de edad.

Aumenta el riesgo contar con historia familiar de cáncer de mama, historia personal de BRCA1, BRCA2, ATM o mutación p53 o, en ausencia del test genético personal, con la mutación BRCA conocida en familiar de primer grado.

Factores de riesgo del tratamiento: dosis alta de RDT, especialmente ≥ 10 Gy, mayor tiempo transcurrido (> 5 años).

Se recomienda enseñar a realizar el autoexamen mamario y aconsejar su realización mensual a partir de la pubertad.

Consulta con cirugía/oncología según clínica.

- **La RDT en abdomen, pelvis, columna (lumbar, sacra, completa) aumentan el riesgo de cáncer colorrectal.**

Se debe comenzar el screening a los 5 años de la RDT o a la edad de 30 años.

Controlar test de sangre oculta en materia fecal inmunoquímico cada 2 años o videocolonoscopia cada 5 años.

Para pacientes con historia familiar o síndromes hereditarios predisponentes a cáncer colorrectal se recomienda controles más precoces e intensivos.

Factores de riesgo: edad ≥ 45 años, historia familiar de cáncer colorrectal o pólipos en familiar de primer grado, antecedente de hepatoblastoma, cáncer gastrointestinal, dosis alta de RDT, especialmente ≥ 20 Gy, combinación con quimioterapia (especialmente alquilantes).

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad como obesidad, colitis ulcerosa, poliposis adenomatosa, poliposis familiar.

La dieta alta en grasas y baja en fibras aumenta el riesgo.

Consulta a gastroenteróloga/o, cirujana-o/oncóloga-o.

- **La RDT en pelvis y/o columna sacra o completa aumentan el riesgo de cáncer de vejiga.**

Investigar anualmente hematuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria/retención, disuria, nicturia y alteraciones en la micción.

Realizar examen de orina, urocultivo, índice de creatinina/calcio en pacientes con datos positivos. Realizar ecografía renal y vesical si hay microhematuria en, como mínimo, dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice de creatinina/calcio anormal.

Derivar a uróloga/o si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente si aparece macrohematuria o disuria.

El riesgo aumenta con la combinación con ciclofosfamida y/o ifosfamida.

El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.



Toxicidad cardíaca

El riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva se modifica según la dosis de doxorubicina recibida. El riesgo aumenta cuando se supera la dosis acumulada de 250 mg/m² y cuando se asocia a radioterapia y al sexo femenino.

La mayoría de las y los sobrevivientes de cáncer infantil no desarrollan cardiotoxicidad. La incidencia de complicaciones cardíacas varía según los estudios entre el 1.5% al 2.2%.

Sin embargo, las complicaciones cardiológicas son responsables del exceso de mortalidad a largo plazo.

La quimioterapia con antraciclinas ha mejorado el resultado en sarcomas de huesos y tejidos blandos y se considera una droga esencial en el tratamiento de primera línea del OS.

La mayoría de pacientes con OS reciben cerca de lo que se considera la dosis acumulada máxima de 450 mg/m², siendo éste uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de miocardiopatía y disfunción cardíaca.

Se sabe que las antraciclina (por ejemplo, la doxorubicina, la daunorubicina, la idarrubicina, la epirubicina y la mitoxantrona) lesionan de forma directa a los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y a una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y producirse arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), daño en las arterias coronarias y puede comprometerse el pericardio (pericarditis o fibrosis).

Los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclina son:

- Dosis acumulada; en particular mayor de 250 mg/m² a 300 mg/m².
 - Edad más temprana en el momento de la exposición, en particular, edad menor a 5 años.
 - Aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento.
 - Sexo femenino.
 - La radioterapia simultánea dirigida al tórax o al corazón aumenta aún más el riesgo de miocardiopatía.
 - Hipertensión arterial.
-

Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a la finalización del mismo.

La presencia de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia son tan importantes para las/os sobrevivientes de cáncer como para la población general. Actúan como factor de riesgo para la presentación de miocardiopatía, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Su tratamiento adecuado puede modificar el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la obesidad y diversas endocrinopatías (por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de la hormona del crecimiento) son más comunes en subgrupos de sobrevivientes de cáncer infantil. Si estas afecciones no se controlan, es posible que se genere un perfil metabólico que aumenta el riesgo cardiovascular.

Las manifestaciones cardíacas pueden aparecer luego de varias décadas. No hay evidencia clara (al menos hasta los 50 años de edad o 30 a 40 años después del tratamiento) de que se produzca una meseta en el riesgo después de cierto tiempo para las/os sobrevivientes que recibieron drogas cardiotoxicas. Por lo tanto, se recomienda vigilancia de por vida.

Controles propuestos

Se sugiere realizar control clínico anual con examen cardiovascular que incluya toma de tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y la presencia de soplos. Se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma en función de las dosis recibidas de antraciclínicos y de la realización de radioterapia con daño potencial a nivel cardíaco (torácica, abdominal, espinal).

Frecuencia de ecocardiograma:

Dosis de antraciclinas (basada en dosis de doxorubicina)	Dosis de radiación (radiación torácica, abdominal, espinal)	Frecuencia de monitoreo
menos de 250 mg/m ²	menos de 15 Gy	cada 5 años
	más de 15 Gy	cada 2 años
mayor o igual a 250 mg/m ²	con cualquier dosis o sin haber recibido radioterapia	cada 2 años

En el caso de hallar síntomas positivos en el interrogatorio o anomalías en el examen físico o anomalías subclínicas en los exámenes complementarios, disfunción ventricular izquierda, arritmias o intervalo QTc prolongado, se sugiere la realización de una consulta con una/un especialista en cardiología.

Es importante realizar una consulta cardiológica previa a realizar ejercicio de alta intensidad.

Se recomienda realizar una evaluación cardiológica con ecocardiografía inicial para las pacientes embarazadas o que planean quedar embarazadas, si durante el tratamiento del cáncer recibió una dosis de antraciclina superior a 250 mg/m², dosis de radioterapia dirigida al tórax de más de 35 Gy, o antraciclinas (cualquier dosis) en combinación con radioterapia dirigida al tórax (> 15 Gy). Las sobrevivientes con antecedentes de disfunción sistólica o disfunción sistólica durante el embarazo o al comienzo del mismo presentan el riesgo más alto de miocardiopatía del periparto y deben recibir un seguimiento periódico para detectar insuficiencia cardíaca durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto.

La enfermedad cardíaca también es más común en mujeres que han pasado por la menopausia, por lo que las mujeres sobrevivientes que presentan una menopausia temprana pueden tener un mayor riesgo.

Si el intervalo QTc está alterado se debe tener mucha precaución con los medicamentos que pueden prolongarlo (metronidazol, antibióticos macrólidos, antifúngicos, antidepresivos tricíclicos, etc.).

Todavía no están claros los efectos a largo plazo de los antineoplásicos más nuevos que se basan en objetivos moleculares, aunque se sabe que algunos de ellos producen efectos tóxicos cardíacos en el corto plazo.

Como recomendación en la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables (como disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo, evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad) y recomendar la realización actividad física en forma regular.

Signos de alarma

- Dificultad para respirar.
 - Disnea.
 - Ortopnea.
 - Dolor precordial.
 - Palpitaciones.
 - Síntomas abdominales como náuseas y vómitos (en menores de 25 años).
-

Ototoxicidad

El cisplatino es uno de los agentes antineoplásicos más efectivos utilizado en el tratamiento del OS, pero también puede generar toxicidad a nivel auditivo.

La ototoxicidad por carboplatino es menos frecuente y severa, pero puede ser clínicamente relevante en pacientes que recibieron altas dosis.

El cisplatino afecta inicialmente a la audición en frecuencias altas. Puede generar una pérdida auditiva irreversible en los rangos de frecuencia de la voz humana y comprometer la recepción y expresión del lenguaje. La principal manifestación es la hipoacusia neurosensorial por daño coclear. También pueden presentarse síntomas como tinnitus o acúfenos, vértigo y otoparesia.

Existen pacientes con mayor riesgo de presentar toxicidad a nivel auditivo, como los menores de 4 años al momento de recibir el tratamiento, dosis acumulada de cisplatino mayor a 400 mg/m², combinación con radioterapia craneal o que además hayan recibido otros fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).

Controles propuestos

- Audiometría
 - Se recomienda realizar una prueba de audición anualmente hasta que tengan 6 años, luego cada 2 años hasta que tengan 12 años y luego cada 5 años.
-

Interrogar sobre la presencia de pérdida de la audición, la presencia de tinnitus o de vértigo.

Signos de alarma

- Pérdida de audición.
 - Tinnitus.
 - Vértigo.
 - Audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.
-

Se sugiere derivación a otorrinolaringóloga/o.

Afectación musculoesquelética

El tratamiento quirúrgico de los tumores óseos puede incluir la amputación o cirugía conservadora en la cual se reseca el hueso enfermo y se reconstruye una extremidad mediante el uso de un implante de metal o un injerto óseo o una combinación de ambos.

El grupo de pacientes sometidas/os a amputación pueden presentar problemas en la piel y en los tejidos blandos del muñón tales como ampollas, eritema o bien la presencia de hematomas como consecuencia de una prótesis mal ajustada o por el material de la misma.

Otros efectos tardíos que pueden manifestarse en estas/os pacientes son el dolor de espalda u otros grupos musculares debido al mayor uso de los mismos para compensar la disminución en la función de la extremidad amputada. También pueden presentar dolor de miembro fantasma.

Estas/os pacientes presentan mayor riesgo de sobrepeso u obesidad debido a la disminución de la actividad física.

En cuanto al aspecto psicosocial, pueden presentar manifestaciones emocionales debido al cambio del esquema corporal, enfrentar los ambientes que pueden no ser accesibles y experimentar limitaciones funcionales y de actividad.

En la cirugía conservadora las secuelas se ocasionan por discrepancia de longitud de las extremidades por disparidad en el crecimiento con la extremidad contralateral, especialmente en pacientes de menor edad o prepúberes.

Relacionado a las prótesis o injertos pueden presentar aflojamientos de la prótesis o fractura de la misma, infecciones asociadas a las mismas y reabsorción del injerto, pudiendo requerir de cirugías adicionales. Al igual que en las cirugías de amputación, pueden referir dolor y contracturas, así como también tendencia al aumento de peso debido a la menor actividad física.

Cuando las/os sobrevivientes de OS se comparan con otras/os sobrevivientes de cáncer infantil tienen más probabilidades de experimentar limitaciones funcionales, en la actividad y dolor.

Controles propuestos

Las/os pacientes que se han sometido a una amputación deben realizar exámenes anuales para mantener la funcionalidad de sus extremidades protésicas.

Una/un especialista en cirugía ortopédica debe evaluar a las/os pacientes que tienen una endoprótesis (injerto óseo o implante de metal) al menos una vez al año. Las/os pacientes que han tenido una cirugía para preservar las extremidades pueden requerir de cirugías adicionales para lograr el alargamiento de las extremidades hasta que alcancen la edad adulta.

Recomendar mantener la extremidad restante limpia y seca y revisar todos los días la piel para detectar cambios de color o lesiones.

Se sugiere una evaluación del ajuste de la prótesis cada 6 meses hasta que termine el crecimiento, después una vez al año y cada vez que se presenten problemas.

Desarrollar junto con una/un terapeuta físico y ocupacional un plan de entrenamiento tanto para caminar como para las actividades de la vida diaria, así como un plan de ejercicios (que incluya rango de movimiento, fuerza, agilidad y equilibrio).

Consulta psicológica o psicoterapia para ayudar con las dificultades emocionales relacionadas con la imagen corporal, la salud sexual, el embarazo, la depresión, entre otras.

Asesoramiento vocacional para identificar intereses que no produzcan o exacerben limitaciones funcionales.

Mantener una dieta y un nivel de actividad saludables.

Signos de alarma

- Lesiones en la piel del muñón o del miembro con endoprótesis.
 - Ruidos de cualquier tipo asociados a la movilidad del miembro que presenta una endoprótesis.
 - Rotura de la prótesis.
 - Dolor de espalda u otros grupos musculares.
 - Discrepancia de longitud de las extremidades por disparidad en el crecimiento con la extremidad contralateral.
-

Toxicidad renal y de las vías urinarias

El cisplatino, el carboplatino, la ciclofosfamida, la ifosfamida y el metotrexato a altas dosis pueden causar toxicidad renal, manifestándose con distintos grados de injuria glomerular y/o lesión tubular. La nefrotoxicidad a largo plazo en estas/os pacientes es infrecuente y afecta principalmente a la función tubular. El daño a nivel tubular puede asociarse a acidosis tubular renal, al síndrome de Fanconi y a raquitismo hipofosfatémico. Además, asociado al cisplatino, se observa frecuentemente en la práctica clínica la tubulopatía perdedora de magnesio asociada o no a la pérdida de otros electrolitos. Los factores que aumentan el riesgo de compromiso renal son el uso de drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet) y la radioterapia abdominal. Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorrena/o congénita/o, presentar diabetes mellitus e hipertensión.

La ifosfamida puede aumentar el riesgo de daño vesical y manifestarse con cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, reflujo vesicoureteral y cáncer vesical. Se debe prestar atención a la aparición de síntomas como hematuria, nicturia, anormalidades en la micción.

Los factores de riesgo incluyen dosis acumulativas altas (baja la incidencia con el uso de Mesna), especialmente en combinación con radioterapia en pelvis y con dosis ≥ 30 Gy.

Aumentan el riesgo de toxicidad en las vías urinarias el consumo de alcohol y el tabaco.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Antropometría (peso, talla, índice de masa corporal), tensión arterial.
 - Función renal, electrolitos.
 - Detección de proteinuria.
 - En el caso que existan déficits electrolíticos, indicar suplementación.
-

Se sugiere consulta a nefróloga/o si se presenta hipertensión, proteinuria, signos de tubulopatía o insuficiencia renal progresiva.

Investigar hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anormalidades en la micción y urgencia miccional.

Solicitar examen de orina, urocultivo e índice de creatinina/calcio.

Ante estos síntomas se deberá realizar un examen de orina completa, un urocultivo, una ecografía abdomino renal y un índice de creatinina/calcio.

Ecografía renal y vesical si hay microhematuria en, como mínimo, dos ocasiones.

Se debe realizar la consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice de creatinina/calcio anormal.

Derivar a uróloga/o si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente si aparece macrohematuria o disuria.

Signos de alarma

- Hipertensión arterial.
 - Edemas.
 - Hematuria.
 - Nicturia, anormalidades en la micción.
 - Valores en la bioquímica alterados.
-

Desarrollo puberal femenino

El tratamiento del osteosarcoma incluye agentes alquilantes como la ifosfamida y metales pesados como el cisplatino que pueden generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como también menopausia precoz.

El riesgo es mayor cuando existen antecedentes de dosis altas de alquilantes, combinación de alquilantes, combinación con RDT de abdomen/pelvis, columna lumbosacra.

También constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales.
 - Aparición de signos de menopausia precoz.
 - Funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
-

Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.

Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada. Puede afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.

Infertilidad femenina

En niñas el uso de quimioterápicos como cisplatino, ifosfamida y carboplatino puede generar disminución de folículos ováricos e infertilidad.

Son factores de riesgo: dosis acumulativa de alquilantes o combinación de alquilantes, combinación con RDT abdomen/pelvis, lumbosacra, craneal (eje neuroendócrino), alquilantes combinados con RDT en pelvis o RDT corporal total. Además, la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco aumentan el riesgo.

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

Con respecto a la radioterapia, si fue administrada en pelvis, columna completa y RDT corporal total, se puede producir disminución de los folículos ováricos e infertilidad.

Constituyen factores de riesgo: mayor edad al recibir la RDT y el mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento y el consumo de tabaco.

En cuanto a dosis de RDT en la etapa prepuberal, tener en cuenta dosis ≥ 5 Gy, especialmente dosis ≥ 10 Gy. Luego de la pubertad, dosis ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 15 Gy. El riesgo es mayor si hubo combinación con alquilantes.

La RDT en pelvis con dosis ≥ 30 Gy puede producir insuficiencia vascular uterina con riesgo de complicaciones (aborto espontáneo, muerte neonatal, parto prematuro, bajo peso para edad gestacional, crecimiento intrauterino retardado).

Controles propuestos

- Anuales.
 - Estadificación Tanner hasta maduración sexual.
 - Historia menstrual.
-

Signos de alarma

- Sin signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Patrón menstrual anormal.
 - Síntomas de menopausia.
-

Frente a alteraciones realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona antimulleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a ginecólogo-o/endocrinólogo-a-o.

El período fértil puede estar acortado. La fertilidad puede recuperarse años después de finalizado el tratamiento.

Desarrollo puberal masculino

El tratamiento del osteosarcoma incluye quimioterápicos como cisplatino, ifosfamida y carboplatino que pueden generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada.

Además, el desarrollo sexual puede verse afectado por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario a radioterapia craneana y por daño directo gonadal por radioterapia abdominal o testicular con dosis ≥ 20 Gy.

Tienen mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo puberal los pacientes que recibieron dosis acumulativas altas de alquilantes (ifosfamida ≥ 60 g/m²), combinación de alquilantes, asociación con radioterapia (abdomen, pelvis, testicular ≥ 20 Gy o craneal - eje neuroendócrino) u orquiectomía unilateral.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Volumen testicular hasta finalizada la pubertad.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con especialista en endocrinología.

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Infertilidad masculina

El tratamiento con agentes alquilantes y el cisplatino puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia y azoospermia.

Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. Las células de Sertoli son más susceptibles que las células de Leydig al daño producido por la quimioterapia o la radioterapia. Las dosis de alquilantes que producen alteraciones de la fertilidad presentan variaciones individuales.

Los factores que pueden incidir son: haber padecido cáncer de testículo, las altas dosis acumulativas de alquilantes (especialmente ifosfamida ≥ 60 g/ m²), la combinación de alquilantes con radioterapia (abdomen, pelvis, testicular > 20 Gy o craneal -eje neuroendocrino) y cirugía genitourinaria.

Tener en cuenta factores previos del paciente como el uso de esteroides anabólicos, ocupación (exposición a pesticidas, metales pesados, etc.) y mayor edad.

La fertilidad puede recuperarse años después de finalizada la quimioterapia.

En relación a la radioterapia, aumenta el riesgo de trastornos en la fertilidad la RDT testicular ≥ 12 Gy. Las dosis bajas fraccionadas son más dañinas que las dosis únicas altas. Con dosis de RDT hasta 6 Gy la azoospermia suele ser transitoria. Con dosis ≥ 6 Gy suele ser permanente (especialmente con dosis de 20 Gy). El riesgo aumenta con la combinación con alquilantes y la cirugía genitourinaria.

Con dosis de RDT craneal > 30 Gy el déficit de FSH/LH suele acompañarse con múltiples déficits hormonales que requieren seguimiento endocrinológico.

Controles propuestos

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con especialista en endocrinología.

Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista (uróloga-o/ endocrinóloga-o).

Signos de alarma

- Falta de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Aspecto neurológico

Las/os pacientes que recibieron quimioterápicos como carboplatino y cisplatino tienen mayor riesgo de presentar neuropatía sensoriomotora a nivel periférico, que puede manifestarse con disestesias, parestesias, debilidad y arreflexia a nivel de miembros. Suele aparecer precozmente luego del tratamiento, pero puede cronificarse.

Se debe realizar el examen neurológico anualmente para su detección hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento. Luego realizar controles anuales en caso de presentarla.

Aspecto bucodental

Las/os niñas/os que recibieron tratamientos quimioterápicos tienen mayor riesgo de presentar anomalías dentarias, agenesia de dientes y raíces, acortamiento, alteraciones en esmalte, microdon-tia, molares ectópicos y caries. Además, la radioterapia craneal y cervical incrementa el riesgo de padecer segundas neoplasias, por lo que hay que vigilar lesiones sugerentes de malignidad a nivel oral.

Sarcoma de Ewing

Recaídas

La mayoría de las recaídas ocurren durante los primeros 2 años desde el diagnóstico, pero aún a los 6 años de evolución, las curvas de supervivencia no han alcanzado la meseta. Son más frecuentes las recaídas metastásicas, en las que el pronóstico es malo, con supervivencias del 20-25%, y es peor cuanto más temprana sea.

Mortalidad prematura después del diagnóstico de osteosarcoma

Existe exceso de muerte debido a neoplasias secundarias y causas de origen cardíaco.

Segunda enfermedad maligna

El riesgo de segundas enfermedades malignas asociadas a agentes quimioterápicos fue referida en el apartado de OS.

El tratamiento de SE incluye quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatino y etopósido. Los tres primeros pueden aumentar el riesgo de síndrome mielodisplásico o LMA. El etopósido aumenta el riesgo de presentar linfoma de Hodgkin, nefroblastoma y rhabdomiosarcomas secundarios.

La RDT aumenta el riesgo de tumores sólidos como segunda enfermedad. Se han descrito en estas/os pacientes sarcomas de hueso y tejidos blandos, especialmente osteosarcoma y otros tumores sólidos del adulto como cáncer de mama, tiroides, pulmón y colon. Estos tumores se desarrollan generalmente en regiones previamente irradiadas.

Las segundas enfermedades malignas asociadas a la RDT, los controles clínicos propuestos y los signos de alarma a tener en cuenta en estas/os pacientes, se encuentran desarrolladas en el apartado de OS.

Toxicidad cardíaca

La quimioterapia con antraciclinas es una droga esencial en el tratamiento del SE.

Como previamente fue referido en el apartado de osteosarcoma, las antraciclinas puede estar asociadas con cardiotoxicidad, siendo su incidencia baja, pero en algunos pocos casos puede ser severa e incluso fatal y puede ocurrir muchos años después de finalizada la terapia.

La incidencia de cardiotoxicidad, el mecanismo de acción de las antraciclinas, los factores de riesgo de la miocardiopatía asociada a estas drogas y las condiciones clínicas que pueden aumentar el riesgo cardiovascular fueron desarrolladas en el apartado de osteosarcoma.

A diferencia del osteosarcoma, el sarcoma de Ewing es un tumor radio-sensible, por lo que la quimioterapia sistémica se combina con cirugía y/o radioterapia para control local de la enfermedad. Las/os pacientes que, por la localización del tumor primario o de las metástasis recibieron radioterapia en tórax o columna, presentan un riesgo aumentado de cardiotoxicidad.

Si bien las antraciclinas dañan de forma directa los cardiomiocitos, la radioterapia afecta de manera principal la vasculatura fina de los órganos afectados.

Los efectos tardíos de la radioterapia dirigida al corazón son:

- Pericarditis diferida, que se presenta de forma abrupta o como un derrame pericárdico crónico.
- Pancarditis, que incluye fibrosis pericárdica y miocárdica.
- Cardiomiopatía (en ausencia de una enfermedad pericárdica importante), que se presenta aún sin exposición a antraciclinas.
- Cardiopatía isquémica.
- Lesión funcional en las válvulas, a menudo en las aórticas.
- Defectos de conducción.

Estos efectos cardíacos tardíos se relacionan con el volumen del corazón expuesto a la radiación y con la dosis de radiación (especialmente si se exceden los 35 Gy). De modo similar a lo que sucede con las antraciclinas, la manifestación de estos efectos tardíos puede demorar años y hasta décadas.

Controles propuestos y Signos de alarma

Están referidos en el apartado de OS.

Afectación musculoesquelética

El tratamiento quirúrgico de los tumores óseos, como fue dicho con anterioridad, puede incluir la amputación o cirugía conservadora en la cual se reseca el hueso enfermo y se reconstruye una extremidad mediante el uso de un implante de metal o un injerto óseo o una combinación de ambos.

Los efectos tardíos relacionados con la cirugía están descritos en el apartado de pacientes sobrevivientes de OS.

En pacientes que presentaron SE y requirieron de radioterapia para control del tumor primario y/o de las metástasis, pueden manifestar otros efectos tardíos en el sistema musculoesquelético asociados a la misma. Los aspectos comprometidos están relacionados a la localización del tumor primario, al área irradiada, a la dosis y a la edad en la que fue recibida la radioterapia, siendo más graves las secuelas antes de que la niña/el niño haya finalizado su crecimiento.

La radioterapia puede causar hipoplasia y fibrosis de tejidos blandos, disminución del crecimiento óseo, debido a pérdida de células proliferantes en la placa de crecimiento y de células que sintetizan la matriz ósea, osteonecrosis (daño tisular relacionado con la circulación) y deslizamiento epifisario (deslizamiento de la placa de crecimiento del hueso). La exposición asimétrica a la radiación puede provocar un crecimiento diferencial en el miembro expuesto y provocar discapacidades funcionales y dolor. Es posible que estos efectos de la radiación no sean evidentes al final de la terapia pero emergen con el crecimiento, especialmente durante el pico de crecimiento puberal. La radioterapia espinal puede agravar la pérdida de estatura secundaria a la inhibición directa del crecimiento del cuerpo vertebral. En el caso de compromiso de la pared torácica, la radioterapia puede afectar negativamente la función pulmonar, por ejemplo, al inhibir el crecimiento de la pared torácica, lo que a su vez puede disminuir el volumen pulmonar. La radioterapia tanto torácica como espinal pueden también aumentar el riesgo de escoliosis o cifosis.

Controles propuestos y Signos de alarma

Están referidos en el apartado de OS.

