

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

NÚMERO MONOGRÁFICO

“La Oncología Pediátrica ante el siglo XXI”

Sumario

- | | | | |
|-----|--|-----|---|
| 339 | INTRODUCCIÓN
<i>R. Fernández Delgado</i> | 380 | Terapias de soporte
<i>M.S. Maldonado Regalado</i> |
| | ORIGINALES | 385 | Prevención del cáncer pediátrico
<i>J.A. Ortega García, M. Martín, J. Ferrís i Tortajada,
J.A. López Andreu, T. López Fernández,
F. Bautista Sirvent, O. Berbel Tornero,
L. Barriuso Lapresa</i> |
| 342 | Incidencia y supervivencia del cáncer infantil
<i>R. Perís-Bonet</i> | 402 | IN MEMORIAN |
| 357 | Perspectivas de la terapia génica en los tumores
pediátricos
<i>M. Ramírez Orellana</i> | 406 | NOTICIAS |
| 363 | Nuevos fármacos en oncología pediátrica
<i>P. García-Miguel, A. Sastre Urgellés</i> | | |
| 373 | El futuro del trasplante de progenitores
hematopoyéticos en oncología pediátrica
<i>C. Díaz de Heredia Rubio</i> | | |

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Septiembre - Octubre 2008

Volumen 64 - Número 5

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero

Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José M^a Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrío
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Ángel Ballabriga Aguado
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2008 ERGON
Arboleda, 1. 28221 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad
6 números al año

Suscripción anual
Profesionales 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €;
MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

Suscripciones
ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica
ERGON. Revista Española de Pediatría. C/ Arboleda, 1.
28221 Majadahonda (Madrid). carmen.rodriguez@ergon.es

NÚMERO MONOGRÁFICO

“La Oncología pediátrica ante el siglo XXI”

Sumario

339 INTRODUCCIÓN
R. Fernández Delgado

ORIGINALES

342 Incidencia y supervivencia del cáncer infantil
R. Perís-Bonet

357 Perspectivas de la terapia génica en los tumores pediátricos
M. Ramírez Orellana

363 Nuevos fármacos en oncología pediátrica
P. García-Miguel, A. Sastre Urgellés

373 El futuro del trasplante de progenitores hematopoyéticos en oncología pediátrica
C. Díaz de Heredia Rubio

380 Terapias de soporte
M. Maldonado Regalado

389 Prevención del cáncer pediátrico
*J.A. Ortega García, M. Martín, J. Ferrís i Tortajada, J.A. López Andreu, T. López Fernández,
F. Bautista Sirvent, O. Berbel Tornero, L. Barriuso Lapresa*

402 IN MEMORIAN

406 NOTICIAS

MONOGRAPHIC ISSUE

“The pediatric oncology in the XXI century”

Contents

- 339 INTRODUCTION
R. Fernández-Delgado
- ORIGINALS
- 342 Incidence and survival of childhood cancer
R. Perís-Bonet
- 357 Perspectives of gene therapy in pediatric tumors
M. Ramírez Orellana
- 363 New drugs in pediatric oncology
P. García-Miguel, A. Sastre Urgellés
- 373 The future of hematopoietic stem cell transplantation in Pediatric Oncology
C. Díaz de Heredia Rubio
- 380 Supportive therapy
M. Maldonado Regalado
- 389 Prevention of childhood cancer
*J.A. Ortega García, M. Martín, J. Ferrís i Tortajada, J.A. López Andreu, T. López Fernández,
F. Bautista Sirvent, O. Berbel Tornero, L. Barriuso Lapresa*
- 402 IN MEMORIAN
- 406 NEWS

El futuro de la oncología pediátrica en el siglo XXI. Algunas reflexiones

R. Fernández-Delgado

Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia

De forma continuada, se aprecia un aumento de la incidencia de enfermedades malignas en la edad pediátrica en los últimos años. Afortunadamente, el tratamiento del cáncer infantil ha mejorado de forma espectacular en los últimos 25 años. Las tasas globales de curación han aumentado desde el 20-30% a finales de los años 70, hasta por encima del 70% a principios del siglo XXI. La mayoría de los niños afectos de cáncer tiene, ahora mismo, posibilidades de curación. A pesar de la mejora progresiva de la supervivencia global, especialmente en los países desarrollados, los resultados terapéuticos, sobre todo en algunos tipos de cáncer, están lejos de ser óptimos. El cáncer es una de las causas de mortalidad más importantes en la edad pediátrica, solo superado por los accidentes.

Merece la pena tener en cuenta algunas consideraciones a la hora de analizar cual es el estado presente y el futuro de la oncología pediátrica.

Los avances de la ciencia médica y las aplicaciones de la biología y genética molecular a la clínica

Desde el descubrimiento de la relación entre leucemia mieloide crónica y traslocación (9; 22), un número importante de hallazgos genéticos y moleculares vinculados a las enfermedades oncológicas pediátricas han sido puestos de manifiesto. Se podrían mencionar las traslocaciones presentes en los tumores de la familia Ewing, en el rhabdomyosarcoma alveolar, la relación entre tumores rabdoideos y mutaciones de INI-1, la subclasificación de los tipos de leucemia según su alteración molecular, la utilización de estos marcadores para el seguimiento de las enfermedades y otros. Estos avances permiten no solo mejoras en la calidad diagnóstica, sino también el perfeccionamiento en las diferencias pronósticas en tumores que hasta ahora parecían semejantes. Más recientemente, el descubrimiento de la presencia de receptores para factores de crecimiento (PDGF, EDGF...) en algunos tumores infantiles, permite abrigar la esperanza de una futura aplicación terapéutica mediante el uso de drogas específicas dirigidas a evitar el crecimiento celular al-

terado y, por tanto, con menor toxicidad general y efectos secundarios.

Es difícil predecir el rol de nuevas herramientas terapéuticas como la terapia génica en el futuro del manejo de los cánceres en la edad pediátrica, pero se puede esperar que a lo largo de los próximos años tenga un papel determinante en los síndromes de predisposición al cáncer (Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi y otros).

La inclusión de tratamientos de base inmunológica, dirigidos contra antígenos específicos de las células tumorales podrá proporcionar un arma adicional en el arsenal terapéutico contra el cáncer infantil.

Sin embargo, hasta ahora, la aplicación a la práctica clínica de los avances en la investigación básica, sin dejar de ser importante, ha pesado poco en la contribución a la mejoría pronóstica de las enfermedades malignas del niño. Pocos medicamentos nuevos forman parte del tratamiento de primera línea de la mayoría de las neoplasias infantiles. Los mayores éxitos se han derivado de estudios destinados a aumentar las dosis o efectuar combinaciones con medicamentos ya conocidos y a minimizar los efectos deletéreos de estos.

Las dificultades en la investigación clínica y la "orfandad" de la terapéutica pediátrica

La mejoría en la supervivencia global de los pacientes pediátricos con cáncer es fruto de la mejora en la rapidez diagnóstica (todavía se puede hacer más), de la investigación básica y de la investigación clínica. Esta última se basa en estudios cooperativos, generalmente de carácter internacional. En efecto, la incidencia de cáncer infantil no es suficientemente elevada como para que se puedan realizar estudios concluyentes en un solo centro y, para muchos tipos de cáncer, ni siquiera en un solo país.

La investigación clínica puede tener forma de ensayos terapéuticos o de estudios académicos.

En los ensayos terapéuticos, se prueba la eficacia de un fármaco nuevo en el tratamiento de una enfermedad. El

medicamento ha mostrado previamente su eficacia en adultos, en otras enfermedades y su ausencia de toxicidad a la dosis administrada. La participación se hace siempre de forma voluntaria, mediante la firma de un documento de consentimiento informado. Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) deben aprobar el ensayo. En la medida en que la participación implica un riesgo, los promotores del ensayo deben pagar una fianza que asegure los eventuales daños a los pacientes incluidos en el estudio. En todos los casos, la industria farmacéutica, interesada en la futura comercialización de su medicamento, asume el pago de la fianza y el estudio se puede llevar a término.

Los estudios académicos se realizan comparando dos tipos de tratamiento diferentes para una enfermedad. Uno de ellos es el considerado mejor hasta el momento, mientras que el otro, surge de la aparición de nuevos medicamentos o de estudios preliminares que muestran la eficacia de uno o varios fármacos en dicha enfermedad. En los casos de enfermedades con tasas de supervivencia muy bajas, las nuevas propuestas terapéuticas incluyen tratamientos más intensivos, pero siempre con un riesgo inferior al de la propia enfermedad. Por el contrario, en las enfermedades con tasas de curación muy elevadas, los estudios (desescalada terapéutica) están encaminados a conocer el tratamiento mínimo necesario para mantener los niveles elevados de éxito, disminuyendo al máximo la toxicidad potencial a largo y corto plazo de las herramientas terapéuticas utilizadas (quimioterapia, cirugía, radioterapia). Surgen de la reflexión de comités de expertos, representantes de las Sociedades Científicas de distintos países, generalmente al amparo de un organismo científico internacional. También este tipo de estudios debe ser aprobado por los CEIC. En otros países, distintas instituciones (Universidades, Sociedades Científicas, Fundaciones, Fondos para la Investigación) asumen los costes económicos del estudio. En nuestro país, la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), difícilmente puede afrontar la participación en estos estudios internacionales. El interés de la industria farmacéutica en estos trabajos no es grande, ya que el cáncer infantil no es frecuente y, por tanto, el eventual consumo de medicamentos, está lejos de ser rentable. Nos vemos así enfrentados a una situación de exclusión de los estudios cooperativos internacionales y, lo que es peor, nuestros niños pierden oportunidades, ya que no podemos utilizar los nuevos tratamientos hasta que los estudios han concluido. Dada la incidencia del cáncer pediátrico, algunos estudios necesitan 5-6 años para extraer conclusiones.

Necesitamos cambiar el modelo de leyes de investigación clínica y hacerlas más ágiles para estudios científicos de carácter académico en el marco de la cooperación internacional o buscar financiación oficial para poder par-

ticipar en estos estudios. La administración debe ser consciente de la necesidad de apoyo que tienen los estudios sobre el tratamiento de las distintas formas de cáncer infantil.

La especificidad de la edad pediátrica

El empeño de los oncólogos pediatras en optimizar la asistencia a los niños con cáncer puede chocar en ocasiones con la escasa inversión de la administración (especialmente en momentos de crisis) para hacer frente a un tipo de afecciones poco frecuentes y que, frente a otras enfermedades del adulto, tiene poca repercusión sobre la economía productiva. Para afrontar esta desventaja, la oncología pediátrica debe optar por un modelo organizativo asistencial y científico sobresaliente en el que se de respuesta a las exigencias de la sociedad moderna para el tratamiento del cáncer infantil. Como logros de futuro se debe aspirar a la homogeneización del funcionamiento de las unidades de oncología pediátrica de los distintos hospitales, al perfeccionamiento de los grupos de trabajo específicos dentro de la sociedad científica y, en definitiva, a la regularización de los mecanismos administrativos que permiten el funcionamiento semiautomático de los estudios científicos. Todo ello en el marco de la colaboración internacional, con especial énfasis en la europea.

La especificidad de la edad pediátrica obliga a tener en cuenta aspectos que, en muchas ocasiones, son observados como secundarios, pero que, cada vez más, tienen una importancia capital. Incluyen el tratamiento del niño como un ser en desarrollo y maduración física, psíquica y social. Por tanto, adquieren especial importancia los aspectos relacionados con los efectos a largo plazo de la enfermedad y de los tratamientos, pero también los referentes a su formación académica y humana y a su ocio. Todas estas consideraciones, actualmente, muchas veces, en manos de asociaciones de padres o benevolentes, deben ser asumidas por los propios servicios médicos como parte integral del tratamiento.

Especial atención merece el problema de la adolescencia, considerada como edad puente entre la infancia y la vida adulta, con características diferenciales bien definidas desde el punto de vista biológico, psicológico, social, ambiental e incluso legal, con necesidades especiales, distintas de las de los niños y de las de los adultos, y con problemas médicos no exactamente iguales a los de los niños o los adultos y, por tanto, con necesidad de unidades específicas de atención oncológica para ellos.

La implicación de la sociedad

Para hacer frente a todo lo anterior, además de la administración sanitaria, los agentes sociales deben involucrarse en la mejora de la oncología pediátrica. Las asociaciones de familiares deben colaborar con la administración

sanitaria en la elaboración y puesta a punto de programas de optimización de la asistencia a niños con cáncer. Pero no son las únicas. Otros organismos sociales (asociaciones, empresas, foros científicos o académicos) están invitados a intervenir en la lucha contra el cáncer pediátrico participando en alguno de los muchos campos de acción necesarios para la mejora de la calidad de vida de los niños que padecen cáncer o que han sobrevivido a una enfermedad maligna (estudios científicos, escolarización, ocio, inserción laboral).

Como conclusión de todo lo anterior se puede afirmar que los avances en la investigación básica sobre mecanis-

mos de carcinogénesis y aplicada sobre tratamientos experimentales puede tener un papel importante en la mejora de la supervivencia de los pacientes pediátricos con cáncer, pero es, sobre todo, el desarrollo de estudios clínicos cooperativos lo que día a día contribuye a aumentar las tasas de curación. Conseguida la homogeneización de la asistencia y la igualdad de oportunidades en el acceso a la asistencia médica a los niños con cáncer, el salto de calidad debe venir refrendado por la mejora en el funcionamiento de los estudios clínicos. Las dificultades para el desarrollo de la investigación clínica en pediatría obligan a toda la sociedad a implicarse en esta batalla.

Incidencia y supervivencia del cáncer infantil

R. Perís-Bonet

Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Universidad de Valencia. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RETICC). UDCA, Hospital Clínico Universitario, Valencia

RESUMEN

En la Unión Europea, la mortalidad por cáncer infantil cayó un 60% entre los años sesenta y finales de la pasada centuria y las tasas de mortalidad siguen disminuyendo progresivamente en los años recientes, pero, a pesar de estos logros, el cáncer sigue siendo la primera causa de muerte por enfermedad a partir del primer año de vida, durante la infancia y la adolescencia. En 2006, el cáncer ocasionó el 24% de las muertes entre 1 y 14 años de edad y el 13% entre 15 y 19 años .

Palabras clave: Cancer infantil; Incidencia; Supervivencia.

ABSTRACT

In the European Union, mortality due to childhood cancer fell 60% between the 1960's and the end of the last century and the mortality rates have continued to decrease progressively in recent years. However, in spite of these achievements, cancer continues to be the first cause of death due to disease after the first year of life, during infancy and in adolescence. In 2006, cancer caused 24% of the deaths between age 1 and 14 years and 13% between 15 and 19 years of age.

Key words: Childhood cancer; Incidence; Survival.

Los avances terapéuticos en relación con el cáncer infantil han sido enormes. En la Unión Europea, la mortalidad por cáncer infantil cayó un 60% entre los años sesenta y finales de la pasada centuria⁽¹⁾ y las tasas de mortalidad

siguen disminuyendo progresivamente en los años recientes (ver datos de España en figura 13). Pero, a pesar de estos logros, el cáncer sigue siendo la primera causa de muerte por enfermedad a partir del primer año de vida, durante la infancia y la adolescencia. En 2006, el cáncer ocasionó el 24% de las muertes entre 1 y 14 años de edad y el 13% entre 15 y 19 años (Fig. 1). En otros términos, casi cada día murió por cáncer una persona menor de 20 años (en total, 328 niños o adolescentes)⁽²⁾.

INCIDENCIA

En España, se diagnostica anualmente un nuevo caso de cáncer por cada 7.000 niños menores de 15 años de edad, aproximadamente. Esto significa 925-950 casos nuevos de 0 a 14 años de edad por año, a lo que se añaden otros 425-450 casos de adolescentes de 15 a 19 años (considerando la población española de 2006).

La tabla 1 presenta la incidencia del cáncer infantil (0 a 14 años de edad) en España, período 1990-2006, por tipo de tumor, grupo de edad, tasa bruta y tasa estandarizada por edad por la población mundial (ASRw)⁽³⁾, con la razón de sexos y la distribución porcentual. Los datos de España están basados en 3.529 casos y proceden del área de base poblacional del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOHP) para el período 1990-2006 (ver tabla 1)^(4,5) En las columnas de la derecha, se presenta la incidencia media en Europa, período 1988-1997, basada en 53.717 casos, a partir de los resultados del proyecto ACCIS de la *International Agency for Research on Cancer*⁽⁶⁾. Los tipos de tumores se presentan agrupados de acuerdo con la *International Classification of Childhood Cancer, 1996* (ICCC)⁷ Las tasas ajustadas por edad permiten comparar los datos europeos y españoles⁽³⁾.

El patrón de incidencia que muestra España coincide básicamente con la incidencia media europea (Fig. 2). Esta distribución es similar a la que, con muy limitadas variaciones, ha sido descrita en los países europeos por se-

Correspondencia: Departamento de Documentación e Informática Médica. Facultad de Medicina de Valencia.
E-mail: rafa.peris@uv.es
Recibido: Marzo 2008

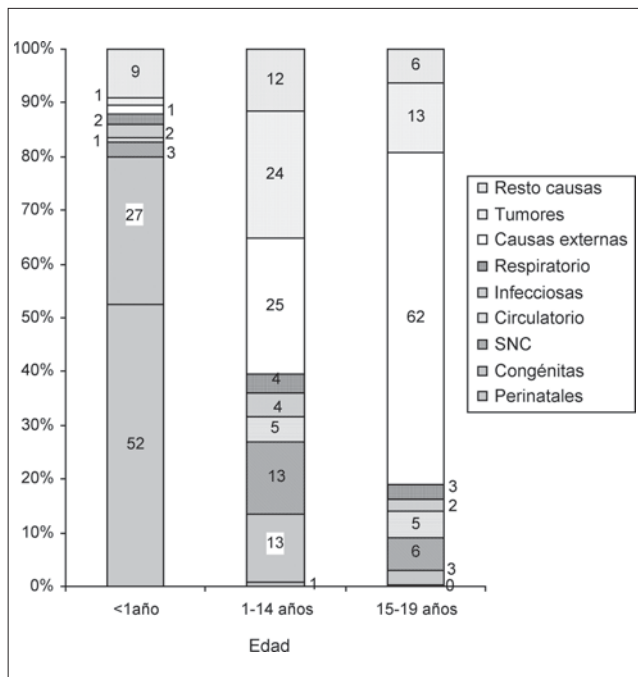


FIGURA 1. Principales causas de muerte en menores de 20 años en España. Posición relativa del cáncer. Año 2006. Las diferentes causas aparecen en las barras en el mismo orden vertical que en la leyenda. Fuente: INE⁽²⁾. Elaboración propia.

parado y, en general, en las poblaciones de origen europeo de América y Oceanía⁽⁸⁻¹²⁾. En los siguientes epígrafes, los datos españoles serán la referencia preferente. Cuando no se indica otra cosa, los datos se refieren a ambos sexos combinados y las tasas son por millón (10^6) de niños/as de 0-14 años.

En los 0-14 años de edad, la incidencia anual global en España (tasa cruda) se sitúa en 141 casos por 10^6 y la estandarizada por edad en 147. Los tumores son más frecuentes en los niños que en las niñas (razón= 1,5). Considerando todos los tumores y ambos sexos en conjunto, las tasas más elevadas se encuentran en los primeros años de la vida, entorno a 190-195 casos por 10^6 y especialmente en el primer año. Entre los 5 y 14 años se produce un descenso progresivo hasta niveles de 120-110 casos por 10^6 , con el nivel más bajo, entre los 10 y 14 años.

Los grupos diagnósticos más frecuentes en España son, por este orden, leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC) y linfomas. Casi un tercio de los casos son leucemias, que alcanzan tasas de 40 (bruta) y 43 (ASRw) casos por 10^6 . El 80% de las leucemias son linfoblásticas agudas (LLA), con tasas de 32 (bruta) y 35 (ASRw), y alrededor del 16% son leucemias agudas no linfocíticas (LANL). Los linfomas representan el 14% de los tumores infantiles. En menores de 15 años, la mayoría de los linfomas (60%) son no Hodgkin (LNH), con tasas (bruta y/o ASRw) de

11 casos, mientras que la enfermedad o linfoma de Hodgkin (LH) se sitúa en tasas (bruta y/o ASRw) menores, alrededor de 7-8 casos. En los datos del RNTI-SEHOP, el linfoma de Burkitt (LB) es prácticamente la mitad de los LNH, con tasas de 5-6 por 10^6 (bruta y/o ASRw).

Los tumores del SNC son la cuarta parte de todos los tumores infantiles. Las tasas (bruta y/o ASRw) están en torno a 32-33 casos por 10^6 niños/as. El grupo más frecuente son los astrocitomas (38%), seguidos de los tumores neuroectodérmicos primitivos/meduloblastomas (PNET) (23%). Los ependimomas y el grupo de otros gliomas son alrededor del 11% cada uno. El grupo miscelánea de otros tumores del SNC especificados es algo menos (10%). En este grupo, los craneofaringiomas son el 50%, seguidos de los tumores pineales (20%), los gangliogliomas (15%) y los meningiomas (14%); los adenomas son el 1,5%⁽⁴⁾.

El 16% de los tumores infantiles son embrionarios. De ellos, los más frecuentes son los neuroblastomas (8%, tasa bruta = 11 y ASRw = 14), seguidos de los tumores de Wilms (5%, tasa bruta = 6,4 y ASRw = 7,6). Los retinoblastomas son el 2-3% y los hepatoblastomas menos del 1%.

Los tumores óseos malignos, con tasas (bruta y/o ASRw) alrededor de 9 casos por 10^6 , son alrededor del 7% de los cánceres infantiles. Los dos tipos más frecuentes son los osteosarcomas (40-45%) y los tumores de Ewing (55-60%). Los condrosarcomas son muy poco frecuentes (1-1,5% de los tumores óseos).

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son también alrededor de un 7-8% de los tumores infantiles, con las tasas (bruta y/o ASRw) en los 9 casos por 10^6 . Los rhabdomiomas son el grupo principal, aproximadamente dos tercios de los STB. El resto son principalmente fibrosarcomas y neurofibrosarcomas. El sarcoma de Kaposi es extremadamente raro en los niños/as españoles y europeos⁽¹³⁾.

Los tumores de células germinales, trofoblásticas y gonadales son, en conjunto, un 3% de los tumores infantiles. De ellos, alrededor del 25-30% están localizados en el SNC; otro 30% son germinales extragonadales externos al SNC y un 40% son de localización gonadal.

Entre los carcinomas, tanto los gonadales como los renales y los hepáticos son muy infrecuentes. Cada una de estas localizaciones es un 0,1-0,2% de los tumores infantiles. El grupo de carcinomas y otras neoplasias epiteliales es el 3% y presenta una incidencia alrededor de 3-4 casos por millón, en conjunto. Está compuesto básicamente por carcinomas de tiroides (30-40% del grupo), melanoma maligno (15%), carcinoma de piel (2-3%), carcinoma nasofaríngeo (10-12%) y carcinoma de corteza suprarrenal (6-8%).