Toxicidad renal y de las vías urinarias

El tratamiento de SE incluye quimioterápicos como ifosfamida y ciclofosfamida que pueden producir toxicidad del sistema urinario. Los efectos tardíos relacionados a esta toxicidad están descritos en el apartado de pacientes sobrevivientes de OS.

Las y los sobrevivientes de SE, con localización del tumor primario en la pelvis que hayan requerido radioterapia como parte del tratamiento, presentan mayor riesgo de presentar esta toxicidad.

La radioterapia sobre la pelvis, columna sacra o columna completa puede producir cistitis hemorrágica, fibrosis vesical, disfunción miccional, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.

Aumentan el riesgo: dosis alta de radiación, especialmente ≥ 30 Gy sobre la vejiga completa, ≥ 45 Gy sobre una porción de la vejiga, combinación con ciclofosfamida, ifosfamida o vincristina.

Controles propuestos y Signos de alarma

Están referidos en el apartado de OS.

Desarrollo puberal masculino

El tratamiento de SE incluye quimioterápicos como ifosfamida y ciclofosfamida que pueden generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada. Este efecto adverso está referido en el apartado de OS.

Los sobrevivientes de SE, con localización del tumor primario en la pelvis que hayan requerido radioterapia como parte del tratamiento, presentan mayor riesgo de presentar esta toxicidad.

Además, el desarrollo sexual puede verse afectado por daño del eje hipotálamo-hipofisario secundario a radioterapia craneana y por daño directo gonadal por radioterapia abdominal o testicular con dosis ≥ 20 Gy.

Controles propuestos y Signos de alarma

Están referidos en el apartado de OS.

Infertilidad masculina

El tratamiento con quimioterápicos como ifosfamida y ciclofosfamida puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia y azoospermia. Este efecto adverso tardío se encuentra desarrollado en el apartado de osteosarcoma.

Presentan riesgo aumentado los pacientes que, por la localización del tumor primario, recibieron radioterapia pélvica.

Controles propuestos y Signos de alarma

Están referidos en el apartado de OS.

Desarrollo puberal femenino

El tratamiento de SE incluye quimioterápicos como ifosfamida y ciclofosfamida que pueden generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como también menopausia precoz. Efectos adversos tardíos ya referidos en pacientes sobrevivientes de OS.

Presentan riesgo aumentado las pacientes que recibieron radioterapia pélvica. Constituyen factores de riesgo: mayor edad al recibir la RDT, el mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento y el consumo de tabaco. En cuanto a dosis de RDT en la etapa prepuberal, tener en cuenta dosis ≥ 5 Gy, especialmente dosis ≥ 10 Gy. Luego de la pubertad tener en cuenta dosis ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 15 Gy.

Controles propuestos y Signos de alarma

Están referidos en el apartado de OS.

Infertilidad femenina

El tratamiento con quimioterápicos como ifosfamida y ciclofosfamida puede generar disminución de folículos ováricos e infertilidad.

Estos efectos adversos tardíos se encuentran referidos en pacientes sobrevivientes de osteosarcoma.

Presentan riesgo aumentado las pacientes que, por la localización del tumor primario, recibieron radioterapia pélvica.

Controles propuestos y Signos de alarma

Están referidos en el apartado de OS.

Aspecto bucodental

Es esencial una higiene dental cuidada y regular. Se recomienda el examen odontológico anual o con mayor frecuencia si la/el profesional así lo indica. Es importante informar a la/al odontóloga/o del antecedente de enfermedad oncológica.

Las y los sobrevivientes de osteosarcoma y sarcoma de Ewing infantil son una población en riesgo y requieren un seguimiento de por vida para segundas enfermedades malignas, condiciones médicas adversas y problemas relacionados con la salud general, la discapacidad/función y el dolor.

En las siguientes tablas se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo del osteosarcoma y del sarcoma de Ewing:

1 - Osteosarcoma

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielo-displásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	<ul style="list-style-type: none"> * Hemograma con recuento plaquetario. * Considerar derivación a hematóloga/o. 	<p>Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.</p> <p>Pasados los 10 años aumenta el riesgo de tumores sólidos.</p>
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc. * Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Síndrome metabólico. Embarazo. 	Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).	<p>Examen cardiológico.</p> <hr/> <p>Presión arterial.</p> <hr/> <p>Electrocardiograma (con evaluación de QTc).</p> <hr/> <p>Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.</p> <hr/> <p>Ecocardiograma.</p>	<p>Anual.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cada 2 años: <ul style="list-style-type: none"> * RT >15 Gy + Antraciclínicos ≥ 250 mg/m², * Antraciclínicos ≥ 250 mg/m². • Cada 5 años: <ul style="list-style-type: none"> * Antraclínicos <250 mg/m² + RT <15 Gy o nula. 	Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).	Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.	<ul style="list-style-type: none"> * Realizar una consulta con el cardiólogo previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo. * Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular. * Control de peso, actividad física y dieta saludable.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Terapia combinada con corticoides, metotrexato, radioterapia. * Retraso puberal, hipertiroidismo, deficiencia hormona de crecimiento. * Baja ingesta de calcio y vitamina D, ingesta de alcohol y aguas carbonatadas, ejercicio con pesas, tabaquismo. 	Alteración de la densidad mineral ósea (Z-score >2 DE en menores de 20 años y T-score >1 DE en mayores de 20 años).	Densitometría.	Al inicio del seguimiento y luego según evolución.	Fracturas patológicas.	Derivación a endocrinología	<ul style="list-style-type: none"> * Dosis diaria recomendada de vitamina D: 400 UI/día. * Adecuada ingesta de calcio (3-4 porciones diarias de lácteos). * Realizar ejercicio físico en forma regular.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Edad >30 años. * Combinación de alquilantes. * Combinación con radioterapia testicular o craneal. * Orquiectomía 	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/o.	
<ul style="list-style-type: none"> * La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. * Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad. 	Infertilidad masculina/Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/o.	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal. 	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinólogo/o o ginecólogo/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.</p>	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Nefrectomía.</p> <p>* Combinación con otros nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores). Radioterapia. Cisplatino >200 mg/m², radiación renal >15 Gy.</p>	Toxicidad renal (injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular).	Tensión arterial/ Función renal/ Electrolitos.	Anual.		Suplementos de electrolitos en caso de patología tubular; derivación a nefróloga/o en caso de compromiso de la función renal.	En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.
	Parestesias, disestesias.	Examen neurológico.	Anual.			
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Edad menor de 4 años al tratamiento.</p> <p>* Neoplasia de SNC, combinación con radioterapia craneal, combinación con otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).</p>	Ototoxicidad (hipoacusia sensorial, tinnitus, vértigo).	Audiometría.	Audiometría anual para edad ≤5 años, cada 2 años para niños de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.	Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente pérdida de más de 15dB debajo del umbral normal.	Derivación a otorrinolaringóloga/o.	

2 - Sarcoma de Ewing

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario. * Considerar derivación a hematóloga/o.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.
RDT en cabeza, cuello, tórax, abdomen, pelvis, columna cervical, dorsal lumbar, sacra, completa, corporal total.	Segundo tumor: cáncer de tiroides, tumor de mama, pulmón, colon, vejiga.	Ver capítulo Radioterapia.				
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc.</p> <p>* Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Asociación con radioterapia torácica. Síndrome metabólico. Embarazo.</p>	Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).	Examen cardiológico.	Anual.	Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).	Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.	<p>* Realizar una consulta con el cardiólogo previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo.</p> <p>* Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular.</p> <p>* Control de peso, actividad física y dieta saludable.</p>
		Presión arterial.				
		Electrocardiograma (con evaluación de QTc).				
		Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.				
Ecocardiograma.	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 2 años: * RT >15 Gy + Antraciclínicos ≥ 250 mg/m², * * Antraciclínicas ≥ 250 mg/m². • Cada 5 años: * Antraciclínicos <250 mg/m² + RT <15 Gy o nula. 					

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Edad >30 años. * Combinación de alquilantes. * Combinación con radioterapia testicular o craneal. * Orquiectomía. 	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/a.	
<ul style="list-style-type: none"> * La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal. * Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad. 	Infertilidad masculina/ Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/a.	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal. 	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/ Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinólogo/a o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.
<p>MAYOR RIESGO</p> <ul style="list-style-type: none"> * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal 	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/ Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal; síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinólogo/a o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Examen neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Presencia de parestesias o disestesias.	Derivación a kinesiología; tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectada.	Anual.	Vasoespasmos de manos, pies, nariz, lóbulos de orejas o labios asociado a frío o estrés.	Adecuada protección del frío; evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Con dosis de RDT ≥ 10 Gy, especialmente dosis ≥ 20 Gy, si el campo de irradiación que incluye la glándula tiroidea.</p>	Hipotiroidismo, hipertiroidismo.	<p>Control de TSH, T4L.</p> <p>Palpación de glándula tiroidea.</p> <p>Ecografía tiroidea.</p>	Anual.	<p>* Palpación de una tumoración en cuello.</p> <p>* Para hipotiroidismo: fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, constipación, piel seca, cabello quebradizo, depresión.</p> <p>* Para hipertiroidismo: intolerancia al calor, palpitaciones, taquicardia, pérdida de peso, labilidad emocional, debilidad muscular, hiperfagia.</p>	Derivación a endocrinóloga/o para terapia de reemplazo.	* Este grupo de pacientes también está en riesgo de aparición de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides.

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer". Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatico-argentino-resultados-2000-2019>".
- Moreno F, Cacciavillano W, Cipolla M, Coirini M, Streitenberger P, López Martí J, Palladino M, Morici M, Onoratelli M, Drago G, Schifino A, Cores M, Rose A, Jotomliansky J, Varel M, García Lombardi M. Childhood osteosarcoma: Incidence and survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000-2013. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Oct;64(10). doi: 10.1002/pbc.26533. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28409896.
- Nagarajan R, Kamruzzaman A, Ness KK, Marchese VG, Sklar C, Mertens A, Yasui Y, Robison LL, Marina N. Twenty years of follow-up of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2011 Feb 1;117(3): 625-34. doi: 10.1002/cncr.25446. Epub 2010 Oct 4. PMID: 20922787; PMCID: PMC3025070.
- Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, Göbel U, Helmke K, Jundt G, Kabisch H, Kevric M, Klingebiel T, Kotz R, Maas R, Schwarz R, Semik M, Treuner J, Zoubek A, Winkler K. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):559-68. doi: 10.1200/JCO.2005.04.063. PMID: 15659502.
- Longhi A, Ferrari S, Bacci G, Specchia S. Long-term follow-up of patients with doxorubicin-induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma. *Anticancer Drugs*. 2007 Jul;18(6):737-44. doi: 10.1097/CAD.0b013e32803d36fe. PMID: 17762406.
- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiolo. 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 Oct 22;128(17):1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099. Epub

2013 Sep 30. Erratum in: *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19): e394. PMID: 24081971.

- Clemens E, de Vries AC, Pluijm SF, Am Zehnhoff-Dinnesen A, Tissing WJ, Loonen JJ, van Dulmen-den Broeder E, Bresters D, Versluys B, Kremer LC, van der Pal HJ, van Grotel M, van den Heuvel-Eibrink MM; DCOG-LATER, The Netherlands. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study. *Eur J Cancer*. 2016 Dec; 69:77-85. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.023. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27821322.
- Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, Ness KK, Meyers PA, Wolden SL, Smith SM, Stovall M, Hammond S, Robison LL, Oeffinger KC. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Aug 18;102(16):1272-83. doi: 10.1093/jnci/djq278. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20656964; PMCID: PMC2948841.
- Longhi A, Ferrari S, Tamburini A, Luksch R, Fagioli F, Bacci G, Ferrari C. Late effects of chemotherapy and radiotherapy in osteosarcoma and Ewing sarcoma patients: the Italian Sarcoma Group Experience (1983-2006). *Cancer*. 2012 Oct 15;118(20):5050-9. doi: 10.1002/cncr.27493. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22415578.
- Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, Ness KK, Meyers PA, Wolden SL, Smith SM, Stovall M, Hammond S, Robison LL, Oeffinger KC. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Aug 18;102(16):1272-83. doi: 10.1093/jnci/djq278. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20656964; PMCID: PMC2948841.
- Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers Version 5.0 (October 2018). Children's Oncology Group (COG).
- International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group, IGHG. Long-term follow-up guidelines. <https://www.ighg.org/guidelines/>
- 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.

9

Capítulo

Tumores de partes blandas

Los tumores de partes blandas representan el 6% del total de los tumores en menores de 15 años. Las/os niñas/os entre 10 y 14 años de edad representan el 33%. El 56% de pacientes son de sexo masculino.

La tasa de incidencia de los tumores de partes blandas es de 7,9* (IC95% 6,2-9,6). El 48% está representado por los rhabdomiomas y el 52% restante corresponde a todos los no rhabdomiomas (sarcoma sinovial, fibrosarcoma infantil, sarcoma de tipo adulto, tumor desmoplásico de células redondas, etc.).

Para el período 2005-2014 la supervivencia global a 5 años de niñas/os con diagnóstico de tumores de partes blandas es de 62% y a 10 años de 59%.

Nos referiremos a continuación al tumor más frecuente de este grupo. Los otros tumores comparten, en su mayoría, similares estrategias terapéuticas.

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en niñas/os y adolescentes y representa el 4% de todos los casos de cáncer en menores de 15 años. Las niñas y los niños entre 1 y 4 años representan el 39%, seguido del grupo etario de 5 a 9 años (30%). El 60% de pacientes son de sexo masculino.

En Argentina se diagnostican 40 nuevos casos por año en niñas/os de 0 a 14 años.

Para el período 2005-2014 la sobrevida global a 5 años de niñas/os con diagnóstico de RMS es de 57% y a 10 años de 56%.

Se cree que se origina a partir de células mesenquimales que, posteriormente, se diferencian a células de músculo estriado y que pueden aparecer en cualquier parte del organismo, incluso en sitios carentes de esta musculatura.

Es una enfermedad heterogénea tanto en su forma de presentación como en su histología.

La histología se consideró de valor pronóstico, con dos subtipos principales: embrionario (que constituye el 80% de los RMS) y alveolar, siendo este último de peor pronóstico. Recientemente se descubrió que los resultados inferiores en el subtipo alveolar del RMS se debían a un gen de fusión PAX3/FOXO1 o PAX7/FOXO1. El RMS alveolar con fusión negativa se comporta de manera similar al RMS de tipo embrionario más favorable, por lo que ahora se usa el estado de fusión en lugar de la histología en la estratificación pronóstica.

La introducción de tratamientos multimodales –quimioterapia (QMT), cirugía y radioterapia (RDT)– y la implementación de protocolos prospectivos mejoró significativamente la sobrevida de niñas/os con RMS localizado. No obstante, los resultados siguen siendo pobres en pacientes con enfermedad metastásica, especialmente en adolescentes de 15 a 19 años.

Tanto el RMS embrionario como el RMS alveolar pueden localizarse indistintamente en cualquier parte del organismo, aunque cada subtipo histológico tiene predilección por ciertos órganos y sistemas. Así, el subtipo embrionario afecta con mayor frecuencia a la cabeza y al cuello (órbitas, parameningeo y no parameningeo), al tracto genitourinario y al retroperitoneo; mientras que el subtipo alveolar se localiza sobre todo en las extremidades y el tronco.

En la actualidad existen distintos abordajes terapéuticos: la estrategia norteamericana, dirigida por el Children's Oncology Group (COG), o la estrategia europea, orientada por el European Pediatric Soft tissue sarcoma Group (EpSSG). Esta última incorpora quimioterapia de inducción con RDT y/o resección quirúrgica.

La estratificación de RMS en el momento del diagnóstico en grupos de riesgo es un paso clave para determinar el tratamiento óptimo para pacientes individuales. No existe un consenso general aceptado y actualmente se utilizan diferentes estratificaciones de riesgo en Europa y Estados Unidos. La estratificación de riesgo europea para el RMS localizado utilizada en el reciente estudio RMS2005 del EpSSG tiene cuatro grupos de riesgo: bajo, estándar, alto y muy alto.

Las combinaciones de medicamentos administrados en América del Norte y en Europa son comparables.

Dependiendo del grupo de riesgo, las y los pacientes reciben quimioterapia con vincristina actinomicina (bajo riesgo), Ifosfamida Vincristina y Actinomicina (IVA) (riesgo estándar), IVA vs. IVA + Doxorubicina y mantenimiento con dosis bajas de ciclofosfamida y vinorelbine (alto riesgo) e IVA Doxo y mantenimiento a dosis bajas de quimioterapia (muy alto riesgo).

Las dosis de RDT varían entre 36 Gy y 50.4 Gy (riesgo estándar y alto riesgo) y entre 41.4 Gy y 50.4 Gy (muy alto riesgo), dependiendo de los márgenes de resección quirúrgica y de la respuesta.

Para describir los posibles efectos tardíos y secuelas vinculadas al RMS y a su tratamiento, lo haremos de acuerdo con la localización de la enfermedad y según la herramienta terapéutica empleada. El riesgo de efectos tardíos o secuelas varía según el sitio del tumor y es ligeramente menor para sobrevivientes que padecieron tumores en las extremidades. Cabe señalar que el tratamiento con RDT incrementa el riesgo a más del doble en relación con pacientes no irradiados/os.

1 - Rbdomiosarcomas de cabeza y cuello

El 35% de los RMS se localizan en la cabeza y el cuello (RMSCC) e incluyen los tumores parameningeos (15%), de órbita (10%) y otros sitios de cabeza y cuello (10%). El tratamiento es multimodal con quimioterapia para todas/os las/os pacientes, con cirugía si es posible y con radiación según el estadio.

1.1 Efectos adversos a largo plazo del RMS de órbita

Pacientes con globo ocular conservado

Las secuelas más comunes fueron cataratas (42%) y lesiones de la superficie ocular (40%), siendo la retinopatía por radiación un evento raro (8%). En otro estudio la secuela más frecuente fue el ojo seco.

- **Cataratas**

Se ha reportado como una de las secuelas más frecuentes en pacientes que reciben RDT en órbita. La formación de cataratas clínicamente significativas después de la radiación ocurre en 40% a 50% de las/os pacientes. El cristalino es la estructura ocular más sensible a la radiación. Las células epiteliales en la zona germinativa ubicadas apenas unos milímetros por delante del ecuador son mitóticamente activas durante toda la vida, lo que las hace particularmente susceptibles a los efectos de la RDT. La catarata posterior a la radiación se manifiesta más frecuentemente hacia los 42 meses del tratamiento. Este período puede oscilar entre 1 mes y 7 años.

Signos de alarma

- Visión borrosa sin dolor.
 - Fotofobia.
 - Visión doble.
 - Mala visión nocturna.
 - Alteración de la visión de los colores (decoloración, visión amarillenta).
-

Controles

Se requiere la evaluación oftalmológica completa anual por médica/o especialista.

No todas las cataratas necesitan tratamiento. En muchos casos, una/ un especialista en oftalmología puede controlar la visión de cerca durante muchos años y recomendará un tratamiento cuando sea necesario. El tratamiento para las cataratas es quirúrgico.

• Retinopatía inducida por radiación

La retinopatía por radiación es una microangiopatía oclusiva de aparición tardía y lentamente progresiva que afecta la vasculatura retiniana y puede tener una presentación tardía, incluso décadas después de la exposición. Se ha reportado como un evento raro entre sobrevivientes de RMS (incidencia 8%).

Signos de alarma

Las/os pacientes pueden estar asintomáticas/os o pueden quejarse de moscas volantes, distorsión de la imagen o disminución de la agudeza visual (AV).

Los síntomas visuales dependen del sitio anatómico de la retinopatía y de su gravedad. La afectación de la mácula es especialmente incapacitante. Las complicaciones incluyen hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y edema macular.

Controles

El examen de fondo de ojo con dilatación de la pupila, la angiografía de fondo de ojo con fluoresceína y estudios tomográficos pueden ser útiles para el diagnóstico.

• **Telangiectasias o arañas vasculares**

Se tratan de dilataciones de capilares pequeños y de los vasos superficiales. Son lesiones de color rojo brillante de 1-4 mm de diámetro que palidecen a la presión. Generalmente son asintomáticas y suelen ser más frecuentes en la piel. Pueden verse también en las membranas mucosas y en la esclerótica de los ojos.

• **Ptosis persistente**

Caída del párpado superior, en la mirada directamente al frente cubre más de 1/3 de la córnea.

• **Entropión**

Se refiere a la inversión del borde palpebral hacia adentro. Por el roce de las pestañas con la córnea puede ocasionar irritación, lagrimeo, úlceras de córnea y leucomas.

- **Ectropión**

Consiste en la eversión del borde palpebral hacia afuera, con exposición de parte de la conjuntiva tarsal. Ocurre con mayor frecuencia en el párpado inferior. La parte expuesta de la conjuntiva se irrita e hipertrofia, lo que provoca epífora, conjuntivitis crónica y punto lagrimal evertido del lago lagrimal. El ectropión crónico provoca la queratinización de la conjuntiva, lo que contribuye a una mayor irritación ocular.

- **Xerosis**

Estado de sequedad y retracción de la conjuntiva.

- **Simbléfaron**

Es consecuencia de la unión en forma de puentes o adherencias totales entre la conjuntiva bulbar y la palpebral.

- **Atrofia y fibrosis de la glándula lagrimal- estenosis del conducto lagrimal**

La RDT provoca una reducción permanente del número de células caliciformes y una pérdida de los acinos serosos.

Las/os pacientes con disfunción grave de la glándula lagrimal informan con frecuencia lagrimeo, enrojecimiento, secreción, “sensación de cuerpo extraño”, visión borrosa y fotofobia. El síndrome del ojo seco puede progresar a pérdida visual secundaria a opacificación corneal, ulceración y vascularización.

- **Otras secuelas oculares**

Queratoconjuntivitis, opacificación corneal, déficit de AV, alteraciones oculomotoras, enoftalmos residuales, pérdida de pestañas, fibrosis/atrofia palpebral, maloclusión palpebral.

Controles

Se debe realizar anualmente el examen oftalmológico completo por profesional especializada/o (examen palpebral externo y orbitario, AV, examen con lámpara de hendidura, medición de la presión intraocular y oftalmoscopia).

1.2 Alteración de las estructuras craneofaciales

Un 70% de pacientes tratados por RMSCC presentan anomalías estructurales faciales tardías, secundarias a cirugía y/o RDT. Los daños de la RDT dentro del campo irradiado incluyen los tejidos sanos que rodean el tumor. Las/os pacientes con RMSCC a menudo son pequeñas/os en el momento del diagnóstico, con una edad mediana de 5.5 años. A esta edad, la RDT puede afectar a los huesos craneofaciales y generar el crecimiento asimétrico de la cara, frecuentemente exacerbado por la hipoplasia de los tejidos blandos.

Signos de alarma

En el examen se observan como secuelas rasgos faciales asimétricos e hipoplasias, acortamiento del tamaño de la mandíbula, profundidad y/o altura facial reducidas. **Según la magnitud y el compromiso funcional pueden clasificarse en:**

- **Grado 1:** hipoplasia estética y funcionalmente insignificante.
 - **Grado 2:** deformidad, hipoplasia o asimetría subsanable.
 - **Grado 3:** deformidad importante, hipoplasia o asimetría no reparable con prótesis o disimulable por ropa, incapacitante.
 - **Grado 4:** exenteración orbitaria, que resulta en asimetría grave y en ceguera de al menos un ojo.
-

Las/os pacientes más jóvenes en el momento del tratamiento tienden a tener deformidades faciales más severas. Con el aumento de la edad, las caras se vuelven más asimétricas.

Controles

La evaluación cefalométrica, las fotografías frontales y laterales pueden ser de utilidad en la evaluación de la asimetría facial. Estos efectos pueden requerir cirugía plástica.

1.3 Alteraciones bucodentales

Pacientes con tumores parameníngeos, de la parte media de la cara, de la región nasofaríngea y de la cavidad nasal que recibieron de 45 a 50,4 Gy pueden presentar efectos en el tejido dental.

Con mayor frecuencia en niñas/os que recibieron RDT antes de los 7 años puede observarse:

- Anodoncia parcial o total.
 - Agenesia o acortamiento radicular.
 - Retraso en el crecimiento.
 - Malformaciones del esmalte dentario (hipoplásico o hipocalcificado).
-

Signos de alarma

Retardo de la dentición. Alteraciones de piezas dentarias.

Controles

En pacientes que recibieron RDT en los sitios maxilares/mandibulares se debe realizar un examen dental anual.

Las radiografías panorámicas permiten la evaluación de alteraciones dentales y la visión cronológica de la formación y erupción de los dientes.

1.4 Nariz

Las toxicidades tardías incluyen:

- Sinusitis crónica.
 - Epistaxis.
 - Congestión nasal crónica.
-

1.5 Cavidad oral/garganta

Además de las alteraciones dentales pueden presentarse:

- Trismus.
 - Xerostomía.
 - Cambios en la voz.
-

Suelen acontecer en niñas/os que recibieron tratamiento entre 5 y 13 años. Los tumores en estas/os pacientes habitualmente se localizan en la región media de la cara.

Es importante evaluar si la limitación de apertura bucal interfiere con la alimentación.

1.6 Pérdida de audición

Entre el 10% y el 50% de sobrevivientes de RMSCC pueden desarrollar una pérdida auditiva clínicamente relevante en las frecuencias del habla.