Incidencia por edad

La distribución relativa de los distintos tipos de tumores cambia para cada grupo de edad como muestran la ta-

TABLA 1. Incidencia del cáncer infantil en España (1990-2006) y Europa (1988-1997), 0-14 años de edad, ambos sexos. Fuentes: España: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Área de base poblacional: Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra. Europa: ACCIS⁽⁶⁾

	ESPAÑA (n=3.529)								EUROPA (n=53.717)	
	%	Tasas incidencia x 106						Tasa x 106		
		0	1-4	5-9	10-14	Bruta	ASRw	M/F	%	ASRw
I Leucemias	28	33,9	69,8	36,6	23,3	39,8	42,8	1,5	32	44,0
(a) LLA	23	19,4	59,5	30,1	17,6	32,1	34,7	1,5	26	35,9
(b) LANL	5	12,5	9,5	5,5	4,5	6,6	7,0	1,2	5	6,5
(c,d,e) Resto leucemias	1	1,9	0,8	1,0	1,2	1,1	1,1	1,7	1	1,6
II Linfomas	14	4,4	14,2	18,4	25,8	19,2	18,1	2,2	12	15,2
(a) LH	5	0,0	2,6	4,4	15,1	7,6	6,6	1,7	5	5,8
(b,c,e) LNH	8	3,1	11,1	13,8	10,7	11,3	11,2	2,5	7	9,0
(b) LNH no Burkitt	4	2,5	4,3	5,8	6,9	5,6	5,4	2,0	5	6,5
(c) Linf Burkitt	4	0,6	6,8	7,0	3,6	5,3	5,4	3,4	1	1,9
(e) Linf inespecificados	0	0,0	0,0	1,0	0,2	0,4	0,4	1,5	0	0,6
III SNC	23	20,7	36,3	36,9	26,6	31,9	32,5	1,3	22	29,9
(a) Ependimomas	2	5,6	5,3	2,4	2,8	3,5	3,7	1,5	2	3,4
(b) Astrocitomas	9	7,5	13,8	13,1	11,0	12,1	12,3	1,2	9	11,8
(c) PNET/MB	5	4,4	9,0	9,0	5,0	7,2	7,5	1,5	5	6,5
(d) Otros gliomas	3	0,6	4,8	4,1	2,8	3,6	3,7	1,3	2	3,1
(e) Otros especificados	2	1,3	1,6	4,5	3,2	3,1	3,0	1,1	2	2,5
(f) No especificados	2	1,3	1,8	3,8	1,8	2,4	2,4	1,4	2	2,7
IV SNS	8	77,1	20,1	4,0	1,0	11,5	13,9	0,9	7	11,2
(a) Neuroblastomas	8	76,5	19,9	3,5	0,9	11,3	13,6	0,9	7	10,9
V Retinoblastomas	3	19,4	8,0	1,1	0,0	3,6	4,4	1,1	3	4,1
VI Renales	5	17,6	16,2	3,3	1,2	6,6	7,8	0,8	6	8,8
(a) Wilms	5	17,6	16,2	2,9	0,9	6,4	7,6	0,9	6	8,5
VII Hepáticos	1	6,3	2,9	0,4	0,1	1,3	1,5	1,7	1	1,5
(a) Hepatoblastomas	1	5,6	2,6	0,1	0,0	1,0	1,3	1,6	1	1,2
VIII Óseos	7	1,9	4,0	8,4	16,3	9,8	8,8	1,3	5	5,5
(a) Osteosarcomas	3	0,0	1,0	2,9	8,3	4,2	3,6	1,1	2	2,8
(c) Ewing	4	0,6	2,6	5,4	7,2	5,1	4,7	1,3	1	2,3
IX STB	7	11,9	12,5	8,4	7,1	9,2	9,6	1,4	7	9,1
(a) RMS	4	6,3	10,3	5,5	2,5	5,6	6,2	1,4	4	5,4
X Células germinales	3	10,7	4,3	2,0	3,9	3,8	4,0	1,0	3	4,5
XI Carcinomas y epiteliales	3	2,5	1,9	2,9	6,3	3,9	3,5	0,9	3	4,1
XII Otros y no especificados	0	0,6	0,5	0,1	0,1	0,2	0,3	1,0	0	0,6
TOTAL	100	194,1	190,9	122,6	111,6	140,9	147,1	1,3	100	138,5

ASRw: tasa estandarizada por la población mundial; M/F: razón masculino/femenino de las ASRw. Las categorías diagnósticas son una selección de las de la International Classification of Childhood Cancer (ICCC)⁽⁷⁾; LLA: leucemias linfoblásticas agudas; LANL: leucemias agudas no linfoblásticas; LANL: leucemias agudas no linfoblásticas; Linfomas: linfomas y neoplasias reticuloendoteliales; LH: linfoma o enfermedad de Hodgkin; LNH: linfomas no Hodgkin; SNC: sistema nervioso central; PNET/MB: tumores neuroectodérmicos primitivos/meduloblastomas; SNS: sistema nervioso simpático; STB: sarcomas de tejidos blandos; RMS: rabiomiosarcomas.

bla 1 y las figuras 3, 4, 5 y 6. Los tumores dominantes en el primer año de vida son los neuroblastomas (37%) y las leucemias (16%), seguidos de los tumores del SNC

(10%), renales (9%) y retinoblastomas (8%). En el grupo de 1 a 4 años, los tumores más frecuentes son las leucemias (37%), seguidas de los tumores del SNC (19%). Los

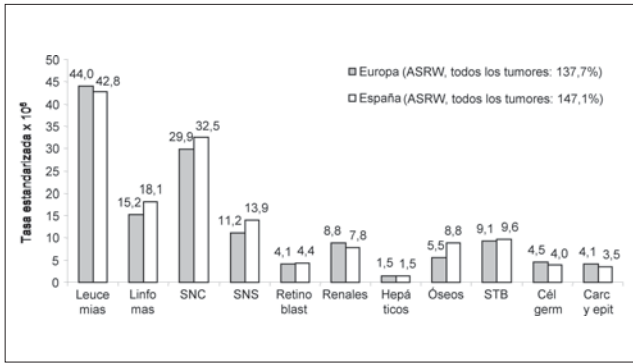


FIGURA 2. Incidencia de los tumores infantiles (0-14 años de edad) en España, periodo 1990-2006, y en Europa, periodo 1988-1997, por tipo de tumor. ASRW: tasa de incidencia estandarizada por edad por la población mundial. Fuentes: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Área de base poblacional: Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra. Europa: AC-CIS⁽⁶⁾.

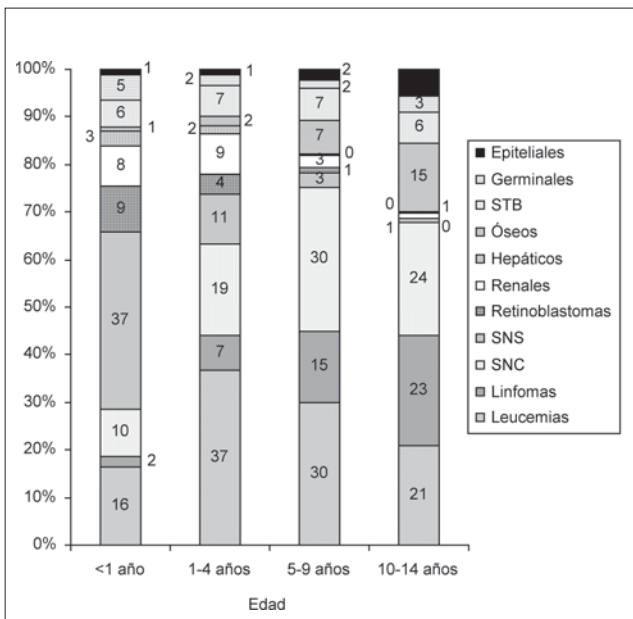


FIGURA 3. Distribución relativa de los tumores infantiles (0-14 años de edad) por tipo de tumor y edad en España, periodo 1990-2006. Los diferentes tipos de tumores aparecen en las barras en el mismo orden vertical que en la leyenda. Fuente: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Área de base poblacional: Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

tumores del SNS (11%) ya han disminuido. En estas edades los linfomas ascienden (7%) y los renales aún mantienen su nivel inicial (9%). Entre los 5 y 9 años de edad, leucemias y tumores del SNC, con una frecuencia similar, suman el 60% de los casos y los linfomas alcanzan el 15%. En los 10-14 años, las leucemias, los tumores del SNC y los linfomas son casi un cuarto de los casos cada grupo y

los tumores óseos alcanzan una presencia importante (11%).

Las leucemias presentan su mayor incidencia en el grupo de 1-4 años, debido al característico pico de incidencia de las LLA a los 2-3 años de edad (Figs. 4-A y 5). En cambio, el grupo de LANL presenta la mayor incidencia en los menores de un año y desciende paulatinamente en los siguientes grupos de edad.

El LH y los LNH presentan diferente distribución por edad (Figs. 4-A y 6). El LH es muy raro en los primeros años de vida, su frecuencia asciende con la edad y las tasas más elevadas aparecerán en la adolescencia. En cambio, los LNH aparecen en edades más jóvenes y, aunque son infrecuentes en el primer año de vida, presentan las mayores tasas en los 2-3 años de edad, para luego descender paulatinamente, pero conservando una incidencia más elevada que los LH hasta los 9-10 años, momento en que la enfermedad de Hodgking supera en frecuencia a los LNH.

En los tumores del SNC, la incidencia varía con la edad de forma distinta para cada grupo (Fig. 4-B). En general la incidencia es más alta después del primer año de vida y hasta los 9 ó 10 años. Sin embargo, los ependimomas presentan sus mayores tasas en los primeros años de vida, bajando paulatinamente a continuación. El grupo no especificado es más frecuente en menores de un año.

Los tumores embrionarios (Fig. 4-C y D) son propios de las edades más jóvenes, con la máxima incidencia en el primer año de vida y una caída de la tasa más o menos rápida a partir de esa edad. Los retinoblastomas y hepatoblastomas, prácticamente, desaparecen a partir de los cinco años. Los neuroblastomas son casi inexistentes después de los nueve años y los nefroblastomas, cuyo declive es más suave, presentan incidencias muy bajas después de esa edad.

Por el contrario, tanto los osteosarcomas como los tumores de Ewing son escasos en las edades más jóvenes y su incidencia aumenta con la edad (Fig. 4-E). En los primeros años son más abundantes los tumores de Ewing, pero, a partir de los nueve años de edad, se hace más frecuente el osteosarcoma.

Los STB (Fig. 4-E), en conjunto, presentan las tasas más altas por debajo de los cinco años de edad y mantienen una incidencia apreciable, aunque descendente, a partir de esa edad. Pero, rhabdomyosarcomas (RMS) y no rhabdomyosarcomas (no RMS) muestran distinto perfil por edad. En los RMS, las tasas más elevadas están en el grupo de 1-4 años y luego descienden; mientras que, en los no RMS la mayor incidencia aparece en el primer año de vida, con una caída posterior y un repunte pasados los 8-10 años.

En el grupo de los tumores de células germinales (Fig. 4-F), todos son más frecuentes en el primer año de vida. Los localizados en el SNC y los gonadales presentan, además, un repunte a los 10-14 años. Entre los carcinomas (Fig. 4-

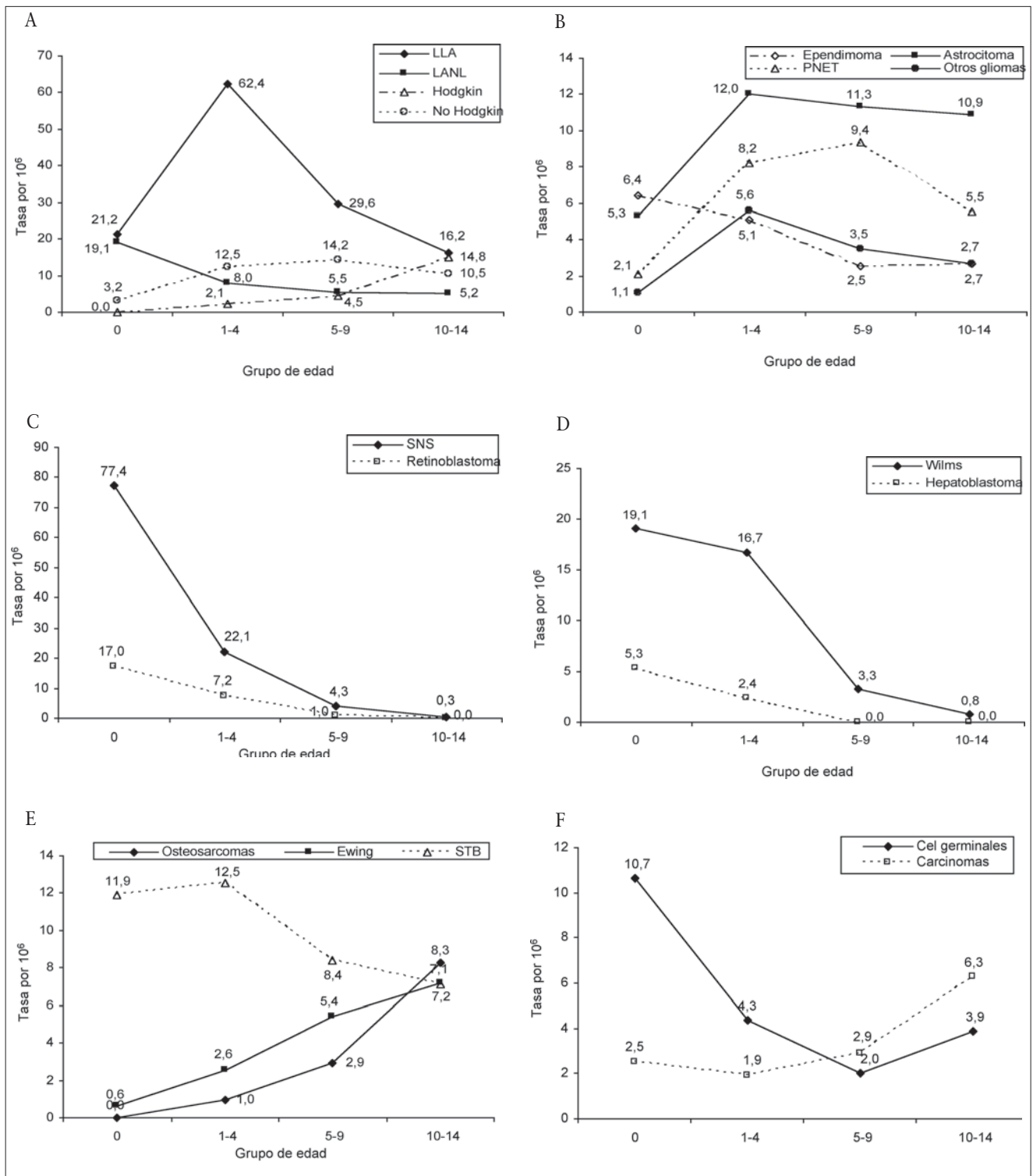


FIGURA 4. Incidencia de los tumores infantiles (0-14 años de edad) por tipo de tumor y grupo de edad en España, período 1990-1999. Fuente: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Área de base poblacional: Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

F), excepto los de corteza suprarrenal, que son más frecuentes antes de los cinco años, los otros tipos aparecen posteriormente y aumentan su frecuencia con la edad.

Incidencia por sexo

Globalmente y para la mayoría de tumores, la incidencia es mayor en niños que en niñas (Tabla 1). Los grupos

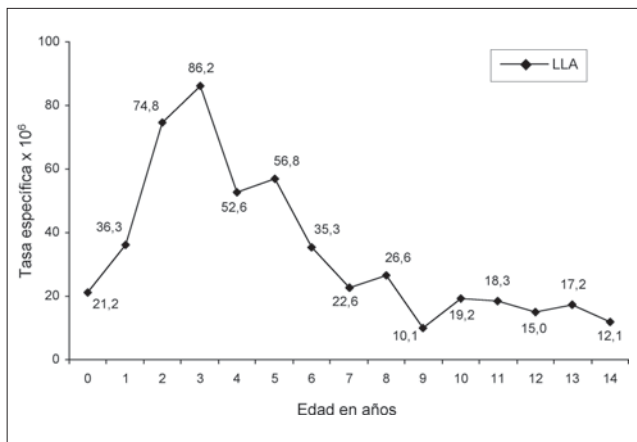


FIGURA 5. Incidencia de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en la infancia (0-14 años de edad) por año de edad en España. Período 1990-1999. Fuente: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Área de base poblacional: Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

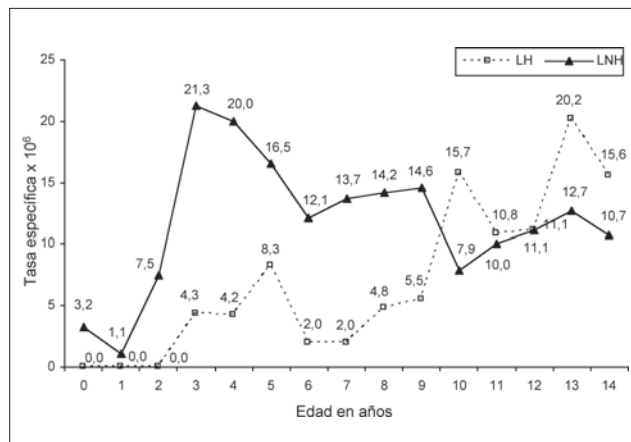


FIGURA 6. Incidencia del linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH) en la infancia (0-14 años de edad) por año de edad en España. Período 1990-1999. Fuente: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Área de base poblacional: Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

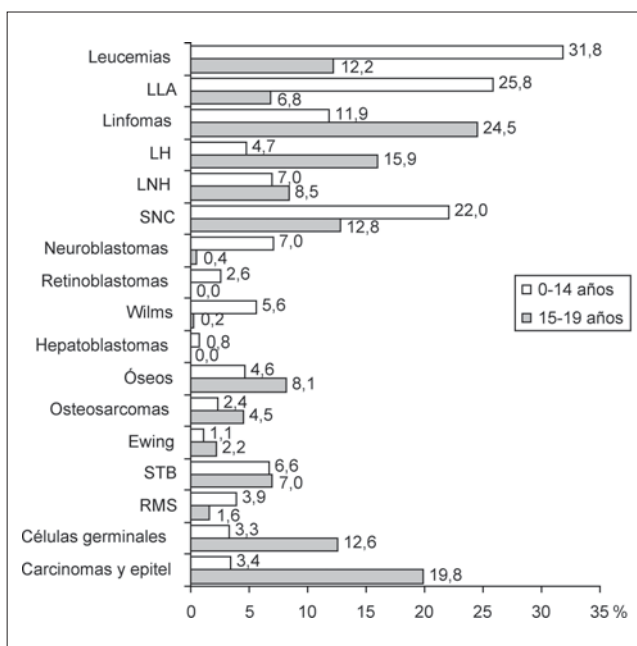


FIGURA 7. Distribución relativa de los tumores infantiles (0-14 años de edad) y de los tumores en la adolescencia (15-19 años de edad) por tipo de tumor y edad en Europa. Período 1988-1997. Fuente: ACCIS⁽¹⁴⁾.

diagnósticos en los que, en datos del RNTI-SEHOP, la razón niños/niñas es $\geq 1,2$ son: leucemias; linfomas, especialmente LNH y entre estos el LB (M/F=3,4); tumores del SNC, tumores óseos, especialmente Ewing; y RMS.

Los carcinomas nasofaríngeos son más abundantes en los niños, por el contrario, los gonadales, adrenocorticales

y tiroideos son más frecuentes en niñas. Los tumores de células germinales del SNC son más abundantes en niños, especialmente a partir de los primeros años de edad, mientras que los extragonadales externos al SNC son más frecuentes en niñas; y los germinales gonadales lo son más en niños en los primeros cinco años de vida, pero luego se invierte la relación de cara a la pubertad.

El cáncer en el grupo de 14 a 19 años de edad

En los 15 a 19 años de edad la incidencia vuelve a ser casi tan elevada como en los primeros años de vida, con una tasa media en Europa de 186 casos por 10⁶. En esta edad, la frecuencia relativa de los distintos tipos de tumores cambia respecto de la infancia.

Con datos europeos del período 1988-1997⁽¹⁴⁾ (Fig. 7), el grupo relativamente más frecuente está formado por los linfomas (25%). Entre los cuales dos tercios son LH, a diferencia de lo que ocurre en la infancia. Los tumores embrionarios están prácticamente ausentes. Los óseos aumentan su frecuencia (8%); el grupo de tumores de células germinales y gonadales aún más (12-13%); y especialmente los carcinomas y epiteliales (20%). Al mismo tiempo, disminuye el peso relativo de las leucemias y de los tumores de SNC. La incidencia más elevada en la edad de 15-19 años la presentan los linfomas (ASRw = 46 casos por 10⁶), seguidos de los carcinomas (ASRw = 37), los tumores de SNC (ASRw = 24), los de células germinales (ASRw = 24) y las leucemias (ASRw = 23 casos por 10⁶). En algunos tumores se modifica la relación masculino/femenino. En los LH desaparece el predominio masculino de la infancia. Por el contrario, en los tumores de células germinales, osteosarcomas y tumores de Ewing aumenta la fre-

cuencia del sexo masculino. La mayoría de los cánceres de adolescencia alcanzan mayores tasas de incidencia en los adultos jóvenes. Solo el osteosarcoma presenta un pico en esta edad⁽¹⁵⁾.

Variaciones geográficas y tendencias temporales de la incidencia

La incidencia del cáncer infantil en España corresponde al patrón típico de los países europeos desarrollados y de las poblaciones de origen europeo de América y Oceanía. Sin embargo, este patrón no es universal. La incidencia total varía de 100 a 160 casos por 10⁶ y las diferencias para tumores concretos pueden ser aún más importantes⁽¹¹⁾. Aun cuando estas variaciones son modestas por comparación con las observadas en los cánceres de la edad adulta. Las variaciones geográficas internacionales y los cambios temporales de la incidencia expresan posibles diferencias en riesgos ambientales y predisposiciones genéticas. Pero también diferencias en el acceso a los medios diagnósticos de las distintas poblaciones y otros factores, como la calidad de los registros, así como los cambios en el tiempo de todos estos aspectos.

El estudio de las variaciones geográficas y temporales de la incidencia del cáncer infantil ha contribuido a generar hipótesis sobre los factores que podrían intervenir en la compleja causalidad del cáncer en la infancia. Los datos aportados por *International Incidence of Childhood Cancer (IICC)*⁽⁸⁾, correspondientes a los años 80 y comienzo de los 90, han permitido establecer diferencias internacionales en la incidencia del cáncer infantil. Son interesantes ejemplos, las variaciones geográficas y temporales de la LLA y de los tumores del SNC.

En los datos de *IICC*⁽⁸⁾, la LLA mostraba cuatro niveles de incidencia: a) alta (> 30 casos por 10⁶): Europa occidental, Norteamérica (población hispana y blancos no hispanos), Costa Rica, en Sudamérica; b) media (20-30 casos): Europa oriental, Sudamérica en general, zonas de oriente medio, Japón; c) baja (en torno a 20 casos): población negra de EE.UU., Israel; y d) muy baja: África subsahariana. Estas variaciones han sido atribuidas principalmente al subtipo común, que representa el 70% de las LLA y produce el pico de incidencia a los 2-3 años de edad^(16,17).

Los tumores del SNC, presentaban variaciones internacionales entre 10 y 40 casos por 10⁶. Con las tasas más altas en los países nórdicos europeos y la población blanca de EE.UU., las más bajas en los países en desarrollo y tasas intermedias en Europa occidental (excluyendo países nórdicos) -donde España ocuparía un lugar intermedio o bajo, Japón y la población negra norteamericana⁽⁸⁾. Además de las diferencias de incidencia entre países más y menos desarrollados, también se observan diferencias dentro de los países, entre poblaciones de distinto nivel socioeconómico. Por

ejemplo, las diferencias entre las poblaciones blanca y negra de EE.UU.

En el marco del proyecto ACCIS se ha descrito variaciones de la incidencia del cáncer infantil en Europa, periodo 1988-1997, entre las cinco regiones consideradas en el proyecto: Islas Británicas, Este, Norte, Sur y Oeste (Tabla 2)⁽⁶⁾. La incidencia (ASRw) varía desde 131 casos por 10⁶ en las Islas Británicas a 160 por 10⁶ en el Norte (Fig. 8). Las diferencias de incidencia entre regiones son significativas para todos los tumores y todos los grupos diagnósticos, excepto para los hepáticos.

La leucemia (Fig. 9) es el cáncer más común en todas las regiones europeas (ASRw media para Europa, 44 por 10⁶). Pero en el Este (39 casos por 10⁶) la incidencia de leucemias es significativamente más baja que la media europea, mientras que en el Sur (47 por 10⁶) y en el Norte (48 por 10⁶) es significativamente más alta, Islas Británicas y la región Oeste se aproximan a la tasa europea.

Los tumores del SNC (Fig. 10), los segundos más frecuentes, presentan una tasa media para Europa de 30 por 10⁶. Son los tumores que presentan mayores diferencias geográficas en Europa, con tasas muy elevadas (44 casos por 10⁶) en el Norte, significativamente por encima de la media Europea, mientras que en el Sur (29 casos por 10⁶) y Oeste (27 casos por 10⁶) las tasas son significativamente bajas.

Respecto a las tendencias temporales de la incidencia de los tumores infantiles en Europa, también en el proyecto ACCIS, se ha descrito un incremento medio anual de la tasa de incidencia (PCA) del cáncer de 0-14 años de edad del 1,1% ($p < 0,0001$), durante el periodo 1978-1997. El incremento está presente en las cinco regiones europeas, en ambos sexos, en todas las edades y en la mayoría de los tumores (Fig. 11 y Tabla 3). Los mayores incrementos temporales se han observado en los STB, seguidos de los tumores del SNC, de SNS, de células germinales, carcinomas, linfomas, tumores renales y leucemias. No se han observado cambios en los tumores óseos, hepáticos y retinoblastomas.¹⁸ En los adolescentes (15-19 años), la incidencia media global en Europa también presenta una tendencia creciente a lo largo del período, con una PCA= 2% ($p < 0,0001$), e incrementos significativos en todas las regiones⁽¹⁴⁾.

Es interesante que la tendencia creciente de las leucemias infantiles (PCA= 0,6%) en Europa se debe exclusivamente al aumento de la LLA (0,8% ($p < 0,0001$)), que se observa en ambos sexos y en todos los grupos de edad, excepto en el primer año de vida, y en todas las regiones europeas, menos en el norte⁽¹⁹⁾.

La incidencia global de los tumores de SNC tuvo un aumento medio del 1,7% cada año ($p < 0,0001$). El incremento significativo se observa, tanto en los tumores malignos (PCA = 1,8%) como en los no malignos (PCA = 1,7%). Las

TABLA 2. Variación geográfica de la incidencia de los tumores infantiles (0-14 años de edad) en Europa, por grupo diagnóstico y región. Período 1988-1997, ambos sexos. Fuente: ACCIS⁽⁶⁾

	Europa	Islas Británicas	Este	Norte	Sur	Oeste
Leucemias	44,0	43,1	39,1	48,0	47,0	44,5
Linfomas	15,2	11,6	17,1	13,9	19,3	15,6
SNC	29,9	30,3	31,8	43,8	29,3	27,0
SNS	11,2	9,5	10,2	9,9	12,9	12,2
Retinoblastomas	4,1	4,5	3,4	5,2	3,9	4,0
Renales	8,8	7,7	8,7	9,1	8,3	9,5
Hepáticos	1,5	1,2	1,9	1,9	1,5	1,4
Óseos	5,5	5,0	5,2	5,1	7,2	5,6
STB	9,1	9,6	8,4	11,1	9,5	8,7
Células germinales	4,5	4,0	3,7	5,6	4,8	4,8
Carcinomas	4,1	3,5	10,7	5,1	3,7	2,2
Otros no especificados	0,6	1,0	0,7	1,5	1,0	0,2
Todos	138,5	131,1	140,9	160,1	148,5	135,9

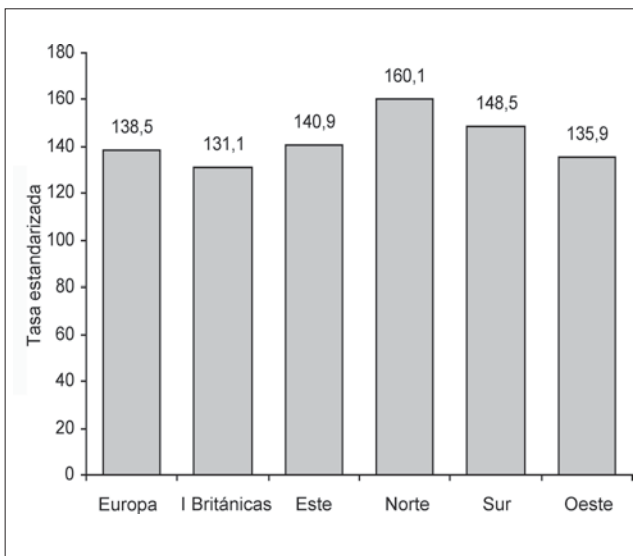


FIGURA 8. Variación geográfica de la incidencia de los tumores infantiles (0-14 años de edad) en Europa. Todos los tumores. Período 1988-1997. Fuente: ACCIS⁽⁶⁾.

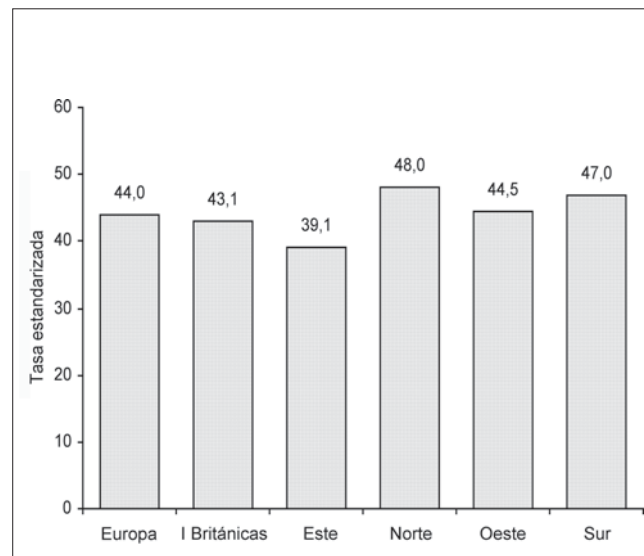


FIGURA 9. Variación geográfica de la incidencia de las leucemias infantiles (0-14 años de edad) en Europa. Período 1988-1997. Fuente: ACCIS⁽⁶⁾.

tendencias ascendentes significativas más fuertes fueron la de los astrocitomas (PCA = 2,5%) y la del grupo de otros tumores especificados (PCA = 2,4%). El PNET se incrementó el 1,3% anual. Los ependimomas y el grupo de otros gliomas no mostraron tendencia significativa⁽²⁰⁾.

En relación con las variaciones geográficas y temporales de la leucemia, con excepción de Costa Rica y la población hispana de EE.UU., se aprecia una relación positiva entre mayor incidencia de LLA y mayor desarrollo socioeconómico^(16,17). Tanto por comparación entre países

y grupos de población como por la evolución temporal de la incidencia. La evolución temporal del pico de incidencia de los 2-3 años de edad descrita en las poblaciones blanca y negra de EE.UU. y en Europa a lo largo del siglo XX va en este sentido y son especialmente claros los resultados del proyecto ACCIS.

Los resultados de ACCIS muestran que, en un mismo período de tiempo, la incidencia de LLA en Europa occidental es mayor que en el este europeo, menos desarrollado socioeconómicamente. Lo cual, además, se acompaña de un

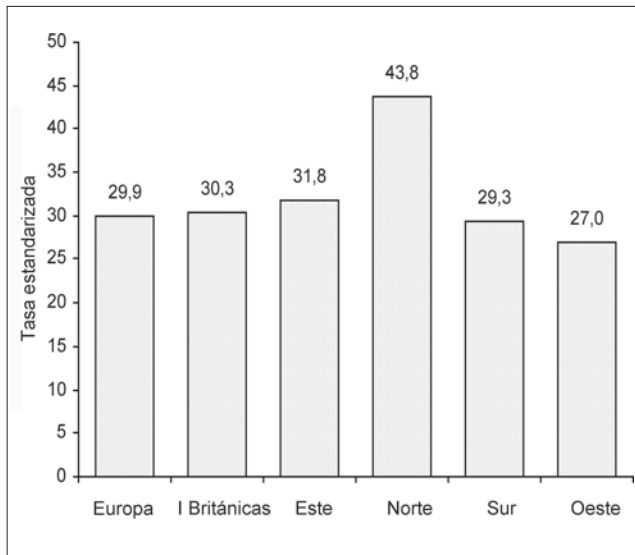


FIGURA 10. Variación geográfica de la incidencia de los tumores infantiles del sistema nervioso central (SNC), 0-14 años de edad, Europa. Período 1988-1997. Fuente: ACCIS⁽⁶⁾.

TABLA 3. Tendencias temporales de la incidencia de los tumores infantiles (0-14 años de edad) en Europa por edad, sexo y tipo de tumor.

	PCA(%)		PCA(%)
Todos los tumores	1,1***	SNS	1,7***
0 años	2,1***	Retinoblastomas	0,5
1-4 años	1,1***	Renales	0,8**
5-9 años	0,8***	Hepáticos	0,8
10-14 años	1,3***	Óseos	-0,3
Niños	0,9***	Sarcomas TB	1,8***
Niñas	1,4***	Cél. germinales	1,6***
Leucemias	0,6***	Carcinomas	1,3**
Linfomas	0,9***	Otros	1,1
SNC	1,7***		

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$

PCA: incremento medio anual de la tasa de incidencia en porcentaje. Fuente: ACCIS⁽¹⁸⁾

menor pico de incidencia a los 2-3 años en esta última región. Así mismo, los datos de ACCIS muestran que, desde los años 70 a los 90, han ascendido las tasas de leucemia linfoblástica en ambas regiones, aunque el ascenso ha sido menor en Europa del este, donde, al mismo tiempo ha ido acentuándose el pico de incidencia de la LLA en los 2-3 años de edad, hasta que en los años 90 se aproxima al pico presente en la región oeste desde años anteriores, aunque todavía sin alcanzarlo⁽²¹⁾.

La consistencia de esta relación, sugiere la presencia entre las causas de la leucemia de factores medioambien-

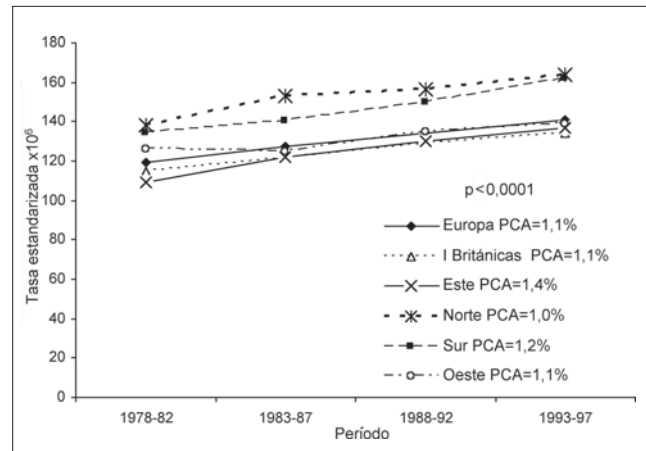


FIGURA 11. Tendencias temporales de la incidencia de los tumores infantiles (0-14 años de edad) en Europa y por regiones. Período 1978-1997. Fuente: ACCIS⁽¹⁸⁾.

tales ligados las mejores condiciones socioeconómicas. En este sentido, se ha sugerido la participación de agentes infecciosos (no determinados) en la etiología de la LLA infantil^(17,22-26), cuya intervención se produciría en el contexto de cambios temporales y demográficos en la natalidad, y el progresivamente deficiente estímulo del sistema inmunitario por infecciones, en poblaciones de prosperidad ascendente con tasas decrecientes de enfermedades infecciosas⁽²⁵⁻²⁷⁾. Los estudios de *clusters* de leucemia contribuyeron también a dar soporte a esta hipótesis⁽²⁸⁻³⁰⁾. La cual, se ha visto reforzada por la observación de una relación entre la aparición de picos de incidencia de LLA y epidemias de gripe en los años precedentes⁽³¹⁾. No puede excluirse la participación de factores genéticos o medioambientales. Pero el amplio abanico de exposiciones que han sido propuestas como factores causales carece, en general, de coherencia biológica o de evidencia epidemiológica consistente y, aunque no habría una causa única o exclusiva, una respuesta inmune anormal a algunas infecciones comunes ha surgido como un mecanismo etiológico plausible⁽³²⁾.

Las variaciones de incidencia de los tumores del SNC podrían explicarse en buena medida, aunque no por completo, por otro tipo de causas, como diferencias en el acceso de las poblaciones a la tecnología diagnóstica moderna (tomografía computerizada (TC), resonancia magnética (RM), biopsia estereotáxica...). Tanto diferencias de estos aspectos entre países y poblaciones simultáneas en el tiempo como cambios en el tiempo dentro de un mismo país, o diferencias entre países en el ritmo temporal de los cambios. Sin que ello pueda excluir diferencias en los riesgos subyacentes en las distintas poblaciones y los posibles cambios de estos en el tiempo.

Las diferencias internacionales de incidencia de los tumores del SNC ofrecen un diferencial desarrollo-subdesarrollo y responderían, al menos en parte, a diferencias en el acceso a la tecnología diagnóstica no invasiva⁽³³⁾. En Europa, los tumores del SNC presentan las mayores tasas del mundo en la región Norte y el mayor diferencial de incidencia entre regiones, como se ha indicado. Las altas tasas en el Norte podrían ser el resultado, al menos en parte, de una amplia y temprana difusión de tecnología diagnóstica avanzada (TC, RM, biopsia estereotáxica...) y de la implantación de cuidados oncológicos pediátricos especializados y buen acceso a los mismos⁽³⁴⁾. Lo cual es coherente con las observaciones en relación con los cambios temporales (ver más adelante). Así mismo, una más amplia aceptación en el Norte de tumores benignos de SNC como casos registrables, podría contribuir a explicar las tasas más elevadas. Pero la región Norte tiene también la mayor incidencia en tumores malignos del SNC (para los cuales, los criterios de los registros de cáncer son más homogéneos), por lo que no pueden excluirse diferencias geográficas en los riesgos subyacentes⁽²⁰⁾.

En Europa se ha observado una tendencia temporal creciente de la tasa de incidencia de los tumores de SNC. En Norteamérica también se constató una tendencia creciente de estos tumores. La tendencia creciente de tumores del SNC observada en Norteamérica ha sido explicada como una *step increase function* que correspondería al efecto de la difusión de la resonancia magnética a mediados de los años 80^(35,36). Tendencias ascendentes descritas en países nórdicos europeos (Suecia) han sido explicadas de la misma forma⁽³⁷⁾. Los cambios temporales de incidencia observados en Europa se asemejan a los descritos en EE.UU., aunque no reproducen exactamente la *step increase function*, posiblemente por las diferencias entre países en la difusión y aplicación de la tecnología diagnóstica, dada la heterogénea variedad de sistemas asistenciales en Europa. Los cambios de clasificación, a mediados de los años 80, incrementando los gliomas clasificados como malignos, pueden haber contribuido también al aumento de incidencia, así como la práctica creciente a lo largo del tiempo de registrar tumores del SNC de comportamiento benigno o incierto. No obstante, los incrementos temporales de incidencia han sido similares para tumores malignos y benignos, por lo que tampoco en este fenómeno puede excluirse la participación de factores de riesgo subyacentes⁽²⁰⁾.

Como en las leucemias y otros tumores infantiles, para los tumores del SNC se ha estudiado un amplio conjunto de posibles factores causales⁽³⁸⁻⁴²⁾, incluyendo la participación de agentes infecciosos⁽⁴³⁾, que a ofrecido resultados prometedores. Pero, en conjunto, las evidencias son limitadas y no se ha llegado a concretar de forma concluyente sus mecanismos etiológicos. Parece necesario estudiar las

asociaciones etiológicas, profundizando en los análisis por subtipos específicos caracterizados molecularmente, las características genéticas y las posibles interacciones gen-medio ambiente, con suficiente número de casos, lo que requiere estudios multicéntricos⁽⁴⁴⁾.

El estudio ACCIS aporta evidencias de un incremento de la incidencia del cáncer en la infancia y adolescencia en Europa, a lo largo de las pasadas décadas, para prácticamente todos los tumores. Las tendencias crecientes del cáncer infantil en Europa no pueden ser explicadas por completo por cambios en los métodos diagnósticos y en los criterios de registro de casos. La magnitud y patrones de estos cambios sugiere que podría haber una variación en la presencia de factores de riesgo medioambientales y/o genéticos subyacentes⁽¹⁸⁾. La explicación de estos hechos, que no obedecerían a un factor único, queda abierta a la investigación. Pero, en general, la investigación epidemiológica causal del cáncer infantil, realizada con estudios de casos y controles, dada la rareza de los cánceres infantiles, no ha tenido éxito en la identificación de exposiciones a riesgos exógenos específicos⁽¹²⁾.

A pesar de las variaciones geográficas descritas antes, en el cáncer infantil, comparado con el cáncer de adultos, las diferencias geográficas son limitadas. Lo cual, sugiere un rol para los factores genéticos, aunque la agregación familiar cuenta solo para una minoría de casos. El posible papel de agentes infecciosos en relación con la etiología de la LLA se ha visto reforzado por la relación observada entre epidemias de gripe y picos de LLA (ver arriba). Tanto para la LLA, como para otros cánceres infantiles, se ha estudiado y sugerido una variedad supuestos factores etiológicos, tales como campos electromagnéticos de baja frecuencia, ocupaciones paternas y maternas, diversas exposiciones medioambientales de los niños, factores socioeconómicos, edad de los padres, diversas características perinatales, etc., *pero sin confirmación definitiva*. Al mismo tiempo que se requiere un mayor conocimiento de la interacción entre los factores medioambientales, y entre estos y las características genéticas⁽⁴⁵⁾.

MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

La figura 12 muestra la importancia relativa de los distintos tumores como causa de muerte por grupo de edad en España⁽²⁾. Leucemias y tumores del SNC son los tumores responsables de la mayoría de muertes. Paralelamente al resto de países occidentales, la mortalidad por cáncer infantil en España ha disminuido claramente durante las décadas precedentes, como puede verse en la figura 13, que muestra una caída del 50% en la tasa de mortalidad por cáncer infantil (0-14 años de edad) en España entre 1980 y 2004. Este descenso es similar en ambos sexos y afecta a todos los grupos de edad, aunque es menos acusado en los menores de un año.

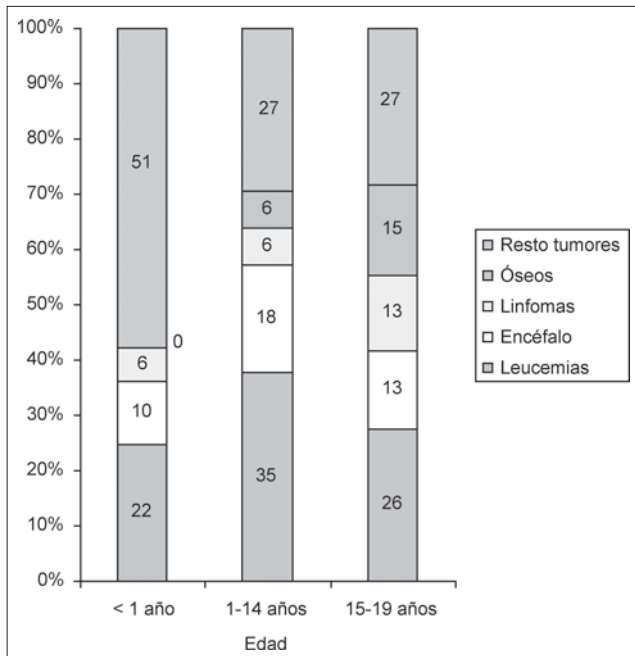


FIGURA 12. Mortalidad por tumores en menores de 20 años en España. Posición relativa de los distintos tipos de tumores. Período 2002-2006. Los diferentes grupos de tumores aparecen en las barras en el mismo orden vertical que en la leyenda. Fuente: INE⁽²⁾. Elaboración propia.

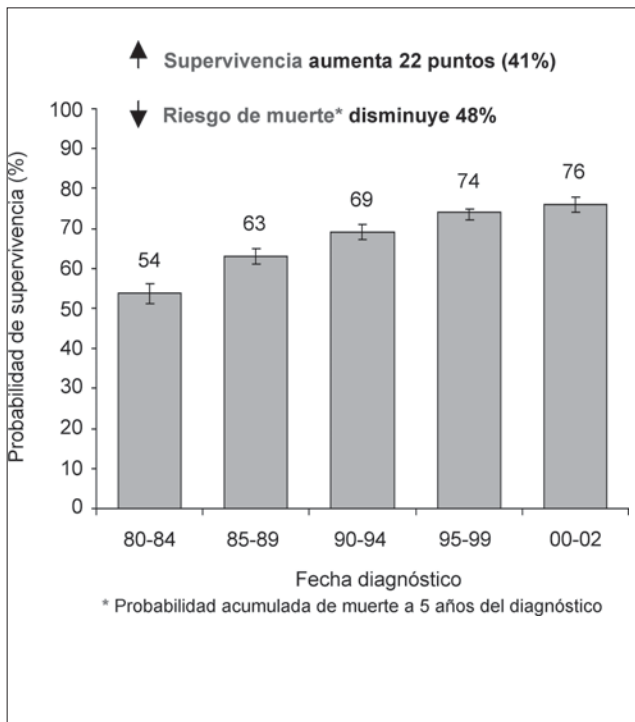


FIGURA 14. Evolución temporal de la supervivencia a 5 años del diagnóstico de los niños afectados de tumores infantiles en España, por cohorte de fecha de diagnóstico. Todos los tumores. Período 1980-2002. Ambos sexos. Fuente: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP).

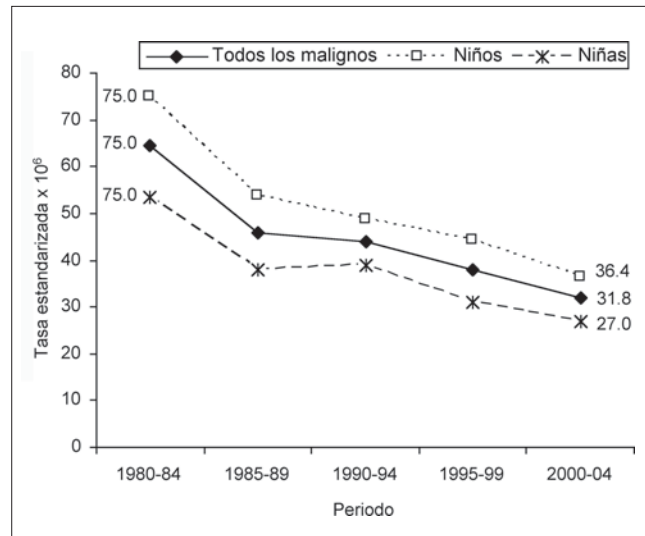


FIGURA 13. Evolución temporal de la mortalidad por tumores en la infancia (0-14 años de edad) en España. Período 1980-2004. Tasas estandarizadas por edad por la población mundial por 10⁶ niños. Fuente: INE⁽²⁾. Elaboración propia.

El descenso de la mortalidad no ha podido deberse, sin embargo, a una disminución de la incidencia -puesto que, como se ha descrito antes, la incidencia habría aumentado- sino a las mejoras diagnósticas, terapéuticas y asistenciales en general, y a la generalización de sus efectos sobre las poblaciones enfermas. Esto es, al incremento de la efectividad de la asistencia.

Al mismo tiempo, el estado actual del conocimiento de las causas del cáncer infantil no permite prever a corto plazo la identificación de factores controlables mediante prevención primaria, cuya eliminación permitiera una disminución de la incidencia y, en consecuencia, de la mortalidad, del orden de magnitud de la disminución de mortalidad atribuible a las mejoras diagnósticas y terapéuticas y a su difusión. Prácticamente, en los mismos términos que indicaba G. Draper en 1995⁽⁴⁶⁾.

Todo ello acentúa la necesidad de hacer llegar a toda la población los medios diagnósticos y terapéuticos de que dispone la oncología pediátrica actual. Así como, la importancia de mantener una monitorización del grado de efectividad con que la asistencia adecuada llega a las poblaciones.

Tanto en EE.UU.⁽¹⁰⁾, como en Europa⁽⁴⁷⁻⁵⁷⁾ existe una importante tradición de estudios de efectividad de la asistencia utilizando la supervivencia en el ámbito poblacional como indicador sintético de la efectividad, sus progresos en el tiempo y la posición relativa de los países. En Latinoamérica es creciente el estudio de los resultados de la asistencia del cáncer infantil. Debe mencionarse el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA)⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾.

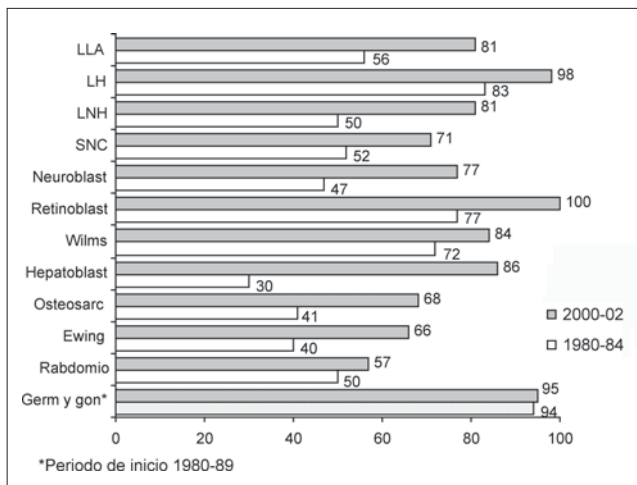


FIGURA 15. Variación de la de la supervivencia a 5 años del diagnóstico de los niños afectados de tumores infantiles en España por tipo de tumor. Cohorte de casos diagnosticados en 1980-84 vs cohorte de casos diagnosticados en 2000-02. Ambos sexos. Fuente: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP).

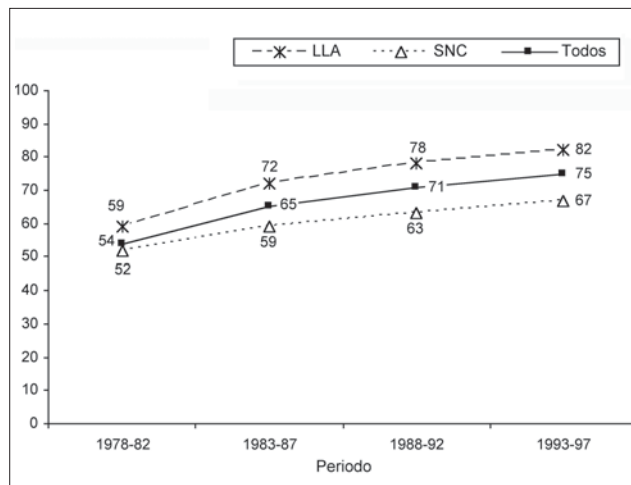


FIGURA 16. Tendencias temporales de la supervivencia de los niños afectados de tumores infantiles (0-14 años de edad) en Europa. Todos los tumores, leucemia linfoblástica aguda (LLA) y tumores del sistema nervioso central (SNC). Ambos sexos. Período 1978-1997. Fuente: ACCIS⁽⁶⁰⁾.

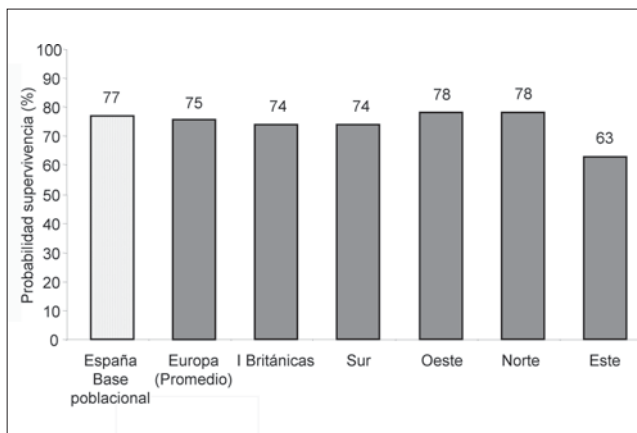


FIGURA 17. Supervivencia a 5 años del diagnóstico de los niños (0-14 años de edad) afectados de tumores infantiles en Europa (período de diagnóstico 1993-97), por regiones, y en España (período de diagnóstico 1999-02). Todos los tumores. Ambos sexos. Fuentes: Europa: ACCIS⁽⁶⁰⁾. España: Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEHOP). Área de base poblacional: Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La figura 14 muestra los datos de evolución temporal de la supervivencia a 5 años del diagnóstico de los niños españoles enfermos de cáncer para todos los tumores combinados, en los casos diagnosticados desde 1980 hasta 2002. Los datos proceden del RNTI-SEHOP y corresponden a todos los pacientes diagnosticados en el periodo 1980-2002 por todas las unidades hospitalarias de pncología pediátrica en España. Entre la cohorte de casos diagnosticados en 1980-1984 y la de 2000-2002, la su-

pervivencia pasó de 54% a 76% aumentando 22 puntos (un 41%), con una disminución del 48% en la probabilidad acumulada de muerte durante los 5 años siguientes al diagnóstico.