Debido a la compleja anatomía de la región de la cabeza y del cuello y la extensión del tumor, la RDT y/o la cirugía pueden afectar directa o indirectamente la nasofaringe, el oído medio, los nervios, el cerebro y la cóclea y provocar hipoacusia conductiva, neurosensorial o mixta.

La toxicidad auditiva de la RDT depende de la dosis y se manifiesta especialmente en aquellos pacientes pediátricos que reciben una dosis de radiación coclear acumulada mayor de 30 Gy.

Se trata principalmente de un efecto tardío que se presenta en forma gradual, que se manifiesta meses o años después de la exposición a la RDT y que puede empeorar con el tiempo.

La lateralidad de la pérdida auditiva varía según el sitio irradiado. Puede ocurrir del mismo lado del tratamiento del RMS local o acontecer en ambos oídos en pacientes que fueron tratados con RDT por tumores mediales de órbita, mandíbula o nasofaringe.

Al ser una secuela más frecuente en pacientes tratados a menor edad, la pérdida de audición es un problema grave que tiene consecuencias negativas para el desarrollo del habla y el lenguaje en niñas/os. Esto puede resultar en una reducción de las habilidades para comunicarse, con consecuencias negativas para el desarrollo psicosocial y socioeconómico. Las/os niñas/os con pérdida de audición reportan una peor calidad de vida en comparación con sus compañeros con audición normal.

La detección temprana de la pérdida de la audición es importante para determinar si son necesarias intervenciones para la optimización de la función auditiva, como audífonos, tecnologías de micrófonos remotos o implantes cocleares para aumentar la calidad de vida de esas/os niñas/os.

Signos de alarma

- Pérdida de audición.
 - Tinnitus.
 - Vértigo.
 - Audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.
-

Controles

Interrogar sobre la presencia de pérdida de la audición, la presencia de tinnitus o de vértigo.

Si los oídos estaban en el campo de radiación o se recibieron quimioterápicos ototóxicos se debe efectuar un examen otológico anual.

Audiometría anual para edad ≤ 5 años, cada 2 años para niñas/os de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.
Se sugiere derivación a otorrinolaringóloga/o.

1.7. Trastornos endocrinos

Se reportó que el 18% de todas/os las/os sobrevivientes de RMS registraron un trastorno endócrino 5 años o más desde el diagnóstico del cáncer. El principal factor de riesgo para desarrollar trastornos endócrinos es la RDT en la cabeza, que afecta la función de la glándula pituitaria y puede provocar deficiencia de la hormona del crecimiento (HC), hipotiroidismo y pubertad retrasada. El 35% de pacientes con RMSCC presentaron un desorden endocrinológico en algún momento luego del tratamiento. La mediana de tiempo desde el diagnóstico del RMSCC hasta el diagnóstico del primer trastorno endocrino se estima en 3 años.

Debemos subrayar la importancia del screening endócrino precoz rutinario en este grupo específico de pacientes.

• **Disfunción pituitaria**

Se diagnosticó disfunción hipofisaria en el 30% de las/os sobrevivientes.

El eje de la HC es el más frecuentemente afectado (28%). La localización parameningea es un factor de riesgo para la aparición del déficit de HC.

A un 9% de las/os sobrevivientes puede que se les diagnostique una deficiencia de la hormona estimulante de tiroides (TSH). La prevalencia de la deficiencia de TSH se asoció significativamente con el sitio parameningeo.

Un 4% de pacientes puede presentar deficiencia de la hormona adrenocorticotrofina (ACTH).

Se puede presentar deficiencia de gonadotropinas en un 4%.

La pubertad precoz se diagnosticó en niñas a una mediana de 3,8 años (2,3-3,9 años) después del diagnóstico de RMSCC. Se diagnosticó deficiencia de gonadotropinas en un 4%. No se pudieron identificar factores de riesgo significativos para la aparición de deficiencia de ACTH o deficiencia de gonadotropinas.

Los tumores parameningeos y los RMS embrionarios se revelaron como factores de riesgo significativos para el daño pituitario.

La gran mayoría de pacientes con RMS reciben agentes alquilantes. En niños pueden acumular daño en la testis del epitelio germinal. En niñas, debido a la RDT local o a la terapia con agentes alquilantes, puede ocurrir una falla ovárica.

Signos de alarma

Retraso de la maduración sexual secundaria estimado por Tanner anual para niñas y niños hasta la madurez.

Control

Registro de medida anual del tamaño testicular en niños usando el volumen medido por un orquidómetro de Prader si es posible.

Registro del inicio de la menstruación en niñas y de la regularidad de los períodos.

En paciente con sospecha de retraso se requiere evaluación de los valores de las hormonas gonadales: a los 12-24 años para niñas (FSH, LH y estradiol) y niños (FSH, LH y testosterona).

• Trastornos de la glándula tiroides

El hipotiroidismo primario adquirido se detectó en 4% de las/os sobrevivientes después de un período medio de 1,7 años (rango 1,3-6,7) después del diagnóstico de RMSCC. El hipotiroidismo primario adquirido se asocia con la presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales y, por tanto, con la necesidad de irradiación del cuello.

Controles

La función tiroidea (TSH, T3, T4) debe verificarse cada 2 años en caso de radiación del cuello.

• Crecimiento y consecución de la talla final

El crecimiento puede verse seriamente afectado en 10% de las/os sobrevivientes. La talla baja no se vinculó con ninguno de los siguientes factores: edad de diagnóstico, sitio del tumor primario, histología, tratamiento o trastornos endócrinos.

Signos de alarma

Alteración de las curvas de crecimiento.

Controles

Altura y peso a intervalos de 6 meses a 1 año. En cualquier niña/o que muestre una desaceleración del crecimiento de 20-25 unidades de percentil en las tablas de crecimiento estándar comparado con la altura pretratamiento deberían ser evaluadas la función pituitaria y tiroidea.

2 - Rbdomiosarcoma vejiga y próstata

El RMS que compromete los sitios genitourinarios suele tener histología embrionaria y comprende el 28% de todos los diagnósticos de RMS, con una incidencia máxima en niñas/os menores de 5 años. La próstata, la vejiga y la vagina son los sitios más comunes. La naturaleza clínica del RMS implica una rápida progresión del tumor con invasión de los tejidos locales. Los sitios metastásicos primarios incluyen pulmón, hígado, hueso y médula ósea.

Hasta la década de 1970 el tratamiento habitual para pacientes con RMS localizado de vejiga/próstata era la cistectomía o cistoprostatectomía, seguida frecuentemente de irradiación pélvica. Con posterioridad se incorporó el abordaje terapéutico multimodal de esta patología, con el empleo de QMT y RDT posterior a la biopsia en lugar de la cirugía radical. El objetivo principal consistió en la preservación

de la vejiga. En los casos en que la erradicación del cáncer no se consigue por otros medios, la cistectomía/prostatectomía diferida aún podría lograr el control local del tumor y la supervivencia en muchas/os pacientes.

La dosis de RDT que forma parte del tratamiento depende del sitio de la enfermedad, pero son aproximadamente de 36 a 40 Gy para tumores completamente resecaos y de 54 Gy para enfermedad residual macroscópica.

Este grupo de pacientes puede presentar complicaciones genitourinarias, secuelas intestinales y sexuales y otros problemas relacionados con la enfermedad y la terapia.

2.1 Complicaciones urológicas

Las/os pacientes con RMS pélvico corren el riesgo de sufrir una disfunción de la vejiga después del tratamiento.

La cistectomía parcial puede afectar la función al reducir el volumen de la vejiga y puede ocurrir daño en los nervios periféricos después de una cirugía pélvica extensa, lo que da como resultado la alteración de la contractilidad de la vejiga. El almacenamiento de orina también puede verse afectado si hay una denervación completa.

El deterioro de la función de la vejiga es motivo de especial preocupación después de la RDT. Menos de la mitad de niñas/os irradiadas/os tendrán una vejiga que funcione normalmente.

Continencia

Las/os pacientes con cistectomías parciales o sin cistectomía pueden padecer trastornos de la continencia urinaria.

Debido a que el grupo etario de niñas y niños menores de 6 años puede tener incontinencia nocturna, cuando ésta acontece no necesariamente debe ser considerada una secuela de la enfermedad padecida.

Las/os pacientes mayores de 6 años pueden presentar 1 o más problemas, incluyendo:

- Incontinencia nocturna.
 - Incontinencia diurna.
 - Polaquiuria.
 - Urgencia miccional.
-

Como parte de la rutina diaria, estas/os pacientes pueden necesitar protección con ropa adicional. La incontinencia puede generar dificultades sociales e interferir con la práctica deportiva.

Los métodos utilizados para aliviar la incontinencia consisten en la educación sobre el control de la vejiga y terapia con medicamentos (oxibutinina o desmopresina).

Signos de alarma

Cualquiera de los síntomas antes mencionados.

Controles

La urodinamia puede evidenciar la disminución de la capacidad y/o de la distensibilidad vesical.

Otras complicaciones urológicas

- Infecciones reiteradas del tracto urinario.
 - Reflujo vesicoureteral.
 - Litiasis.
 - Estenosis uretral o meatal.
 - Hematuria crónica.
-

Los agentes quimioterapéuticos alquilantes, como la ciclofosfamida, pueden afectar negativamente la función de la vejiga. También se sabe que la ciclofosfamida causa cistitis hemorrágica y puede conducir a un carcinoma de células de transición. Se han informado casos de fibrosis y contractura de la vejiga a largo plazo en pacientes previamente tratados por cistitis hemorrágica causada por ciclofosfamida. Si se da cistitis hemorrágica durante la terapia, la orina debería controlarse hasta su aclaramiento completo durante 2 años.

Las pruebas mínimamente invasivas deben consistir en una historia clínica y un examen físico cuidadosos, incluidos la frecuencia y los volúmenes de vaciado de la vejiga y la determinación de la función renal glomerular y tubular.

Niñas/os sin vejiga y con varios tipos de derivación urinaria deberían tener evaluación de la función renal con estudios de imágenes cada 1-2 años para hidronefrosis, evidencia de pielonefritis y función renal.

La función y el volumen de la vejiga puede valorarse con cistouretrografías.

La evaluación urodinámica de la función de la vejiga después del tratamiento multimodal del RMS pélvico permite identificar una capacidad vesical funcional reducida o patrones de micción anormales. Estas/os pacientes tienen riesgo a largo plazo de incontinencia urinaria, infecciones del tracto urinario y deterioro de la función renal.

No es infrecuente que las/os sobrevivientes requieran procedimientos quirúrgicos para corregir los efectos genitourinarios tardíos.

2.2 Complicaciones nefrológicas

Las/os pacientes pueden presentar:

- Función renal anormal (disminución de la tasa de filtración glomerular o creatinina sérica aumentada).
 - Tubulopatía.
 - Hidronefrosis uni o bilateral.
-

Tanto la RDT como la QMT pueden causar trastornos renales secundarios.

La función renal puede verse comprometida en pacientes que reciben RDT nodal paraaórtica u otros sitios abdominales que incluyen los riñones.

Los quimioterápicos que predisponen a lesiones renales o hipertensión a largo plazo son cisplatino, carboplatino e ifosfamida. Ésta última ha sido identificada como la principal responsable de la potencial toxicidad renal en pacientes que reciben tratamiento por RMS.

El riesgo de nefrotoxicidad es mayor si se pasó por una nefrectomía, si hubo combinación con otras drogas nefrotóxicas (aminoglucósidos, anfotericina, etc.). Para las/os pacientes que recibieron ifosfamida se agrega como factor de riesgo la edad menor a 4 años.

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorreña/no congénita/o, presentar diabetes mellitus e hipertensión.

2.3 Complicaciones intestinales

Vinculado a la RDT, fundamentalmente, las/os pacientes pueden presentar:

- Incontinencia fecal.
 - Estenosis rectal.
 - Obstrucción.
 - Sangrado rectal episódico.
 - Diarrea crónica.
 - Estreñimiento.
-

Signos de alarma

Alteración del ritmo evacuatorio o características de las heces.

Controles

Se deberán solicitar los estudios adecuados para investigar estos problemas después de la radiación abdominal/pélvica.

2.4 Complicaciones ginecológicas

Fertilidad y embarazo

Los agentes clave que tienen efectos a largo plazo sobre la fertilidad y el embarazo en las sobrevivientes de RMS son los agentes alquilantes (ciclofosfamida e ifosfamida) y la RDT. Las células germinales de los testículos son particularmente sensibles a los efectos de la radiación. Las niñas que reciben radiación en el ovario durante el

tratamiento del RMS corren el riesgo de insuficiencia ovárica prematura. Este riesgo es proporcional al número de ovocitos disponibles; por lo tanto, las niñas más jóvenes con una mayor reserva de ovocitos son menos susceptibles a la insuficiencia ovárica asociada a la radiación que las niñas mayores y las adolescentes. Otro efecto observado con frecuencia fue el retraso puberal.

La infertilidad femenina puede ser el resultado de una histerectomía, salpingooforectomía bilateral o insuficiencia ovárica prematura.

El daño por radiación al útero también puede causar complicaciones que afectan el embarazo y la fertilidad debido a la insuficiencia vascular uterina. El mecanismo subyacente probablemente esté relacionado con una combinación de daño vascular y muscular uterino inducido por la radiación. Las dosis umbral a las que determinados fármacos quimioterapéuticos provocan infertilidad son difíciles de descifrar porque los agentes normalmente se administran como regímenes multiagentes.

Las fístulas que involucran la vagina y/o el útero pueden ser consecuencia de la RDT o desarrollarse luego de un procedimiento quirúrgico.

Controles

En los protocolos actuales se propone el examen vaginal bajo anestesia hasta 5 años de seguimiento y después según el tratamiento recibido.

2.5 Función sexual

- Dificultades en la erección e incapacidad para eyacular.
 - Alteraciones menstruales.
-

Controles

En las visitas anuales de niños que recibieron ciclofosfamida o ifosfamida se debe vigilar el crecimiento testicular. Se sugiere evaluar los valores de hormonas gonadales a los 14 años (FSH, LH y testosterona). Los valores para adultos de estas hormonas se esperan a los 16-17 años. Valores de FSH elevados sugieren daño al epitelio germinal. Los análisis de semen pueden hacerse si lo pide el paciente o si el paciente es receptivo a la sugerencia de la/del profesional.

En niñas se debería investigar la evidencia de disfunción ovárica obteniendo los valores para FSH, LH y estradiol.

2.6 Alteraciones musculoesqueléticas

- Hipoplasia musculoesquelética.
 - Fibrosis profunda del tejido conectivo.
 - Deslizamiento de la epífisis femoral uni o bilateral.
 - Escoliosis.
-

Estos efectos tardíos musculoesqueléticos son más frecuentes en pacientes que han recibido RDT pelviana.

Signos de alarma

En los casos de deterioro de la epífisis femoral capital los síntomas son cojera o dolor.

Controles

En caso de alteración objetivable al examen físico realizar evaluación radiológica y derivación a especialista en ortopedia.

3. Rabdomiosarcoma en extremidades

Aunque la mayoría de los cambios en el crecimiento de los tejidos blandos, los músculos y los huesos ocurren durante los primeros 10 años después de la RDT, algunos efectos tardíos suceden después de 10 años de seguimiento, como la lesión de los nervios periféricos, las fracturas, los eventos vasculares y una segunda malignidad.

3.1 Musculoesqueléticos

El retraso del crecimiento óseo ocasiona:

- Acortamiento de la extremidad tratada.
-

La atrofia y la fibrosis muscular y de tejidos blandos produce:

- Deterioro de la movilidad del miembro tratado.
-

En el territorio irradiado pueden verse con menos frecuencia:

- Edema.
 - Fracturas.
-

Signos de alarma

Dolor en el sitio primario 5-10 años después de la terapia requiere investigación sobre el desarrollo de tumores óseos secundarios. Esto es aplicable a todos los sitios tratados con radiación.

Controles

Si se administró RDT, se deberían realizar anualmente medidas adecuadas de longitud de ambos miembros. La historia debería contener evidencia de dolor y otras disfunciones de la extremidad implicada.

3.2 Nervios periféricos

Pacientes con escisión marginal seguida de RDT postoperatoria desarrollaron lesión nerviosa periférica que pueden asociarse con hiperestésias y parestesias.

3.3 Vascular

Trombosis de vasos involucrados en región quirúrgica o irradiada.

4. Rabdomiosarcoma en tronco

Si la RDT se ha dado a tumores primarios de tórax o a metástasis pulmonares, se debe pesquisar la presencia de signos de intolerancia al ejercicio y/o disnea. Si parte del corazón estaba en el campo de RDT y la/el paciente también recibió doxorubicina debe efectuarse el correspondiente seguimiento para toxicidad cardíaca (ver 4.1).

Considerar el riesgo de cáncer de mama y realizar exploraciones preventivas (autopalpación y mamografía).

4.1 Toxicidad cardíaca

Pacientes sobrevivientes de RMS que recibieron drogas antraciclínicas, tales como la doxorubicina, tienen riesgo de padecer toxicidad cardíaca.

Estos agentes quimioterápicos lesionan de forma directa los miocitos. Los resultados derivados de la muerte celular son cambios en la es-

estructura del corazón, lo que conduce a una sobrecarga ventricular y a una remodelación patológica que, con el tiempo, produce disfunción e insuficiencia cardíaca clínica permanente. Se puede dañar la conducción eléctrica y producir arritmias. Puede haber daño valvular (estenosis o insuficiencia), daño en las arterias coronarias y puede comprometerse el pericardio (pericarditis o fibrosis).

Entre los factores de riesgo de la miocardiopatía relacionada con las antraciclinas se ha destacado la dosis acumulada; en particular mayor de 250 mg/m² a 300 mg/m².

La dosis acumulada total de doxorubicina utilizada en el tratamiento de RMS de alto riesgo es de 240 mg/m². Por lo tanto, es menor que la dosis umbral para cardiotoxicidad tardía presentada en la mayoría de los estudios.

Otros factores de riesgo identificados son: la edad más temprana en el momento de la exposición (en particular, edad menor de 5 años), el aumento del tiempo transcurrido desde la exposición al tratamiento, el sexo femenino, la RDT simultánea dirigida al tórax o al corazón y la hipertensión arterial. Es importante considerar el antecedente de cardiopatía congénita y el haber presentado complicaciones cardiológicas durante el tratamiento o en el período cercano a su finalización.

La RDT, administrada de modo independiente o en combinación con drogas antraciclínicas, aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular de las/os sobrevivientes. Si bien las antraciclinas dañan de forma directa los cardiomiocitos, la RDT afecta de manera principal la vasculatura fina de los órganos afectados.

Los efectos tardíos de la RDT dirigida al corazón son:

- Pericarditis diferida, que se presenta de forma abrupta o como un derrame pericárdico crónico.
- Pancarditis, que incluye fibrosis pericárdica y miocárdica.

- Cardiomiopatía (en ausencia de una enfermedad pericárdica importante), que se presenta aún sin exposición a antraciclinas.
- Cardiopatía isquémica.
- Lesión funcional en las válvulas, a menudo en las aórticas.
- Defectos de conducción.

Estos efectos cardíacos tardíos se relacionan con el volumen del corazón expuesto a la radiación y con la dosis (especialmente si se exceden los 35 Gy).

La manifestación de los efectos tardíos sobre el corazón de las antraciclinas y la RDT puede demorar años y hasta décadas.

Se recomienda el monitoreo cuidadoso por una posible cardiotoxicidad. Los controles deben incluir el examen cardiovascular con toma de tensión arterial, frecuencia cardíaca y evaluación de la presencia de soplos. Es importante valorar en el interrogatorio la aparición de dificultad para respirar, disnea, ortopnea, dolor precordial, palpitaciones y síntomas abdominales como náuseas y vómitos (en menores de 25 años).

Se sugiere realizar un electrocardiograma con evaluación de QTc al finalizar el tratamiento y realizar controles con ecocardiograma.

Dosis de antraciclinas (basada en dosis de doxorubicina)	Dosis de radiación (radiación torácica, abdominal, espinal)	Frecuencia de monitoreo
menos de 250 mg/m ²	menos de 15 Gy	cada 5 años
	más de 15 Gy	cada 2 años
mayor o igual a 250 mg/m ²	con cualquier dosis o sin haber recibido radioterapia	cada 2 años

En caso de hallar síntomas positivos en el interrogatorio o anomalías en el examen físico o en los exámenes complementarios se sugiere la realización de una consulta con una/un especialista en cardiología.

Es importante realizar una consulta cardiológica antes de realizar ejercicio de alta intensidad.

Todavía no están claros los efectos a largo plazo de los antineoplásicos más nuevos que se basan en objetivos moleculares, aunque se sabe que algunos de ellos producen efectos tóxicos cardíacos en el corto plazo.

Como recomendación en la consulta se deben promover hábitos alimentarios saludables (como disminuir el consumo de grasas, evitar el cigarrillo y evitar factores que aumentan el riesgo cardiovascular como el sobrepeso y la obesidad) y recomendar la realización actividad física en forma regular.

Efectos psicológicos tardíos

- Depresión y/o ansiedad e insomnio.
 - Dificultades académicas.
 - Abuso del alcohol.
 - Dependencia de narcóticos a largo plazo.
-

Signos de alarma

La historia debería incluir el rendimiento escolar y alteraciones del comportamiento de tal forma que se pueda intervenir tempranamente por problemas reconocidos.

Segunda enfermedad maligna

Los sarcomas de tejidos blandos, incluido el RMS, se han identificado como los tumores que se asocian a un mayor riesgo de segunda enfermedad oncológica. Mientras que el 2% de pacientes con diagnóstico de cáncer antes de los 15 años de edad presentó un segundo cáncer primario, el porcentaje se elevó al 3,9% para todos los sarcomas de partes blandas y al 6,3% para las/os pacientes que padecieron RMS.

Los riesgos más altos de efectos tardíos, incluidas segundas neoplasias malignas, se observaron en sobrevivientes que tenían enfermedad avanzada y tumores primarios grandes.

Las/os pacientes que recibieron QMT y RDT, como sucede en la mayoría de los que fueron tratados por sarcomas, tienen un riesgo mayor de un segundo tumor primario que quienes recibieron solamente QMT.

La mayoría de los segundos tumores descritos en la literatura corresponden a malignidades surgidas en el campo de la RDT.

El uso de agentes quimioterápicos tales como ciclofosfamida, ifosfamida y doxorubicina se asocia al riesgo de una segunda enfermedad maligna tal como leucemia mieloblástica aguda o mielodisplasia.

El riesgo existe hasta los 10 años de finalizado el tratamiento. La dosis acumulativa alta de alquilantes o la combinación de agentes alquilantes y el haber recibido el trasplante autólogo aumentan el riesgo.

Realizar examen físico para detectar palidez, petequias y hematomas.

Se sugiere estar atentas/os a la presencia de fatiga, petequias y hematomas, sangrados, dolor óseo y visceromegalias. Consultar sin demoras frente a su aparición.

Realizar controles anuales de hemograma con recuento plaquetario hasta 10 años de finalizado el tratamiento.

Existe también riesgo de presentar tumores sólidos, pero con una latencia de tiempo de aparición mayor, con una media de 14 años.

Las segundas neoplasias malignas de la vejiga son extremadamente raras en las/os sobrevivientes de cáncer infantil.

- **La RDT en cabeza, cuello, columna cervical o completa y RDT corporal total aumentan el riesgo de cáncer de tiroides.**

Se debe examinar anualmente la tiroides.

Se recomienda realizar ecografía tiroidea si se palpan nódulos.

El riesgo de presentar cáncer de tiroides aumenta si se recibió la RDT a menor edad, si la finalizó hace más de 5 años, si la dosis estuvo entre 10 y 30 Gy con la glándula dentro del campo de irradiación y si se usaron alquilantes.

- **La RDT en tórax, axila y corporal total aumentan el riesgo de cáncer de pulmón.**

Realizar examen respiratorio anualmente.

Investigar tos, falta de aire y disnea.

Realizar exámenes y consulta a cirugía y oncología según clínica.

La exposición laboral a asbestos, arsénico, radiación y ser fumador pasivo (en no fumadores) aumentan el riesgo.

El consumo de tabaco aumenta el riesgo mientras que las costumbres saludables lo bajan.

- **La RDT en tórax, axila y corporal total también aumentan el riesgo de cáncer de mama.**

Se debe realizar examen mamario anualmente, comenzando en la pubertad anualmente hasta los 25 años, luego cada 6 meses.

Mamografía: comenzar a los 8 años de la RDT o al cumplir 25 años de edad.

Resonancia magnética de mama: comenzar a los 8 años de la RDT o al cumplir 25 años de edad.

El riesgo es mayor si se cuenta con historia familiar de cáncer de mama, historia personal de BRCA1, BRCA2, ATM o mutación p53 o, en ausencia del test genético personal, con la mutación BRCA conocida en familiar de primer grado.

Factores de riesgo del tratamiento: dosis alta de RDT, especialmente ≥ 10 Gy, mayor tiempo transcurrido (> 5 años).

Se recomienda enseñar a realizar el autoexamen mamario y aconsejar su realización mensual a partir de la pubertad.

Consulta con cirugía/oncología según clínica.

- **La RDT en abdomen, pelvis, columna (lumbar, sacra, completa) y RDT corporal total aumentan el riesgo de cáncer colorrectal.**

Se debe comenzar el screening a los 5 años de la RDT o a la edad de 30 años.