Tres cuartas partes de los niños diagnosticados de cáncer en España superan los 5 años de supervivencia en los resultados de la cohorte más reciente estudiada. El pronóstico mejoró para todos los tipos de tumores (Fig. 15). Así, la supervivencia a 5 años del diagnóstico superó el 80% en las LLA, los LNH, tumores de Wilms y hepatoblastomas. En los tumores de células germinales y gonadales, fue del 95%; y en los LH y retinoblastomas la supervivencia se aproxima o alcanza el 100%. En los otros tipos de tumores los resultados son más modestos: pero en neuroblastomas y tumores del SNC la supervivencia está por encima del 70%; en los tumores óseos en 65-70% y próxima al 60% en los sarcomas de tejidos blandos.

La figura 16 muestra la evolución de la supervivencia en Europa durante el período 1978-1997. Es una tendencia claramente ascendente, estadísticamente significativa ($p < 0001$), con una tasa de cambio de la probabilidad acumulada de supervivencia del 11% por período quinquenal y una disminución del riesgo de muerte en los cinco años siguientes al diagnóstico del 45%⁽⁶⁰⁾.

Finalmente, la figura 17 presenta resultados globales de supervivencia en Europa (total y regiones europeas, período 1993-97)⁽⁶⁰⁾ y España (datos de base poblacional del RNTI-SEHOP). Destaca, en los datos del período disponible, la clara diferencia de supervivencia en la zona este de Europa, de menor desarrollo socioeconómico. La comparación entre áreas geográficas y países muestra un claro

gradiente de los logros e nivel de las poblaciones en la asistencia al cáncer infantil. La medida de la supervivencia a nivel de las poblaciones ha pasado a ser un dato fundamental para medir los avances de la lucha contra el cáncer en la infancia⁽⁶¹⁾.

AGRADECIMIENTOS

El Registro Nacional de Tumores Infantiles de España (RNTI-SEHOP)* es un proyecto científico independiente, realizado por colaboración entre la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas y la Universitat de València. El RNTI-SEHOP está sostenido por convenios con la Fundación Enriqueta Villavecchia, Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer, Fundación de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica y otras entidades (Institut Català d'Oncologia-Pla Director d'Oncologia). Participa en la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer (RETICC); en el CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) y colabora con la Escuela Andaluza de Salud Pública. Cuenta con ayudas a proyectos de investigación obtenidas en convocatorias públicas competitivas, especialmente, del Instituto de Salud Carlos III. Así mismo, recibe el apoyo del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

*El Grupo de Investigación RNTI-SEHOP está formado por R. Peris Bonet, S. Felipe García, G. Fuentes García, V. González Ros, R. Navarro Jordán y E. Pardo Romaguera. Los datos de mortalidad en España han sido producidos por C. Catellar Pignol, estudiante *in practicum*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levi F, La Vecchia C, Negri E, Lucchini F. Childhood cancer mortality in Europe, 1955-1995. *Eur J Cancer* 2001; 37(6): 785-809.
2. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Defunciones según la causa de muerte. Año 2006. <http://www.ine.es/inebase/>.
3. Doll R, Smith PG. Comparison between registries: age standardized rates. En: J Waterhouse, C Muir, K Shanmugaratnam, J Powell, D Peachman, S Whelan (eds). *Cancer incidence in five continents*. Vol. IV. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC Scientific Publication n° 42, 1982, 671-5.
4. Peris-Bonet R, Giner Ripoll B, García Cano A, et al. El cáncer infantil de Sistema Nervioso Central en España. Incidencia y supervivencia. Datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP). Valencia: Universitat de València, 2006. (CD-ROM).
5. Peris-Bonet R, García Cano A, González Ros V, et al. *Cáncer Infantil en España. Estadísticas 1980-2007* (Edición preliminar para el I Congreso de la SEHOP. Oviedo, Mayo 2007) Valencia: sociedad Española de Oncología y Hematología Pediátricas y Universitat de València-Estudi General, 2008 (CD-ROM).
6. Stiller CA, Marcos-Gragera, Ardanaz E, et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 1952-60.
7. Kramarova E, Stiller CA, Ferlay J, et al. (eds). *International Classification of Childhood Cancer 1996*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC Technical Report n° 29, 1996.
8. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, et al. (eds). *International Incidence of Childhood Cancer*, vol. II. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC Scientific Publications n° 144, 1998.
9. McWhirter WR, Ring I. *Australian Paediatric Cancer Registry Report*. Queensland: Australian Paediatric Cancer Registry. Royal Children's Hospital, 2000.
10. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005. <http://www.seer.cancer.gov/csr/1975-2002/>.
11. Stiller CA. Aetiology and epidemiology. En: R Pinkerton, PN Plowman, Pieters R (eds). 3ª ed. *Paediatric Oncology*. Londres: Arnold, 2004. pp. 3-24.
12. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429-44.
13. Pastore G, Peris-Bonet R, Carli M, et al. Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2136-49.
14. Stiller CA, Desantes E, Danon SE, et al. Cancer incidence and survival in European adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2006-18.
15. Stiller C. Epidemiology of cancer in adolescents. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 149-55.
16. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukaemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukemia* 1993; 7: 27-34.
17. Greaves MF, Alexander F. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leukemia* 1993; 7: 349-60.
18. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, et al. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 1961-71.
19. Coebergh JWW, Reedijk AMJ, de Vries E, et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2019-36.
20. Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumours – incidence and survival in Europe (1978-1997): Report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2064-80.
21. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s

- (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097-105.
22. Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995; 71: 1-5.
 23. Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997; 349: 344-9.
 24. Greaves M. Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia. *Eur J Cancer* 1999; 35: 173-85.
 25. Hrusak O, Trka J, Zuna J, et al. Acute lymphoblastic leukaemia incidence during socio-economic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia* 2002; 16: 720-725.
 26. Perrilat F, Clavel J, Auclerc MF, et al. Day-care, early infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer* 2002; 86: 1064-9.
 27. Ma X, Buffler PA, Wiemels JL et al. Ethnic differences in attendance, early infections, and risk of acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2005; 14: 1928-34.
 28. Alexander FE, Boyle P, Carly PM, et al. Spatial temporal patterns in childhood leukaemia: further evidence for an infectious origin. *Br J Cancer* 1998; 77: 812-7.
 29. Alexander FE, Boyle P, Carly PM, et al. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer* 1998; 77: 818-24.
 30. Alexander FE, Boyle P, Carly PM, et al. Population density and childhood leukaemia. Results from the EUROCLUS Study. *Eur J Cancer* 1999; 35: 439-44.
 31. Kroll ME, Draper GJ, Stiller CA, et al. Childhood leukaemia incidence in Britain, 1974-2000; time trends and possible relation to influenza epidemics. *J Nat Cancer Inst* 2006; 98: 417-20.
 32. Greaves MF. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:193-203.
 33. Reutfors J, Kramárová E, Weiderpass E, et al. Central nervous tumours in children in Costa Rica, 1981-1996. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 219-25.
 34. Kallio M. The incidence, survival and prognostic factors of patients with intracranial glioma and meningioma in Finland from 1953 to 1987. Helsinki: Department of Neurology, University of Helsinki, 1993.
 35. Smith MA, Feidlin B, Ries LAG, Simon R. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1269-77.
 36. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, et al. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 1051-8.
 37. Dreifaldt AC, Carlberg M, Hardell L. Increasing incidence rates of childhood malignant diseases in Sweden during the period 1960-1998. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1351-60.
 38. Preston Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, et al. Prenatal vitamin supplementation and the risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11: 17-22.
 39. Efird JT, Holly EA, Preston-Martin S, et al. Farm-related exposures and childhood brain tumours in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumour Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003; 17: 201-11.
 40. Cordier S, Monfort C, Filippini G, et al. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Brain Tumours Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1109-16.
 41. Efird JT, Holly EA, Cordier S, et al. Beauty product-related exposures and childhood brain tumors in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumor Study. *J Neurooncol*. 2005; 72: 133-47.
 42. Nielsen SS, Mueller BA, Preston-Martin S, et al. Family cancer history and risk of brain tumors in children: results of the SEARCH international brain tumour study. *Cancer Causes and Control* 2008; 19: 641-248.
 43. McNally RJQ, Cairns DP, Eden OB, et al. An infectious etiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. *Br J Cancer* 2002; 86: 1070-7.
 44. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumours in childhood-a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199: 118-31.
 45. Maule MM, Terracini B. Aetiological clues from descriptive epidemiology of childhood acute lymphatic leukaemia and other malignancies. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 180-1.
 46. Draper GJ. Childhood cancer: trends in incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 653-4.
 47. Pastore G, Magnani C, Zanetti R, Terracini B. Incidence of cancer in children in the province of Torino (Italy) 1967-1978. *Eur J Cancer* 1981; 17: 1337-41.
 48. Pastore G, Viscomi S, Gerov GL, Terracini B, Magnani C. Population-based survival after childhood lymphoblastic leukaemia in time periods corresponding to specific clinical trials from 1979 to 1998 –a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Cancer* 2003; 39: 952-60.
 49. Stiller CA. Trends in survival for childhood cancer in Britain diagnosed 1971-85. *Br J Cancer* 1990; 62: 806-15.
 50. Stiller CA, Bunch KJ, Lewis IJ. Ethnic group and survival from childhood cancer: report from the UK Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2000; 82: 1339-43.
 51. Kaatsch P, Spix C, Michaelis J. Jahresbericht Annual Report 1999. 20 years German Childhood Cancer Registry. Mainz: Deutsches Kinderkrebsregister. Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Universitätsklinikum Mainz, 2000.
 52. Coebergh JW, van Dijck JAM, Janssen-Heijnen MLG (eds). Netherlands Cancer Registry. Childhood Cancer in the Netherlands 1989-1997. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2000.
 53. Lacour B, Désantes E, Mallol N, Sommelet D. Le Registre Lorrain des Cancers de l'Enfant. Résultats de 17 années d'enregistrement, 1983-1999. Nancy: Registre Lorrain des Cancers de l'Enfant, 2004.
 54. Terracini B, Coebergh JW, Gatta G, et al. Childhood cancer survival in Europe: an overview. *Eur J Cancer* 2001; 37: 810-6.
 55. Gatta G, Corazziari I, Magnani C, et al. Childhood cancer survival in Europe. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: v119-v127.

56. ACCIS. Automated Childhood Cancer Information System. <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>.
57. Peris-Bonet R, Muñoz Villa A, Melchor Alós I, et al. Supervivencia del cáncer infantil en España. Casos diagnosticados en el período 1980-1988. Datos del Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI). *Oncología* 1997; 20: 421-8.
58. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA). Fundación Kaleidos, Buenos Aires, Argentina. <http://www.fundacionkaleidos.org/>
59. Moreno F, Schwartzman E, Dávila de MT, et al. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino—Metodología de trabajo y resultados 2000-2005. *Medicina infantil, Revista del Hospital de Pediatría Garragan* 2007; XIV: Número especial.
60. Magnani C, Pastore G, Coebergh JW, et al. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: Report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer* 2006; 42: 1981-2005
61. Pritchard-Jones K, Stiller C on behalf of the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG). What can we learn from geographical comparisons of childhood cancer survival? *Br J Cancer* 2007; 96: 1493-7.

Perspectivas de la terapia génica en los tumores pediátricos

M. Ramírez Orellana

Servicio de Oncohematología y Trasplante. Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid

RESUMEN

La terapia génica del cáncer es una opción terapéutica con, todavía, corta experiencia clínica. Los resultados de los primeros ensayos clínicos en humanos han puesto de manifiesto unas limitaciones tecnológicas, económicas y regulatorias, que afectan negativamente a su desarrollo. Las líneas de investigación enfocadas a mejorar la capacidad infectiva y oncolítica de los vectores, así como la terapia dirigida a las metástasis, deben conseguir tratamientos más eficaces y con repercusión en un mayor número de pacientes.

Palabras clave: Cáncer; Terapia génica; Ensayos clínicos; Inmunoterapia; Viroterapia; Agencias Reguladoras.

ABSTRACT

Cancer gene therapy still has a limited clinical experience. The results reported from the first clinical trials have shown some technical, economical and regulatory drawbacks of this therapy. New research is needed to improve the oncolytic and infective capacity of the vectors, and the targeting of metastases. New developments should result in the applications of more efficient therapy approaches for a broader group of cancer patients.

Key words: Cancer; Gene therapy; Clinical trials; Immunotherapy; Virotherapy; Regulatory Agencies.

INTRODUCCIÓN

Desde hace casi dos décadas se tiene experiencia clínica en terapia génica antitumoral. En 1990 se publicaron resultados del primer ensayo clínico realizado por el equipo del

doctor Rosenberg⁽¹⁾. En los años posteriores los primeros ensayos clínicos finalizaron y sus resultados están accesibles⁽²⁾. Como en toda estrategia terapéutica novedosa, la experiencia clínica ha servido para descubrir sus limitaciones y abrir nuevos enfoques. En este texto vamos a resumir la experiencia conocida, las implicaciones que ha tenido para orientar las propuestas que se desarrollan en la actualidad, y las líneas de investigación preclínica más importantes de la terapia génica del cáncer. Al final haremos un comentario acerca de la experiencia que se ha comunicado en la terapia génica de los tumores infantiles.

ENSAYOS CLÍNICOS

En la base de datos de ensayos clínicos de terapia génica de la revista *Journal of Gene Medicine*⁽³⁾, a fecha de julio de 2007, se recogen 293 ensayos clínicos de terapia génica del cáncer ya finalizados, y otros 858 ensayos clínicos abiertos. En esta primera experiencia en humanos se pueden señalar varios puntos, que aparecen recogidos en las figuras 1 a 4:

- Dos son los centros mundiales principales de desarrollo de estas estrategias antitumorales: Europa y Estados Unidos de América (EE.UU).
- Los vectores adenovirales son los más utilizados. Los vectores retrovirales, populares en los primeros momentos, han perdido terreno frente a estrategias en las que se emplean métodos de transfección no viral. Además, en los nuevos ensayos clínicos se están evaluando vectores virales diferentes a los iniciales, como es el caso de vectores basados en el virus del sarampión, lentivirus o poliovirus.
- Tanto en los primeros ensayos clínicos como en los que actualmente se encuentran abiertos, las estrategias que emplean genes de antígenos, de marcadores de superficie celular o genes de citoquinas, suponen una amplia mayoría de los genes empleados en la terapia génica del cáncer. Este punto es importante. Subraya que la mayoría de los protocolos clínicos que utilizan terapia génica

Correspondencia: M. Ramírez Orellana. Hospital Universitario Niño Jesús. Avenida Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
E-mail: mramirezo.hnjs@salud.madrid.org
Recibido: Marzo 2008

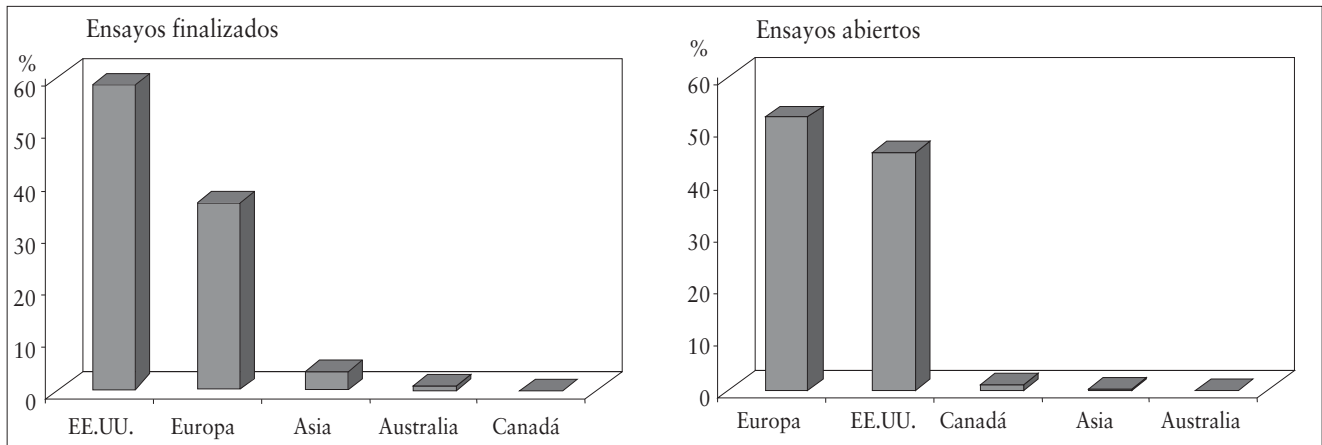


FIGURA 1. Ensayos clínicos de terapia génica del cáncer. Distribución por localización.

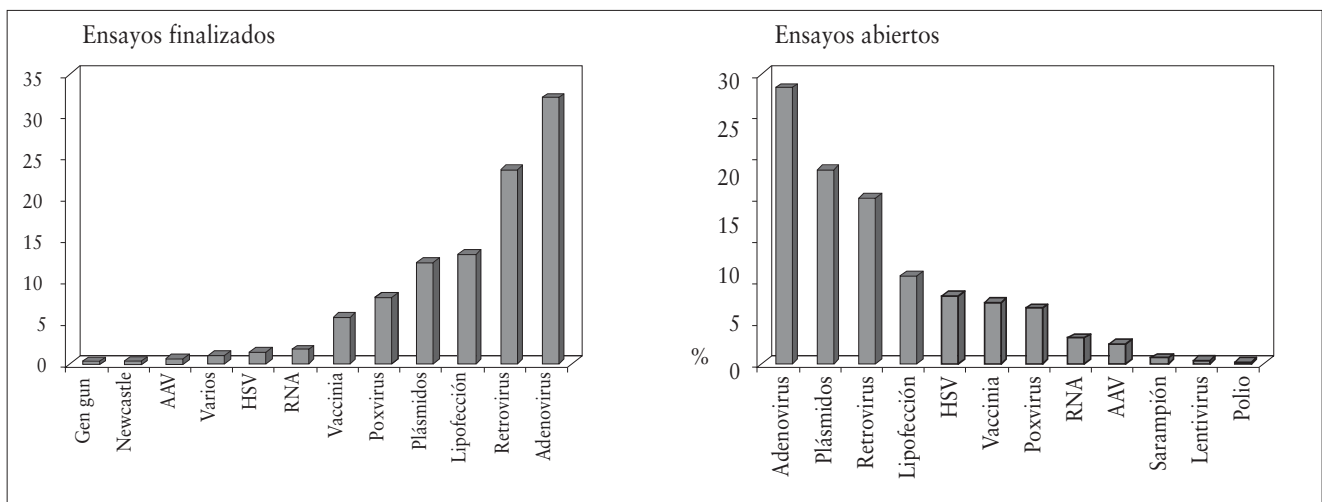


FIGURA 2. Ensayos clínicos de terapia génica del cáncer. Distribución por vectores empleados.

para tratar cánceres humanos intenta obtener un beneficio terapéutico no directamente eliminando el tumor (lo que consiguen los virus oncolíticos), sino tratando de estimular una respuesta inmune antitumoral. Más que de terapia génica del cáncer deberíamos hablar de inmunoterapia génica para el cáncer⁽⁴⁾. Hay que tener siempre presente que la manipulación génica de células, ya sean autólogas o alogénicas, sanas o tumorales, suele suponer un estímulo antigénico para el sistema inmune del paciente. Incluso cuando se utilizan virus puramente oncolíticos, la escasa experiencia clínica sugiere que, los virus oncolíticos no necesitan eliminar completamente todas las células tumorales para ser eficaces, sino simplemente infectar una localización tumoral precisa, originando un proceso inflamatorio que sea el inicio de una respuesta inmune antitumoral sistémica⁽⁵⁾.

- La mayoría de los ensayos clínicos abiertos en la actualidad, o ya finalizados, son Fases I, o I/II. Los ensa-

yos que alcanzan fases más avanzadas son muy escasos, y desde luego en porcentajes muy alejados de los ensayos clínicos de cáncer más clásicos. Este punto es una demostración de que la terapia génica del cáncer que ha llegado a la clínica ha tenido unos resultados pobres, y grandes dificultades para su avance.

De la experiencia clínica de las dos décadas anteriores, y de los resultados aparentemente limitados que ha tenido, se pueden extraer enseñanzas que ayuden a la hora de diseñar los próximos usos de la terapia génica del cáncer. Vamos a distinguir unos aspectos tecnológicos, económicos y reguladores.

ASPECTOS TECNOLÓGICOS

Una de las conclusiones primeras que se derivan de los pobres resultados obtenidos en los ensayos clínicos en humanos es que los modelos preclínicos utilizados en el desarrollo de la terapia génica del cáncer son poco trasplan-

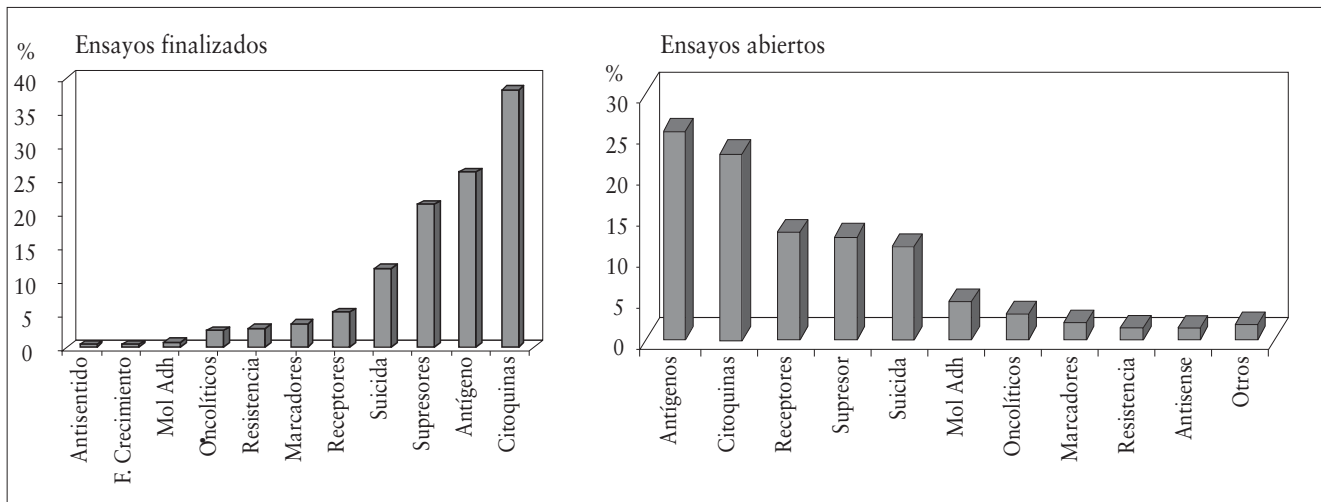


FIGURA 3. Ensayos clínicos de terapia génica del cáncer. Distribución por genes empleados.

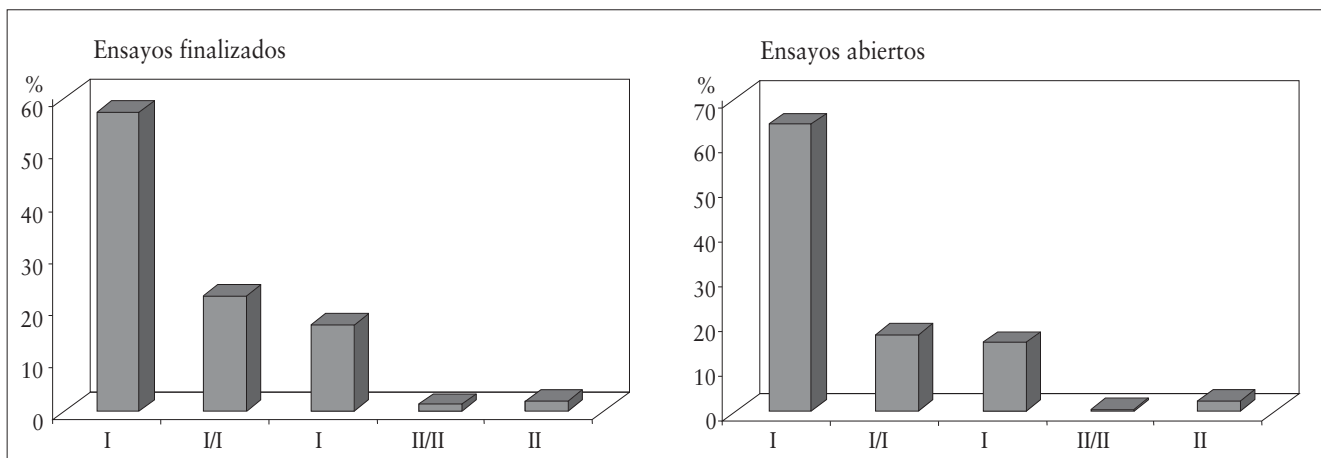


FIGURA 4. Ensayos clínicos de terapia génica del cáncer. Distribución por fases clínicas.

tables a la clínica⁽⁶⁾. Muchos de los modelos animales empleados se basan en el injerto de líneas tumorales humanas en ratones inmunodeficientes. Estos modelos tienen dos limitaciones importantes. Por una parte, las líneas celulares derivadas de tumores humanos representan en el mejor de los casos aquellos clones tumorales que se han adaptado a la propagación en cultivo *ex vivo*. Pueden no recoger todas las características de los tumores primarios. Y en segundo lugar, los ratones inmunodeficientes en los que se implantan las líneas celulares humanas son incapaces de montar una respuesta inmune, ya sea contra el tumor o contra los elementos antigénicos propios de la terapia génica. De este modo los investigadores no pueden evaluar un aspecto que se ha revelado crucial en los ensayos clínicos: existe una respuesta inmune frente al vector que puede disminuir grandemente el efecto beneficioso de la terapia.

Otra limitación inherente al uso de animales como modelos preclínicos es el hecho de que muchos vectores vi-

rales de uso en humanos no tienen capacidad de infectar o completar su ciclo en dichos animales. Este hecho es especialmente importante cuando se desarrollan terapias oncolíticas. Si el vector es incapaz de infectar o replicarse en las células del animal de experimentación, aspectos como la toxicidad no pueden ser correctamente evaluados. Y, además, la eficacia se ve incorrectamente aumentada por el mismo hecho. Actualmente se está aplicando la tecnología molecular para generar ratones transgénicos que expresen receptores de unión para los vectores oncolíticos, de manera que existan modelos murinos preclínicos más humanizados. Es el caso de ratones transgénicos para las proteínas humanas CD46 o SLAM (*signalling lymphocytic-activation molecule*), dos receptores que utiliza el virus del sarampión para infectar las células humanas^(7,8).

La terapia génica para el cáncer metastásico, cuando no se trata de estrategias de inmunoterapia, consiste en la ad-

ministración de los vectores virales por vía sistémica. Los ensayos clínicos en humanos en los que se han empleado vectores virales infundidos directamente al torrente sanguíneo han puesto de manifiesto que un porcentaje muy pequeño del total de virus infundido termina por llegar a su destino. Esta limitación, la de la localización (en inglés *targeting*), es un obstáculo fundamental a la terapia génica oncolítica. Las investigaciones en humanos han descubierto diferentes barreras que impiden que los vectores oncolíticos lleguen a las lesiones metastásicas de manera eficaz:

- En la sangre, los vectores se pueden adherir a la membrana plasmática de las células sanguíneas⁽⁹⁾. O pueden ser neutralizados por anticuerpos circulantes, bien porque exista inmunidad previa al vector (si se trata de un virus patógeno humano como adenovirus, virus del sarampión), o bien en tratamientos repetidos⁽¹⁰⁾. También pueden ser atacados por el sistema del complemento⁽¹¹⁾.
- Los vectores adenovirales son fijados por la proteína C4BP y por el factor IX, y así, son secuestrados en el hígado, donde los proteínoglicanos heparán sulfato y la proteína relacionada con el receptor de las LDL de las células de Kupffer ligan estos compuestos⁽¹²⁾.
- En el tumor los vectores virales tiene que superar la barrera endotelial, para lo que no todos están preparados⁽¹³⁾. Además, una vez extravasados y antes de alcanzar las células tumorales, se encuentran con el estroma tumoral, compuesto por elementos celulares (linfocitos infiltrantes de tumor, células “*natural killer*”) y no celulares (proteínas de la matriz extracelular, citoquinas), que dificultan aún más su capacidad de alcanzar el tumor⁽¹⁴⁾.

Todas estas son limitaciones muy importantes, que resultan en una terapia ineficaz. Se han diseñado estrategias diferentes que tratan de vencer las barreras que hemos apuntado. Unas tienen que ver exclusivamente con el diseño de los vectores oncolíticos, de manera que se pretende optimizar características específicas que consigan aumentar la infectividad sobre las células tumorales (Tabla 1)⁽¹⁵⁾. Otra estrategia diferente consiste en utilizar vehículos que consigan transportar en su interior los vectores oncolíticos hasta las metástasis, evitando las barreras. Una vez en la localización adecuada, el vehículo debe ser capaz de liberar el vector, de manera que este pueda realizar su acción oncolítica sobre las células tumorales (Tabla 2)⁽¹⁶⁾. Se han evaluado diferentes vehículos celulares, cada uno con un tropismo especial para localizar las metástasis. Los vehículos celulares, además de aportar la capacidad de transporte, actúan escondiendo temporalmente al vector oncolítico de la acción del sistema inmune.

Hoy día existen diferentes líneas de investigación que intentan encontrar vectores oncolíticos con alguna de las siguientes características⁽¹⁷⁾:

- Virus patógenos no humanos, para evitar la memoria inmune evolutiva de la especie.

- Virus de replicación y citólisis rápida, para acelerar la diseminación, en oposición a infecciones tipo crónico, en las que la respuesta inmune puede ir en detrimento a la capacidad oncolítica.
- Virus capaces de actuar como adyuvantes en una respuesta inmune antitumoral, no antiviral.
- Virus incapaces de recombinarse o integrarse establemente en el genoma de la célula infectada, para evitar la propagación de alguna ventaja selectiva a la célula tumoral.
- Virus que sean efectivos tras su administración sistémica.
- Virus diseñados para una replicación selectiva en el tumor, bien aprovechando defectos genéticos específicos de las células neoplásicas, bien por interacción con receptores sobreexpresados por las células tumorales, o bien por interacción con factores exclusivos del microambiente tumoral.

Otro aspecto que se relaciona con las técnicas de terapia génica del cáncer y que se ha demostrado importante en humanos tiene que ver con las pautas de tratamiento y los criterios de evaluación de la respuesta clínica. En este sentido la experiencia es limitada, porque no existen muchos ensayos en fases II y III. Los grupos que han podido ensayar varias dosis por paciente abogan por intentar administrar la máxima dosis de vector en el menor tiempo posible. Respecto a la evaluación de la eficacia, al tratarse en la mayoría de los casos de enfermos con una carga tumoral elevada, y enfermedad diseminada, en los niveles de desarrollo de las terapias (otra vez mayoría de fase I), no parece que los criterios clásicos puedan emplearse para evaluar la existencia de una respuesta. Así, los autores que han abordado este tema abogan por no utilizar los criterios RECITS (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)⁽¹⁸⁾ donde el “*gold standard*” es una disminución del 30% en el volumen original del tumor tratado. Muchos tratamientos biológicos, como la terapia génica pueden ser eficaces (en ensayos clínicos en fase I) en el sentido de prolongar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global sin que se produzcan disminuciones en el tamaño tumoral⁽¹⁹⁾. Sugieren que otros criterios más significativos son los que pueden informar de cambios en el metabolismo del tumor a consecuencia de la terapia: densidad tumoral, uso de glucosa, flujo sanguíneo, entre otros⁽²⁰⁾.

ASPECTOS ECONÓMICOS

Las estrategias de terapia génica del cáncer han encontrado limitaciones económicas en su paso desde el laboratorio a la clínica. La producción de los vectores virales ha de hacerse en condiciones GMP (del inglés *Good Manufacturing Practice*), al igual que la fabricación de cualquier droga de uso clínico. En el caso de que la terapia implique la manipulación y/o el cultivo de células que luego se han de administrar a los pacientes, estas manipulaciones también

TABLA 1. Estrategias para mejorar la capacidad infectiva de los vectores empleados en terapia génica del cáncer

Método	Principio	Ventaja	Contra	Ejemplo
Pseudotipaje	Proteína de anclaje de otro virus	Facilidad técnica	Opciones limitadas	
Sistemas adaptadores	Molécula externa une la célula diana al vector	Flexibilidad, no afecta a la estructura del vector	Sistemas de dos componentes Producción y regulación	Receptor-ligando Anticuerpo biespecífico Químico Avidina-biotina
Modificación genética	Vector codifica un factor que aumenta la infectividad	Sistema de un componente Facilidad de producción	Dificultad técnica Puede afectar a la estructura	Cambio de serotipo Ligando pequeño Anticuerpo de cadena simple Proteínas mosaico

TABLA 2. Vehículos celulares empleados en terapia génica del cáncer

Tipo celular	Virus oncolítico	Referencia
Células leucémicas	VSV	Mol Ther 2007; 15: 123-30
Linfocitos T	Virus del sarampión	Gene Ther 2007; 14: 324-33
CIK	Vaccinia	Science 2006; 311: 1780-4
MSCs	Adenovirus	Mol Cancer Ther 2006; 5: 755-66
Células tumorales	Adenovirus	Cancer Gene Ther 2005; 12: 341-9

deben hacerse en instalaciones que garanticen condiciones GMP. Muchas de las terapias génicas para enfermos con cáncer se basan en células, ya sean vehículos celulares o vacunaciones. Por todo esto, la terapia génica del cáncer, en los estadios en los que nos encontramos, supone un desarrollo caro. Estos gastos aumentan en el desarrollo de los ensayos clínicos, y hay que tener en cuenta que se pueden necesitar varios ensayos para conocer una dosis efectiva, con lo cual las necesidades económicas aumentan. En la actualidad, en EE.UU. solo el 20% de los ensayos clínicos de terapia génica del cáncer están promovidos por la industria biotecnológica o por compañías farmacéuticas⁽²¹⁾, y sobre todo en fases avanzadas, cuando la terapia tiene visos de llegar a su comercialización.

ASPECTOS REGULADORES

El desarrollo y avance de las terapias biológicas dirigidas, entre ellas la terapia génica del cáncer en humanos, ha afectado también al papel de las Agencias Reguladoras a la hora de evaluar y aprobar el uso de estos nuevos fármacos⁽²²⁾. En noviembre de 2004, la agencia norteamericana FDA (*Food and Drug Administration*) adoptó el criterio de “umbral de credibilidad” para evaluar productos biotecnológicos

terapéuticos, entre ellos los de terapia génica⁽²³⁾. Así, para conseguir el permiso, un tratamiento nuevo de estas características debe aportar beneficios por encima de un nivel conocido como umbral de credibilidad en vez de demostrar un beneficio estadístico. Básicamente consiste en un beneficio clínico significativo para los pacientes con la enfermedad que se está tratando, que en el campo que nos ocupa se trata de tumores metastásicos refractarios. Las Agencias Reguladoras valoran aspectos cuantificables, como son el aumento de la calidad de vida de los pacientes que reciben la terapia en evaluación, la supervivencia libre de progresión y el aumento de la supervivencia total. El umbral de credibilidad podría conseguirse cuando un número relativamente pequeño de pacientes (20-30) demostraran un efecto clínico significativo en un ensayo clínico de un solo brazo.

TERAPIA GÉNICA EN CÁNCER PEDIÁTRICO

Los ensayos clínicos de transferencia génica en niños con cáncer fueron los pioneros en el marcaje de células de productos de infusión para trasplante autólogo⁽²⁴⁾. Con estos estudios clínicos no se pretendía ningún beneficio terapéutico para los pacientes, pero se consiguió demostrar que las células tumorales que contaminaban la médula ósea participaban en la recaída postrasplante.

Para algunos tumores propios de la edad infantil se han desarrollado estrategias de terapia génica. Todos los comentarios realizados anteriormente se aplican a la terapia génica del cáncer infantil. Así, por ejemplo, todos los ensayos clínicos de terapia génica para neuroblastoma han buscado estrategias de inmunoterapia, mediante la transferencia génica de citoquinas (interleuquina-2, interferón gamma) primero a células tumorales autólogas^(25, 26) y posteriormente alogénicas⁽²⁷⁾. Los resultados, en ambas experiencias, han mostrado beneficios limitados a pocos casos.

Otros tumores infantiles en los que se ha ensayado la terapia génica son los cerebrales, en estudios donde se han reclutado también pacientes adultos⁽²⁸⁾. Y por último, se ha

realizado un ensayo en fase I con terapia génica suicida en pacientes con retinoblastoma bilateral y mala respuesta a dos líneas de tratamiento⁽²⁹⁾. En este ensayo se demostró la baja toxicidad del procedimiento, con una respuesta mantenida en los ocho pacientes tratados.

En resumen, la terapia génica del cáncer es una opción terapéutica con, todavía, corta experiencia clínica. Las líneas de investigación enfocadas a mejorar la capacidad infectiva y oncolítica de los vectores, así como la liberación dirigida a las metástasis, deben conseguir tratamientos más eficaces y con repercusión en un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg SA, Aebersold P, Cornetta K, et al. Gene transfer into humans-immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. *N Engl J Med*. 1990; 323: 570-8.
2. Liu TC, Kirn D. Systemic efficacy with oncolytic virus therapeutics: clinical proof-of-concept and future directions. *Cancer Res* 2007; 67: 429-32.
3. <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>
4. Armstrong AC, Eaton D, Ewing JC. Science, medicine, and the future: Cellular immunotherapy for cancer. *BMJ* 2001; 323: 1289-93.
5. Parato KA, Senger D, Forsyth PA, Bell JC. Recent progress in the battle between oncolytic viruses and tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 965-76.
6. Casal M, Haskins M. Large animal models and gene therapy. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 266-72.
7. Verhaagh S, de Jong E, Goudsmit J, et al. Human CD46-transgenic mice in studies involving replication-incompetent adenoviral type 35 vectors. *J Gen Virol* 2006; 87(Pt 2): 255-65.
8. Welstead GG, Iorio C, Draker R, et al. Measles virus replication in lymphatic cells and organs of CD150 (SLAM) transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102: 16415-20.
9. Lyons M, Onion D, Green NK, et al. Adenovirus type 5 interactions with human blood cells may compromise systemic delivery. *Mol Ther* 2006; 14: 118-28.
10. Moskalenko M, Chen L, van Roey M, et al. Epitope mapping of human anti-adenovirus type 2 neutralizing antibodies: implications for gene therapy and virus structure. *J Virol* 2000; 74: 1761-6.
11. Kiang A, Hartman ZC, Everett RS, et al. Multiple innate inflammatory responses induced after systemic adenovirus vector delivery depend on a functional complement system. *Mol Ther* 2006; 14: 588-98.
12. Shayakhmetov DM, Gaggari A, Ni S, Li ZY, Lieber A. Adenovirus binding to blood factors results in liver cell infection and hepatotoxicity. *J Virol* 2005; 79: 7478-91.
13. Fechner H, Haack A, Wang H, et al. Expression of coxsackie adenovirus receptor and alphav-integrin does not correlate with adenovector targeting in vivo indicating anatomical vector barriers. *Gene Ther* 1999; 6: 1520-35.
14. Kuppen PJ, van der Eb MM, Jonges LE, et al. Tumor structure and extracellular matrix as a possible barrier for therapeutic approaches using immune cells or adenoviruses in colorectal cancer. *Histochem Cell Biol* 2001; 115: 67-72.
15. Waehler R, Russell SJ, Curiel DT. Engineering targeted viral vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 573-87.
16. Power AT, Bell JC. Cell-based delivery of oncolytic viruses: a new strategic alliance for a biological strike against cancer. *Mol Ther* 2007; 15: 660-5.
17. Parato KA, Senger D, Forsyth PA, Bell JC. Recent progress in the battle between oncolytic viruses and tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 965-76.
18. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.
19. Abeloff MD: Perspective: new end-points needed in targeted RX trials. *Oncol News Int* 2006; 15: 2-16.
20. Gordon EM, López FF, Cornelio GH, et al. Pathotropic nanoparticles for cancer gene therapy Rexin-G IV: three-year clinical experience. *Int J Oncol* 2006; 29: 1053-64.
21. ClinicalTrials.gov. Septiembre 2007.
22. Hirschfeld S, Pazdur R. Oncology drug development: United States Food and Drug Administration perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42: 137-43.
23. FDA. "Pink Sheet for prescription pharmaceuticals and biotechnology products." Noviembre 2004.
24. Brenner MK, Rill DR, Holladay MS, et al. Gene marking to determine whether autologous marrow infusion restores long-term haemopoiesis in cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 1134-7.
25. Brenner MK, Heslop H, Krance R, et al. Phase I study of chemokine and cytokine gene-modified autologous neuroblastoma cells for treatment of relapsed/refractory neuroblastoma using an adenoviral vector. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 1477-88.
26. Seeger RC, Rosenblatt JD, Duerst RE, et al. A Phase I study of human gamma interferon gene-transduced tumor cells in patients with neuroblastoma. *Hum Gene Ther* 1998; 9: 379-90.
27. Rousseau RF, Haight AE, Hirschmann-Jax C, et al. Local and systemic effects of an allogeneic tumor cell vaccine combining transgenic human lymphotactin with interleukin-2 in patients with advanced or refractory neuroblastoma. *Blood* 2003; 101: 1718-26.
28. Khatua S, Jalali R. Recent advances in the treatment of childhood brain tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 361-71.
29. Chevez-Barríos P, Chintagumpala M, Mieler W, et al. Response of retinoblastoma with vitreous tumor seeding to adenovirus-mediated delivery of thymidine kinase followed by ganciclovir. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7927-35.

Nuevos fármacos en oncología pediátrica

P. García-Miguel, A. Sastre Urgellés

Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz, Madrid

RESUMEN

Actualmente el 75-80% de los niños que padecen una neoplasia conseguirán sobrevivir. El resto de pacientes fallecerán a causa del cáncer, la gran mayoría a causa de la progresión de su tumor. A pesar de los grandes avances en los tratamientos antineoplásicos desarrollados en las últimas décadas, aún existen tumores que por su histología, localización o bien por su extensión al diagnóstico, resultan muy difíciles de curar. También tumores inicialmente sensibles a la quimioterapia se hacen resistentes y progresan a pesar de todo tipo de tratamiento. Es indudable que se necesitan más armas terapéuticas para luchar contra estos casos de mal pronóstico. Aunque el desarrollo de nuevos antineoplásicos para tumores infantiles es más lento que en los adultos, varios medicamentos ofrecen resultados preliminares muy esperanzadores: anticuerpos monoclonales, como rituximab y gemtuzumab, ozogamicin en neoplasias hematológicas; inhibidores de la topoisomerasa I, como topotecan e irinotecan en los tumores sólidos; y los antiangiogénicos, en estudio para todo tipo de tumores son algunos ejemplos. Existen muchas drogas en desarrollo, aún en fases muy preliminares. Es de esperar que en no mucho tiempo, gracias a ellas, mejore el pronóstico de los tumores en los que aún no se consigue una buena supervivencia.

Palabras Clave: Cáncer infantil; Nuevas terapias; Anticuerpos monoclonales; Inhibidores de la topoisomerasa I; Citostáticos liposomales.

ABSTRACT

Currently, 75%-80% of children who suffer a neoplasm survive it. The rest of the patients will die because of the

cancer, most because of tumor progression. Tumors still exist in spite of the great advances in antineoplastic treatment developed in recent decades. However, these are very difficult to cure due to their histology, location or extension on diagnoses. In addition, tumors that are initially sensitive to chemotherapy become resistant and progress in spite of all the different types of treatment. Undoubtedly, more therapeutic armamentarium is needed to fight against these cases having poor prognosis. Although the development of new antineoplastics for childhood tumors is slower than in the adults, several drugs offer very encouraging preliminary results. A few examples are monoclonal antibodies such as Rituximab and Gemtuzumab Ozogamicin in blood neoplasms; Topoisomerase I inhibitors such as Topotecan and Irinotecan in solid tumors, and antigenic ones, under study for all types of tumors. There are many drugs still being developed, although in very preliminary phases. It is expected that thanks to them, the prognoses of the tumors for which good survival rate has not been achieved as of yet will improve in a short time.

Key words: Child cancer; New therapies; Monoclonal antibodies; Topoisomerase I inhibitors; Liposomal cytostatics.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en la infancia tiene un alto índice de curación, el 75-80% de los niños que padecen una neoplasia conseguirán sobrevivir. El resto de pacientes fallecerán a causa del cáncer, algunos por complicaciones derivadas del tratamiento (infecciones, toxicidad orgánica...), pero la gran mayoría lo harán a causa de progresión de su tumor. A pesar de los grandes avances en los tratamientos antineoplásicos desarrollados en las últimas décadas, aún existen tumores que bien por su histología (por ejemplo, el tumor rabdoide), por su localización (tumores de tronco cerebral) o bien por su extensión al diagnóstico (metástasis óseas y pulmonares) resultan casi imposibles de curar. Por otro lado, tu-

Correspondencia: Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid
E-mail: pgarcia.hulp@salud.madrid.org
 asastre.hulp@salud.madrid.org
Recibido: Marzo 2008

mores teóricamente sensibles a la quimioterapia se hacen resistentes y progresan a pesar de todo tipo de tratamiento. Es indudable que se necesitan más armas terapéuticas para luchar contra estos casos de mal pronóstico.

Sin embargo, el desarrollo de nuevos tratamientos para los tumores infantiles es muy lento por varias razones: solo un pequeño número de drogas que se desarrollan pueden ser útiles en los niños; los ensayos en fase I y II tardan mucho en reclutar el suficiente número de casos debido a la escasa frecuencia de la mayoría de los tumores pediátricos, y las consideraciones éticas suponen un freno al reclutamiento de nuevos pacientes. Por otro lado, las toxicidades de los medicamentos son diferentes en los niños, que suelen tolerar la quimioterapia mejor que los adultos, de forma que, aunque una droga se demuestre eficaz en el tratamiento de un determinado tumor del adulto, se debe realizar un ensayo independiente en niños para establecer la dosis máxima tolerable en la edad pediátrica.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los tumores infantiles son histológicamente diferentes a los del adulto, y que suelen ser más sensibles a la acción de la quimioterapia, sería deseable que los estudios en fase I en niños con los nuevos tratamientos se hicieran precozmente, sin tener que esperar a los resultados obtenidos con los ensayos en adultos. Para ello es necesario establecer una nueva legislación al respecto, tanto en Europa como en Estados Unidos.

DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER

El cáncer constituye una enfermedad que comporta cambios en el genoma, mutaciones que conducen a una sobreexpresión de oncogenes o infraexpresión de genes supresores de tumores. Estas alteraciones se manifiestan en un fenotipo celular anómalo que, a través de diversas estrategias, permiten un crecimiento ilimitado con capacidad de metastatización. Ante la imposibilidad de actuar directamente sobre las alteraciones genéticas, actualmente la terapéutica se dirige a las moléculas específicas que evaden a la célula de los circuitos normales de proliferación y diferenciación y las incorpora a un circuito autónomo.

En el año 2000 Hanahan y Weinberg clasificaron las alteraciones de la fisiología celular tumoral en 6 categorías esenciales que permiten el crecimiento celular y que pueden constituir las dianas del tratamiento antitumoral⁽¹⁾. Así se están desarrollando fármacos que interfieren con cada una de las capacidades adquiridas por la célula maligna y que le permite mantener un crecimiento desordenado e ilimitado.

- **Capacidad de crecimiento autónomo:** la célula tumoral adquiere la capacidad de crecimiento autónomo gracias a tres mecanismos: 1) síntesis de factores de crecimiento (FC) de forma independiente a los generados por otras células tisulares, como sucede con las células de

glioblastoma que producen PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas); 2) sobreexpresión de receptores para los FC, lo cual posibilita la respuesta a niveles de FC que normalmente no son capaces de inducir proliferación; 3) atracción de células inflamatorias hacia la neoplasia que aportan más FC. Los fármacos desarrollados en este campo van dirigidos a receptores de membrana de la tirosinquinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Ejemplos ya en uso clínico son gefitinib, erlotinib e imatinib; los dos primeros indicados en tratamiento de cáncer de pulmón y glioblastomas, y el Imatinib se emplea en las Leucemias Mieloides Crónicas y en los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

- **Insensibilidad a inhibidores del crecimiento:** los factores inhibidores de la proliferación celular actúan, bien impidiendo el reclutamiento de células desde la fase quiescente (G0) al ciclo celular activo, o bien impidiendo su progresión en el ciclo celular. La entrada de células desde G0 a G1 está regulada por la pRb (proteína del retinoblastoma) y la p53. Su progresión en el ciclo celular se efectúa por la interacción de las quinasas ciclo-dependientes (CDK) y sus inhibidores intrínsecos naturales como p21 y p27. Su permanencia en el ciclo sin alcanzar la diferenciación es facilitada por el oncogen c-myc. Muchos agentes quimioterápicos y la radioterapia son el paradigma de la actuación sobre el ciclo celular activo mediante el daño producido en el ADN. La búsqueda de dianas terapéuticas a este nivel ha llevado a identificar el flavopiridol, bloqueante de las CDK 2, 4 y 6, actualmente en fase de ensayo en adultos.
- **Supresión de la apoptosis:** la inducción de la muerte celular es un efecto secundario de múltiples agentes antineoplásicos producidos por acumulación de daños en el ADN (agentes alquilantes, radioterapia...). La evasión de la muerte celular programada constituye un factor fundamental en el crecimiento ilimitado de los tumores y en alguno de ellos puede ser considerado como su evento causal. Es el caso de la sobreexpresión de bcl-2 originada por traslocación cromosómica; esta proteína es la diana terapéutica del imatinib. También los inhibidores hormonales en tumores hormono-dependientes ya utilizados desde 1972 actúan favoreciendo la apoptosis.
- **Angiogénesis:** a partir de un tamaño de 2 mm³ un tumor presenta dificultades para proveer a sus células de oxígeno y nutrientes, obligándoles a disponer de un vaso sanguíneo a una distancia no superior de 100 micras. Por ello, el crecimiento tumoral necesita la creación de nuevos vasos. La hipoxia celular es el primer estímulo, al que se suma la producción de factores angiogénicos por las propias células tumorales. Los vasos tumorales neoformados no solo aseguran el crecimiento del tumor

TABLA 1. Crecimiento tumoral

1. Proliferación celular autónoma
2. Insensibilidad a factores inhibidores del crecimiento y proliferación
3. Supresión de la apoptosis
4. Angiogénesis mantenida
5. Capacidad de división ilimitada: reactivación de la telomerasa
6. Invasión de tejidos y metástasis

primario, sino que le permite acceder al torrente sanguíneo y originar metástasis a distancia. El factor proangiogénico más potente es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) actuando como promotor del desarrollo de nuevos vasos a través de receptores tirosinquinasa 1 y 2 (VEGFR1 y 2) expresados en las células endoteliales. El VEGF es producido por las células tumorales y constituye una diana terapéutica en el tratamiento de muchos tumores. En oncología se ha reconocido la utilidad de tres categorías de drogas antiangiogénicas: 1) anticuerpos monoclonales, como el bevacizumab (Avastín), IgG1 que inhibe la proliferación de células endoteliales neutralizando el VEGF o impidiendo su fijación en los receptores; 2) moléculas inhibitoras de la tirosinquinasa para receptores de factores proangiogénicos, como el sorafenib (inhibidor de la tirosinquinasa del VEGF) y el sunitinib (inhibidor de receptores del VEGF y PDGF). Estos fármacos ya se emplean ampliamente en neoplasias del adulto; 3) inhibidores indirectos de la angiogénesis, cuyo mecanismo de acción no está aclarado. Un ejemplo es la talidomida, pero a causa de su neurotoxicidad su uso ha sido muy limitado siendo sustituida por un derivado sintético, lenalidomide, especialmente útil en los síndromes mielodisplásicos⁽²⁾.