Controlar test de sangre oculta en materia fecal inmuoquímico cada 2 años o videocolonoscopia cada 5 años.

Para pacientes con historia familiar o síndromes hereditarios predisponentes a cáncer colorrectal se recomienda controles más precoces e intensivos.

Factores de riesgo: edad ≥ 45 años, historia familiar de cáncer colorrectal o pólipos en familiar de primer grado, antecedente de hepatoblastoma, cáncer gastrointestinal, dosis alta de RDT (especialmente ≥ 20 Gy), combinación con QMT (especialmente alquilantes).

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad: obesidad, colitis ulcerosa, poliposis adenomatosa, poliposis familiar.

La dieta alta en grasas y baja en fibras incrementa el riesgo.

Consulta a gastroenterología o cirugía/oncología.

- **La RDT en pelvis y/o columna sacra o completa aumentan el riesgo de cáncer de vejiga.**

Investigar anualmente hematuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria/retención, disuria, nicturia y alteraciones en la micción.

Realizar examen de orina, urocultivo, índice creatinina/calcio en pacientes con datos positivos.

Ecografía renal y vesical si hay microhematuria en, como mínimo, dos ocasiones.

Se debe realizar consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice creatinina/calcio anormal.

Derivar a uróloga/o si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente ante una macrohematuria o disuria.

El riesgo es mayor con la combinación con ciclofosfamida y/o ifosfamida.

El consumo de alcohol y tabaco incrementan el riesgo.

En la siguiente tabla se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo:

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Anual hasta 10 años de finalizado el tratamiento.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario. * Considerar derivación a hematóloga/o.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento.
RDT en cabeza, cuello, tórax, abdomen, pelvis, columna cervical, dorsal lumbar, sacra completa, corporal total.	Segundo tumor: cáncer de tiroides, tumor de mama, pulmón, colon, vejiga.	Ver capítulo Radioterapia.				

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Precaución con el uso de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc.</p> <p>* Menor de 5 años al momento del tratamiento. Mayor tiempo transcurrido luego de finalizado el tratamiento. Mayor dosis acumulada. Síndrome metabólico. Embarazo.</p>	<p>Toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca, disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, arritmias, cardiomiopatía).</p>	<p>Examen cardiológico.</p> <p>Presión arterial.</p> <p>Electrocardiograma (con evaluación de QTc).</p> <p>Historia de disnea, ortopnea, angina de pecho, palpitaciones.</p>	<p>Anual.</p>	<p>Disnea, ortopnea, precordialgia, palpitaciones, náuseas y vómitos (en menores de 25 años).</p>	<p>Consulta con cardióloga/o en caso de síntomas positivos o resultados anormales de los estudios complementarios.</p>	<p>* Realizar una consulta con el cardiólogo previo a realizar ejercicio de alta intensidad o en caso de embarazo.</p> <p>* Evitar factores que aumenten el riesgo cardiovascular.</p> <p>* Control de peso, actividad física y dieta saludable.</p>
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Edad >30 años.</p> <p>* Combinación de alquilantes.</p> <p>* Combinación con radioterapia testicular o craneal.</p> <p>* Orquiectomía.</p>	<p>Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.</p>	<p>Inicio de pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.</p>	<p>Anual hasta finalizada la pubertad.</p>	<p>Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.</p>	<p>Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.</p>	
<p>* La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal.</p> <p>* Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.</p>	<p>Infertilidad masculina/Oligo o azoospermia.</p>	<p>Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.</p>	<p>Anual.</p>	<p>Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.</p>	<p>Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinóloga/o.</p>	<p>La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.</p>

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.
MAYOR RIESGO * Combinación de alquilantes, radioterapia en pelvis o craneal.	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/ Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimülleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinóloga/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Examen neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Presencia de parestesias o disestesias.	Derivación kinesiología; tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectada.	Anual.	Vasoespasmos de manos, pies, nariz, lóbulo de orejas o labios asociado a frío o estrés.	Adecuada protección del frío; evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	
MAYOR RIESGO * RDT en cabeza y cuello.	Ototoxicidad.	Ver capítulo Radioterapia.				
	Toxicidad ocular.	Ver capítulo Radioterapia.				
	Trastornos endocrinológicos.	Ver capítulo Radioterapia.				

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer". Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>".
- Yechieli RL, Mandeville HC, Hiniker SM, Bernier-Chastagner V, McGovern S, Scarzello G, Wolden S, Cameron A, Breneman J, Fajardo RD, Donaldson SS. Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 May;68 Suppl 2: e28254. doi: 10.1002/pbc.28254. PMID: 33818882. Haduong JH, Heske CH M, Rhoades WA et al. An update on rhabdomyosarcoma risk stratification and the rationale for current and future Children's Oncology Group clinical trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2022 April; 69(4): e29511.
- Punyko JA, Mertens AC, Gurney JG, Yasui Y, Donaldson SS, Rodeberg DA, Raney RB, Stovall M, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. Long-term medical effects of childhood and adolescent rhabdomyosarcoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr. Blood Cancer*. 2005 Jun 15;44(7):643-53. doi: 10.1002/pbc.20310. PMID: 15700252. Norsker FN, et al. Risk of late health effects after soft-tissue sarcomas in childhood - a population-based cohort study within the Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia research programme. *Acta Oncol*. 2020 Oct;59(10):1246-1256.
- Boutroux H, Levy C, Mosseri V, Desjardins L, Plancher C, Helfre S, Freneaux P, Cellier C, Orbach D. Long-term evaluation of orbital rhabdomyosarcoma in children. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jan-Feb;43(1):12-9. doi: 10.1111/ceo.12370. Epub 2014 Sep 20. PMID: 24923774.
- Eade E, Tumuluri K, Do H, Rowe N, Smith J. Visual outcomes and late complications in paediatric orbital rhabdomyosarcoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Mar;45(2):168-173. doi: 10.1111/ceo.12809. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27473389.
- Schoot RA, Hol MLF, Merks JHM, Suttie M, Slater O, van Lennep M, Hopman SMJ, Dunaway D, Syme-Grant J, Smeele LE, Zwinderman KH, Caron HN, Hammond P. Facial asymmetry in head and neck rhabdomyosarcoma survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Oct;64(10). doi: 10.1002/pbc.26508. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28423221.
- Mattos VD, Ferman S, Magalhães DMA, Antunes HS, Lourenço SQ. Dental and craniofacial alterations in long-term survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019 Apr;127(4):272-

281. doi: 10.1016/j.oooo.2018.12.012. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30685390.

- Owosho AA, Brady P, Wolden SL, Wexler LH, Antonescu CR, Huryn JM, Estilo CL. Long-term effect of chemotherapy-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) on dentofacial development in head and neck rhabdomyosarcoma patients. *Pediatr. Hematol Oncol.* 2016 Sep; 33(6):383-392. doi: 10.1080/08880018.2016.1219797. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27689858; PMCID: PMC5175398.

- Clement SC, Schoot RA, Slater O, Chisholm JC, Abela C, Balm AJM, van den Brekel MW, Breunis WB, Chang YC, Davila Fajardo R, Dunaway D, Gajdosova E, Gaze MN, Gupta S, Hartley B, Kremer LCM, van Lennep M, Levitt GA, Mandeville HC, Pieters BR, Saeed P, Smeele LE, Strackee SD, Ronckers CM, Caron HN, van Santen HM, Merks JHM. Endocrine disorders among long-term survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma. *Eur J Cancer.* 2016 Feb; 54:1-10. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.064. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26707591.

- Lockney NA, Friedman DN, Wexler LH, Sklar CA, Casey DL, Wolden SL. Late Toxicities of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Sep;63(9):1608-14. doi: 10.1002/pbc.26061. Epub 2016 May 16. PMID: 27195454; PMCID: PMC4955714.

- Schoot RA, Theunissen EA, Slater O, Lopez-Yurda M, Zuur CL, Gaze MN, Chang YC, Mandeville HC, Gains JE, Rajput K, Pieters BR, Davila Fajardo R, Talwar R, Caron HN, Balm AJ, Dreschler WA, Merks JH. Hearing loss in survivors of childhood head and neck rhabdomyosarcoma: a long-term follow-up study. *Clin Otolaryngol.* 2016 Jun;41(3):276-83. doi: 10.1111/coa.12527. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26293165.

- Raney B, Anderson J, Jenney M, Arndt C, Brecht I, Carli M, Bisogno G, Oberlin O, Rey A, Treuner J, Ullrich F, Stevens M; Children's Oncology Group Soft-Tissue Sarcoma Committee; International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumors Group; German Cooperative Weichteilsarkomstudie Group; Italian Soft-Tissue Sarcoma Cooperative Group. Late effects in 164 patients with rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate region: a report from the international workshop. *J Urol.* 2006 Nov;176(5):2190-4; discussion 2194-5. doi: 10.1016/j.juro.2006.07.064. PMID: 17070290. Sadak KT, Ritchey ML, Dome JS. Paediatric genitourinary cancers and late effects of treatment. *Nat Rev Urol.* 2013 Jan;10(1):15-25.

- Merguerian PA, Chang B. Pediatric genitourinary tumors. *Curr Opin Oncol.* 2002 May;14(3):273-9. doi: 10.1097/00001622-200205000-00004. PMID: 11981271.

- Spunt SL, Sweeney TA, Hudson MM, Billups CA, Krasin MJ, Hester AL. Late effects of pelvic rhabdomyosarcoma and its treatment in female survivors. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7143-51. doi: 10.1200/JCO.2005.12.096. PMID: 16192598.

- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, Hudson MM, Kremer LC, Landy DC, Miller TL, Oeffinger KC, Rosenthal DN, Sable CA, Sallan SE, Singh GK, Steinberger J, Cochran TR, Wilkinson JD; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology. 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 Oct 22;128(17):1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099. Epub 2013 Sep 30. Erratum in: *Circulation*. 2013 Nov 5;128(19): e394. PMID: 24081971.
- International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group, IGHG. Long-term follow-up guidelines. <https://www.ighg.org/guidelines/>

10

Capítulo

Tumores de células germinales

Tumores extracraneales

Los tumores germinales surgen de células germinativas primordiales que migran durante la embriogénesis desde el saco vitelino por el mesenterio hasta las gónadas. Pueden dividirse, según su ubicación, en gonadales y extragonadales.

Son tumores poco frecuentes en niñas/os menores de 15 años; representando cerca del 3 % de los casos de cáncer en este grupo etario.

Según el grupo de edad, la mayoría de estas/os pacientes tienen entre 10 y 14 años de edad (48 %), seguido del grupo etario de 1 a 4 años (26 %). El 52% de los pacientes son de sexo femenino.

La tasa de incidencia es de 4,3* (IC95 % 3,1-5,6).

Para el período 2005-2014 la sobrevivida global a 5 años de niñas/os con diagnóstico de tumor germinal es de 87 % y a 10 años de 84 %.

*Tasa estandarizada con población mundial en niños menores de 15 años por millón.

Existen 2 picos de incidencia. Uno de ellos es durante la infancia, hacia los dos primeros años de vida, y afecta principalmente a las niñas, con localización extragonadal sobre la línea media (SNC, mediastino, retroperitoneo, sacrococcígeo). El tipo predominante es el teratoma benigno. El otro pico de incidencia es durante la pubertad. Estos tumores representan cerca del 15 % de los cánceres en los adolescentes varones de 15 a 19 años y el 4 % de los cánceres en mujeres adolescentes de 15 a 19 años. La mayoría son de localización gonadal, siendo tumores malignos con componente de coriocarcinoma o carcinoma embrionario.

Existen ciertos factores de riesgo para presentar estos tumores tales como la criptorquidia y la disgenesia gonadal. Algunos síndromes genéticos son asociados con una mayor predisposición a desarrollar tumores germinales, tal es el caso del síndrome de Klinefelter, del síndrome de Swyer (cariotipo XY en paciente fenotípicamente femenino), del síndrome de Turner, etc.

Pueden clasificarse histológicamente en:

Seminomatosos: disgerminoma de ovario, seminoma de testículo.

No Seminomatosos: coriocarcinoma.

- Tumor del saco vitelino o del seno endodérmico.
 - Carcinoma embrionario.
 - Teratoma (maduro, inmaduro, maligno).
-

Los teratomas maduros son tumores benignos compuestos por tejidos bien diferenciados de las tres capas germinativas. En cambio, los teratomas inmaduros, además de tener tejido correspondiente a las tres capas embrionarias, presentan tejido inmaduro, especialmente de estirpe neuroepitelial.

Algunos tumores germinales como el coriocarcinoma, los tumores de saco vitelino y el carcinoma embrionario, producen marcadores tumorales que resultan de utilidad no solo para el diagnóstico sino también para el seguimiento (subunidad Beta Gonadotropina coriónica humana, Alfa feto proteína).

Tratamiento

Los tumores germinales son tumores quimiosensibles, con altas tasas de curación (mayor al 90%).

El tratamiento de estos tumores depende del sitio de enfermedad. Según la extensión de la enfermedad, las/os pacientes podrán realizar los siguientes tratamientos:

Cirugía resectiva del tumor

En el caso de compromiso extragonadal, se realizará la resección quirúrgica tumoral según la ubicación del tumor y de los órganos comprometidos. En el caso de compromiso gonadal, se realizará la orquiectomía o salpingooforectomía según corresponda.

La cirugía puede ser el único tratamiento o también combinarse con quimioterapia según la estadificación tumoral. La cirugía puede realizarse en forma inicial o diferida luego de la realización de bloques de quimioterapia.

Quimioterapia

Los esquemas y la cantidad de bloques a administrar dependerán de la estadificación y del protocolo utilizado. **Pueden incluir:**

- Bloques de vinblastina, cisplatino y bleomicina.
- Bloques de vinblastina, cisplatino y bleomicina y bloques de ifosfamida, etopósido y cisplatino.

- Bloques de ifosfamida, etopósido y cisplatino.
 - Bloques de carboplatino, etopósido e ifosfamida.
-

Durante los primeros años de seguimiento al finalizar el tratamiento, el riesgo más temido es la recaída de la enfermedad de base, aunque en este tipo de tumores no es muy frecuente. En el caso de recaídas las/os pacientes pueden recibir bloques de ifosfamida, etopósido y cisplatino o bloques de etopósido, bleomicina y cisplatino. Pueden utilizarse también bloques de gemcitabine y paclitaxel.

Con el paso del tiempo el riesgo de recaída disminuye, cobrando relevancia la aparición de toxicidad a largo plazo secundaria a los tratamientos recibidos. Es por ello que los médicos pediatras, clínicos y generalistas que atienden a este grupo de pacientes deberán estar atentos a la aparición de complicaciones para su prevención, diagnóstico precoz y correcto tratamiento.

Efectos adversos a largo plazo

Ototoxicidad

Existen ciertas medicaciones como el cisplatino o el carboplatino que pueden generar toxicidad a nivel auditivo. El cisplatino afecta inicialmente la audición en frecuencias altas, aunque puede generar una pérdida auditiva irreversible en los rangos de frecuencia de la voz humana, pudiendo comprometer la recepción y expresión del lenguaje.

La ototoxicidad por carboplatino es menos frecuente y severa, pero puede ser clínicamente relevante en pacientes que recibieron altas dosis.

Principalmente, esta toxicidad puede manifestarse como sordera neurossensorial. También puede manifestarse en síntomas como el tinnitus o acúfenos, vértigo y otosclerosis.

Existen pacientes con mayor riesgo de presentar toxicidad a nivel auditivo, como aquellas/os menores de 4 años que recibieron en el tratamiento una dosis acumulada de cisplatino mayor a 400 mg/m² y que, además, recibieron otros fármacos ototóxicos (aminoglucósidos y diuréticos del asa).

Se sugiere realizar una valoración con audiometría en forma anual en niñas/os menores de 5 años, cada 2 años en niñas/os entre los 6 y 12 años y cada 5 años en niñas/os mayores.

Es importante interrogar en los controles anuales sobre la presencia de pérdida de la audición, de tinnitus o de vértigo.

Se sugiere derivación a otorrinolaringóloga/o ante la presencia de síntomas o si la audiometría presenta una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.

Compromiso respiratorio

El uso de bleomicina como parte del tratamiento de estos tumores puede generar secuelas respiratorias como fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial como también, aunque raramente, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

Durante la consulta es importante interrogar sobre la presencia de síntomas como tos seca, dificultad respiratoria y disnea e indagar acerca de la tolerancia al ejercicio.

Se debe realizar una adecuada exploración física anual con saturometría, una radiografía de tórax y estudios de función pulmonar, incluyendo espirometría con capacidad de difusión de CO. En caso de que exista sospecha de compromiso pulmonar o los estudios sean patológicos, se recomienda la realización de tomografía de tórax y la valoración por neumonología. Si estos estudios son normales, se deben repetir cada 3 años.

Es importante:

- Evitar el consumo de tabaco y los ambientes de fumadores.
 - Realizar la vacunación contra influenza y neumococo.
 - Considerar patologías concomitantes y/o antecedentes (historia de atopía).
-

Repetir los estudios de función respiratoria antes de una anestesia general.

Segunda enfermedad maligna

En pacientes pediátricos el uso de quimioterápicos como ifosfamida, carboplatino, etopósido y cisplatino puede aumentar el riesgo de síndrome mielodisplásico o LMA. El riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento, por lo que se sugiere realizar un hemograma anual durante el seguimiento a largo plazo.

Es importante prestar atención ante la aparición de palidez, petequias, hematomas y dolores óseos y efectuar en forma oportuna la detección y la derivación ante la aparición de estos síntomas o alteraciones en el hemograma.

Existe también riesgo de presentar tumores sólidos, pero con una latencia de tiempo de aparición mayor, con una media de 14 años. El etopósido aumenta el riesgo de presentar linfoma de Hodgkin, nefroblastoma y rhabdomyosarcoma secundario.

Nefrotoxicidad

La administración de carboplatino y de cisplatino puede predisponer a lesiones renales o a hipertensión a largo plazo. La toxicidad renal puede consistir en injuria glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial e injuria tubular (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatémico).

El riesgo de nefrotoxicidad aumenta si se pasó por una nefrectomía, si hubo combinación con otras drogas nefrotóxicas o con dosis de cisplatino $\geq 200 \text{ mg/m}^2$.

Existen factores de riesgo previos a la enfermedad, como ser monorreña/o congénita/o, presentar diabetes mellitus e hipertensión.

Controles

- Anuales.
 - Tensión arterial.
 - Urea, creatinina, dosaje de electrolitos.
-

Se deben suplementar electrolitos en pacientes con pérdida persistente.

Consultar a nefróloga/o si se detecta hipertensión o compromiso de la función renal.

Toxicidad de las vías urinarias

Las/os pacientes que recibieron quimioterápicos como ifosfamida pueden presentar toxicidad a nivel del tracto urinario. Pueden manifestar cistitis hemorrágica, fibrosis a nivel vesical, disfunción vesical, reflujo vesicoureteral e hidronefrosis.

Esta toxicidad es dosis dependiente. Su incidencia disminuye con el uso de uromitexán (mesna).

El riesgo de toxicidad en las vías urinarias aumenta con el consumo de alcohol y el tabaco.

Controles

- Anuales.
-

Investigar hematuria, urgencia miccional y frecuencia, disuria, nicturia, anormalidades en la micción y urgencia miccional.

Solicitar examen de orina, urocultivo e índice creatinina/calcio.

Ante estos síntomas se deberá realizar un examen de orina completa, un urocultivo, una ecografía abdomino renal e índice creatinina/calcio.

Realizar ecografía renal y vesical si hay microhematuria en, como mínimo, dos ocasiones.

Se debe realizar consulta con la/el especialista en nefrología o urología con hematuria microscópica positiva con urocultivo negativo y ecografía anormal y/o con índice creatinina/calcio anormal.

Derivar a uróloga/o si se presenta hematuria macroscópica con urocultivo negativo, incontinencia o alteraciones en la micción.

Recomendar consultar rápidamente ante una macrohematuria o disuria.

Desarrollo puberal femenino

En niñas, el uso de quimioterápicos como ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatino y cisplatino para el tratamiento de tumores germinales puede generar retraso puberal, detención del desarrollo puberal, insuficiencia y falla ovárica prematura como también menopausia precoz. En el caso de presentar compromiso gonadal por la enfermedad, la cirugía puede producir una menopausia iatrogénica (ooforectomía bilateral) o un adelanto de la misma (ooforectomía unilateral).

Existe mayor riesgo cuando hay antecedentes de dosis altas de alquilantes o combinación de alquilantes.

También constituyen factores de riesgo haber recibido el tratamiento a mayor edad y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que producen alteraciones ováricas presentan variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen las funciones gonadales indemnes con dosis acumulativas más altas que los varones.

Es importante tener en cuenta que la insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento con menor talla alcanzada, pudiendo afectar también la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Presencia de irregularidades menstruales.
 - Aparición de signos de menopausia precoz como funcionalidad sexual (libido, sequedad vaginal).
-

Se debe interrogar sobre el inicio menstrual (prepúberes) o reinicio (púberes).

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 13 años.
 - Falta de progresión puberal.
 - Crecimiento lento.
 - Patrón menstrual anormal o síntomas de menopausia.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración se recomienda dosaje de FSH y estradiol y derivación a especialista en endocrinología o ginecología.

Infertilidad femenina

En niñas con antecedente de tumores germinales, el uso de quimioterápicos como ifosfamida, carboplatino y cisplatino puede generar disminución de folículos ováricos e infertilidad.

En el caso de presentar compromiso gonadal por la enfermedad, la cirugía puede producir una menopausia iatrogénica (ooforectomía bilateral) o un adelanto de la misma (ooforectomía unilateral). En este caso, se puede producir un hipogonadismo hipergonadotrópico, que puede conducir a un aumento del riesgo de osteoporosis y riesgo cardiovascular de forma prematura.

Son factores de riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Las dosis de alquilantes que pueden producir disfunción ovárica tienen variaciones individuales. En líneas generales, las mujeres mantienen la función gonadal indemne con dosis más altas que los varones.

El período fértil puede estar acortado. La fertilidad puede recuperarse años después de finalizado el tratamiento.

Controles

- Anuales.
 - Estadificación de Tanner hasta maduración sexual.
 - Progresión puberal.
 - Historia menstrual.
-

Frente a alteraciones, realizar dosaje de FSH, estradiol, hormona anti-mulleriana (para medir reserva ovárica) y derivación a especialista en ginecología/endocrinología.

Desarrollo puberal masculino

El uso de quimioterápicos como ifosfamida, carboplatino y cisplatino en el tratamiento de los tumores germinales puede generar disfunción a nivel hormonal con deficiencia de testosterona y pubertad retrasada.

Tienen mayor riesgo de alteraciones en el desarrollo puberal los pacientes que recibieron dosis acumulativas altas de alquilantes (ifosfamida ≥ 60 g/m²), combinación de alquilantes u orquiectomía unilateral, en el caso de presentar compromiso gonadal por el tumor.

El volumen testicular no es un indicador fiable en el caso de pacientes que recibieron agentes alquilantes.

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Antropometría.
 - Estadios de Tanner.
 - Volumen testicular hasta finalizada la pubertad.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con especialista en endocrinología.

Infertilidad masculina

La administración de quimioterápicos como ifosfamida, carboplatino y cisplatino puede generar falla en la espermatogénesis, infertilidad o reducción de la fertilidad, oligospermia y azoospermia.

Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.

Aumentan el riesgo la mayor edad al recibir el tratamiento y el consumo de tabaco.

Tener en cuenta factores previos del paciente como el uso de esteroides anabólicos, ocupación (exposición a pesticidas, metales pesados, etc.) y mayor edad.

La fertilidad puede recuperarse años después de finalizada la quimioterapia.

Signos de alarma

- Ausencia de signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal.
 - Detención en el crecimiento.
 - Disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.
-

Controles

- Anuales.
 - Examen físico.
 - Estadificación de Tanner.
 - Volumen testicular.
 - Funcionalidad sexual.
-

En caso de que se pesquise alguna alteración, debe realizarse dosaje de testosterona a primera hora de la mañana con dosaje de LH y FSH y se sugiere realizar una consulta con especialista en endocrinología.

Para la evaluación de la infertilidad derivar a especialista en urología/endocrinología.

Neuropatía periférica

Las/os pacientes que recibieron quimioterápicos como vinblastina, carboplatino y cisplatino, como también paclitaxel, tienen mayor riesgo de presentar neuropatía sensoriomotora a nivel periférico. Esta puede manifestarse con disestesias, parestesias, debilidad y arreflexia a nivel de miembros. Esta complicación suele aparecer precozmente luego del tratamiento, pero puede cronificarse.

Se debe realizar el examen neurológico anualmente para su detección hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento. Luego, en caso de presentarla, se realizarán controles anuales.

Se puede indicar la realización de terapia física o kinesiología para la mejoría de los síntomas. En caso de presentar dolor neuropático puede medicarse con gabapentin o amitriptilina.

Puede también presentarse el fenómeno de Raynaud, con vasoespasmo de manos, pies, nariz, lóbulo de orejas o labios asociado a frío o estrés. Ante esto se recomienda una adecuada protección ante desencadenantes como el frío. En ocasiones se evaluará el uso de bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes.

Salud ósea

Son numerosas las causas potenciales que pueden contribuir a una pobre salud ósea en pacientes SCI. Estas son consecuencias de los tratamientos oncológicos recibidos, los déficits hormonales asociados y el estado nutricional.