NUEVOS FÁRMACOS EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

El desarrollo de fármacos contra el cáncer es un proceso lento y complejo. El objetivo es encontrar nuevos agentes que cumplan dos objetivos: eficacia destruyendo células tumorales y escasa toxicidad sobre tejidos normales. Los progresos en el conocimiento de la biología de las células neoplásicas permiten identificar “dianas terapéuticas” contra las que dirigir un determinado agente para conseguir la destrucción de la célula de la forma más selectiva posible. Así, se están desarrollando fármacos contra antígenos que expresan mayoritariamente células neoplásicas (anticuerpos monoclonales), o agentes destinados a interferir con los procesos de crecimiento y división celular a un nivel molecular. Otra posibilidad para aumentar la eficacia y disminuir la toxicidad es vehicular los agentes citotóxicos de forma que lleguen preferentemente a los tejidos neoplásicos,

disminuyendo así la toxicidad sobre tejidos sanos (citostáticos con envoltura lipídica, pegilados o vehiculados por agentes infecciosos).

A continuación se hará un repaso a los principales agentes antineoplásicos actualmente en estudio, y que parecen prometedores para su uso en hematología pediátrica en un futuro próximo. La mayoría de ellos se encuentra aún en fase de ensayo clínico, y se han de administrar como medicamentos de uso compasivo.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (AcMo) han supuesto un gran avance diagnóstico y terapéutico en muchas patologías. Son anticuerpos específicos diseñados para unirse a un determinado antígeno expresado por un clon de células malignas; a través de diferentes mecanismos, tras la unión Ag-Ac se produce la destrucción de la célula diana. Si el Ac es específico del tumor y no lo expresan las células normales, la toxicidad será entonces mínima para el organismo. Desde esta perspectiva, parece la solución “mágica” contra el cáncer: “flechas” específicas contra células malignas. Pero en la práctica hay varios inconvenientes que sortear. En primer lugar, los tumores expresan muchos tipos de antígenos, y no todas las células de un determinado tumor comparten al cien por cien cada antígeno, por lo que siempre quedará una población residual de células neoplásicas sin destruir. En segundo lugar, aunque un tumor exprese mayoritariamente un determinado Ag, puede ser que otros tejidos normales también lo expresen; por tanto, la administración del AcMo causaría una toxicidad que puede ser inaceptable sobre células normales.

Los AcMo deben reconocer Ag expresados en la superficie de la célula. Una vez que se produce la unión Ag-Ac, existen cuatro posibilidades de actuación: 1) el complejo puede introducirse en la célula y liberar allí una sustancia tóxica que determine la muerte celular; 2) el Ac puede quedarse en la superficie de la célula, pero si va unido a un isótopo radiactivo este completa la acción citotóxica; 3) combinarse con moléculas efectoras (IL2, GM-CSF); 4) estimular la acción de células citotóxicas que eliminen la célula “marcada”.

Los AcMo también pueden actuar aumentando la sensibilidad a la quimioterapia invirtiendo el efecto de la p-glicoproteína y otras proteínas relacionadas con la multirresistencia a drogas⁽³⁾.

La administración de AcMo puede producir severas reacciones alérgicas, y un “síndrome de liberación de citoquinas” que puede ser grave. Mediante ingeniería genética se consiguen formas “humanizadas” del medicamento que causan menos efectos secundarios que las moléculas desarrolladas en animales.

Son muchos los AcMo desarrollados contra diferentes Ag tumorales más o menos específicos. En general, la ten-

dencia es a usarlos asociados a quimioterapia, incrementando así la eficacia del tratamiento; o bien se administran después de finalizado el tratamiento citostático, con el fin de eliminar células residuales resistentes.

Aunque la mayoría de los AcMo en uso no tienen aplicación en tumores pediátricos, algunos de ellos sí comienzan a administrarse a niños con resultados preliminares esperanzadores:

- El rituximab es un AcMo específico para el antígeno CD20, expresado en células maduras B, tanto benignas como malignas, pero que no se encuentra en *stem-cells*, células pro-B, la gran mayoría de células pre-B y células plasmáticas, ni en otros tejidos normales. Tras su administración se liga al antígeno CD20, causando un descenso rápido de las células circulantes CD20 positivas⁽⁴⁾. Los mecanismos de destrucción de las células B incluyen citotoxicidad dependiente del anticuerpo, lisis mediada por el complemento, inhibición del crecimiento celular y, además, produce una sensibilización a la quimioterapia (QT) debido a una subregulación de Bcl-2, un inhibidor de la apoptosis⁽⁵⁾. Por tanto, sus aplicaciones clínicas incluyen todos aquellos trastornos en los que estén implicadas células de estirpe B malignas que expresen CD20 (linfomas no Hodgkin Burkitt y leucemia aguda linfoblástica B CD20+), y también procesos autoinmunes, como anemia hemolítica autoinmune o púrpura trombopénica autoinmune, pues al destruir las células CD20 se disminuye notablemente la producción de AutoAc.

La escasa incidencia de neoplasias de células B en niños, y la buena respuesta que se obtiene actualmente con los tratamientos de quimioterapia de primera línea ha motivado que no sean muchos los casos publicados en niños en los que se haya empleado el rituximab. En adultos, sin embargo, ya forma parte de los protocolos de primera línea para los LNH-B, pues se ha demostrado sobradamente su eficacia, junto con la quimioterapia tipo CHOP⁽⁶⁾. Las comunicaciones recogidas en la literatura de pacientes pediátricos se reducen a 13 casos, 6 de LNH-B y 7 de LAL-B. Los niños con LNH-Burkitt eran refractarios a la QT de primera línea⁽⁷⁻¹⁰⁾, o sufrieron una recaída^(11, 12). En todos los casos, excepto uno se alcanzó la remisión completa (83%), que se ha mantenido en el tiempo en 4 pacientes. En el caso de LAL-B todos los pacientes habían sufrido, al menos, una recaída, y en todos ellos se obtuvo la remisión tras la administración de rituximab^(8, 13-15). En algunos casos el rituximab se administró como único tratamiento, sin quimioterapia concomitante, en infusiones semanales (375 mg/m²/dosis) consiguiéndose la remisión en varios pacientes, con un número variable de ciclos^(7, 8, 13, 15). En otros pacientes rituximab se combinó con quimioterapia. En la mayoría de casos se realizó tras-

plante alogénico o autólogo de progenitores hematopoyéticos después de conseguir la remisión, y en algunos el rituximab se utilizó como purgado *in vivo* de células CD20+^(10, 13).

La toxicidad del rituximab no parece ser excesiva. Durante la infusión se puede producir cefalea, escalofríos, fiebre, y ocasionalmente disnea, hipotensión, y angioedema; estos síntomas ocurren con más frecuencia durante la primera administración y, sobre todo, en LNH con grandes masas tumorales. Se deben a la liberación de citoquinas mediadoras de la respuesta inflamatoria, como TNF- α , interleuquina IL-8 o interferón γ como resultado de la destrucción de células CD20. Generalmente desaparecen al disminuir el ritmo de la infusión, o interrumpirla momentáneamente; la administración de corticoides y antihistamínicos previos a la infusión del fármaco minimizan la aparición de este cuadro. Otro efecto del rituximab es la marcada depleción de células CD20+ durante los 2-6 meses siguientes a su infusión; pero, generalmente, no se producen mayor número de infecciones durante este período, pues la producción de anticuerpos continúa por parte de las células plasmáticas. De todas formas no se aconseja administrar vacunas hasta recuperarse las cifras normales de células B. El rituximab se perfila, pues, como un fármaco que, en breve, se puede incorporar al tratamiento de las neoplasias de células B. De hecho el protocolo actual del *Children's Oncology Group* ya lo incluye como primera línea de tratamiento en los LNH tipo Burkitt.

- Otro AcMo en estudio es gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]). Se trata de un AcMo humanizado dirigido contra el Ag de superficie CD33, y se conjuga con un derivado de un antibiótico citotóxico, la calicheamicina. Más del 90% de los blastos de las leucemias mieloides agudas (LAM) expresan en su superficie el Ag CD33. Tras producirse la unión Ag-Ac, el complejo formado entra en el interior de la célula y se libera la molécula de calicheamicina, la cual se liga al ADN causando roturas de la doble hélice y produciéndose la apoptosis de la célula. En niños se han realizado ensayos con esta molécula en LAM refractaria o en recaída⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La tasa de respuesta (reducción significativa en el porcentaje de blastos) se sitúa en el 28-40%, y la toxicidad limitante parece ser hepática: aumento de transaminasas y, sobre todo, enfermedad venooclusiva del hígado que aparece hasta en la cuarta parte de los casos⁽¹⁸⁾. Para los pacientes que obtienen algún tipo de respuesta, la única opción ensayada tras la administración de mylotarg ha sido un trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero dado que los resultados en formas refractarias y en recaídas de LAM son similares, queda por explorar la posibilidad de administración simultánea de mylotarg con quimioterapia en este grupo de pacientes.

Citostáticos en formulaciones lipídicas

La encapsulación de los medicamentos en envolturas lipídicas llamadas liposomas es una técnica en auge. Los liposomas son unas vesículas esféricas, cerradas, de pequeño tamaño, formadas por diferentes tipos sustancias lipídicas, como los fosfolípidos; durante su formación en su interior queda incluida la droga correspondiente. Gracias a esta formulación se produce una liberación más lenta y mantenida de la droga, hasta varios días después de su administración; además, gracias al pequeño tamaño de los liposomas, estos penetran más fácilmente a través de los endotelios vasculares de los tejidos neoplásicos, porque presentan más irregularidades que los de tejidos normales: el resultado es que la concentración de droga liberada es mayor en el tumor que en otros tejidos, disminuyendo, así, la toxicidad del citostático sobre células no neoplásicas.

Los liposomas pueden estar compuestos por vesículas unilamelares, con una sola bicapa lipídica que rodea un compartimiento acuoso; también pueden ser multilamelares, con varias capas lipídicas concéntricas y, por último, recientemente se ha desarrollado un tercer tipo de liposomas multilamelares y multivesiculares (tecnología DepoFoam), con las capas lipídicas dispuestas en forma no concéntrica. Las dos primeras son formulaciones para la administración intravenosa de las drogas. Las formulaciones DepoFoam son para administración parenteral, pero no intravascular: intratecal, epidural, subcutáneo, intramuscular e intraarticular, pues la disposición de las capas lipídicas confiere una mayor estabilidad y una liberación más lenta de la droga.

Son muchos los citostáticos que se están ensayando en formulaciones lipídicas, aunque de momento solo se han aprobado unos pocos y con indicaciones muy precisas.

Las pioneras han sido las antraciclina, pues son citostáticos efectivos en muchos tumores, y su eficacia se relaciona con la dosis. Sin embargo, la toxicidad producida a corto plazo (sobre todo mucositis y pancitopenia) y a medio plazo (cardiotoxicidad) impide escalar dosis. Con las formulaciones lipídicas se persigue conseguir una mayor eficacia con menos toxicidad. Existen ya aprobadas dos formulaciones lipídicas de doxorubicina: doxorubicina liposomal pegilada (PLD) (Doxil®) y no pegilada (Myocet®), utilizadas en cáncer de mama, ovario y sarcoma de Kaposi; y una de daunorubicina liposomal (DaunoXome®), aprobada para el sarcoma de Kaposi. En tumores infantiles la experiencia es aún escasa con estas formulaciones, pero ya se ha estudiado su eficacia en varios tipos de neoplasias:

- Doxorubicina liposomal pegilada: un ensayo en fase I en tumores refractarios en niños con esta droga ha establecido la dosis máxima tolerable en 60 mg/m² cada 4 semanas⁽¹⁹⁾; aunque no existen series amplias de pacientes tratados con PLD, en un estudio de 8 pacientes con sarcomas avanzados y resistentes se observó una buena

respuesta en 3 casos que recibieron 6 ciclos de tratamiento⁽²⁰⁾. Es interesante puntualizar que no se produjeron casos de toxicidad cardiaca, aún tratándose de pacientes multitratados y que previamente habían recibido antraciclina.

- Daunoblastina liposomal: su encapsulación en liposomas parece hacerla menos sensible a la acción de proteínas relacionadas con la multirresistencia a drogas, como la p-glicoproteína. *In vitro* se muestra más activa que la daunoblastina contra los blastos de la leucemia aguda linfoblástica (LAL), y en estudios preclínicos se ha demostrado que cuando se administra DaunoXome® se encuentra una mayor concentración de daunorubicina en tejidos tumorales, cerebro, hígado, bazo e intestino que si la infusión de la misma dosis es de daunorubicina no lipídica; en cambio, se observa una menor concentración de la droga en tejido cardiaco. En adultos, se ha usado en leucemias en recaída o resistentes, en combinación con citarabina y/o fludarabina, observándose hasta un 80% de remisiones en LAL, y 29% en leucemias agudas mieloblásticas (LAM), con escasa cardiotoxicidad⁽²¹⁻²³⁾. En niños con LAM en recaída a los que se administró DaunoXome® y citarabina la respuesta fue sensiblemente mejor que en los adultos, consiguiéndose hasta un 67% de remisión completa, sin toxicidad cardiológica apreciable⁽²⁴⁾. Sin embargo, en un estudio en Fase I realizado en 48 casos de niños con tumores sólidos refractarios o en recidiva, con el objetivo de determinar la dosis máxima tolerable de DaunoXome, se apreció una mayor cardiotoxicidad de la esperada según los datos disponibles hasta la fecha: hasta 15 niños mostraron alteraciones ecocardiográficas durante el ensayo⁽²⁵⁾; hay que señalar que muchos de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido previamente antraciclina durante el curso de su enfermedad, lo que ha podido alterar los resultados. De todas formas, estos datos suponen una llamada de atención sobre el uso de DaunoXome® en niños con tratamientos intensivos precedentes.

DaunoXome® también puede tener aplicación en tumores del SNC, pues la envoltura lipídica permite alcanzar mayores concentraciones de daunorubicina en los tumores localizados en el SNC que con la droga convencional. Así, administrado junto a carboplatino y etopósido en gliomas recidivados se obtuvo respuesta en 5 de 7 pacientes, con 38% de supervivencia libre de progresión a los 29 meses⁽²⁶⁾.

La encapsulación de la citarabina en liposomas con la tecnología DepoFoam ha proporcionado una formulación que parece muy prometedora en el difícil tratamiento de la meningitis neoplásica. La citarabina ha sido, junto con el Methotrexate, el citostático más usado en el tratamiento de la infiltración maligna de las meninges, con eficacia en ne-

oplasias de origen linfoide, pero nula actividad frente a tumores no linfoides. La citarabina encapsulada en liposomas (Depocyte®) tiene una vida media mucho más larga en LCR que la citarabina convencional: puede mantener una concentración terapéutica durante, al menos, 14 días, mientras que la citarabina tiene una vida media de 4 horas y en 2 días ha desaparecido completamente del LCR. Los ensayos clínicos con citarabina liposomal han demostrado que ésta es eficaz, tanto en meningitis neoplásicas por tumores sólidos como en neoplasias hematológicas.

En adultos con neoplasias sólidas que desarrollaron infiltración meníngea la administración de Depocyte® retrasó de forma significativa el desarrollo de sintomatología neurológica frente a un grupo control tratado con metotrexate intratecal y, aunque no supuso un aumento significativo la supervivencia sí se consiguió una mayor calidad de vida dada la necesidad de un número menor de punciones intratecales.

En niños Depocyte® se ha ensayado en casos de recidiva de leucemias en el SNC y en algunos casos de infiltración neuromeníngea en tumores del SNC, principalmente meduloblastomas^(27,28). Los resultados han sido mejores en los casos de LAL que en los de tumores sólidos. En la mayoría de los casos se consigue una desaparición de las células tumorales del LCR, pero en meduloblastomas no se consigue una remisión completa duradera.

La dosis de Depocyte® se ha establecido para niños mayores de 3 años en 35 mg/dosis, en un esquema de administración que incluye una dosis semanal durante 2-3 semanas, seguido de una fase de consolidación (cada 4 semanas) y de mantenimiento (cada 8 semanas). Dosis mayores (50 mg, dosis del adulto) producen mayores efectos secundarios, cefalea, sobre todo, sin mejorar la eficacia⁽²⁷⁾.

La toxicidad de Depocyte® consiste, fundamentalmente, en una aracnoiditis que se evita o minimiza si se administra de forma concomitante dexametasona oral durante 5 días. Se debe evitar la administración simultánea de drogas neurotóxicas, para no incrementar la toxicidad neurológica.

Nuevos antineoplásicos

Análogos de nucleósidos

Esta familia de antineoplásicos comprende drogas importantes en el tratamiento de las leucemias, como tioguanina, mercaptopurina y citarabina. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos de esta familia que pueden mejorar sensiblemente la supervivencia en los casos de leucemias infantiles que se muestran resistentes al arsenal quimioterápico disponible.

- **Clofarabina (Evoltra®)**. Es un antineoplásico de la familia de los análogos de las purinas (análogo de deoxiadenosina). Actúa inhibiendo la síntesis de ADN, pues al incorporarse a la cadena del ADN en la fase de

división interrumpe los procesos de reparación y, además, en la célula en reposo altera la función mitocondrial induciendo la liberación de factores inductores de la apoptosis celular. Recientemente se ha aprobado para el tratamiento de la LAL pediátrica en casos refractarios (tras haber probado, al menos, dos protocolos convencionales) y en recaídas. En los estudios, tanto en adultos como en niños se ha mostrado activa en la mayoría de tipos de LAL, y también en LAM y en LMC en fase crónica, teniendo en cuenta que en todos los ensayos los pacientes habían recibido varios tratamientos previamente, incluso un TPH. El estudio en fase I en pacientes pediátricos con leucemia (LAL y LAM) resistente a los tratamientos previos estableció la dosis de 52 mg/m²/día durante 5 días como la máxima tolerable, siendo una hepatotoxicidad reversible y rash cutáneo las toxicidades limitantes de dosis; la clofarabina no tiene la neurotoxicidad limitante de otros antineoplásicos del grupo, como cladribina y fludarabina. La tasa de remisión completa fue del 24% para LAL y 13% en LAM⁽²⁹⁾. En el ensayo en fase II, con la dosis ya mencionada en todos los pacientes, en 61 casos de LAL refractaria la tasa de respuesta fue del 30%, bastante elevada considerando que se trataba de pacientes sin respuesta a todo tipo de tratamiento⁽³⁰⁾. Viendo su eficacia como monoterapia, el próximo paso es establecer su eficacia en combinación con agentes que dañan el ADN (Ciclofosfamida, Etopósido), pues habría un mecanismo de acción sinérgico: la clofarabina impediría la reparación del DNA alterado por los otros citostáticos, potenciándose la citotoxicidad.

- **Nelarabina**. Es un análogo de deoxiguanosina, en forma de prodroga soluble de 9-b-d-arabinofuranosilguanina, que se convierte por demetilación en ara-GTP en los linfoblastos T. Actúa inhibiendo la síntesis de ADN. Es efectiva en las neoplasias hematológicas originadas en los linfocitos T (LAL-T y linfomas no Hodgkin T). En un reciente estudio en niños y adultos jóvenes con este tipo de neoplasias en fase de recaída o refractariedad, se administró nelarabina a la dosis de 1,2 g/m²/día durante 5 días consecutivos; se consiguió una respuesta positiva en el 55% de los pacientes con LAL-T en primera recaída y en el 27% de los casos en segunda recaída. En este estudio se observó una elevada neurotoxicidad (18%), consistente en convulsiones, alucinaciones y neuropatía periférica⁽³¹⁾. En un estudio posterior realizado en adultos nelarabina se administró a días alternos, 1,5 g/m²/día (días 1,3 y 5), observándose un solo caso de toxicidad neurológica severa⁽³²⁾. Aunque la experiencia con este citostático es escasa, su eficacia en neoplasias derivadas de los linfocitos T está ya documentada, aunque

han de explorarse asociaciones con otros citostáticos para incrementar su eficacia.

Análogos de la Camptothecina

La camptothecina es un alcaloide que se aísla de una planta, la *Camptotheca acuminata* y, aunque desde hace tiempo se conocía su potente actividad antineoplásica, no era posible su uso clínico debido a su toxicidad. En los últimos años se ha identificado su diana celular, la topoisomerasa I, lo que ha hecho renacer el interés por este citostático, y se han desarrollado varios análogos de la camptothecina mucho menos tóxicos, entre ellos topotecan e irinotecan. Ambos actúan inhibiendo la topoisomerasa I, que es necesaria para la transcripción y replicación celular. La actividad antitumoral de esta clase de agentes depende mucho de la dosis y de su esquema de administración, pues se producen mejores respuestas cuando se suministran a dosis bajas diarias durante un tiempo prolongado⁽³³⁾. La pauta más adecuada es de 5 días en semana durante una o dos semanas consecutivas.

En niños, ambos agentes se han investigado en numerosos tumores malignos infantiles, con resultados prometedores.

Topotecan: se ha ensayado diversos tipos de tumores sólidos de alto riesgo y en recaída o refractarios. Asociándolo a ciclofosfamida es más eficaz que cuando se usa como monoterapia, y se ha mostrado activo en neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms y meduloblastoma⁽³⁴⁻³⁶⁾. En neuroblastoma estadio IV no tratado previamente, se observó respuesta en el 67% de niños que recibieron topotecan solo, y 76% tras topotecan-ciclofosfamida⁽³⁷⁾. En el sarcoma Ewing avanzado, en el 32% de los pacientes se obtuvo una respuesta parcial⁽³⁸⁾, y en rhabdomyosarcoma metastático sin tratamiento previo hubo una respuesta favorable en el 47% de los casos⁽³⁹⁾. El esquema más eficaz consiste en su administración diaria durante 5 días seguidos, y la toxicidad limitante es la mielosupresión.

Irinotecan: a diferencia con el topotecan, el irinotecan requiere para actuar transformarse en su metabolito activo por acción de las carboxil-esterasas. Se han realizado numerosos ensayos en fase I y II en tumores sólidos refractarios, demostrándose efectivo en neuroblastoma⁽⁴⁰⁾, rhabdomyosarcoma^(41, 42), meduloblastoma y glioblastoma⁽⁴³⁾, sarcoma de Ewing y PNET⁽⁴⁴⁾ y hepatoblastoma⁽⁴⁴⁾. La forma de administración que parece ser más eficaz y que se tolera mejor es en infusión intravenosa diaria durante 5 días, 2 semanas seguidas⁽⁴⁵⁾. Se están ensayando también combinaciones con otros citostáticos, principalmente con temozolamida en neuroblastoma refractario o en progresión (respuestas en un tercio de los casos)⁽⁴⁶⁾ y en el sarcoma de Ewing avanzado⁽⁴⁷⁾; y también en rhabdomyosarcomas metastáticos, asociado a vincristina se obtienen mejores res-

puestas que con irinotecan solo⁽⁴⁸⁾. La toxicidad limitante del irinotecan es la diarrea y el dolor abdominal de carácter cólico, que puede aparecer precozmente, durante la administración del fármaco o en las horas siguientes; también es mielosupresor, particularmente en pacientes previamente muy tratados.

Imatinib

El imatinib-mesylato (Glivec®) es un derivado de la fenilaminopirimidina, inhibidor de proteínas Tirosin-Kinasa (TK) específicas:

- Proteína Abl y proteína de la fusión quimérica bcr/abl, características de la LMC, del 3-5% de las LAL y del 1% de las LAM.
- Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).
- Receptor c-kit.

Se absorbe rápidamente tras su ingestión oral sin interferencias con la alimentación. Su vida media es de 18 horas, por lo que la administración diaria de 400 mg permite mantener concentraciones medias plasmáticas de 5,4 mM, terapéuticas en las leucemias. Se metaboliza por el sistema enzimático CYP3A, por lo que los inhibidores e inductores de esta enzima alteran las concentraciones plasmáticas de Glivec®. Debe evitarse sobre todo la asociación con ciclosporina A, fenitoína y acetaminofen⁽⁴⁹⁾.

Los efectos secundarios son leves. El más frecuente es el edema periorbitario que aparece en el 50% de los pacientes; las náuseas se producen casi exclusivamente si se ingiere con el estómago vacío. También son frecuentes los dolores musculares y óseos, pero son poco intensos y no requieren que se retire el fármaco. La mielosupresión puede observarse durante el tratamiento de la LMC en fase de crisis blástica, y puede ser debido al escaso número de *stem-cell* residuales Philadelphia (Ph) negativas que no son capaces de restablecer la hematopoyesis normal.

Su utilidad está ampliamente demostrada en:

- LMC y LAL Ph positivas, actuando como inhibidor de la proteína quimérica bcr/abl^(50,51).
- Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) c-kit positivo^(52,53).
- Síndromes mielodisplásicos y mieloproliferativos asociados al reordenamiento del gen del receptor PDGF⁽⁵⁴⁾.
- Dermatofibrosarcoma *protuberans* irrecusable o recidivante. Es característica de este tumor la t(17;22), *locus* del PDGF-B⁽⁵⁵⁾.

En el sarcoma de Ewing se ha probado el tratamiento con Glivec® puesto que sus células expresan el sistema *c-kit/Stem Cell Factor* con actividad TK^(56,57). Sin embargo, su utilidad ha sido escasa, atribuyéndose a varias circunstancias, como es la expresión irregular de las TK específicas en células tumorales⁽⁵⁸⁾ y la necesidad de alcanzar niveles sanguíneos del fármaco muy elevados para conseguir efectos

terapéuticos, lo que supondría la administración de dosis que superan la tolerancia⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, se ha comprobado que la administración de imatinib sensibiliza a las células obteniéndose una mayor respuesta a las drogas vincristina y doxorubicina⁽⁶⁰⁾. De momento no se ha incorporado a los protocolos terapéuticos, pero puede convertirse en un fármaco a utilizar en el futuro.

Existen muchas otras drogas en desarrollo, aún en fases muy preliminares. Es de esperar que en no mucho tiempo, gracias a ellas, mejore el pronóstico de los tumores en los que aún no se consigue una buena supervivencia por su histología, localización o extensión, o bien de los que se hacen refractarios a los tratamientos hasta ahora disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70.
- List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005; 352(6): 549-57.
- Advani R, Saba HI, Tallman MS, et al. Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia with combination chemotherapy plus the multidrug resistance modulator PSC 833 (Valspodar). *Blood* 1999; 93(3): 787-95.
- Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83(2): 435-45.
- Alas S, Bonavida B. Rituximab inactivates signal transducer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation of Bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs. *Cancer Res* 2001; 61(13): 5137-44.
- Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 2003; 14(4): 520-35.
- Culic S, Culic V, Armanda V, Kuljis D, Pesutic-Pisac V, Janjovic S. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for therapy of mediastinal CD20-positive large B-cell non-Hodgkin lymphoma with a local tumor extension into the lung of a 10-year-old girl. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20(4): 339-44.
- de Vries MJ, Veerman AJ, Zwaan CM. Rituximab in three children with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia/Burkitt non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2004; 125(3): 414-5.
- Jetsrisuparb A, Wiangnon S, Komvilaisak P, Kularbkaew C, Yutanawiboonchai W, Mairieng E. Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(4): 223-6.
- Imamura T, Yoshihara T, Morimoto A, Ishida H, Sugimoto T, Imashuku S. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation with rituximab administration for pediatric diffuse large B-cell lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23(1): 19-24.
- Okur FV, Oguz A, Karadeniz C, Citak C, Poyraz A, Boyunaga O. Refractoriness to rituximab monotherapy in a child with relapsed/refractory Burkitt non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23(1): 25-31.
- Bay A, Dogan M, Acikgoz M, Oner AF. Rituximab in a child with relapsed Burkitt lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49(2): 218.
- Corbacioglu S, Eber S, Gungor T, Hummerjohann J, Niggli F. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(4): 327-9.
- Claviez A, Eckert C, Seeger K, et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91(2): 272-3.
- Kraal K, Schalijs-Delfos N, van Buchem M, Egeler M, Ball L. Optic nerve relapse in a child with common acute lymphoblastic leukemia, treated with systemic anti-CD-20 (rituximab). *Haematologica* 2005; 90 Suppl: ECR24.
- Reinhardt D, Diekamp S, Fleischhack G, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in children with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Onkologie* 2004; 27(3): 269-72.
- Zwaan CM, Reinhardt D, Corbacioglu S, et al. Gemtuzumab ozogamicin: first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate-use basis. *Blood* 2003; 101(10): 3868-71.
- Arceci RJ, Sande J, Lange B, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106(4): 1183-8.
- Marina NM, Cochrane D, Harney E, et al. Dose escalation and pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in children with solid tumors: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res* 2002; 8(2): 413-8.
- Muñoz A, Maldonado M, Pardo N, Fernández JM, Vela E, Cubells J. Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLD) for advanced sarcomas in children: preliminary results. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43(2): 152-5.
- Candoni A, Michelutti A, Simeone E, Damiani D, Baccarani M, Fanin R. Efficacy of liposomal daunorubicin and cytarabine as reinduction chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukaemia despite expression of multidrug resistance-related proteins. *Eur J Haematol* 2006; 77(4): 293-9.
- Clavio M, Venturino C, Pierri I, et al. Combination of liposomal daunorubicin (DaunoXome), fludarabine, and cytarabine (FLAD) in patients with poor-risk acute leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83(11): 696-703.
- Cortés J, Estey E, O'Brien S, et al. High-dose liposomal daunorubicin and high-dose cytarabine combination in patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001; 92(1): 7-14.
- Reinhardt D, Hempel G, Fleischhack G, Schulz A, Boos J, Creutzig U. [Liposomal daunorubicin combined with cytarabine in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia in children]. *Klin Padiatr* 2002; 214(4): 188-94.
- Lewis S, Lewis I, Elsworth A, et al. A phase I study of intravenous liposomal daunorubicin (DaunoXome) in paediatric patients with relapsed or resistant solid tumours. *Br J Cancer* 2006; 95(5): 571-80.

26. Fiorillo A, Maggi G, Greco N, et al. Second-line chemotherapy with the association of liposomal daunorubicin, carboplatin and etoposide in children with recurrent malignant brain tumors. *J Neurooncol* 2004; 66(1-2): 179-85.
27. Bomgaars L, Geyer JR, Franklin J, et al. Phase I trial of intrathecal liposomal cytarabine in children with neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3916-21.
28. Benesch M, Sovinz P, Krammer B, et al. Feasibility and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine in 5 children and young adults with refractory neoplastic meningitis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(4): 222-6.
29. Jeha S, Gandhi V, Chan KW, et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. *Blood* 2004; 103(3): 784-9.
30. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1917-23.
31. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3376-82.
32. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007; 109(12): 5136-42.
33. Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JD, 2nd, et al. Efficacy of topoisomerase I inhibitors, topotecan and irinotecan, administered at low dose levels in protracted schedules to mice bearing xenografts of human tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36(5): 393-403.
34. Kushner BH, Kramer K, Meyers PA, Wollner N, Cheung NK. Pilot study of topotecan and high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35(5): 468-74.
35. Metzger ML, Stewart CF, Freeman BB, 3rd, et al. Topotecan is active against Wilms' tumor: results of a multi-institutional phase II study. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3130-6.
36. Stewart CF, Iacono LC, Chintagumpala M, et al. Results of a phase II upfront window of pharmacokinetically guided topotecan in high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3357-65.
37. Kretschmar CS, Kletzel M, Murray K, et al. Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22(20): 4119-26.
38. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jurgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(6): 795-800.
39. Walterhouse DO, Lyden ER, Breitfeld PP, Qualman SJ, Wharam MD, Meyer WH. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1398-403.
40. Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Five-day courses of irinotecan as palliative therapy for patients with neuroblastoma. *Cancer* 2005; 103(4): 858-62.
41. Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006; 106(3): 703-7.
42. Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(4): 356-61.
43. Turner CD, Gururangan S, Eastwood J, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in children with high-risk malignant brain tumors: the Duke experience. *Neuro Oncol* 2002; 4(2): 102-8.
44. Blaney S, Berg SL, Pratt C, et al. A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res* 2001; 7(1): 32-7.
45. Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol* 1999; 17(6): 1815-24.
46. Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5271-6.
47. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 132-9.
48. Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(4): 362-9.
49. Deininger MW, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacol Rev* 2003; 55(3): 401-23.
50. Lee S, Kim YJ, Min CK, et al. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105(9): 3449-57.
51. Selle B, Bar C, Hecker S, et al. ABL-specific tyrosine kinase inhibitor imatinib as salvage therapy in a child with Philadelphia chromosome-positive acute mixed lineage leukemia (ALL). *Leukemia* 2002; 16(7): 1393-5.
52. Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS. Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002; 38(4): 543-9.
53. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8(10): 3034-8.
54. Drummond MW, Lush CJ, Vickers MA, Reid FM, Kaeda J, Holyoake TL. Imatinib mesylate-induced molecular remission of Philadelphia chromosome-positive myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2003; 17(2): 463-5.
55. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibro-

- sarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 866-73.
56. Tamborini E, Bonadiman L, Albertini V, Pierotti MA, Piloti S. Re: Potential use of imatinib in Ewing's sarcoma: evidence for in vitro and in vivo activity. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(14): 1087-8; author reply 8-9.
 57. Ricotti E, Fagioli F, Garelli E, et al. c-kit is expressed in soft tissue sarcoma of neuroectodermic origin and its ligand prevents apoptosis of neoplastic cells. *Blood* 1998; 91(7): 2397-405.
 58. Hofelder M, Lanvers C, Jurgens H, Boos J, Vormoor J. c-KIT-expressing Ewing tumour cells are insensitive to imatinib mesylate (STI571). *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50(2): 167-9.
 59. Druker BJ. Taking aim at Ewing's sarcoma: is KIT a target and will imatinib work? *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(22): 1660-1.
 60. González I, Andreu EJ, Panizo A, et al. Imatinib inhibits proliferation of Ewing tumor cells mediated by the stem cell factor/KIT receptor pathway, and sensitizes cells to vincristine and doxorubicin-induced apoptosis. *Clin Cancer Res* 2004; 10(2): 751-61.

El futuro del trasplante de progenitores hematopoyéticos en oncología pediátrica

C. Díaz de Heredia Rubio

Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

RESUMEN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento en continua evolución. Este trabajo resume los avances en la biología de la *stem cell*, en los tratamientos de acondicionamiento, en el conocimiento de la enfermedad injerto contra huésped y enfermedad injerto contra leucemia, y en el desarrollo de la terapia celular que marcarán el futuro del TPH en la oncohematología pediátrica.

Palabras clave: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; *Stem cell*, Enfermedad injerto contra huésped; Enfermedad injerto contra leucemia; Tratamiento acondicionamiento; Fuente de progenitores hematopoyéticos.

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation (SSCT) is a procedure undergoing continuous evolution. This work summarizes the advances in stem cell biology, in conditioning treatments, in the knowledge of graft versus host disease and graft versus leukemia disease and in the development of cell therapy that will mark the future of SSCT in Pediatric Oncohematology.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation; Stem cell, Graft versus host disease, Graft versus leukemia disease; Conditioning Treatment; Hematopoietic stem cell source.

INTRODUCCIÓN

Desde que hace más de 50 años Thomas publicó el primer trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el

Correspondencia: C. Díaz de Heredia Rubio. Hospital Vall d'Hebron. Pº Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona
E-mail: crdiaz@vhebron.net
Recibido: Marzo 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(5):373-379

número de TPH que se realizan anualmente se ha ido incrementando progresivamente hasta 50.000, según datos del Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea (IBMTR). Desde entonces, se han conseguido éxitos considerables en el tratamiento de determinadas enfermedades malignas y no malignas, pero también existe una serie de limitaciones. No todos los pacientes disponen de un hermano HLA idéntico y los resultados dependen de la toxicidad del procedimiento, la enfermedad injerto contra huésped y las recaídas postrasplante en los pacientes con enfermedad maligna. Se han experimentado avances importantes en el conocimiento de la biología de la *stem cell*, en la tipificación del sistema HLA, en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y en la comprensión de los efectos inmunológicos del trasplante^(1,2). Estos progresos han permitido la utilización de donantes alternativos, nuevas fuentes de progenitores hematopoyéticos, el desarrollo de nuevos regímenes de acondicionamiento, el inicio de la terapia celular y la ampliación de las indicaciones del trasplante. Un mayor conocimiento de la *stem cell*, de los mejores regímenes de acondicionamiento, de los polimorfismos genéticos de cada individuo, de la prevención y tratamiento de la EICH y el pleno desarrollo de la terapia celular, marcarán el futuro de este procedimiento.

INDICACIONES DEL TPH EN PEDIATRÍA Y TIPOS DE DONANTES Y FUENTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Las principales indicaciones del TPH en pediatría se exponen en la tabla 1. Los tipos de donantes y las fuentes de progenitores hematopoyéticos se han ido ampliando a lo largo de los años. La posibilidad de realizar trasplantes con donantes alternativos (familiares no idénticos, donantes no familiares y donantes haplo idénticos), distintos a los hermanos HLA idénticos, ha permitido tratar pacientes que hace unos años no hubieran podido ser trasplantados. La sangre periférica y la sangre de cordón umbilical se han consolidado como fuentes válidas de progenitores hematopoyéticos (Tabla 2).

TABLA 1. Indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos en niños

Trasplante alogénico
Enfermedades malignas
- Leucemia aguda linfoblástica
- Leucemia aguda mieloblástica
- Leucemia mieloide crónica
- Leucemia mielomonocítica juvenil
- Síndromes mielodisplásicos
- Linfoma no Hodgkin
- Enfermedad de Hodgkin
Enfermedades no malignas
- Anemia aplásica congénita y adquirida
- Otros síndromes de insuficiencia medular
- Inmunodeficiencias primarias graves
- Errores congénitos del metabolismo
- Hemoglobinopatías (talasemias y drepanocitosis)
Trasplante autólogo
Enfermedades malignas
- Neuroblastoma
- Meduloblastoma
- Sarcoma de Swing
- Tumores de células germinales
- Tumor de Wilms
- Linfoma no Hodgkin
- Enfermedad de Hodgkin
- Retinoblastoma
- Leucemia aguda mieloblástica
Enfermedades no malignas
- Enfermedades autoinmunes

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA BIOLOGÍA DE LA STEM CELL

Las células sanguíneas maduras son producidas por precursores menos diferenciados que, a su vez, descienden de progenitores más primitivos y éstos de *stem cells* o células madre hematopoyéticas. Las *stem cells* tienen la capacidad de perpetuarse⁽³⁾.

Las células leucémicas derivan de *stem cells* malignas que conservan la propiedad de perpetuación. Como el resto de *stem cells*, estas células son en su mayoría quiescentes y relativamente resistentes a la quimioterapia. Aunque la quimioterapia pueda destruir casi completamente un tumor, si las *stem cells* son resistentes, el tumor puede recurrir⁽⁴⁾. Algunas *stem cells* malignas pueden sobrevivir incluso a las dosis letales de irradiación corporal total y quimioterapia que se administran en el tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante. Actualmente se sabe que estas células pueden ser eliminadas a través de los mecanismos inmunológicos del trasplante alogénico⁽⁵⁾. Bajo esta hipótesis se están desarrollando estrategias capaces de regular estos mecanismos inmunes y eliminar las células malignas.

TABLA 2. Tipos de trasplante según el donante y la fuente de los progenitores hematopoyéticos

Según el donante	Según la fuente
Alogénico	Médula ósea
De hermano HLA idéntico	Sangre periférica
Alternativo:	Sangre de cordón umbilical
Familiar no idéntico	
No emparentado	
Haploidéntico	
Autólogo	

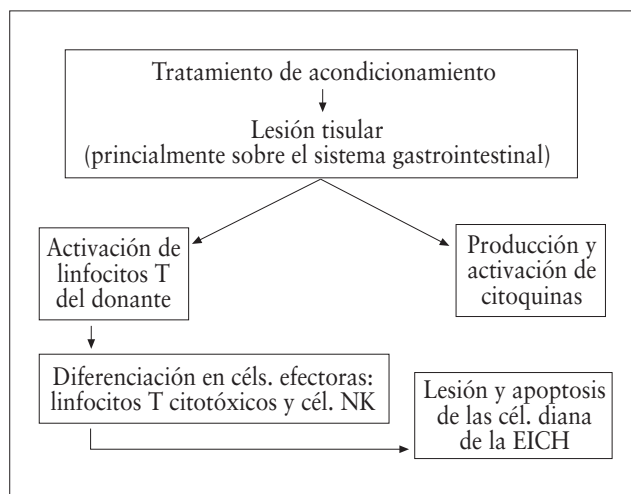


FIGURA 1. Fisiopatología de la enfermedad injerto contra huésped aguda.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED Y DEL EFECTO INJERTO CONTRA LEUCEMIA

Los trasplantes alogénicos provocan reacciones inmunológicas según el grado de compatibilidad HLA. Las reacciones más graves, conocidas como *enfermedad injerto contra huésped*, se producen cuando hay incompatibilidades entre donante y receptor en los antígenos mayores de histocompatibilidad (HLA)⁽⁶⁾. El daño tisular resultante del tratamiento de acondicionamiento pretrasplante y las citoquinas que se liberan durante este proceso tienen un papel crítico en el desarrollo de la EICH^(11,12) (Fig. 1). También la incompatibilidad de antígenos menores del sistema HLA puede desencadenar reacciones inmunológicas, aunque generalmente menos graves⁽⁷⁾. Las células diana de la EICH son las células de la piel, el hígado y el intestino, aunque esta reacción puede afectar a otros órganos y tejidos.

A su vez la disparidad de antígenos menores de histocompatibilidad puede desencadenar un efecto del injerto contra las células malignas. Los linfocitos T del donante re-

activos a estos antígenos pueden inhibir el crecimiento de las células leucémicas⁽⁸⁾. Esto explica que las infusiones de linfocitos del donante puedan ser efectivas en el tratamiento de las recaídas leucémicas postrasplante^(9,10).

Nuevos tratamientos de acondicionamiento

Los objetivos del trasplante son erradicar la clona celular maligna en el caso de enfermedades oncológicas y reconstituir una hematopoyesis sana derivada del donante. Para conseguir estos objetivos se administra un tratamiento de acondicionamiento con la finalidad de eliminar las células tumorales e inducir una inmunosupresión que permita el injerto de los progenitores hematopoyéticos.

El efecto antineoplásico del trasplante alogénico se produce a través de dos mecanismos diferentes: del efecto citoreductor de las dosis altas (mieloablativas) del regimen de acondicionamiento y del efecto inmune del injerto, conocido como injerto *versus* leucemia o *versus* tumor.

Los regimenes mieloablativos a base de irradiación corporal total y quimioterapia a dosis altas (fundamentalmente busulfán y ciclofosfamida) son muy tóxicos y pueden lesionar la mucosa del tracto digestivo, el hígado, el pulmón y también otros órganos y tejidos, causando morbimortalidad.

El efecto inmune del trasplante se intuyó cuando se observó que la probabilidad de recaída post-trasplante era menor en los trasplantes de hermano HLA idéntico que en los trasplantes singénicos (de gemelos univitelinos)⁽¹³⁾. Posteriormente se demostró que la infusión de linfocitos del donante puede dar lugar a remisiones prolongadas en pacientes que presentan una recaída post-trasplante, siendo ésta una evidencia directa de los efectos inmunes del trasplante^(9,10).

El conocimiento de este efecto injerto contra tumor ha dado lugar al desarrollo de regimenes de acondicionamiento no mieloablativos, que son principalmente inmunosupresores y permiten el injerto de los progenitores hematopoyéticos sin la administración de dosis altas de quimioterapia o radioterapia. Estos tratamientos, conocidos como *regimenes de intensidad reducida*, se basan en el efecto injerto contra leucemia para erradicar las células malignas residuales⁽¹⁴⁾. Fueron diseñados inicialmente para ampliar la indicación de trasplante a pacientes, que por su edad o porque presentaban comorbilidades o disfunciones orgánicas, no podían ser trasplantados⁽¹⁵⁾.

Existen dos tipos de regimenes no mieloablativos: los de intensidad mínima (RIM), basados exclusivamente en la inmunosupresión, y que permitirían una recuperación hematológica precoz (antes de 28 días) sin la necesidad de trasplante, pero que producen una inmunosupresión suficiente para conseguir un injerto estable postrasplante y los de intensidad reducida (RIR) que, aunque están basados fundamentalmente en el efecto inmunosupresor, requieren del

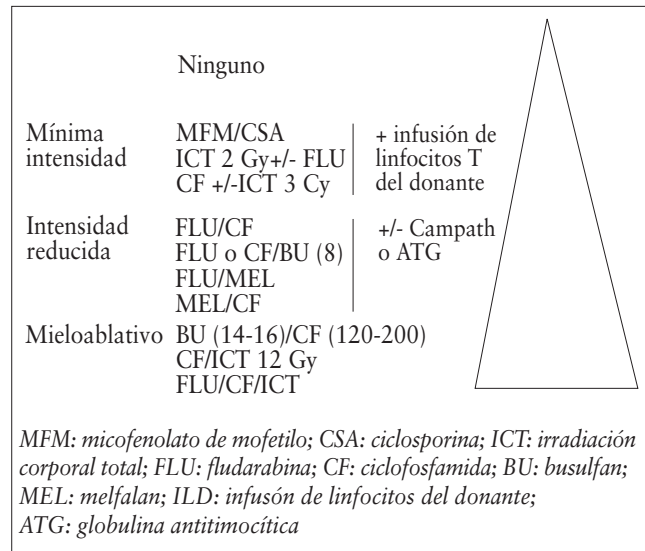


FIGURA 2. Diferentes tratamientos de acondicionamiento según su intensidad, de menor a mayor.

trasplante de los progenitores hematopoyéticos para conseguir la recuperación hematológica del paciente. Los regimenes de intensidad mínima se asocian con una mortalidad tóxica relacionada con el procedimiento muy baja, pero con alto riesgo de recaída. Dado que la recaída postrasplante constituye un problema, la mayoría de los tratamientos actuales se encaminan hacia el uso de los regimenes de intensidad reducida, que combinan el uso de agentes citoreductores a dosis moderadas con el efecto inmune del trasplante alogénico. La figura 2 muestra las diferentes intensidades de los diferentes tipos de acondicionamientos usados en pediatría.

La experiencia con el uso de RIR en enfermedades malignas en pediatría es limitada, por el temor a la recaída postrasplante^(16,17). Sin embargo, el estado de quimerismo mixto que se produce después del trasplante utilizando RIR crea una situación ideal para el uso de inmunoterapia celular. La infusión de linfocitos del donante postrasplante permite el paso de un quimerismo mixto a un quimerismo completo y se puede utilizar para prevenir las recaídas postrasplante o para el tratamiento de estas^(9,10). En pediatría, las neoplasias en las que se ha demostrado un mayor efecto injerto contra tumor son la leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, los síndromes mielodisplásicos y los linfomas⁽¹⁸⁾.

Los RIR se utilizan preferentemente en niños con enfermedades no malignas. En este caso el objetivo de los trasplantes con RIR es crear una situación inmunológica de tolerancia receptor-donante, utilizando un tratamiento inmunosupresor pre y postrasplante. Una vez los progenitores hematopoyéticos del donante han injertado pueden corregir parcial o completamente el defecto subyacente. En la mayoría de estas enfermedades es suficiente un quimeris-

mo mixto para la curación clínica de la enfermedad. Se evita así la toxicidad de los regímenes mieloablativos. Estos regímenes se han utilizado desde hace ya muchos años en pacientes con anemia aplásica adquirida grave, en los cuales no es necesario administrar un tratamiento mieloablativo, y en niños con anemia de Fanconi, en los que, por su fragilidad cromosómica, el uso de regímenes convencionales causa una toxicidad inaceptable. Además de las anemias aplásicas, las principales indicaciones de los RIR son las inmunodeficiencias primarias. El grupo del *Great Ormond Street Hospital* demostró que, la supervivencia global de los pacientes con inmunodeficiencia primaria trasplantados utilizando un acondicionamiento de intensidad reducida era superior que la de los pacientes trasplantados con acondicionamientos mieloablativos⁽²⁹⁾. Otras posibles indicaciones son la linfocitosis hemofagocítica⁽²⁰⁾ y la histiocitosis de células de Langerhans. La experiencia con trasplantes de intensidad reducida en hemoglobinopatías (talasemia y drepanocitosis) y en pacientes con metabolopatías es todavía muy escasa, y los resultados hasta ahora muy pobres, debido a un altísima incidencia de rechazo del injerto.

Así pues, los objetivos de un régimen de intensidad reducida son evitar el rechazo del injerto, conseguir y mantener una hematopoyesis estable derivada del donante, proveer de un efecto injerto contra tumor y disminuir la toxicidad y complicaciones a corto y largo plazo de los acondicionamientos convencionales mieloablativos.

NUEVAS FUENTES DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La sangre periférica movilizada con G-CSF o con quimioterapia más G-CSF es una fuente de progenitores hematopoyéticos que produce una reconstitución hematológica más rápida que la médula ósea, debido a un mayor contenido en precursores hematopoyéticos comprometidos. Se utiliza de forma rutinaria para el trasplante autólogo, pero su uso en el trasplante alogénico en pediatría es motivo de controversia. Reticencias éticas a su uso en el seno del trasplante alogénico de hermano idéntico consisten en la utilización de G-CSF y colocación de catéteres centrales a donantes menores de edad, sanos. Otro aspecto que frena su utilización es la mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica, por el contenido de linfocitos 10 veces superior que la médula ósea⁽²¹⁾.

Menos de un 30% de pacientes que precisan un trasplante disponen de un hermano HLA idéntico. Los avances en el tipaje del sistema HLA han permitido el uso de donantes no emparentados. La incorporación del tipaje de alta resolución, a nivel alélico (ADN), para los antígenos HLA más relevantes de clase I y II ha permitido una mejor selección de los donantes y ha conseguido que los resultados de los trasplantes de donante no emparentado se puedan equiparar a los de hermano idéntico en algunas enfermedades⁽²²⁾.

Los Registros Internacionales disponen actualmente de más de 9 millones de donantes potenciales en todo el mundo y se pueden encontrar donantes aceptables para más del 50% de pacientes. Sin embargo, la búsqueda de estos donantes y la obtención de sus progenitores hematopoyéticos conllevan un tiempo no inferior a 3 meses en las mejores circunstancias.