En pacientes con antecedente de tumores germinales extracraneales se deberá prestar especial atención a quienes hayan recibido tratamiento quimioterápico con riesgo de hipogonadismo. El uso de agentes alquilantes como la ifosfamida y los derivados del platino conllevan riesgo de falla gonadal. Es importante tener en cuenta que el riesgo es mayor para quienes hayan sido sometidas/os a cirugía de resección gonadal por compromiso de la enfermedad. El hipogonadismo, tanto en hombres como en mujeres, puede causar baja densidad mineral ósea ya que produce deficiencia de hormonas sexuales con el aumento del riesgo de fracturas.

Los estrógenos juegan un papel crucial para alcanzar y mantener el pico de masa ósea, ya que previenen su resorción y estimulan el crecimiento de hueso, tanto en varones como en mujeres. Los andrógenos tienen un papel importante en la aposición ósea del periostio, que agrega fuerza al hueso.

Se debe prestar atención a la presencia de fracturas patológicas como también al dolor lumbar persistente. Se sugiere la derivación a especialista en endocrinología. Se solicitará la realización de una densitometría ósea que luego se repetirá según la evolución.

Se recomienda la realización de actividad física regular y la dieta completa garantizando un aporte de 1.500 mg diarios de calcio (entre 3 y 4 porciones de lácteos) y el aporte de 400 UI de vitamina D. Se desaconsejará el tabaquismo y el consumo de alcohol y de cafeína.

Secuelas a largo plazo derivadas del tratamiento quirúrgico

Aquellas/os pacientes con antecedente de resección tumoral a nivel sacrococcígeo pueden presentar constipación de difícil manejo y también incontinencia urinaria. Con el paso del tiempo la disfunción vesical e intestinal tienden a mejorar, pero frecuentemente su manejo suele ser complejo y en ocasiones requiere de la consulta con una/un especialista.

En la siguiente tabla se resumen los controles y conductas recomendadas para el seguimiento a largo plazo:

Patología: tumores germinales

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Síndrome mielodisplásico/ Leucemia mieloide aguda.	Inspección de piel en busca de palidez, petequias y hematomas.	Anual.	Fatiga, palidez, hematomas y petequias, dolor óseo, visceromegalias.	* Hemograma con recuento plaquetario (anual). * Considerar derivación a hematología/o.	Riesgo persiste hasta 10 años de finalizado el tratamiento. Pasado los 10 años aumenta el riesgo de tumores sólidos.
MAYOR RIESGO * Edad >30 años. * Combinación de alquilantes. * Orquiectomía.	Deficiencia de testosterona/ Retraso puberal.	Inicio de Pubertad, estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual, talla.	Anual hasta finalizada la pubertad.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/a.	

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
<p>* La espermatogénesis se ve afectada con menores dosis de alquilantes que la producción hormonal.</p> <p>* Recibir el tratamiento quimioterápico durante la etapa prepuberal no tiene un efecto protector sobre la fertilidad.</p>	Infertilidad masculina/Oligo o azoospermia.	Estadificación de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual.	Anual.	Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal, disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.	Dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; dosaje de LH y FSH; derivación a endocrinólogo/o.	La fertilidad puede recuperarse luego de años de finalizado el tratamiento.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación de alquilantes.</p>	Insuficiencia ovárica o menopausia prematura/Retraso puberal.	Estadificación de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia, talla.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal, síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH y estradiol; derivación a endocrinólogo/o o ginecóloga/o.	La insuficiencia ovárica tiene un impacto adverso sobre el crecimiento, la mineralización ósea, la salud cardiovascular y la funcionalidad sexual.
<p>MAYOR RIESGO</p> <p>* Combinación de alquilantes.</p>	Infertilidad femenina.	Estadificación de Tanner/ Historia menstrual.	Anual.	Sin signos puberales a los 13 años; falta de progresión puberal; patrón menstrual anormal; síntomas de menopausia.	Dosaje de FSH, estradiol y hormona antimulleriana (indicador de reserva ovárica); derivación a endocrinólogo/o o ginecóloga/o.	Considerar que el período fértil puede verse acortado. La fertilidad puede recuperarse años después del tratamiento. Recordar que, a diferencia de los hombres, las mujeres pueden conservar la función ovárica a pesar de haber recibido altas dosis de alquilantes.
	Neuropatía periférica sensitiva o motora.	Exame neurológico.	Anual hasta 2 a 3 años de finalizado el tratamiento.	Presencia de parestesias o disestesias.	Derivación a kinesiología; tratamiento del dolor neuropático.	La neuropatía suele aparecer precozmente luego del tratamiento y puede hacerse crónica.

Consideraciones especiales	Efectos adversos	Controles	Frecuencia de controles	Señales de alarma	Conducta recomendada	Avisos
	Fenómeno de Raynaud.	Control clínico del área afectada.	Anual.	Vasoespasmos de manos, pies, nariz, lóbulo de orejas o labios asociado a frío o estrés.	Adecuada protección del frío; evaluar medicación (bloqueantes de canales de calcio o alfa bloqueantes).	
	Parestesias, disestesias.	Examen neurológico.	Anual.			
MAYOR RIESGO * Edad menor de 4 años al tratamiento. * Combinación con otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos del asa).	Ototoxicidad (hipoacusia sensorial, tinnitus, vértigo).	Audiometría.	Audiometría anual para edad ≤ 5 años, cada 2 años para niñas/ os de 6 a 12 años, luego cada 5 años a partir de los 13 años.	Pérdida de audición, tinnitus, vértigo, audiometría que presente pérdida de más de 15dB debajo del umbral normal.	Derivación a otorrinolaringóloga/o.	
MAYOR RIESGO * Nefrectomía. * Combinación con otros nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores). Cisplatino >200 mg/m ² .	Toxicidad renal (injurias glomerular, insuficiencia renal, hipertensión arterial, injuria tubular).	Tensión arterial/ Función renal/ Electrolytos.	Anual.		Suplementos de electrolitos en caso de patología tubular. Derivación a nefróloga/o en caso de compromiso de la función renal.	En pacientes con disfunción tubular con pérdida de sal, los niveles bajos de magnesio potencian la aterosclerosis coronaria.
	Fibrosis pulmonar/ Neumonitis intersticial/ Síndrome de distrés respiratorio agudo (muy raro).	EFR (espirometría y capacidad de difusión de CO).	EFR basal al inicio del seguimiento y luego repetir en caso de resultado anormal o sintomatología de insuficiencia pulmonar.	Tos, sibilancias, disnea.	Derivación a neumonóloga/o; espirometría (con capacidad de difusión de CO).	* La exposición a altas concentraciones de O ₂ pueden producir empeoramiento de la fibrosis pulmonar (por ejemplo, durante la anestesia general). * Repetir EFR previo a anestesia general. * Evitar tabaquismo. * Vacunación contra el virus de influenza anual y contra neumococo. * Previo buceo, referir a neumonóloga/o.

Bibliografía

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años, Descripción Epidemiológica: 15-19 años, Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014, Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16, Segundos Tumores, Descripción Epidemiológica COVID-19, Instituto Nacional del Cáncer". Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019>"
- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Long Term Follow Up of Survivors of Childhood Cancer 2004. [página en Internet]. 2004 [Acceso 28 agosto 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf>.
- PDQ® sobre el tratamiento pediátrico. PDQ Efectos tardíos del tratamiento antineoplásico en la niñez. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <01/13/2023>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/efectos-tardios-pro-pdq>. Fecha de acceso: 07/11/2023.
- United Kingdom Children's Cancer Study Group. Late Effects Group. Therapy based long term follow up april 2005. Http://www.cclg.org.uk/dynamic_files/LTFU-full.pdf
- Gebauer J, Higham C, Langer T, Denzer C, Brabant G. Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review. *Endocr Rev.* 2019 Jun 1;40(3):711-767. doi: 10.1210/er.2018-00092. PMID: 30476004.-Cozzi F, Schiavetti A, Zani A, Spagnol L, Totonelli G, Cozzi DA. The functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a longitudinal and cross-sectional follow-up study. *J Pediatr Surg.* 2008 Apr; 43(4):658-61. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.066. PMID: 18405712.
- Derikx JP, De Backer A, van de Schoot L, Aronson DC, de Langen ZJ, van den Hoonaard TL, Bax NM, van der Staak F, van Heurn LW. Long-term functional sequelae of sacrococcygeal teratoma: a national study in The Netherlands. *J Pediatr Surg.* 2007 Jun;42(6):1122-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.01.050. PMID: 17560233.
- Hambræus M, Hagander L, Arnbjörnsson E, Börjesson A, Stenström P. Health-related quality of life and scar satisfaction in a cohort of children operated on for sacrococcygeal teratoma. *Health Qual Life Outcomes.* 2020 Apr 17;18(1):102. doi: 10.1186/s12955-020-01350-y. PMID: 32303229; PMCID: PMC7164343.

11

Capítulo

Histiocitosis de células de Langerhans

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara, histológicamente caracterizada por una acumulación de células con propiedades inmunofenotípicas y ultraestructurales de células de Langerhans, las cuales están definidas por la expresión de CD1a y CD207/langerina y por la presencia de gránulos de Birbeck en la microscopía electrónica.

La incidencia anual de HCL es de cinco a nueve casos por 1.000.000 de niñas/os menores de 15 años, pero la tasa de incidencia disminuye con la edad, desde la infancia hasta la pubertad.

La presentación clínica y el curso de la enfermedad varían ampliamente desde lesiones óseas únicas autolimitadas hasta enfermedades multisistémicas potencialmente mortales. Una vez diagnosticada, la HCL infantil se puede clasificar en unisistémica (con un solo órgano afectado) o multisistémica (cuando hay dos o más órganos afectados); la HCL con afectación pulmonar se clasifica por separado. La disfunción hematopoyética o la afectación del hígado, el bazo o el sistema nervioso central (SNC) se asocian con un peor pronóstico (el sistema hematopoyético, el hígado y el bazo se conocen como órganos de riesgo).

El pronóstico es generalmente favorable, pero la afectación de órganos de riesgo y las respuestas inadecuadas después de seis semanas de tratamiento de inducción son factores de mal pronóstico. Se ha informado de un mayor riesgo de desarrollar diabetes insípida en pacientes con afectación de los huesos craneofaciales, concretamente lesiones de riesgo del SNC. Además, se ha informado que las lesiones de riesgo del SNC y la diabetes insípida son factores de riesgo de enfermedad neurodegenerativa asociada a la HCL como secuelas tardías.

A lo largo de las últimas décadas y según los diferentes protocolos utilizados, el tratamiento durante la fase activa de la HCL ha incluido uno o más de los siguientes medicamentos y agentes quimioterápicos: corticosteroides orales en altas dosis, etopósido, vinblastina, vincristina, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, cladribine (2CDA), clofarabina e indometacina. Las drogas administradas se relacionan más frecuentemente con una toxicidad aguda (durante la etapa de tratamiento). En los últimos años, las terapias dirigidas han revolucionado el tratamiento de rescate para pacientes seleccionados con alto riesgo. Muchos centros con experiencia prescriben el inhibidor de BRAF vemurafenib a pacientes que portan BRAFV600E y un inhibidor de MEK a pacientes que no portan BRAFV600E. Además, como parte del tratamiento algunos pacientes han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos consistentes en biopsias o curetaje de las lesiones y, hasta la década de 1990, a radioterapia.

Dependiendo de la extensión y la localización de las lesiones y del tratamiento, hasta el 75% de las/os pacientes afectadas/os desarrollan secuelas a largo plazo.

El daño orgánico causado por la histiocitosis multisistémica de células de Langerhans causa morbilidad a largo plazo que se extiende hasta la vida adulta. Un seguimiento multidisciplinario y cuidadosamente planificado es esencial para garantizar el reconocimiento temprano de los problemas y lograr intervenciones adecuadas para reducir el impacto en la calidad de vida de las y los pacientes.

Efectos adversos a largo plazo

Anormalidades endocrinas

Deficiencia hipotálamo – hipofisaria

Diabetes insípida central

La infiltración de la región hipotálamo-hipofisaria (RHH) por un granuloma de HCL conduce con frecuencia a la diabetes insípida (DIC) y, ocasionalmente, a la deficiencia hormonal de la hipófisis anterior (DHA).

La DIC es la endocrinopatía más frecuente asociada con la HCL. Se considera una consecuencia irreversible de la enfermedad ya que, aisladamente, en raros casos, se ha informado la resolución completa de la DIC.

En una tercera parte de los sujetos, el diagnóstico de DIC precede o es sincrónico con el de HCL. En los 2/3 restantes la DIC se diagnostica hasta 9 años luego de la HCL. De manera significativa, en los individuos con DIC es más probable que hayan tenido lesiones de HCL en cráneo, oídos o SNC, y que tengan secuelas asociadas tales como fallo de crecimiento.

La incidencia reportada se estima entre un 12% y 24%, pero asciende al 40% si se consideran únicamente a pacientes con compromiso multisistémico de la enfermedad de base.

Factores de riesgo

1. La enfermedad multisistémica.
 2. La mayor cantidad de reactivaciones o de enfermedad activa durante un período de tiempo prolongado.
 3. La presencia de lesiones óseas craneofaciales: huesos frontales, órbitas, oído medio y mastoides.
-

Signos y síntomas DIC

La poliuria y la polidipsia persistentes son los síntomas principales de la DIC. En niñas/os pequeñas/os puede producirse deshidratación hipernatrémica grave, vómitos, estreñimiento, fiebre, irritabilidad, alteraciones del sueño, nicturia y retraso del crecimiento.

Evaluación

Pesquisar la disminución de la osmolaridad urinaria e hipernatremia.

Pruebas de laboratorio: osmolaridad urinaria y ionograma plasmático (con 6-8 horas de ayuno).

Si las mediciones del balance hídrico, la osmolaridad y el ionograma no son concluyentes es necesario realizar una prueba de deprivación de agua.

Generalmente, en ausencia de síntomas, la orina de la mañana normalmente concentrada es adecuada para excluir DIC.

Debe descartarse la presencia de hiperglucemia e hipercalcemia.

Pueden acontecer defectos parciales de la función hipofisaria posterior (resultados anormales de pruebas de deprivación de agua en pacientes sin síntomas manifiestos de DIC), lo que se explicaría por la mayor sensibilidad de los receptores renales de vasopresina.

Hay que recordar que el déficit de cortisol y el hipotiroidismo pueden enmascarar la DIC.

RMN: en presencia de DIC ocurre la desaparición de la señal hiperintensa en las imágenes potenciadas en T1 de la hipófisis posterior. Esto puede ocurrir con o sin engrosamiento del tallo hipofisario (> 3 mm).

Se ha informado que el 76% de las/os pacientes con DIC desarrollan cambios radiológicos neurodegenerativos apreciables con los años en las imágenes de RMN. Se estima que el 25% de pacientes con neurodegeneración radiológica desarrollarán con el tiempo neurodegeneración clínica, como temblores progresivos, ataxia, disartria, dismetría, problemas de aprendizaje y anomalías del comportamiento.

Deficiencias de la hipófisis anterior

Estos déficits casi siempre se asocian con DIC y pueden aparecer varios años después de su diagnóstico, estimándose que el intervalo medio entre DIC y el primer déficit de la hipófisis anterior es de 2,3 a 3,5 años.

Por lo tanto, es necesario un seguimiento continuo para detectar deficiencias que puedan evolucionar durante el curso de la enfermedad. En su mayoría, las deficiencias establecidas de hormonas pituitarias son permanentes. Se requiere un diagnóstico rápido de las deficiencias para instaurar un tratamiento de reemplazo hormonal.

Las deficiencias de hipófisis anterior son más frecuentes en:

1. El diagnóstico de HCL a mayor edad.
2. Las formas clínicas unisistémicas o multisistémicas sin compromiso de órganos de riesgo.
3. Las/os pacientes que tuvieron menos episodios de reactivación.

La insuficiencia de hormona de crecimiento (GH) es la deficiencia más frecuente de la anterohipófisis. Se presenta en alrededor del 9% de pacientes. Cabe señalar que las/os pacientes con HCL también pueden, además de la deficiencia de la GH, tener retraso en el crecimiento debido a enfermedades crónicas, a la afectación de la columna y a la terapia prolongada con esteroides,

Signos y síntomas de alarma de la deficiencia de GH

La desaceleración del crecimiento (talla) es uno de los signos más evidentes de deficiencia de GH en niñas y niños. Aquellas/os con deficiencia de GH son más pequeñas/os y tienden a parecer más jóvenes que sus compañeros, pero por lo general tienen proporciones corporales normales.

Los adultos que tienen deficiencia de GH pueden tener una variedad de síntomas físicos diferentes, como adelgazamiento de los huesos, disminución de la fuerza muscular, aumento de la grasa corporal o niveles altos de colesterol en sangre. Los adultos también pueden tener síntomas emocionales como cansancio, ansiedad, irritabilidad, pesimismo o desmotivación.

Evaluación

El examen físico debe incluir la medición de la altura y del peso, y una evaluación del estado puberal, el estado nutricional y el bienestar general. Esta evaluación debe realizarse cada 6 meses hasta que se complete el crecimiento.

También se debe explorar la evaluación de otras posibles causas de problemas de crecimiento, como el hipotiroidismo. Si se sospecha una deficiencia de GH, se sugiere derivar a las/os pacientes a una/un especialista en endocrinología, quien realizará las pruebas más específicas.

El tratamiento con reemplazo de GH en pacientes con deficiencia de la misma se ha reportado exitoso y seguro.

Otras deficiencias

Otras hormonas de la hipófisis anterior pueden verse afectadas en proporción variable y comúnmente en asociación. Las deficiencias de GH y gonadotropina son las deficiencias endocrinas más frecuentes que se observan después de la DIC.

En Argentina, las deficiencias de GH y de hormona tiroidea fueron los déficits más frecuentes asociados con DIC, seguidas por las deficiencias de gonadotropinas y las deficiencias de la hormona liberadora de corticotropina (ACTH).

El panhipopituitarismo se ha encontrado con menos frecuencia.

La deficiencia de hormona tiroidea también puede ocurrir como consecuencia de la infiltración de la tiroides por células de Langerhans.

Algunos de estos pacientes también tienen otras deficiencias de hormonas de la hipófisis anterior.

Signos y síntomas de alarma

Constituyen signos y síntomas sugestivos de deficiencias de hipófisis anterior:



- Fallo de crecimiento.
- Anorexia.
- Hipoglucemia.
- Letargo.
- Hipotensión inexplicada.
- Fatiga.
- Intolerancia al frío.

- Aumento de peso.
 - Constipación.
 - Piel seca.
-

Evaluación

Examen físico: peso, talla, signos vitales con tensión arterial, características de pelo y piel, palpación tiroidea.

Dosajes de TSH, T3, T4, T4L, ACTH, cortisol plasmático, GH, BP3 (en mayores de 3 años), IGF-1 (en mayores de 3 años), prolactina, LH, FSH, estradiol (a partir de los 8 años), testosterona (en mayores de 9 años).

Tener en cuenta que para dosaje de cortisol se debe tomar la muestra a las 8 a. m. y la/el paciente no debe haber recibido corticoides.

Las/os pacientes con factores de riesgo o sospecha de compromiso hipofisario deben ser derivadas/os a endocrinología.

En algunos pacientes que recibieron tratamiento por HCL se observan signos sugestivos de daño hipotalámico, incluyendo inestabilidad de la temperatura, hiperfagia y obesidad, comportamiento irracional y “ataques de ira”.

Secuelas neurológicas, trastornos de conducta y aprendizaje

Un 25% de pacientes sobrevivientes de HCL pueden desarrollar compromiso neurológico tardío. Suelen presentar uno o más síntomas cerebelosos tales como alteraciones de la marcha, ataxia, disartria, dismetría, temblores y uno o más problemas de conducta y/o psicosociales, por lo que requieren psicoterapia y/o medicación. Los desórdenes reportados incluyen combinaciones variadas de depresión, conductas antisociales, dificultades en las relaciones interpersonales, procesos de pensamiento violento, fascinación por “prender fuego” y fantasías sexuales. Estas características han dado como resultado una capacidad deteriorada de algunas/os pacientes para formar relaciones normales y/o vivir de forma independiente.

Otros problemas del SNC fueron alteraciones de la visión, hidrocefalia, convulsiones y disestesia en extremidades. No se ha observado una correlación entre las secuelas neurológicas y el tipo y duración del tratamiento recibido. Se observó que los signos de compromiso neurológico pueden aparecer desde los 8 meses hasta los 20 años de diagnosticada la enfermedad.

Sólo un 30% de pacientes con secuelas neurológicas permanentes presentan compromiso específico del SNC en la fase “aguda” de la enfermedad. Los restantes suelen haber padecido HCL con compromiso multisistémico, pero sin lesiones evidentes del SNC al diagnóstico o a la reactivación. La RDT craneal, como parte del tratamiento por lesiones óseas de cráneo, puede ser predisponente. Las secuelas neurológicas son más frecuentes en pacientes con compromiso de oídos, macizo facial, órbitas o DIC.

Las/os pacientes con anomalías neurológicas clínicas o cambios en RMN tuvieron cocientes medios de escala completa, de rendimiento e inteligencia verbal y de memoria significativamente más bajos.

Anormalidades ortopédicas

Las anomalías ortopédicas se reportan en 20% y ascienden al 24% cuando se consideran solamente a pacientes con compromiso óseo.

El colapso vertebral y la asimetría facial constituyen las secuelas esqueléticas más frecuentes, seguidas por los problemas mandibulares, escoliosis, asimetría de las extremidades y fracturas patológicas.

En unos pocos casos, en su mayoría en los de colapso vertebral, la lesión se objetiva desde el diagnóstico o poco tiempo después, mientras que en los otros se hicieron evidentes en el tiempo, reportándose el último evento más de 15 años después del diagnóstico.

La edad en el momento del tratamiento tiene un ligero efecto sobre el riesgo de desarrollar secuelas ortopédicas; de hecho, en el momento del diagnóstico, entre los menores de 3 años aproximadamente un 30% tiene secuelas ortopédicas, en comparación con el 17% de diagnosticados de más de 3 años. Si solo se considera al grupo de pacientes más pequeños al momento del diagnóstico, se encuentran más anomalías ortopédicas entre los mayores de 14 años en el seguimiento (60%) en comparación con los menores de 14 años (22%).

Signos y síntomas

- Dolor, deformidades o tumefacciones en extremidades.
 - Trastornos posturales, alteraciones de las curvaturas de la columna vertebral.
-

Evaluación

Examen anual de la columna vertebral hasta completar el crecimiento. Considerar aumentar la frecuencia de este examen durante la pubertad o si se detecta alguna alteración.

Exámenes complementarios: espinograma.

Consulta con ortopedia.

Hipoacusia

Durante la fase “activa” de la enfermedad, se puede desarrollar pérdida auditiva conductiva debido a la presencia de tejido de granulación en el oído medio, mastoiditis y/o perforación del tímpano. Una alta incidencia de pérdida auditiva como efecto tardío parece ser evidente en sobrevivientes a largo plazo de HCL multisistémica. Cuando ésta ocurre suele ser permanente.

Los agentes quimioterapéuticos utilizados habitualmente en el tratamiento de la HCL no tienen efectos adversos sobre la audición, por lo que parece que la pérdida auditiva en estas/os pacientes está específicamente relacionada con la predilección de la HCL por afectar a los oídos.

La hipoacusia puede ser unilateral o bilateral, leve o moderada. El déficit auditivo tiene importantes implicancias en la capacidad de las niñas y los niños para aprender y desarrollar el lenguaje oral. La identificación y el tratamiento temprano de la pérdida auditiva son esenciales. Una pérdida auditiva bilateral significativa causa una discapacidad grave y debe abordarse lo antes posible para reducirla. En vista de la corta edad de los pacientes en el momento de la presentación inicial de la enfermedad multisistémica y de la alta incidencia de déficits auditivos en sobrevivientes a largo plazo, en comparación con los observados en otros sobrevivientes de cáncer infantil, se recomiendan las pruebas audiológicas como una parte importante del seguimiento a largo plazo para pacientes con HCL multisistémica.

Signos y síntomas

- Pérdida de audición.
 - Tinnitus.
 - Vértigo.
 - Audiometría que presente una pérdida de 15 dB debajo del umbral normal.
-

Controles

Interrogar sobre la presencia de pérdida de audición, la presencia de tinnitus o de vértigo.

Si los oídos estaban en el campo de radiación o si recibieron quimioterápicos ototóxicos se debe efectuar un examen otológico anual.

Audiometría anual para edad ≤ 5 años, cada 2 años para niñas/os de 6 a 12 años y luego cada 5 años a partir de los 13 años.

Se sugiere la derivación a otorrinolaringóloga/o.

Anormalidades hepáticas

Entre las localizaciones de órganos, la afectación hepática está presente en 54% de niñas/os con HCL multisistémica. Su gravedad varía desde hepatomegalia leve con anomalías bioquímicas límite hasta la disfunción hepática.

Una de las formas de afección hepática particularmente asociada a HCL es la colangitis esclerosante (CE), una entidad poco frecuente caracterizada por la inflamación crónica y la fibrosis progresiva de los conductos biliares intra y extrahepáticos, cuya expresión es la colestasis, que consiste en la presencia de ictericia con hiperbilirrubinemia directa, elevación de fosfatasa alcalina (FAL) y/o aumento de gamma glutamil transpeptidasa sérica (GGTP). La CE afecta aproximadamen-

te a 1/3 de las/os pacientes con compromiso hepático y puede presentarse antes del diagnóstico, al momento de efectuarse el mismo, durante la quimioterapia o luego de finalizado el tratamiento de HCL. Puede progresar aún en ausencia de HCL activa, siendo su respuesta muy pobre al tratamiento quimioterápico. El fallo hepático vinculado a la CE puede desarrollarse a lo largo de años y tener como única solución el trasplante de hígado.

Signos y síntomas

Pacientes que pueden hallarse asintomáticas/os o desarrollar ictericia, coluria, acolia, prurito, astenia, inapetencia, signos de sangrado, náuseas, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis o sangrado digestivo.

Evaluación

- Determinación de bilirrubinemia total y directa, transaminasas, FAL y GGTP.
 - Pruebas de función hepática, hiperesplenismo por hipertensión portal (tiempo de protrombina, albuminemia, recuento de plaquetas).
 - Ecografía hepática y vías biliares con elastografía y eventual RMN de vías biliares.
-

La presencia de signos sospechosos de afectación hepática debe dar lugar a la consulta especializada (gastroenterología/hepatología).

Profilaxis

- Indicar vacunas contra hepatitis A y B en pacientes que no hayan sido inmunizados.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.
- Beber abundante agua.
- Consumir dietas balanceadas, ricas en fibra.
- Reducir el consumo de alimentos grasos, salados o ahumados.

- Evitar sobredosis de medicamentos.
 - Proscribir el uso de drogas ilegales.
 - Evaluar el consumo de medicamentos, hierbas o suplementos dietéticos de venta libre que puedan tener efectos dañinos sobre el hígado.
 - Instruir a pacientes sexualmente activos sobre el uso de protección de barreras (condones de látex) durante el contacto sexual íntimo para prevenir infecciones por virus hepatotropos.
 - Advertir sobre los riesgos de la exposición a productos químicos (solventes, limpiadores en aerosol, insecticidas, diluyentes de pinturas y otras toxinas) que pueden ser perjudiciales para el hígado. Protegerse con mascarilla y guantes y ventilar el área de trabajo cuando se utilizan estas sustancias.
-

Secuelas oftalmológicas

Proptosis residual en pacientes con antecedente de lesiones de órbita.

En pacientes con antecedente de compromiso orbitario se plantea control por especialidad.

Secuelas odontológicas

Pérdida de piezas dentarias: en pacientes con HCL localizada en mandíbula o con afectación de la mucosa oral.

Signos y síntomas

- Retardo de la dentición.
 - Alteraciones de piezas dentarias.
-

Controles

En pacientes con antecedentes de lesiones por HCL en maxilares/mandibulares se debe realizar un examen dental anual.

Las radiografías panorámicas permiten la evaluación de alteraciones dentales y la visión cronológica de la formación y erupción de los dientes.

Secuelas pulmonares

Aproximadamente el 15% de pacientes con HCL presenta algún grado de compromiso pulmonar durante la fase activa de la enfermedad. Inicialmente, las lesiones pulmonares pueden presentarse como compromiso intersticial aislado, que progresa a la formación de quistes y luego de bullas, cuya ruptura puede ser causa de neumotórax.

El compromiso pulmonar es más frecuente en individuos adultos y se relaciona estrechamente con el hábito de fumar.

El control de pacientes con antecedentes de compromiso pulmonar conlleva la evaluación clínica, por imágenes y pruebas funcionales.

Signos y síntomas

Presencia de tos, sibilancias, taquipnea y disnea de esfuerzo.

Evaluación

Ante la presencia de síntomas solicitar radiografía torácica y eventual tomografía computada de tórax.

Consulta con especialista en neumonología.

La realización de imágenes para control en pacientes asintomáticos se acordará con el servicio de hematología.

Examen funcional pulmonar: basal al comienzo del seguimiento y luego de acuerdo a los resultados.

Profilaxis

Proscribir el hábito de fumar tabaco.

Evitar la exposición laboral a asbesto, arsénico, radiación y ser fumador pasivo.

Segunda enfermedad maligna

La ocurrencia de leucemia mieloblástica aguda fue descrita en pacientes que fueron expuestos a altas dosis de etopósido como parte del tratamiento de HCL. Esta entidad se presentó a partir de los 4 años y hasta luego de 9 años después de recibir la mencionada terapia. La LMA promielocítica (FAB M3) fue el subtipo más frecuente de LMA observado.

Se informaron tumores del sistema nervioso central entre 5 y 27 años después del diagnóstico de HCL. La mayoría acontecieron en pacientes que habían recibido RDT del cráneo como parte del tratamiento de la HCL.

Pacientes que recibieron RDT debido a una masa mediastinal desarrollaron carcinomas tiroideos secundarios.

Otras malignidades de posible aparición luego del tratamiento de HCL consisten en tumores óseos, retinoblastomas y neuroblastomas.

Bibliografía

- Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraitag S, Idbaih A, Abdel-Wahab O, Rollins BJ, Donadieu J, Haroche J. Histiocytosis. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):157-170. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00311-1. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33901419.
- Nanduri V, Pritchard J, Levitta G, Glaserd AW. Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Cancer*. 2006 Oct;42(15):2563-9. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.031. Epub 2006 Sep 7.
- Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, Bernstrand C, Braier JL, Broadbent V, Rey G, McClain KL, Janka-Schaub G, Egeler RM. Permanent Consequences in Langerhans Cell Histiocytosis Patients: A Pilot Study from the Histiocyte Society—Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 May;42(5):438-44. doi: 10.1002/pbc.20021.
- Vaiani E, Felizzia G, Lubieniecki F, Braier J, Belgorosky A. Paediatric Langerhans Cell Histiocytosis Disease: Long-Term Sequelae in the Hypothalamic Endocrine System. *Horm Res Paediatr*. 2021;94(1-2):9-17. doi:10.1159/000517040. Epub 2021 Jun 24.
- Braier J, Latella A, Balancini B, Castaños C, Rosso D, Chantada G, Ripoli M, Goldberg Outcome in children with pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *J. Pediatr Blood Cancer*. 2004 Dec;43(7):765-9. doi: 10.1002/pbc.20112.
- Nanduri V, Tatevossian R, Sirimanna T. High incidence of hearing loss in long-term survivors of multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54 (3):449-53. doi: 10.1002/pbc.22186.
- Braier J, Ciocca M, Latella A, de Dávila MG, Drajer M, Imventarza O. Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Mar;38(3):178-82. doi: 10.1002/mpo.1306.
- Langerhans cell histiocytosis and associated malignancies: A retrospective analysis of 270 patients. Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, Nanduri VR, Cammarata B, Donadieu J, Lehrnbecher T, Haupt R. *Eur J Cancer*. 2022 Sep;172:138-145. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.036. Epub 2022 Jun 27.

12

Capítulo

Aspectos psicosociales del sobreviviente de cáncer pediátrico

1 - Generalidades

Aproximadamente un 80% de niñas y niños diagnosticados de cáncer serán sobrevivientes una vez concluido el tratamiento y continuarán su desarrollo introduciéndose en la vida adulta. Serán sobrevivientes a largo plazo. Durante su recorrido vital, sumarán a los desafíos normativos otros desafíos específicos.

La existencia de trastornos psicopatológicos como consecuencia del cáncer pediátrico es un tema en discusión, para el cual la investigación sistemática ha arrojado resultados contradictorios, probablemente a causa de que éstas se realizaron con muestras dispares, criterios de evaluación diferentes o poblaciones de sobrevivientes con distintos factores de riesgo.

Aun cuando no existen respuestas concluyentes en términos de trastornos psicopatológicos, sí hay coincidencia en que las y los sobrevivientes de cáncer pediátrico enfrentan mayores riesgos a su salud

emocional y psicológica que la población que no ha atravesado esa experiencia, y que esos problemas requieren de un seguimiento atento, de orientación y, en algunos casos, de ayuda especializada.

2 - Desafíos emocionales durante el tratamiento

En la actualidad, el cáncer infantil tiene tasas altas de curación, pero aún representa una real amenaza a la vida. Produce sufrimiento físico y psicológico, por lo que conlleva una situación de estrés emocional crónico, impactando en todas las esferas importantes de la vida: irrumpe en el presente, altera la visión de futuro y replantea el modo de significar la historia personal y familiar.

La enfermedad es fuente de dolor, molestias y limitación funcional. Los tratamientos suelen ser largos y demandantes. La o el paciente y su familia deben instrumentar cambios en su modo de vida en forma duradera y movilizar recursos psicológicos extraordinarios para superar la conmoción que genera.

“Situación límite”, “experiencia donde se encuentran la vida y la muerte”, “esperanza y desesperación”, “indefensión”, son términos habituales cuando se describen las vivencias de enfermas y enfermos oncológicos.

A lo largo de la enfermedad, las y los pacientes van a experimentar un amplio espectro de emociones negativas como tristeza, miedo, ira, soledad, vergüenza y ansiedad, además de pérdidas prolongadas como el hogar, la familia, los amigos, la escuela y hasta el control sobre el propio cuerpo.

La etapa adolescente acarrea dificultades específicas. En una edad en la que los chicos se manejan con relativa autonomía y la vida social cobra mayor relevancia que la vida familiar, la experiencia del cáncer les impone un retorno a la dependencia de los adultos. Esta proximidad y supervisión puede sentirse excesiva para las/os jóvenes, aún si es necesaria. No obstante, no todas son desventajas. El grupo de pacientes adolescentes es capaz de utilizar recursos de

afrontamiento más maduros y complejos que los niños pequeños. A menudo asombran con su capacidad de convertir la situación en un desafío. Son capaces de plantarse frente a las miradas indiscretas de los extraños con seguridad y dignidad, e incluso de impulsar acciones de concientización, ofrecer ayuda a otros y confiar en el poder del conjunto en vez de aislarse o permanecer pasivos. Aunque este grupo etario tiene capacidad para mensurar el riesgo vital de la enfermedad y comprender el carácter irreversible de la muerte, es habitual que piensen que el peligro concierne a los demás y se perciban a sí mismos invulnerables. La limitación para representarse vulnerables al peligro es característica de la etapa evolutiva, más allá del diagnóstico oncológico y de la necesidad de mantenerse esperanzado u optimista. Esta característica es relevante en el seguimiento del paciente sobreviviente, que puede manejarse con indiferencia a los riesgos existentes e ignorar pautas de autocuidado necesarias.

Si bien la mayoría de las y los pacientes puede completar este recorrido sin daño a su salud mental, el tránsito es muy exigente y pueden presentarse al final del camino problemas como menoscabo en la autoestima, reticencia a retornar a la vida premórbida y sobreprotección parental (entre los obstáculos más frecuentes).

Además del impacto sobre el paciente, debe considerarse el impacto que la enfermedad tiene sobre los padres, quienes constituyen la principal fuente de contención y guía de sus hijas o hijos. Una vez que se diagnostica cáncer, los padres deben hacer frente a numerosos tópicos: organizativos, económicos y laborales. El cambio de vida prolongado tiene como ocupación principal el tratamiento médico.

A menudo, los padres no se encuentran en condiciones de brindar contención y seguridad a sus hijos, y es preciso apoyarlos para que puedan ejercer esa función a lo largo del proceso. Aún sin explicitarlo, todo el equipo de salud (enfermería, hemato-oncología y clínica) colaboran con la salud emocional de las y los pacientes. Lo hacen toda vez que intervienen con solvencia, calidez y comprensión. Psicólogas/os y psiquiatras, además de hacerlo preventivamente, deben intervenir cuando el proceso de adaptación no se produce adecuada-

mente y la salud emocional de la/del paciente y/o sus familiares se encuentran en riesgo.

Durante el tratamiento oncológico, son muchas las reorganizaciones que la familia debe implementar. A menudo, uno de los padres deja sus ocupaciones principales para dedicarse al tratamiento y al cuidado de su hijo a tiempo completo. Esto plantea nuevas necesidades económicas y financieras que deberán afrontarse tiempo después de finalizado el tratamiento. Cuando hay otros hijos, otros familiares suelen asumir el rol de cuidado y crianza durante el tratamiento y los vínculos sufren modificaciones. El vínculo entre los hermanos y el paciente también puede resentirse por influencia del distanciamiento, celos y rivalidad en torno a la atención que recibe cada uno. Al recuperar la salud, muchos niños encontrarán dificultades para regresar a la organización familiar previa y dejar de ser el centro de la atención de los adultos.

El equipo de salud tiene respecto a todos estos problemas un papel protector indudable. La disponibilidad de profesionales de salud mental para atender las necesidades psicológicas de pacientes y familias es deseable, pero no todos los centros cuentan con este recurso.

El final del tratamiento produce la ambivalencia propia del logro de haber recuperado la salud en combinación con el temor a alejarse del ámbito protector del hospital y del equipo médico de confianza. Por otra parte, la incertidumbre respecto a la posibilidad de recaídas permanece durante meses o años.

3 - La transición a la atención médica de adultos

Una vez superada la enfermedad, las y los sobrevivientes deben sostener un cuidado continuo de la salud a lo largo de su vida como adultos.

La transición a centros tratantes de adultos debe realizarse con los cuidados y la planificación necesaria como para que el pasaje desde el ámbito especialmente contenedor del hospital pediátrico al más

autónomo de la atención de adultos no sea vivido por el paciente como un salto al vacío. Meses antes de la derivación, debería iniciarse el proceso con el paciente y la familia, sobre la base de acuerdos interinstitucionales previos.

La comunicación entre los equipos pediátricos y de adultos facilita la provisión de cuidados adecuados, mientras que su ausencia pone en riesgo la continuidad del cuidado médico, máxime si se piensa en que la/el sobreviviente, una vez libre de enfermedad y por encarar nuevos desafíos vitales, puede ser renuente al esfuerzo de reiniciar el proceso en una nueva institución, con un equipo profesional desconocido para ella o él.

La confianza que médicas/os conocidas/os expresan hacia los que van a continuar la atención se transfiere al paciente, brindándole seguridad y generando un pasaje gradual y protegido.

Desde mediados de la adolescencia, es conveniente dar gradualmente un lugar protagónico al paciente en la toma de decisiones que conciernen a su salud.

La educación del adolescente durante el tratamiento acerca de la enfermedad, los recursos terapéuticos utilizados y eventuales secuelas y riesgos, forma parte del proceso de transición porque facilita que éste tenga éxito. El joven, una vez derivado al centro de adultos, debe poder dar a los nuevos médicos que lo atienden la información relevante sobre su tratamiento y sus necesidades, conocer qué riesgos pueden presentarse y haber pasado por la experiencia de reflexionar sobre esa información y hacer sus propias elecciones.

Se consideran indicadores psicosociales de que el paciente está listo para transicionar al seguimiento en instituciones de adultos: el grado de conocimiento y su percepción personal respecto a los efectos tardíos de la enfermedad y el tratamiento; contar con un sentimiento básico de seguridad respecto a la propia salud con una sensible disminución de la sensación de vulnerabilidad propia de la etapa de enfermedad, y tener un grado de motivación suficiente como para comprometerse a continuar de forma autónoma con el cuidado de su

salud. Componentes emocionales como precaución, gratitud y toma de perspectiva impactan positivamente en el seguimiento y pronostican una transición exitosa.

En este proceso de transición, el equipo de salud debe contemplar las necesidades físicas del sobreviviente, pero también las psicológicas y las educativas. Las tres áreas pueden requerir apoyos especiales después de atravesar la enfermedad oncológica. Proveer contención y orientación sobre estos aspectos ayuda a las familias a afrontar el posttratamiento con mayor salud emocional.

Una vez iniciados los controles médicos con el equipo de adultos, siempre debe promoverse la responsabilidad personal y la autonomía en el manejo del cuidado de la salud por parte del paciente.

4 - Resiliencia y crecimiento postraumático

La presencia de psicopatología en sobrevivientes de cáncer pediátrico no es prevalente, a pesar de las exigencias de la enfermedad, del tratamiento y sus secuelas. Por otra parte, fenómenos positivos en la esfera psicológica son habitualmente descritos y son relevantes en el tópico de sobrevivientes.

Es importante considerar que el impacto psicológico del cáncer no es el mismo para todas las personas y no todo evento disruptivo acarrea per se consecuencias psicopatológicas. Sus consecuencias a mediano y largo plazo van a depender de la magnitud del impacto y también del modo en que las personas afectadas respondan a la situación. Existen factores protectores y procesos psicológicos capaces de morigerar los efectos inmediatos del impacto y lograr una adaptación resiliente que no ocasione daños duraderos.

El afrontamiento (“coping”) implica un conjunto de conductas y pensamientos que se activan cuando una situación se percibe especialmente estresante (o, en su definición original: cuando la situación se percibe “como excediendo los recursos que el individuo tiene”). En términos generales, algunos mecanismos de afrontamiento son

más adaptativos que otros, pero según en qué circunstancia se utilicen, cualquiera de los mecanismos puede resultar tanto funcional como disfuncional. Por ejemplo: el optimismo y la esperanza pueden tener resultados adaptativos al afrontar una enfermedad que amenaza la vida. Sin embargo, si el optimismo no se combina con una observación objetiva de la realidad, puede poner en riesgo la adherencia al tratamiento. Al mismo tiempo, la negación y la evitación impiden una conexión consciente y comprometida con la circunstancia, obstaculizando la adherencia y la toma de decisiones. No obstante, son mecanismos que protegen al paciente cuando un determinado escenario le produce un impacto emocional intolerable.

Carver y O'Leary (1998) organizaron las respuestas de los individuos frente al impacto en un continuum que se extiende desde un extremo negativo, de arrasamiento, al extremo opuesto de transformación positiva. **Las respuestas o actitudes ante la enfermedad que estos autores plantean son:**

Sucumbir: darse por vencido, no ser capaz de funcionar efectivamente.

Sobrevivir: continuar funcionando, pero en un rango muy reducido.

Recobrase: retornar al nivel de funcionamiento previo, ser resiliente.

Floreecer: transformar la amenaza en un desafío y terminar funcionando en un nivel más alto que el anterior. El "florecimiento" ("thriving") describe el fenómeno de enriquecimiento personal (en experiencia, en fortaleza personal, en sabiduría) que resulta no "a pesar de", sino "como consecuencia o de" haber atravesado experiencias difíciles.

Estas diferentes respuestas ponen en evidencia la variedad de consecuencias, saludables y patológicas, que puede tener el cáncer en el plano de la salud mental.

Otro concepto relacionado con el de trauma y afrontamiento es el de resiliencia (hardiness). En psicología este término alude a la capacidad de resistir la adversidad sin resultar dañado. El término "hardiness" significa, literalmente, fortaleza, dureza.

El sufrimiento es una condición necesaria para que el proceso de resiliencia se ponga en marcha. No hay resiliencia posible sin dolor. Una respuesta indiferente o negadora ante la adversidad puede resultar adaptativa y parecer ajustada a la observación superficial, pero no implica un proceso resiliente ni superador. Sometimiento no es resiliencia. Sobreadaptación tampoco lo es.

El proceso de “floreCIMIENTO” o “thriving” ilustra la consecuencia psicológica más deseable del proceso de adversidad, que muchos sobrevivientes y sus familias manifiestan. Las personas que evidencian florecimiento encuentran una calidad de vida superior a la que tenían. Muchos mencionan haber adquirido habilidad para jerarquizar los problemas que los aquejan y valorar y disfrutar más de cosas sencillas; otros descubren fortalezas propias que antes les pasaban desapercibidas y encuentran apoyo inesperado por parte de los demás. Quizás, la transformación más importante está en la forma de significar el mundo y la propia existencia: más sabia y agradecida.

Estas transformaciones habitualmente generan mayor empatía, altruismo y compasión por los otros. En el área que nos ocupa, son conocidos los ejemplos de padres que, tras pasar por la enfermedad de una hija o hijo, deciden fundar instituciones de ayuda destinadas a que otros padres y pacientes puedan transitar un camino más liviano. El florecimiento o thriving es, sin dudas, la consecuencia emocional más favorable que puede producirse después de una experiencia de cáncer.

Sin embargo, mientras que la mayoría de las y los sobrevivientes no experimentan daños significativos en su salud mental, los problemas emocionales y psicológicos son otra consecuencia que puede producirse por la experiencia con la enfermedad.

Al momento de evaluar consecuencias psicológicas del cáncer pediátrico, se debe apuntar a los síntomas y a la experiencia subjetiva de distress más que a la presencia de trastornos mentales completos. Se debe considerar la salud en forma integral, es decir, no sólo como la ausencia de síntomas psicológicos sino también como el

logro de hitos que son imprescindibles para alcanzar un bienestar estable: lograr un adecuado desempeño académico, laboral y social, y un funcionamiento familiar ajustado y resiliente.

Se han realizado estudios de seguimiento de sobrevivientes para evaluar la presencia de trastornos psicopatológicos. Estudios multicéntricos, con muestras numerosas, coinciden en señalar que la presencia de psicopatología no es mayor a la de la población general. Sin embargo, se reporta una presencia significativamente mayor de distrés psicológico y síntomas emocionales tanto en comparación con la población general como respecto a los hermanos sanos criados en el mismo seno familiar. Entre un 17-25% de sobrevivientes experimentan síntomas emocionales significativos, especialmente de ansiedad y depresión. Las y los sobrevivientes tienen más del doble de riesgo de experimentar elevados niveles de síntomas psicológicos en comparación con sus hermanas o hermanos.

Los problemas de salud mental estudiados incluyen menor bienestar psicológico y mayor distrés psicosocial, ansiedad y depresión, más problemas de conducta, más estrés postraumático, mayor utilización de servicios de salud mental, mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo, problemas emocionales y conductuales, mayor frecuencia de ideación suicida y mayor uso de psicofármacos al compararlos con sus hermanos.

Entre quienes se trataron durante la adolescencia se detectaron en la vida adulta síntomas de depresión y ansiedad, menor eficiencia en la ejecución de tareas, dificultades en la regulación emocional y la memoria. Cuando estaban desempleadas/os, las y los sobrevivientes mostraban más acentuados todos esos síntomas.

Las y los sobrevivientes de tumores de Sistema Nervioso Central (SNC) son el grupo que presenta mayor riesgo de problemas cognitivos y de conducta a largo plazo, por lo que habitualmente se les brinda una descripción y atención clínica diferente a los demás grupos.

El tipo y alcance de secuelas cognitivas y de conducta va a estar determinado por las características del tumor, su localización, el tratamiento recibido y la edad del paciente al recibir el tratamiento. Es preciso entender que cognición y conducta social están íntimamente relacionadas. Tomar turnos en una conversación, inhibir respuestas automáticas en favor de otras más racionales y ajustadas al contexto, comprender sentidos implícitos en el discurso, son habilidades que dependen de un funcionamiento atencional y ejecutivo indemnes.

Secundariamente, el desempeño escolar insuficiente también genera frustración y dificultades en la autoestima, confianza y seguridad al momento de establecer relaciones interpersonales. Las y los sobrevivientes de tumores de SNC son quienes reportan más depresión, ansiedad, ideación suicida y problemas conductuales. Estudios en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda reportaron depresión y somatizaciones o ansiedad referida a la propia salud.

Un trastorno especialmente evaluado en sobrevivientes es el del estrés postraumático. El diagnóstico de cáncer impacta de un modo altamente disruptivo. Además de inesperado, implica una amenaza real a la integridad física y psíquica. El conjunto de características como imprevisibilidad, amenaza a la integridad, falta de control y prolongación en el tiempo, son las que describen a un hecho traumático o trauma, y el cáncer pediátrico sin dudas tiene ese carácter. Muchos sobrevivientes y sus familiares se muestran ansiosos y evitativos ante situaciones o lugares que les recuerden eventos especialmente aversivos de la etapa del tratamiento. El temor a la recaída o a nuevos diagnósticos de cáncer también puede estar presente. Secuelas funcionales y estéticas se actualizan en diferentes momentos de la vida y también pueden funcionar como eventos retraumatizantes. Muchos autores interpretan esta tendencia en el marco del estrés postraumático.

Los estudios muestran un mayor patrón de soltería entre las y los sobrevivientes; demora en el desarrollo psicosexual en sobrevivientes adultos más jóvenes y mayor retraso para alcanzar una vida independiente.

Los padres parecen mostrar mayor afectación que los propios sobrevivientes. De los padres, el que pasa menos tiempo cuidando al paciente durante la enfermedad evidencia una ansiedad más elevada que quien acompañó sistemáticamente. Los adultos y los padres de sobrevivientes jóvenes reportan elevado riesgo para síntomas de ansiedad y depresión, menor bienestar emocional, somatizaciones y competencias sociales disminuidas.

Los factores de riesgo para problemas psicológicos y emocionales relevados en sobrevivientes son: afecciones directas del SNC, existencia de dificultades emocionales o de aprendizaje previas al diagnóstico, percepción de contar con poca salud, género femenino y pertenecer a un estrato socioeconómico bajo. La existencia de secuelas físicas predice mayor presencia de depresión, ansiedad y somatización.

Otros estudios, en cambio, no hallaron diferencias entre sobrevivientes y sus hermanos en salud mental, y tampoco diferencias en ansiedad y depresión comparado con la población normativa. Asimismo, los estudios muestran una gran proporción de sobrevivientes que son capaces de ajustarse adecuadamente a la enfermedad y al tratamiento, y superarlos satisfactoriamente.

5 - Exploración de la Salud Mental en el seguimiento clínico

Entre las consecuencias psicosociales desfavorables del cáncer infantil, se debe indagar en las y los sobrevivientes en seguimiento la eventual presencia de:

Síntomas de ansiedad y depresión: algunas conductas son indicativas de probables trastornos psicopatológicos y pueden surgir fácilmente en la entrevista clínica de control al conversar con la o el sobreviviente sobre su vida cotidiana. El alejamiento voluntario respecto a personas, grupos y actividades que previamente eran de su interés, manifestar un nivel de afecto y motivación aplanados, dormir más o dormir menos de lo habitual, comer más o menos que lo habitual, o la presencia de excesivas preocupaciones y/o quejas somáticas pueden ser la expresión de trastornos del ánimo o de ansiedad.

Problemas en la imagen corporal: el tratamiento oncológico produce cambios físicos, estéticos y funcionales. Algunos transitorios, como la alopecia. Otros, duraderos o definitivos, como la infertilidad, el desarrollo óseo inarmónico postradioterapia y las amputaciones. Los cambios y síntomas físicos suelen generar incomodidad respecto a la autoimagen, menoscabar la autoestima, disminuir la calidad de vida y condicionar las relaciones sociales, especialmente con pares. La psicoterapia es un recurso útil para tratar este tipo de problemas cuando la o el sobreviviente no puede hacerlo con los propios recursos.

Relaciones interpersonales: varios factores de la experiencia con la enfermedad pueden incidir negativamente en las relaciones interpersonales. El menoscabo en funciones neurocognitivas como el funcionamiento ejecutivo y la pérdida de funciones sensoriales afectan habilidades pragmáticas de la interacción social: interpretar expresiones faciales o matices expresivos de la voz; respetar la toma de turnos en un diálogo, tomar perspectiva considerando el punto de vista del interlocutor, entre otros. Por otra parte, durante el tratamiento niñas y niños quedan excluidas/os de espacios habituales de socialización como la escuela y otras instituciones.

La vulnerabilidad de niñas y niños en la etapa de tratamiento de la enfermedad determina la necesidad de recibir por parte de los padres protección y vigilancia en una medida mucho mayor que la que se provee a niñas y niños sanos. Esto puede derivar, y a menudo lo hace, en una actitud de sobreprotección parental que puede prolongarse más allá del tiempo necesario. La protección y el monitoreo excesivos generan en los pacientes dificultades para buscar confort en relaciones exofamiliares y abonan a una identidad de mayor vulnerabilidad e inseguridad.

Los cambios no deseados en la imagen corporal también pueden hacer más difícil el establecimiento de relaciones de amistad y pareja.

Sexualidad: la función sexual y reproductiva puede ser alterada por cambios hormonales y físicos del tratamiento. Al mismo tiempo, los cambios estéticos y funcionales pueden ir en detrimento de la autoimagen y condicionar la confianza en sí mismas/os, necesaria para entablar relaciones íntimas. Una revisión de 599 sobrevivientes adultos jóvenes reportó 52% de mujeres y 32% de varones con problemas en su funcionamiento sexual, con repercusiones en el nivel de estrés y la calidad de vida. Otra revisión encontró en adultos jóvenes sobrevivientes, que el 28% no había tenido experiencia sexual con un partenaire y que el 44% se sentía sexualmente poco atractiva/o debido a su imagen corporal, por cicatrices o por el riesgo de infertilidad. Además del asesoramiento apropiado respecto a los riesgos de infertilidad y las opciones de preservación de la fertilidad, puede ser necesaria la consulta psicoterapéutica para mejorar la función sexual. En todos los casos el seguimiento debe incluir la exploración de la vida sexual de las y los sobrevivientes.

Abuso de sustancias: el consumo de tóxicos como nicotina, alcohol, marihuana y otras sustancias es más peligroso en sobrevivientes que en quienes no sufrieron la enfermedad y debe indagarse siempre. La ausencia frecuente a controles y citas médicas y la pérdida recurrente de la inserción académica o laboral pueden ser indicadores de riesgo relacionados al consumo.

Trastornos neurocognitivos: algunas enfermedades determinan especial riesgo de afectación neurocognitiva. En primer lugar, los tumores del SNC repercuten en la cognición en función del tipo y localización del tumor, el tejido afectado por la cirugía, la dosis y aplicación de la radioterapia y la edad del paciente al recibir tratamiento. Algunas drogas antineoplásicas utilizadas en el tratamiento de las leucemias también pueden menoscabar la cognición en forma directa o secundaria por afectación de capacidades sensoriales importantes en el procesamiento cognitivo como la visión y la audición.

Las dificultades de aprendizaje pueden evidenciarse años después de alcanzada la cura del cáncer, dado que la brecha entre el rendimiento del paciente y sus coetáneos se agranda con el paso del tiempo.

El monitoreo neuropsicológico sistemático está indicado durante el tratamiento y posteriormente en el caso de las enfermedades que comprometen el SNC. También debe considerarse cuando la persona experimenta dificultades sistemáticas en su desempeño académico o laboral. Las funciones cognitivas reportadas como las más afectadas por la radioterapia en el SNC y algunas drogas quimioterápicas son la atención, las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento y la memoria operativa. Se trata de funciones cognitivas que tienen un rol modulador de las demás habilidades. El menoscabo de estas funciones incide no sólo en el rendimiento académico y laboral sino en la vida cotidiana, limitando el desempeño y la posibilidad de una vida independiente.

Empleo: las consecuencias del cáncer sobre la salud y la cognición pueden reducir las oportunidades laborales y vocacionales de las y los sobrevivientes. La vida productiva es un determinante de la calidad de vida. Influye en la independencia, la autonomía, la inserción social, las relaciones familiares y el concepto de sí. La existencia de problemas de salud crónicos limita el acceso laboral y la cobertura de salud. Las aseguradoras de salud suelen contener restricciones relativas a condiciones médicas preexistentes para proveer cobertura médica, y una población importante de sobrevivientes está afectada por problemas emocionales, visuales, auditivos o físicos que limitan el acceso al empleo o a la cobertura en salud. La bibliografía indica que las y los sobrevivientes tienen doble riesgo de desempleo que la población normativa, y cinco veces más posibilidades de desempleo si son sobrevivientes de tumores del SNC.

Autopercepción y calidad de vida: es importante considerar que el estrés de pacientes curados de cáncer va a estar en relación con el riesgo a su salud que ellos perciban. Este es generalmente mayor cuantas más secuelas en su salud presente el paciente, pero la autopercepción y la salud física pueden también independizarse una de la otra y el paciente percibirse enfermo o vulnerable aunque no lo esté realmente. Es por eso que, paralelamente a controlar los riesgos objetivos de la salud, es importante indagar cómo se percibe el sobreviviente al referirse a su propia salud y hasta qué punto se siente amenazado por el diagnóstico. La clínica o el clínico puede desempeñar un rol protector muy importante corrigiendo creencias erróneas o temores excesivos.

6 - Recursos terapéuticos

Existen recursos de tratamiento psicosocial para utilizar con las problemáticas planteadas.

El apoyo psicopedagógico cuando existen trastornos de aprendizaje, la psicoterapia para abordar los síntomas emocionales y anímicos, la terapia familiar para ordenar roles y vínculos, los programas de entrenamiento en habilidades sociales y resolución de problemas, son estrategias que se utilizan con frecuencia en sobrevivientes de tumores de SNC por las dificultades en la interacción social antes mencionadas.

El abordaje psicofarmacológico puede utilizarse para el tratamiento de los trastornos y síntomas emocionales, y también para los déficits atencionales y la impulsividad que se presentan en quienes sufrieron afecciones directas en el SNC.

Siempre debe considerarse que, para alcanzar una cura integral y favorecer el desarrollo completo del potencial de las y los pacientes curadas/os de cáncer, el ajuste psicosocial debe ser atendido con el mismo énfasis que la salud física.

7 - Recomendaciones

Guía de seguimiento a largo plazo de sobrevivientes de cáncer pediátrico del Children's Oncology Group (COG).

El COG indica incluir, además del control de las secuelas y de los eventuales problemas médicos, la exploración de temas psicosociales en la clínica postratamiento. La guía organiza en tres áreas los aspectos a evaluar: a) obstáculos en el desarrollo educacional, vocacional, social e interpersonal b) presencia de distrés, ansiedad y depresión y c) presencia de conductas de riesgo.

El Comité Psicosocial de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) redactó un documento para el cuidado de las y los sobrevivientes de cáncer pediátrico en el que pauta tres áreas clave de intervención: a) Médica, finalizando el tratamiento oncológico; b) Multidisciplinaria, durante la clínica de seguimiento a largo plazo; y c) Salud Pública y Aspectos Legislativos.

La SIOP recomienda que el cuidado centrado en la o el sobreviviente como tal se inicie cuando se está por finalizar el tratamiento, con un repaso del camino recorrido y la consideración de los aspectos que deberán ser atendidos en el postratamiento. Esta tarea debe hacerse con participación del paciente, la familia y el equipo tratante. Las y los pacientes y sus familias deberían concluir este proceso con claridad respecto al diagnóstico, tratamiento recibido, toxicidad del mismo y problemas eventuales futuros. Preferentemente debería incluir una o un profesional de salud mental y de servicio social capaces de detectar aspectos que requieran atención psicosocial que el equipo médico no haya indagado.

Posteriormente, durante el seguimiento clínico a largo plazo, se recomienda una orientación preventiva, tanto médica como psicológica, incluyendo la asistencia psicológica para aquellos jóvenes que presenten dificultades emocionales y la rehabilitación física para aquellos sobrevivientes con secuelas estéticas, funcionales, sensoriales, cognitivas y esterilidad.

La educación en salud es enfatizada también como un tópico de relevancia en el seguimiento. La importancia de informar sobre la necesidad de evitar comportamientos de riesgo como el tabaco, las relaciones sexuales sin protección y la exposición al sol. Además, dentro de estas recomendaciones, se promueven hábitos saludables en la dieta, estimulación del ejercicio, evitación del estrés y desarrollo de actividades sociales.

Las y los sobrevivientes y sus familias podrían beneficiarse de actividades sociales de soporte vinculadas a la comunidad del cáncer infantil. Las asociaciones de padres y de ayuda en cáncer infantil suelen contar con espacios y actividades grupales de encuentro dirigidas a esta población.

En un plano más amplio, la SIOP alerta sobre las dificultades que encuentran las/os sobrevivientes de cáncer pediátrico para acceder a oportunidades educativas y sociales, discriminación en el empleo e imposibilidad de acceso (o altísimos costos) a seguros médicos o de vida y recomienda acciones para implementar desde un marco educativo y legal. Estos deberían incluir educación a la comunidad y legislación que: 1) Informe y persuada a la población en general de la normalidad y capacidad productiva de este grupo; 2) Ayude a crear políticas públicas que prevengan o se enfrenten a tal discriminación; 3) Eduque a sobrevivientes a defender su propio futuro económico y social.

8 - Conclusiones

Aun cuando la mayoría de las y los sobrevivientes supera razonablemente bien el cáncer y su tratamiento, pueden presentarse dificultades leves a moderadas para ajustarse a los desafíos del desarrollo en una parte significativa de adultos sobrevivientes. La mayoría no presenta psicopatología y alcanza un funcionamiento social adecuado, pero se trata de una población que tiene un riesgo psicosocial más elevado. La identificación de problemas psicosociales en el marco del seguimiento clínico es prioritaria. Los controles de salud de la persona sobreviviente, adulto o niño, pueden funcionar como

un puente entre el cuidado médico y los servicios psicosociales especializados. El relevamiento de la inserción ocupacional, académica y social y la inclusión de preguntas acerca del bienestar emocional permiten identificar si existe la necesidad de atención específica y deben incluirse en la exploración.

La consulta oportuna con profesionales de la salud mental y del servicio social, con formación y experiencia con esta población de pacientes, es una pieza importante del cuidado de las y los sobrevivientes.

Bibliografía

- Brinkman TM (2015). Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J. Clin Oncol.* 2018 Jul 20; 36(21):2190-2197. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5552. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29874134; PMCID: PMC6053297.
- Carver, C y O'Leary E. (1998): Resilience and thriving: Issues, models, and linkages. *Journal of Social Issues*, 54, 245-266.
- Datta S (2019). Pediatric Psycho-Oncology Supporting Children with Cancer. En: *Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP).
- Krivoy E. (2012) Survivorship in Childhood Cancer en: Kreitler S. *Pediatric Psycho-Oncology. Psychosocial Aspects and Clinical Intervention*. Ed. Wiley Blackwell.
- Lazarus R.S. & Folkman S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. Springer publishing company.
- Liptak C.C. (2016) Psychosocial Care for Pediatric Cancer Survivors. En: Abrams A. *Pediatric psychosocial Oncology: Textbook for Multidisciplinary Care*. Ed. Springer.
- Lown E. A. (2015) Psychosocial follow up in Survivorship as a Standard of Care in Pediatric Oncology. *Pediatric Blood & Cancer* 2015;62: S514–S584
- Massera G. (1996). Recomendaciones para la atención de sobrevivientes a largo plazo. En: *Recomendaciones sobre Aspectos Psicosociales de Oncología Pediátrica*. Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP).
- Méndez T (2022)- Sobrevivientes. En: Moreno F. Farberman D. *Manual de Psiconcología Pediátrica*. Instituto Nacional del Cáncer. Argentina.
- Prasad PK (2015) Psychosocial and Neurocognitive Outcomes in Adult Survivors of Adolescent and Early Young Adult Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 10;33(23):2545-52. doi: 10.1200/JCO.2014.57.7528. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26150441; PMCID: PMC4525049.
- Swartz L. *Cancer Pediatric Survivors. Moving beyond the cure*. En: *Pediatric Psycho-Oncology: A Quick Reference on the Psychosocial Dimensions of Cancer Symptom Management (APOS Clinical Reference Handbooks)* (p. 379). Oxford University Press.

- Zeltzer, L. K. (2008). Psychosocial outcomes and health-related quality of life in adult childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 17(2), 435–446. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2541>

13

Capítulo

Drogas quimioterápicas

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
CUALQUIER QMT	<p>Anormalidades dentales</p> <ul style="list-style-type: none"> * Agenesia de la raíz/diente. * Displasia del esmalte dental. * Microdoncia. * Erupción molar ectópica. * Caries. 	Edad: menor de 5 años.	RDT que involucre la cavidad oral y/o glándulas salivales.	Examen odontológico cada 6-12 meses.

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
ANTRACICLINAS Doxorubicina. Daunorrubicina. Idarrubicina. Epirubicina. Mitoxantrona.	Cardiotoxicidad. * Pericarditis. * Fibrosis miocárdica y pericárdica * Cardiomiopatía isquémica. * Valvulopatía. * Arritmias.	Edad: menor de 5 años. Sexo: femenino. Antecedentes: obesidad, cardiopatía congénita, hipertensión, diabetes mellitus.	Dosis acumulada: mayor a 250 mg/m ² a 300 mg/m ² . Combinación con RDT en región torácica aumenta aún más el riesgo de miocardiopatía. RDT ≥ 15 Gy en tórax, corporal total, combinado con antraciclina ≥100 mg/m ² . Mayor período de tiempo transcurrido desde el tratamiento.	Se recomienda realizar ecocardiograma y/o ECG según indicación del especialista. * Ver tabla de frecuencia de Ecocardiograma en apartado de toxicidad cardíaca en cada capítulo.
	Segundas enfermedades malignas. * Leucemia mieloide aguda.	Antecedentes: Trasplante de médula ósea autólogo.	Menos de 5 años transcurridos desde el tratamiento.	Se recomienda realizar laboratorio. Realizar examen clínico (petequias, púrpura, palidez). Historia de fatiga, sangrado o hematomas. Hasta 10 años desde la terapia. Interconsulta con especialista.

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
<p>ALQUILANTES (Varones)</p> <p>METALES PESADOS Carboplatino. Cisplatino.</p> <p>AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS Ciclofosfamida. Ifosfamida. Carmustina (CCNU). Lomustina (BCNU). Clorambucilo. Busulfán. Melfalán. Tiotepa.</p> <p>ALQUILANTES NO CLÁSICOS Temozolamida. Procarbazina. Dacarbazina.</p>	<p>Disfunción hormonal testicular</p> <p>* Retraso puberal.</p> <p>* Deficiencia/ insuficiencia de testosterona.</p>	<p>Edad: mayor de 30 años.</p> <p>Antecedentes: tabaquista.</p>	<p>Antecedente de cáncer testicular.</p> <p>Dosis acumulativas de alquilantes (Ciclofosfamida ≥ 20 mg/m² o Ifosfamida ≥ 60 mg/m²).</p> <p>Acondicionamiento para trasplante de células hematopoyéticas.</p> <p>Combinación de alquilantes y/o RDT (abdomen/pelvis, testículos ≥ 20 Gy, craneal, columna completa o corporal total) y orquiectomía unilateral.</p>	<p>Evaluar el inicio de pubertad, estadios de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual y talla anualmente.</p> <p>Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.</p> <p>Se recomienda solicitar dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; LH y FSH.</p> <p>Interconsulta con especialista.</p>
	<p>Alteración de la espermatogénesis</p> <p>* Fertilidad reducida.</p> <p>* Oligospermia.</p> <p>* Azoospermia.</p> <p>* Infertilidad.</p>	<p>Medicaciones (anabólicos, testosterona), exposición a pesticidas, solventes, metales pesados.</p> <p>Antecedentes: obesidad, disfunción sexual, enfermedades de transmisión sexual, enfermedad de injerto contra huésped crónica.</p>	<p>Antecedente de cáncer testicular.</p> <p>Altas dosis de alquilantes (especialmente Busulfán ≥ 600 mg/m², Ciclofosfamida 4 mg/m² o Ifosfamida 60 mg/m²), combinación de alquilantes.</p>	<p>Evaluar el inicio de pubertad, estadios de Tanner, volumen testicular anualmente.</p> <p>Interconsulta con especialista.</p>

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
<p>ALQUILANTES (Mujeres)</p> <p>METALES PESADOS Carboplatino. Cisplatino.</p> <p>AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS Ciclofosfamida. Ifosfamida. Carmustina (CCNU). Lomustina (BCNU). Clorambucilo. Busulfán. Melfalán. Tiotepa.</p> <p>ALQUILANTES NO CLÁSICOS Temozolamida. Procarbazina. Dacarbazina.</p>	<p>Deficiencia de hormonas ováricas</p> <p>* Retraso puberal.</p> <p>* Insuficiencia ovárica prematura.</p> <p>* Menopausia precoz.</p>	<p>Edad: menor edad al tratamiento.</p> <p>Antecedente: tabaquista.</p>	<p>Altas dosis acumuladas de alquilantes o combinaciones de alquilantes.</p> <p>RDT abdomen/pelvis, lumbosacra, craneal, columna completa.</p> <p>Cualquier alquilante combinado con RDT pélvica o corporal total.</p>	<p>Evaluar el inicio de pubertad, estadios de Tanner anualmente.</p> <p>Se recomienda dosaje de FSH y estradiol.</p> <p>Interconsulta con especialista:</p> <p>Sin signos puberales a los 13 años.</p> <p>Patrones menstruales anormales y/o síntomas de menopausia precoz.</p> <p>Evaluación de la densidad ósea en pacientes con deficiencia de hormonas ováricas.</p>
	<p>Reserva folicular ovárica reducida</p> <p>* Infertilidad.</p>	<p>Edad: menor edad al tratamiento.</p> <p>Antecedente: tabaquista.</p>	<p>Altas dosis acumuladas de alquilantes o combinaciones de alquilantes.</p> <p>RDT abdomen/pelvis, lumbosacra, craneal, columna completa.</p> <p>Cualquier alquilante combinado con RDT pélvica o corporal total.</p>	<p>Evaluar el inicio de pubertad, estadios de Tanner anualmente.</p> <p>Se recomienda dosaje de FSH y estradiol.</p> <p>Interconsulta con especialista.</p>

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
<p>ALQUILANTES</p> <p>METALES PESADOS Carboplatino. Cisplatino.</p> <p>AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS Ciclofosfamida. Ifosfamida. Carmustina (CCNU). Lomustina (BCNU). Clorambucilo. Busulfán. Melfalán. Tiotepa.</p> <p>ALQUILANTES NO CLÁSICOS Temozolamida. Procarbazina. Dacarbazina.</p>	<p>Segundas enfermedades malignas</p> <p>* Leucemia mieloi- de aguda.</p> <p>* Mielodisplasia.</p>	<p>Antecedentes: Trasplante de médula ósea autólogo.</p>	<p>Menos de 5 años transcurridos desde el tratamiento.</p>	<p>Se recomienda realizar laboratorio anualmente.</p> <p>Realizar examen clínico (petequias, púrpura, palidez).</p> <p>Historia de fatiga, sangrado o hematomas. Hasta 10 años desde la terapia.</p> <p>Interconsulta con especialista.</p>
<p>ALQUILANTES</p> <p>AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS Busulfán. Carmustina (CCNU). Lomustina (BCNU).</p>	<p>Fibrosis pulmonar</p>	<p>Antecedentes: atopía. Tabaquista.</p>	<p>Dosis acumuladas: BCNU \geq 600 mg/m y busulfán \geq 500 mg (dosis para trasplante).</p> <p>Combinación con bleomicina.</p> <p>RDT torácica y/o corporal total.</p>	<p>Examen físico (examen pulmonar) anual.</p> <p>Se recomienda realizar estudio de función pulmonar (incluyendo DLCO y espirometría).</p> <p>Inmunización antineumocócica e Influenza.</p> <p>Pacientes sintomáticos realizar interconsulta con especialista.</p>
<p>ALQUILANTES</p> <p>AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS Busulfán.</p>	<p>Cataratas</p>		<p>Combinación con busulfán, RDT corporal total, craneal, orbitaria.</p> <p>Mayor período de tiempo transcurrido desde el tratamiento.</p>	<p>Interconsulta con especialista.</p>

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
<p>ALQUILANTES</p> <p>AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS</p> <p>Ciclofosfamida.</p> <p>Ifosfamida.</p>	<p>Toxicidad vesical</p> <ul style="list-style-type: none"> * Cistitis hemorrágica. * Fibrosis a nivel vesical. * Disfunción vesical. * Reflujo vesicoureteral. * Hidronefrosis. 	<p>Antecedentes: tabaquista, consumo de alcohol.</p>	<p>Dosis acumuladas altas especialmente ciclofosfamida $\geq 3 \text{ mg/m}^2$.</p> <p>RDT pélvica $\geq 30 \text{ Gy}$.</p>	<p>Se recomienda orina completa, urocultivo, índice de calcio/creatinina en pacientes con antecedente de toxicidad vesical.</p> <p>Ecografía de vejiga y renal para pacientes con microhematuria.</p> <p>Interconsulta con Nefrología y Urología para pacientes con urocultivo negativo, hematuria microscópica, ecografía e índice de calcio/creatinina patológicos.</p> <p>Urología para pacientes con urocultivo negativo, hematuria macroscópica, incontinencia o disfunción miccional.</p>
<p>ALQUILANTES</p> <p>AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS</p> <p>Ciclofosfamida.</p>	<p>Cáncer de vejiga</p>	<p>Antecedentes: tabaquista, consumo de alcohol.</p>	<p>RDT pélvica.</p>	<p>Se recomienda orina completa, urocultivo, índice de calcio/creatinina en pacientes sintomáticos (hematuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria, disuria, nocturia, flujo urinario anormal).</p> <p>Ecografía de vejiga y renal para pacientes con microhematuria.</p> <p>Interconsulta con Nefrología y Urología para pacientes con urocultivo negativo, hematuria macroscópica.</p>

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
ALQUILANTES AGENTES ALQUILANTES CLÁSICOS Ifosfamida.	Toxicidad renal * Alteración glomerular. * Insuficiencia renal. * Hipertensión. * Tubulopatía (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfático).	Edad: pacientes pequeños menores de 4 años. Antecedentes: agenesia renal, insuficiencia renal preexistente.	Tumor renal o compromiso renal por infiltración tumoral. Nefrectomía. Dosis acumuladas especialmente ifosfamida $\geq 60\text{g/m}^2$. Combinación con cisplatino, carboplatino, aminoglicósidos, anfotericina, inmunosupresores, metotrexato. RDT renal $\geq 15\text{ Gy}$	Realizar laboratorio con medio interno, electrolitos y función renal. Se recomienda suplementación para pacientes con pérdida persistente de electrolitos. Interconsulta con Nefrología para pacientes con hipertensión o insuficiencia renal progresiva.
ALQUILANTES METALES PESADOS Carboplatino. Cisplatino.	Ototoxicidad * Sordera neurosensorial. * Tinnitus o acúfenos. * Vértigo. * Otosclerosis.	Edad: menores de 4 años al momento de la terapia. Antecedentes: otitis crónica, tapón de cera, disfunción renal, válvula de derivación ventrículo-peritoneal.	Tumores SNC. Dosis acumulada de cisplatino $\geq 360\text{ mg/m}^2$, altas dosis 40 mg/m^2 por día por 5 días por ciclo. Uso de Carboplatino (generalmente $\geq 1500\text{ mg/m}^2$ como acondicionante para trasplante de células hematopoyéticas. RDT craneal. Combinación de otras drogas ototóxicas (aminoglicósidos). Cisplatino administrado luego de la RDT craneal $\geq 30\text{ Gy}$.	Examen otoscópico anual. Se recomienda audiometría de alta frecuencia $> 8000\text{ Hz}$. Con audiometría $1000\text{-}8000\text{ Hz}$ cada 2 años para pacientes de 6 a 12 años y cada 5 años mayores de 13 años. Consulta con especialista para pacientes con pérdida de la audición, tinnitus o audiometría patológica, infección crónica u otra alteración que contribuya a la pérdida auditiva. Pacientes con déficit auditivo deben ser evaluadas/os en conjunto con otras especialidades para facilitar la adquisición de recursos educacionales.
	Neuropatía sensorial periférica * Parestesias. * Disestesias.		Dosis acumulada de cisplatino $\geq 300\text{ mg/m}^2$ Combinación con vincristina, taxanos, gemcitabina.	Examen neurológico. Se recomienda anualmente, durante 2 a 3 años luego de la terapia.

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
ALQUILANTES METALES PESADOS Carboplatino. Cisplatino.	Toxicidad renal * Alteración glomerular. * Insuficiencia renal. * Hipertensión. * Tubulopatía (acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfático).	Antecedentes: diabetes mellitus, hipertensión, agenesia renal.	Nefrectomía. Dosis de cisplatino ≥ 200 mg/m ² . Combinación con aminoglucósidos, anfotericina, inmunosupresores, metotrexato. RDT renal ≥ 15 Gy.	Realizar laboratorio con medio interno, electrolitos y función renal. Se recomienda suplementación para pacientes con pérdida persistente de electrolitos. Interconsulta con Nefrología para pacientes con hipertensión o insuficiencia renal progresiva.
CORTICOSTEROIDES Prednisona. Dexametasona.	Disminución de la densidad mineral ósea Definida como > 2 DE por debajo de la media en sobrevivientes menores de 20 años o un score T > 1 DE por debajo de la media para sobrevivientes ≥ 20 años.	Antecedentes de bajo peso/IMC, caucásicos. Antecedentes personales: déficit de hormona de crecimiento, hipogonadismo, retraso puberal, hipertiroidismo.	Combinación con metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, dosis acumuladas de corticosteroides (≥ 9 mg/m ²). RDT craneal, de columna completa, corporal total. El efecto de la dexametasona es más potente que la prednisona.	Evaluación de la densidad ósea. Aporte de vitamina D (400 UI/día) para niños, considerar altas dosis en pacientes seleccionados (ej: enfermedad renal o déficit de Vit D). Asegurar una dieta adecuada en calcio. Suplementar en caso que sea necesario. Precaución en pacientes con litiasis renal. Interconsulta con especialista en pacientes con osteoporosis o fracturas múltiples.

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
COTICOSTEROIDES Prednisona. Dexametasona.	Osteonecrosis (necrosis avascular).	Antecedentes: edad puberal o postpuberal durante el tratamiento. Polimorfismos genéticos. Anemia falciforme. Enfermedad de injerto contra huésped crónica.	RDT ósea a altas dosis en cualquier región, corporal total. Uso prolongado de inmunosupresores.	Examen físico completo (músculoesquelético). Realizar RMN de acuerdo a clínica. Consulta con especialista (Ortopedista, Fisiatría).
	Cataratas.		- Combinación con busulfán, RDT corporal total, craneal (>18 Gy), orbitaria. - Mayor período de tiempo transcurrido desde el tratamiento.	Interconsulta con especialista.
ANTIMETABOLITOS Citarabina (altas dosis ≥ 1000 mg/m ² EV).	Déficit neurocognitivo * Déficit funcional: - Función ejecutiva (planificación y organización). - Memoria (visual y temporal). - Integración visual- motora. - Deterioro motor fino. - Déficit de aprendizaje en cálculos y comprensión. - Disminución del coeficiente intelectual.	Edad: en pacientes muy pequeños, menores de 3 años. Sexo: femenino. Historia familiar de déficit de atención.	En las leucemias y linfomas el déficit está relacionado con el procesamiento de la información. Leucemias/Linfomas SNC. Leucemia/ linfoma recaídos tratados con terapia directa al SNC. Combinación con corticoesteroides, metotrexato IT o VO o altas dosis EV. Mayor tiempo transcurrido desde la terapia. RDT ≥ 24 Gy, fraccionada con RDT corporal total, SNC	Evaluación neuropsicológica al inicio del seguimiento. Examen neurológico anual. Interconsulta con especialista de acuerdo a evaluación.
ANTIMETABOLITOS Mercaptopurina. Tioguanina.	Disfunción hepática. * Síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS).	La disfunción hepática tardía puede ocurrir en pacientes que previamente presentaron SOS (hipertensión portal y biopsia hepática con hiperplasia nodular regenerativa, fibrosis o siderosis. Hepatitis viral (crónica).		Laboratorio completo con hepatograma y coagulograma. Inmunización para Hepatitis A y B. Interconsulta con especialista de acuerdo a evaluación.

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
<p>ANTIMETABOLITOS</p> <p>Metotrexato (altas: $\geq 1000 \text{ mg/m}^2$ o bajas dosis EV, IM o VO).</p>	<p>Disminución de la densidad mineral ósea</p> <p>Definida como > 2 DE por debajo de la media en sobrevivientes menores de 20 años o un score T > 1 DE por debajo de la media para sobrevivientes ≥ 20 años.</p>	<p>Antecedentes de bajo peso/IMC, caucásicos.</p> <p>Antecedentes personales: déficit de hormona de crecimiento, hipogonadismo, retraso puberal, hipertiroidismo.</p>	<p>Combinación con corticosteroides (terapia prolongada), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, altas dosis acumuladas de metotrexato $\geq 40 \text{ mg/m}^2$).</p> <p>RDT craneal y de columna completa, corporal total.</p>	<p>Evaluación de la densidad ósea.</p> <p>Aporte de vitamina D (400 UI/día) para niñas-os, con consideración para altas dosis en pacientes seleccionados (ej: enfermedad renal o déficit de Vit D).</p> <p>Asegurar una dieta adecuada en calcio. Suplementar en caso que sea necesario.</p> <p>Precaución en pacientes con litiasis renal.</p> <p>Interconsulta con especialista en pacientes con osteoporosis o fracturas múltiples.</p>

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
ANTIMETABOLITOS Metotrexato (altas: $\geq 1000 \text{ mg/m}^2$ o bajas dosis EV, IM o VO).	Disfunción hepática	Antecedentes: hepatitis viral (crónica).	RDT abdominal.	Laboratorio completo con hepatograma y coagulograma. Inmunización para Hepatitis A y B. Interconsulta con especialista de acuerdo a evaluación.
	Déficit neurocognitivo * Déficit funcional: - Función ejecutiva (planificación y organización). - Memoria (visual y temporal). - Integración visual- motora. - Deterioro motor fino. - Déficit de aprendizaje en cálculos y comprensión. - Disminución del coeficiente intelectual.	Edad: en pacientes muy pequeños, menores de 3 años. Sexo: femenino. Historia familiar de déficit de atención.	En las leucemias y linfomas el déficit está relacionado con el procesamiento de la información. Leucemias/Linfomas SNC. Leucemia/ linfoma recaídos tratados con terapia directa al SNC. Combinación con corticosteroides, metotrexato IT o VO o altas dosis EV. Mayor tiempo transcurrido desde la terapia. RDT $\geq 24 \text{ Gy}$, fraccionada con RDT corporal total, SNC.	Evaluación neuropsicológica al inicio del seguimiento. Examen neurológico. Interconsulta con especialista de acuerdo a evaluación.
	Leucoencefalopatía clínica (muy infrecuente). * Espasticidad. * Ataxia. * Disartria. * Disfagia. * Hemiparesia. * Convulsiones.	Edad: pacientes muy pequeños.	Leucemia/linfoma SNC. Leucemia/ linfoma recaídos tratados con terapia directa SNC. Combinación con citarabina (altas dosis), dexame-tasona. RDT craneal $\geq 24 \text{ Gy}$.	Para evaluar lesiones SNC: - TAC: calcificaciones. - RMN con difusión: sustancia blanca. - RMN con gadolinio con difusión: injuria microvascular. Interconsulta con especialista de acuerdo a evaluación.

Grupo y nombre genérico de drogas	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES Bleomicina.	Toxicidad pulmonar * Fibrosis pulmonar. * Neumonitis intersticial. * Síndrome de distress respiratorio agudo (muy raro).	Antecedentes: patología renal, altas dosis de oxígeno como durante la anestesia general. Tabaquista.	Dosis acumuladas ≥ 400 UI/m ² . Combinación con busulfán, BCNU o CCNU. RDT en tórax o corporal total.	Se recomienda realizar estudio de función pulmonar (incluyendo DLCO y espirometría). Inmunización antineumocócica e influenza. Pacientes sintomáticos realizar interconsulta con especialista.
ALCALOIDES DE LA VINCA Vincristina. Vinblastina.	Neuropatía motora o sensitiva periférica * Arreflexia. * Debilidad. * Parestesias. * Disestesias.	Antecedentes: anorexia, bajo peso, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.	Combinación con cisplatino, carboplatino, gemcitabina, taxanos.	Examen neurológico. Se recomienda anualmente, durante 2 a 3 años luego de la terapia.
	Fenómeno de Raynaud	Antecedentes: tabaquismo, consumo de drogas, medicaciones vasoconstrictivas.		Examen físico anual. En caso de presentar síntomas se recomienda el uso de vasodilatadores (interconsulta con especialista).
EPIPODOFILO TOXINAS Etopósido.	Segundas enfermedades malignas * Leucemia mieloide aguda.	Antecedentes: trasplante de médula ósea autólogo.	Administración semanal o 2 veces por semana. Menos de 5 años transcurridos desde el tratamiento.	Se recomienda realizar laboratorio anualmente. Realizar examen clínico (petequias, púrpura, palidez). Historia de fatiga, sangrado o hematomas. Hasta 10 años después de la terapia. Interconsulta con especialista de acuerdo a evaluación.

14

Capítulo

Radioterapia (RDT)

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
CUALQUIER SITIO (incluido RDT corporal total).	<p>Neoplasias benignas o malignas sobre o cerca del campo irradiado:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Nevo displásico. * Carcinoma celular basal. * Carcinoma celular escamoso. * Neoplasias óseas y orales. <p>Toxicidad dermatológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Alopecia permanente. * Alteración de la pigmentación de la piel. * Telangiectasias. * Fibrosis. 	<p>Edad: en pacientes pequeños y adolescentes mayor predisposición a neoplasias óseas.</p> <p>Predisposición familiar por ejemplo p53, mutación de la línea germinal RB1, síndrome de Gorlin.</p>	RDT \geq 30 Gy, grandes volúmenes irradiados, exposición a agentes alquilantes.	Interconsulta con especialista: examen dermatológico, inspección de los campos irradiados y físico anual.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
	<p>Alteraciones del crecimiento músculo-esquelético.</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hipoplasia. * Fibrosis. * Asimetría en el crecimiento, tórax corto. * Extremidades asimétricas. <p>Fracturas.</p>		<p>Dosis acumulativas de RDT, grandes campos irradiados.</p> <p>≥ 20 Gy y si se realizó a nivel de los cartílagos de crecimiento.</p>	<p>Interconsulta con especialista.</p>
	<p>Leucoencefalopatía clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> * Espasticidad. * Ataxia. * Disartria. * Disfagia. * Hemiparesia. * Convulsiones. <p>Tumores SNC (benignos y malignos).</p>	<p>Edad: en especial pacientes muy pequeños.</p>	<p>Tumores SNC primarios.</p> <p>Linfomas/leucemia SNC.</p> <p>RDT ≥ 24 Gy o fracciones ≥ 3 Gy, combinado con corticoides, metotrexato (intratecal/altas dosis) y citarabina a altas dosis.</p>	<p>Examen neurológico anual.</p>
	<p>Trastornos endocrinológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Déficit de Hormona de crecimiento (GH) 			<p>Evaluación nutricional cada 6 meses hasta completar el desarrollo y crecimiento y luego anual.</p>

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
Sistema Nervioso Central (SNC)	Cataratas	Antecedente de Retinoblastoma.	RDT orbitaria/ocular o altas dosis de RDT a nivel SNC. RDT \geq 10 Gy, especialmente \geq 15 Gy o fraccionada \geq 2 Gy. RDT corporal total fraccionada \geq 5 Gy. RDT combinada con corticoides o busulfan.	Control oftalmológico anual.
	Complicaciones cerebrales * Accidente cerebrovascular. * Moya-moya. * Vasculopatía cerebral oclusiva. * Cavernomas.		Tumores paraselares. RDT \geq 18 Gy, especialmente \geq 50 Gy. RDT supraselar.	Examen neurológico anual.
Sistema Nervioso Central (SNC)	Anormalidades craneofaciales			Interconsulta con especialista. Evaluación neuropsicológica. Cirugías correctivas.
	Sinusitis crónica			Examen ORL anual
	Sobrepeso/Obesidad			Actividad física y control clínico
	Pubertad precoz		Tumores de la vía óptica y/o hipotálamo. RDT \geq 18 Gy.	Dosaje hormonal FSH, LH, estradiol y testosterona. Con hallazgos de signos de pubertad precoz en niñas/os menores de 9 años y niñas menores de 8 años. Interconsulta con especialista.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
	Hiperprolactinemia			Dosaje de prolactina. Tomografía de cerebro. Interconsulta con especialista.
	Hipotiroidismo central			Control de TSH, T4L, palpación de glándula tiroidea y ecografía tiroidea anualmente. Interconsulta con especialista.
Sistema Nervioso Central (SNC)	<p>Toxicidad ocular</p> <ul style="list-style-type: none"> * Hipoplasia orbitaria. * Atrofia del conducto lacrimal. * Xeroftalmia. * Queratitis. * Telangiectasias. * Retinopatía. * Neuropatía nervio óptico. * Enoftalmos. * Dolor ocular crónico. * Maculopatía. * Glaucoma. 		RDT ≥ 30 Gy, fraccionada ≥ 2 Gy, combinada con doxorubicina o dactinomicina.	Control oftalmológico periódico.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
	Deficiencia de gonadotrofinas * Deficiencia de LH y FSH.		RDT \geq 30 Gy. Cirugía en área supraselar.	Evaluar el inicio de pubertad, estadios de Tanner, funcionalidad sexual y la talla. En el varón evaluar el volumen testicular. Se recomienda solicitar dosaje de hormonal completo. Interconsulta con especialista.
	Ototoxicidad * Timpanoesclerosis. * Otosclerosis. * Disfunción trompa de Eustaquio. * Pérdida auditiva conductiva. * Pérdida auditiva neurosensorial. * Tinnitus. * Vértigo.			Si recibió RDT a \geq 30 Gy se recomienda realizar una evaluación auditiva completa anual. Con audiometría 1000-8000 Hz cada 2 años para pacientes de 6 a 12 años y cada 5 años mayores de 13 años. Pacientes con déficit auditivo deben ser evaluados/os en conjunto con otras especialidades para facilitar la adquisición de recursos educacionales.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
SNC COLUMNA VERTEBRAL (incluido RDT corporal total).	Xerostomía			Examen bucal anual.
	Disfunción glándula salival			
	Anormalidades dentales * Agenesia de la raíz/diente. * Displasia del esmalte dental. * Microdoncia. * Erupción molar ectópica. * Enfermedad periodontal. * Maloclusión. Disfunción articular temporomandibular. Osteoradionecrosis de la mandíbula.			
	Nódulos tiroideos Cáncer de tiroides			Si hay evidencia de nódulos palpables se recomienda realizar ecografía tiroidea. Interconsulta con especialista.
	Hipotiroidismo	Sexo femenino.	RDT ≥ 10 Gy (especialmente ≥ 20 Gy) campo irradiado directamente a la glándula tiroides.	Control de TSH, T4L, palpación de glándula tiroidea y ecografía tiroidea anual. Interconsulta con especialista.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
SNC COLUMNA VERTEBRAL (cervical o completa, incluido RDT corporal total calculando dosis acumuladas).	Osteoradionecrosis de la mandíbula			Si recibió RDT a ≥ 40 Gy con presencia de trismus y dolor mandibular, se recomienda realizar imágenes, pudiendo ser necesario realizar biopsia para confirmar el diagnóstico.
SNC COLUMNA VERTEBRAL (cervical o completa).	Hipertiroidismo		RDT ≥ 30 Gy.	Control de TSH, T4L, palpación de glándula tiroidea y ecografía tiroidea anual. Interconsulta con especialista.
	Enfermedad arteria carotídea			Si recibió una dosis ≥ 40 Gy a nivel del cuello se recomienda realizar eco-doppler. Interconsulta con especialista.
CUELLO TÓRAX COLUMNA VERTEBRAL (torácica o completa).	Enfermedad arteria subclavia			Si recibió una dosis ≥ 40 Gy a nivel del cuello se recomienda realizar eco-doppler. Examen físico completo. Interconsulta con especialista.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
TÓRAX (región axilar, incluido RDT corporal total).	Cáncer de mama. Hipoplasia de tejido mamario.	Historia familiar de cáncer de mama. Historia personal de BRCA1, BRCA2, ATM o mutación p53.	RDT \geq 10 Gy. Tiempo alejado de la RDT > 5 años.	Mamografía: anual, desde los 8 años luego de la RDT o a los 25 años. RMN: anual junto con la mamografía desde los 8 años luego de la RDT o a los 25 años. Examen clínico de mama (anualmente comenzando en la pubertad hasta los 25 años luego cada 6 meses).
	Toxicidad pulmonar * Fibrosis pulmonar. * Neumonitis intersticial. * Enfermedad pulmonar restrictiva. * Enfermedad pulmonar obstructiva. Cáncer de pulmón	Edad: pacientes pequeños. Sobrevivientes: fumadores.	RDT > 10 Gy, especialmente \geq 15 Gy, irradiación corporal total \geq 6 Gy (en una sola fracción), \geq 12 Gy fraccionada, RDT combinada con bleomicina, busulfán, carmustina (BCNU) o lomustina (CCNU).	Se recomienda vacuna antigripal y antineumocócica. Interconsulta con el especialista. Examen pulmonar una vez al año. Tomografía de tórax dentro del screening según antecedentes de la/del paciente.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
TÓRAX ABDOMEN COLUMNA VERTEBRAL (torácica o completa, (incluido RDT corporal total calculando dosis acumuladas).	Toxicidad cardíaca * Cardiomiopatía. * Disfunción ventricular izquierda. * Insuficiencia cardíaca congestiva. * Pericarditis. * Fibrosis de pericardio. * Enfermedad valvular. * Enfermedad cardíaca aterosclerótica. * Infarto de miocardio. * Arritmia.	Edad: menor de 5 años. Historia familiar de síndrome metabólico.	RDT ≥ 20 Gy en tórax, irradiación corporal total, combinado con antraciclinas. ≥ 15 Gy en pacientes que recibieron ≥ 100 mg/m ² de antraciclinas. Dosis ≥ 35 Gy sola.	Se recomienda mantener hábitos saludables. Se recomienda realizar ecocardiograma y/o ECG según indicación del especialista. * Ver tabla de frecuencia de ecocardiograma en el capítulo de cardiotoxicidad.
ABDOMEN (incluido RDT corporal total calculando dosis acumuladas).	Asplenia funcional			Riesgo de infecciones por microorganismos capsulados. Se recomienda prevención: inmunización.
CUELLO TÓRAX ABDOMEN COLUMNA VERTEBRAL (cervical, torácica o completa).	Esófago * Disfagia. * Pirosis.		RDT ≥ 30 Gy.	Interconsulta con especialista.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
ABDOMEN (incluido RDT corporal total).	Alteraciones de metabolismo * Dislipidemia. * Hiperglucemia. Toxicidad hepática * Fibrosis hepática. * Cirrosis. * Hiperplasia nodular focal. * Cálculos biliares.		RDT ≥ 30 Gy.	Interconsulta con especialista.
ABDOMEN PELVIS COLUMNA VERTEBRAL (lumbar, sacra o completa).	Obstrucción intestinal Enterocolitis crónica Fístulas o estenosis		RDT ≥ 20 Gy. Cirugía abdominal.	Interconsulta con especialista.
ABDOMEN PELVIS COLUMNA VERTEBRAL (lumbar, sacra o completa, incluido RDT corporal total).	Cáncer colorrectal	Edad: mayor de 45 años. Historia familiar de cáncer colorrectal o poliposis familiar. Obesidad. Colitis ulcerosa.	Hepatoblastoma. Cáncer gastrointestinal. Dosis de RDT ≥ 20 Gy combinada con quimioterapia (alquilantes).	Test de DNA en materia fecal cada 3 años. Colonoscopia cada 5 años. Interconsulta con especialista.
ABDOMEN (incluido RDT corporal total).	Toxicidad renal * Injuria glomerular. * Insuficiencia renal. * Hipertensión.	Co-morbilidades: diabetes, hipertensión, agenesia renal.	Tumor de Wilms bilateral. Cirugía: nefrectomía. Combinación de quimioterapia radiomimética con agentes nefrotóxicos (cisplatino, carboplatino, ifosfamida), - RDT dosis ≥ 15 Gy - RDT corporal total ≥ 6 Gy en una sola fracción o ≥ 12 Gy fraccionada.	Laboratorio: nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, ionograma, calcio, fósforo, magnesio. Interconsulta al especialista

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
<p>PELVIS COLUMNA VERTEBRAL (sacro o completa).</p>	<p>Toxicidad del tracto urinario</p> <ul style="list-style-type: none"> * Cistitis hemorrágica. * Fibrosis vesical. * Disfunción miccional. * Reflujo vesicoureteral. * Hidronefrosis. <p>Cáncer de vejiga</p>	<p>Edad: menor de 5 años.</p> <p>Historia familiar de síndrome metabólico.</p>	<p>RDT \geq 30 Gy en vejiga completa \geq 45 Gy en vejiga parcial, combinado con ciclofosfamida, ifosfamida o vincristina.</p>	<p>Se recomienda realizar orina completa, urocultivo, índice calcio/creatinina (pacientes con hematuria, urgencia miccional, disuria, nocturia).</p> <p>Se recomienda realizar ecografía vesicorenal en presencia de hematuria microscópica.</p> <p>Interconsulta con especialista.</p>
<p>REGIÓN GONADAL (testículos).</p>	<p>Disfunción hormonal testicular</p> <ul style="list-style-type: none"> * Insuficiencia/deficiencia de testosterona. * Retraso puberal. <p>Oligo o azoospermia</p> <p>Infertilidad</p>		<p>RDT testicular \geq 12 Gy combinado con RDT en región craneal, en combinación con agentes alquilantes o no.</p>	<p>Evaluar el inicio de pubertad, estadios de Tanner, volumen testicular, funcionalidad sexual y talla.</p> <p>Sin signos puberales a los 14 años o falta de progresión puberal; disminución en la velocidad de crecimiento o cambio de percentilo en las curvas de crecimiento.</p> <p>Se recomienda solicitar dosaje de testosterona a primera hora de la mañana; LH y FSH.</p> <p>Interconsulta con especialista.</p>

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
PELVIS COLUMNA VERTEBRAL (sacro o completa, incluido RDT corporal total).	Deficiencia de hormonas ováricas * Retraso puberal. * Insuficiencia ovárica. * Menopausia precoz. Infertilidad	Edad: pacientes pequeños.	RDT \geq 5 Gy en niñas púberes (especialmente \geq 10 Gy). RDT 10 Gy en niñas prepúberes (especialmente dosis \geq 15 Gy) en combinación con agentes alquilantes.	Evaluar estadios de Tanner, irregularidades menstruales, funcionalidad sexual, signos de menopausia y talla. Sin signos puberales a los 13 años, falta de progresión puberal, patrón menstrual anormal y síntomas de menopausia. Se recomienda solicitar dosaje de FSH y estradiol. Interconsulta con especialista.
	Insuficiencia vascular uterina * Aborto espontáneo. * Muerte neonatal. * Bajo peso al nacer. * Prematurez.	Antecedente de Tumor de Wilms y anomalías mullerianas, tratamiento recibido en la etapa prepuberal.	RDT en región pelviana \geq 30 Gy.	Seguimiento por alto riesgo obstétrico.
PELVIS	Fibrosis/estenosis vaginal		Tumores vaginales o pélvicos adyacentes a la vagina. - RDT \geq 50 Gy en etapa postpuberal (especialmente \geq 55 Gy). -RDT \geq 25 Gy en prepúberes (especialmente \geq 35 Gy).	Interconsulta con especialista.

Sitios y tipo de RDT	Efectos a largo plazo	Factores relacionados con la/el paciente	Factores relacionados con el tratamiento	Conducta recomendada
TÓRAX ABDOMEN COLUMNA VERTEBRAL (torácica, lumbar, completa).	Escoliosis/cifosis	Edad: pacientes pequeños. Antecedente de neurofibromatosis.	Tumores de localización paraespinal y en hemitórax. Cirugía abdominal o espinal. RDT abdominal o en hemitórax. RDT \geq 20 Gy a nivel del cuerpo vertebral.	Interconsulta con especialista.

Bibliografía

- Long term follow up Guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 5.0 October 2018. COG.



Instituto Nacional del Cáncer

www.argentina.gob.ar/salud/inc

**INC responde:
0800 333 3586**



**Ministerio
de Salud**
República Argentina