La sangre de cordón umbilical ha emergido como una fuente válida de progenitores hematopoyéticos. Es rica en *stem cells* hematopoyéticas, pero limitada en volumen. Dos de sus grandes ventajas son el riesgo mínimo para el donante que supone su obtención y su rápida disponibilidad. Se recoge inmediatamente después del nacimiento del niño y se criopreserva. La creación de bancos de sangre de cordón umbilical con unidades tipadas HLA ha dado lugar a que en pocos años se desarrollara ampliamente este procedimiento. Otras de sus ventajas son la mayor capacidad proliferativa de los progenitores hematopoyéticos y la inmadurez de los linfocitos. Esta inmadurez hace que la incidencia de EICH aguda y crónica sea menor y permite que los requerimientos en la compatibilidad HLA sean menos estrictos que con las otras fuentes de progenitores hematopoyéticos⁽²³⁾. El principal problema del trasplante de sangre de cordón umbilical es la lenta recuperación hematológica e inmunológica, por lo que las infecciones son muy frecuentes. Los factores pronóstico más importantes en los resultados finales del trasplante de sangre de cordón umbilical son el número de células que contiene la unidad y el grado de compatibilidad HLA⁽²⁴⁾. Los mejores resultados se obtienen con las unidades con un número alto de células nucleadas (CN) y células CD34 por kg de peso de receptor y no más de una incompatibilidad HLA. El número limitado de células que puede contener una unidad de sangre de cordón umbilical ha llevado a intentar expandir *ex vivo* los progenitores hematopoyéticos⁽²⁵⁾, utilizar dos unidades en vez de una para el trasplante⁽²⁶⁾ y a infundir, además de la unidad de SCU, un número pequeño de progenitores hematopoyéticos CD34 altamente purificados procedentes de un donante haploidéntico⁽²⁷⁾. Actualmente se están desarrollando diversas líneas de investigación en este campo.

Otra alternativa posible es el uso de donantes con únicamente un haplotipo HLA compatible: son los trasplantes haploidénticos. Los donantes haploidénticos se encuentran rápidamente, ya que pueden ser uno de los padres o un hermano, con los que el paciente solo comparte un haplotipo HLA. Las primeras experiencias con trasplantes haploidénticos fracasaron por una altísima incidencia de fallo en el prendimiento y por enfermedad de injerto contra huésped grave. El desarrollo de tecnologías recientes para deplecionar de linfocitos T y B el injerto y el uso de inmunosupresión intensa han reducido la incidencia de fallo de injerto y disminuido la EICH. Además, este tipo de trasplantes ha puesto de manifiesto un efecto antitumoral, antes descono-

TABLA 3. Mecanismos sobre los que se puede actuar en la enfermedad injerto contra huésped aguda

Mecanismo	Terapia
Disminución del daño tisular producido por el tratamiento de acondicionamiento	Regímenes de intensidad reducida
Sobre los linfocitos T	
Eliminación de linfocitos	Depleción de linfocitos T del injerto Depleción selectiva de linfocitos T alorreactivos del injerto Gammaglobulina antitimocítica Transducción de linfocitos T con genes suicida
Linfolisis	Corticoides
Bloqueo de la activación	Ciclosporina, FK-506
Inhibición de la síntesis de ADN	Micofenolato de mofetilo
Ac frente a receptores de IL-2	Daclizumab
Disminución de la respuesta T	Infusión de células mesenquimales
Disminución de la respuesta inflamatoria	
↓ de la liberación de citoquinas	Corticoides
Inactivación de citoquinas	Ac monoclonales: anti-TNF

cido, producido por las células *natural killer* (NK) a través de mecanismos de alorreactividad^(28,29). La activación de las células NK, en los casos de incompatibilidad entre los receptores de las células NK del donante y los ligandos del receptor, se ha demostrado que tiene efectos curativos en los pacientes con leucemia aguda mieloblástica⁽²⁸⁾. Lamentablemente la reconstitución inmunológica muy lenta y tardía de este tipo de trasplantes deplecionados de linfocitos da lugar a una alta incidencia de complicaciones infecciosas y hace necesario el desarrollo de métodos y estrategias para acelerar la recuperación inmunológica del paciente.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO

Las complicaciones más frecuentes a corto plazo derivadas de la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento: mucositis, síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, alteraciones pulmonares y los efectos a largo plazo sobre el crecimiento y desarrollo, podrán disminuir con el uso de los nuevos acondicionamientos (de intensidad reducida).

La prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped es un reto de futuro en el trasplante alogénico. El mejor conocimiento de los polimorfismos genéticos que pueden estar implicados en el inicio de la respuesta inflamatoria de la EICH ayudará a identificar los pacientes en riesgo^(30,31), y permitirá ajustar la intensidad del tratamiento inmunosupresor a este. Los diferentes puntos en los que se puede actuar en la EICH y los tratamientos se describen en la tabla 3. Están en fase de investigación nuevas opciones terapéuticas con antagonistas de citoquinas⁽³²⁾, infusión de células mesenquimales^(33,34), depleción selectiva de determinadas poblaciones de linfocitos T alorreactivos del injerto⁽³⁵⁾ y transducción de linfocitos T del donan-

te con genes suicidas, que se activan si el receptor desarrolla EICH. El gen suicida más común es VHS-tk (virus herpes simple timidina quinasa) que hace que los linfocitos T transducidos sean sensibles a los efectos citotóxicos del ganciclovir. El desarrollo de EICH se puede controlar con la administración de ganciclovir que elimina los linfocitos T transducidos⁽³⁶⁾.

También son necesarios nuevos métodos para acelerar la recuperación inmunológica en los trasplantes con depleción de células T y con inmunosupresión intensa, con el intento de disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas. En este sentido se está desarrollando una amplia investigación en la manipulación del injerto. La depleción selectiva de linfocitos T alorreactivos disminuiría la EICH, y la adición posterior de un pequeño número de estas células deplecionadas permitiría la recuperación inmunológica más precoz del paciente, lográndose, así, ambos objetivos⁽³⁵⁾. También están en desarrollo nuevos tipos de tratamientos antiinfecciosos, como el uso de anticuerpos monoclonales y de la inmunoterapia celular antiviral⁽³⁷⁾. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 se utiliza en el tratamiento del síndrome linfoproliferativo por VEB postrasplante⁽³⁸⁾. Las infusiones de linfocitos del donante que contienen linfocitos T específicos frente a virus se han usado en el tratamiento de la enfermedad citomegálica que no responde a los antivirales y en la enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada a VEB^(39,40). Más recientemente, se han desarrollado clones de linfocitos T citotóxicos específicos frente a CMV, adenovirus y VEB como tratamiento o profilaxis de estas complicaciones infecciosas postrasplante^(41,42,43).

El riesgo de presentar una segunda neoplasia post-trasplante está aumentado. Estos pacientes tienen mayor inci-

dencia de cáncer de piel, mucosa oral, SNC, tiroides, hueso, leucemia y mielodisplasia. Si los nuevos métodos de acondicionamiento, con menor toxicidad sobre órganos y tejidos, serán capaces de disminuir este riesgo no se sabrá hasta dentro de varios años.

EL FUTURO DE LA QUIMIOTERAPIA A ALTAS DOSIS SEGUIDA DE TRASPLANTE AUTÓLOGO

También se están produciendo novedades en el campo del trasplante autólogo. El efecto del trasplante autólogo es debido únicamente a las altas dosis de quimioterapia. La mayoría de los tratamientos combinan varios agentes con diferentes mecanismos de acción, pero todos ellos producen una mieloablación que requiere para su recuperación la infusión de los progenitores autólogos previamente recolectados y criopreservados. Este procedimiento se utiliza fundamentalmente para el tratamiento de enfermedades malignas agresivas, pero quimiosensibles. Desafortunadamente algunas *stem cells* malignas, debido a su inherente resistencia a la quimioterapia, pueden sobrevivir a estas dosis tan altas de quimioterapia. También la posible infusión de células malignas el día del trasplante, recogidas durante el proceso de movilización y obtención de los progenitores hematopoyéticos, puede contribuir a la alta incidencia de recaídas que se observa después del trasplante autólogo. Para mejorar los resultados de este tipo de trasplante será necesario mejorar los métodos de erradicación de las células malignas en el paciente y en el injerto. Se está estudiando el papel de los anticuerpos monoclonales, como por ejemplo, el rituximab (anti CD20) y de los conjugados radioinmunes (yodo-131 tositumomab) para conseguir este objetivo en el adulto. La administración de anticuerpos monoclonales pre y postrasplante en el niño, que no parecen añadir toxicidad al procedimiento, podrían tener un papel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813-26.
2. Devetten M, Armitage JO. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. *Ann Oncol* 2007; 18: 1450-6.
3. Osawa M, Hanada K, Hamada H et al. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell.
4. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 275-84.
5. Bleakley, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukemia effect. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 371-380.
6. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ et al. Major histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1794-1800.
7. Vogt MH, van den Muijsenberg JW, Goulmy E et al. The DBY gene codes for an HLA-DQ5-restricted human male-specific minor histocompatibility antigen involved in graft-versus-host-disease. *Blood* 2002; 99: 3027-32.
8. Randolph SS, Gooley TA, Warren EH et al. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in males recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103: 347-52.
9. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavourable outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1696-705.
10. Peggs KS, Thomson K, Hart DP et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004; 103: 1548-56.
11. Mural M, Yoneyama H, Ezaki T et al. Peyer's patch is the essential site in initiating murine acute and lethal graft-versus-host reaction. *Nat Immunol* 2003; 4: 154-160. [Erratum *Nat Immunol* 2003; 4: 497.
12. Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000; 95: 2754-9.
13. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555-62.
14. Champlin R, Khouri I, Shimoni A et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haemopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000; 111: 18-29.
15. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-400.
16. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W et al. Reduced intensity haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children *Lancet* 2004; 364: 156-62.
17. Satwani P, Cooper N, Rao K et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and non malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 173-82.
18. Claviez A, Klingebiel T, Beyer J et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation following fludarabine-based conditioning in six children with advanced Hodgkin's disease. *Ann Hematol* 2004; 83: 237-41.
19. Rao K, Amrolia PJ, Jones A et al. Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. *Blood* 2005; 105: 879-85.
20. Cooper N, Rao K, Glimour K et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006; 107: 1233-6.
21. Cutler C, Giral S, Jeyapalan S et al. Acute graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3685-91.
22. Hurley CK, Wagner JE, Setterholm MI et al. Advances in HLA: practical implications for selecting adult donors and

- cord blood units. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 28-33.
23. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinsky KA et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000; 342: 1846-54.
 24. Wagner JE, Barker JN, Defor TE et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and non-malignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment related mortality and survival. *Blood* 2002; 100: 1611-8.
 25. Jarosca J, Goltry K, Smith A et al. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the Aastrom Replicell system. *Blood* 2003; 101: 5061-7.
 26. Barker JN, Weisdorf DJ, Defor TE et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005; 105: 1343-7.
 27. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp Hematol* 2003; 31: 535-44.
 28. Rugggeri L, Capanni M, Urbani E et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002; 295: 2097-2100.
 29. Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood* 2003; 103: 814-9.
 30. Lin Mt, Stores B, Martin PJ et al. Relation of an interleukin-10 promoter polymorphism to graft-versus-host disease and survival after hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2201-10.
 31. Rocha V, Franco RF, Porcher R et al. Host defense and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 3908-3918.
 32. Sleight BS, Chan KW, Braun TM et al. Infliximab for GVHD therapy in children. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 473-80.
 33. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L et al. Mesenchymal stem cells for treatment of severe acute and extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2005; 106: 45a.
 34. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 81: 1390-1397.
 35. Amrolia PJ, Muccioli-Casadei G, Huls H et al. Adoptive immunotherapy with aldehyde-depleted donor T-cells improves immune reconstitution after haploidentical stem cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1797-1808.
 36. Ciceri F, Bonini C, Marktel S et al. Antitumor effects of HSV-TK-engineered donor lymphocytes after allogeneic stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4698-707.
 37. Fujita Y, Rooney CM, Heslop HE. Adoptive immunotherapy for viral diseases. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 193-198.
 38. Kuehnle I, Huls MH, Liu Z et al. CD 20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 1502-5.
 39. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D et al. Infusions of donor leukocytes to treat Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders alter allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1185-91.
 40. Heslop HE, Brenner MK, Rooney CM. Donor T cells to treat EBV-associated lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 679-80.
 41. Haque T, Wilkie GM, Jones MM et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007; 110: 1123-31.
 42. Miklethwaite K, Hansen A, Foster A et al. Ex vivo expansion and prophylactic infusion of CMV-pp65 peptide-specific cytotoxic T-lymphocytes following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 707-14.
 43. Feuchtinger T, Matthes-Martin S, Richard C et al. Safe adoptive transfer of virus-specific T-cell immunity for the treatment of systemic adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2006; 134: 64-76.

Terapias de soporte

M. Maldonado Regalado

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

RESUMEN

Uno de los factores que han contribuido de manera decisiva a la mejora de los resultados terapéuticos en los niños con cáncer, ha sido la utilización sistemática de una serie de medidas que han permitido disminuir los efectos tóxicos derivados de la propia terapia. La terapia de soporte engloba todas aquellas medidas dirigidas a la prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la propia enfermedad o del tratamiento de la misma.

Palabras clave: Terapia de soporte; Soporte nutricional; Terapia transfusional; Tratamiento del dolor; Factores de crecimiento.

ABSTRACT

One of the factors that has decisively contributed to the improvement of therapeutic results in children with cancer has been the systematic use of a series of measures that has made it possible to decrease the toxic effects derived from the therapy itself. Supportive therapy includes all those measures aimed at prevention and treatment of the complications cause by the disease itself or from its treatment.

Key words: Supportive therapy; Nutritional support; Transfusion therapy; Pain treatment; Growth factors.

INTRODUCCIÓN

La supervivencia de los niños con cáncer se ha incrementado considerablemente en las últimas décadas como consecuencia de la introducción de nuevos agentes quimioterá-

picos, esquemas terapéuticos y la mejora en el control de las complicaciones derivadas de la propia enfermedad neoplásica o del tratamiento administrado.

La terapia de soporte comprende los siguientes apartados:

- Soporte antiemético.
- Soporte transfusional.
- Factores de crecimiento hematopoyético.
- Tratamiento del dolor.
- Soporte nutricional.
- Accesos vasculares.
- Profilaxis de las infecciones.

SOPORTE ANTIEMÉTICO

La intensificación de los protocolos de tratamiento del cáncer pediátrico en los últimos años, ha conducido a un incremento de los efectos secundarios derivados de la quimioterapia y de la radioterapia, siendo las náuseas y los vómitos los efectos no deseados más frecuentes y peor tolerados, tanto por el niño con cáncer como por sus familiares^(1,2).

En el curso de los últimos años se han producido grandes avances en la prevención y tratamiento de los vómitos y las náuseas, al conocer mejor la fisiopatología del vómito y disponer de antieméticos más eficaces, como los antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5HT₃.

El potencial emetógeno de un régimen de quimioterapia depende de numerosos factores, incluyendo los agentes quimioterápicos que lo constituyen, la dosis de fármaco administrada y el esquema de administración (los bolos y las infusiones cortas son más emetizantes que las infusiones prolongadas) (Tabla 1).

En el caso de la radioterapia, la capacidad emetizante depende principalmente de la zona irradiada y, en menor medida, la dosis de radiación por fracción y el esquema de fraccionamiento.

Por último, la propia enfermedad es responsable de vómitos en el niño con cáncer. El aumento de la presión intra-

Correspondencia: M. Maldonado Regalado.
E-mail: alda8283@yahoo.es
Recibido: Marzo 2008

TABLA 1. Clasificación de los agentes quimioterápicos según la capacidad emetizante

Clase I (> 90%)	Clase II (60-90%)	Clase III (30-60%)	Clase IV (10-30%)
Cisplatino > 40 mg/m ² Dacarbacina > 250 mg/m ² Ciclofosfamida > 750 mg/m ² Citarabina > 1g/m ²	Cisplatino < 40 mg/m ² Dacarbacina < 250 mg/m ² Ciclofosfamida 500-750 mg/m ² Citarabina < 1 g/m ² Doxorrubicina > 40 mg/m ² MTX i.v. > 1 g/m ² Citarabina < 1 g/m ² Carboplatino < 250 mg/m ² Mercaptopurina iv	Ciclofosfamida > 500 mg/m ² Doxorrubicina < 40 mg/m ² Vinblastina MTX i.v. > 100 mg/m ² Topotecan	Vincristina Asparraginas VP16/VM26 Tiothepa MTX bajas dosis Mercaptopurina oral Cloranbucil

craneal en los tumores del sistema nervioso central, la obstrucción intestinal, la inflamación del tracto digestivo de origen infeccioso mecánico o químico, entre otros, también son causa de náuseas y vómitos.

Tipos de vómitos inducidos por la quimioterapia

- Agudos: comienzan minutos después de la administración (1,5-3 horas) de la quimioterapia, suelen ser máximos a las 6 horas y se resuelven en 24 horas.
- Diferidos: pueden persistir durante días (suelen durar de 1 a 4 días). Son más difíciles de tratar que los vómitos agudos y, por ello, es necesario evitar su aparición mediante una profilaxis energética⁽³⁾.
- Anticipatorios: se producen previamente a la administración de la quimioterapia y se deben al miedo y a la ansiedad que produce el tratamiento, así como a la memoria de episodios previos de temesis. A pesar de los avances realizados en la profilaxis y prevención de los vómitos, aproximadamente el 25% de los niños con cáncer presentan vómitos y náuseas anticipatorios.

Fundamentos del tratamiento

El tratamiento y la prevención de la emesis van prácticamente unidos. Para prevenir las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia, los receptores implicados en el mecanismo del vómito deben ser bloqueados antes de que el estímulo tenga lugar, y permanecer así tanto tiempo como los síntomas puedan manifestarse.

La vía de administración debe ser preferentemente intravenosa. La vía oral puede ser útil siempre que el paciente tome la medicación con la suficiente antelación dada su lenta absorción. La duración debe ser ajustada a la potencia emetogénica del fármaco y al efecto esperado sobre el paciente.

Agentes antieméticos

Antagonistas de los receptores 5HT₃

Actualmente su uso es generalizado y constituyen el tratamiento de elección de los vómitos asociados a la quimio-

terapia con moderada o elevada capacidad emetizante. Aunque el *ondasetron* es el primer antiemético comercializado, existen otros dos fármacos del mismo grupo comercializados en España, el *granisetron* y el *tropisetron*. Actúan como antagonistas de la serotonina. Todos ellos pueden utilizarse por vía oral o intravenosa. No producen sedación y rara vez producen efectos extrapiramidales. Están descritos cefalea y diarrea como efectos adversos.

Dosis de 0,20 mg/kg/dosis o 5 mg/m²/dosis, 30 minutos antes de la quimioterapia y posteriormente cada 8 horas son efectivas y bien toleradas^(4,5).

Benzamidas

La *metoclopramida* es el fármaco más representativo de este grupo. Tiene un efecto antiemético central y periférico. Inhibe los vómitos inducidos por la quimioterapia y acelera el vaciamiento gástrico. En niños hay un alto riesgo de síntomas extrapiramidales. Desde el desarrollo de los antagonistas de los receptores 5HT₃ ha sido reemplazada como tratamiento de primera elección⁽⁶⁾.

Dosis de 1 mg/kg/6 horas oral o intravenoso comenzando 30 minutos antes de la administración de la quimioterapia.

Corticosteroides

La adición de dexametasona a los antagonistas de los receptores 5HT₃ incrementa significativamente el control de la emesis^(7,8). También es efectiva en el control de los vómitos retardados, sola o en combinación con *metoclopramida*⁽⁹⁾.

Dosis: 10 mg/m²/dosis intravenosa (máximo 10 mg), en dosis única diaria.

Fenotiazinas

Actúan a nivel central deprimiendo el centro del vómito. La más utilizada es la *clopromazina*. Los efectos secundarios más comunes son la sedación, y efectos cardiovasculares, como la hipotensión.

Dosis: 0,5-1 mg/kg/dosis intravenosa cada 6-8 horas.

Antihistamínicos

No son útiles como tratamiento único de los vómitos, y su indicación va ligada a la prevención de las reacciones diafónicas causadas por antagonistas dopaminérgicos. El más utilizado es la difenhidramina.

Dosis: 1 mg/kg/dosis oral o intravenosa cada 4-6 horas.

Benzodiacepinas

Se utilizan por su efecto amnésico y ansiolítico. Producen amnesia anterógrada y, por ello, son útiles en las náuseas y vómitos anticipatorios, aunque no son antieméticos.

Lorazepam: 0,025-0,005/kg oral o intravenosa 30 minutos antes de la quimioterapia y posteriormente cada 6 horas.

Cannabinoides

No se consideran tratamiento de primera línea, y su uso está muy limitado por su perfil tóxico y por connotaciones sociales y legales. En niños se ha visto su efectividad con dosis de 2,5-7,5 mg/m² de *dronabinol*⁽¹⁰⁾.

En la tabla 2 se detallan las pautas de prevención y tratamiento de los vómitos asociados a quimioterapia.

SOPORTE TRANSFUSIONAL

Un adecuado soporte hemoterápico es de vital importancia en el tratamiento del niño con cáncer, y se ha demostrado que conduce a una disminución de la mortalidad en estos pacientes. Aunque la transfusión sanguínea hace posible el tratamiento y puede salvar la vida del paciente, no carece de riesgos; por tanto, solo debe ser administrada cuando los beneficios esperados son reales y superan a los riesgos^(11,12).

Transfusión de concentrado de hematíes

La anemia es una complicación muy habitual en los niños con cáncer, siendo en este grupo de pacientes la causa principal de la misma la disminución de la producción de hematíes debido a distintos mecanismos, como la infiltración de la médula ósea por células neoplásicas, la aplasia transitoria asociada a la quimioterapia, la disminución de la eritropoyesis secundaria a la inflamación crónica o las infecciones asociadas.

La transfusión de hematíes está indicada para aumentar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre con la finalidad de mantener una adecuada oxigenación tisular en situaciones de anemia. Aunque las indicaciones de transfusiones de hematíes en niños son similares a las de los adultos, generalmente los niños tienen una mayor capacidad para compensar la anemia. La necesidad de transfundir nunca debe estar basada exclusivamente en la cifra de hemoglobina, sino que se debe acompañar de una valoración adecuada de la situación clínica (situaciones sintomáticas en las que se precise aumentar la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos); en cualquier caso como recomendaciones generales, podemos establecer como situaciones que se benefician de una transfusión de hematíes:

- Hb < 7 g/dl, aunque estén estables y asintomáticos.
- Hb < 10 g/dl en alguna de las siguientes circunstancias: síntomas de anemia, inestabilidad hemodinámica, preoperatorio urgente, tratamiento radioterápico.
- Hemorragia aguda con una pérdida estimada de < 10% de la volemia.

Una bolsa de concentrado de hematíes contiene aproximadamente unos 180 ml de hematíes suspendidos en 100 ml de una solución conservadora.

El volumen de concentrado de hematíes a transfundir habitualmente, independientemente de la edad, es de 10-15 ml/kg de peso. Esta cantidad produce una elevación de la hemoglobina aproximadamente, 2 g/dl. El ritmo de infusión debe permitir completar la transfusión en 2 horas. En pacientes con anemia severa, insuficiencia cardiaca congestiva o hipertensión, se recomienda realizar la infusión a un ritmo de 3-5 ml/kg en 4 horas, estando recomendado en este grupo de pacientes realizar repetidas transfusiones de pequeño volumen y asociar un diurético para evitar la sobrecarga de volumen.

Transfusión de plaquetas

La trombocitopenia es la causa más frecuente de complicación hemorrágica en el niño con cáncer. Suele ser consecuencia principalmente de la disminución de la producción de plaquetas secundaria a la enfermedad de base o a la mielosupresión causada por el tratamiento. El aumento de su destrucción periférica, el consumo y, finalmente, el sequestro esplénico son causas menos frecuentes de trombocitopenia en el paciente pediátrico.

Es importante tener en cuenta la etiología de la trombocitopenia, dado que el riesgo de hemorragia y su manejo varían considerablemente con la etiología, así como con la gravedad y duración de la trombocitopenia.

Indicaciones^(13,14):

- Indicación profiláctica: plaquetas < 20 X 10⁹/l y factores de riesgo asociados (infección grave, esplenomegalia, descenso brusco de la cifra de plaquetas, vómitos intensos y fiebre alta. También se recomienda la transfusión profiláctica de plaquetas en aquellos pacientes que van a ser sometidos a procedimientos diagnósticos invasivos (punción lumbar) o quirúrgicos. Sin embargo, no está clara la cifra mínima de plaquetas que es indicación de transfusión profiláctica en pacientes que no se encuentran dentro de lo anteriormente comentado. Cifras de 10 X 10⁹/l, incluso de 5 X 10⁹/l, se consideran seguras en pacientes estables y sin sangrado activo.
- Indicación terapéutica: se debe realizar independientemente de la cifra de plaquetas, si hay hemorragia activa, debiendo intentar mantener la cifra de plaquetas por encima de 50 X 10⁹/l.

TABLA 2. Recomendaciones del tratamiento antiemético en pacientes con radio/quimioterapia

Objetivo	Potencia emetizante de la quimioterapia	Tratamiento
Profilaxis vómitos agudos	Elevada Moderada Leve	Antagonistas de 5HT3+ esteroides Antagonistas de 5HT3 Antagonistas de 5HT3
Rescate (tratamiento de los vómitos agudos a pesar de la profilaxis)		1- Antagonistas de 5HT3 2- Esteroides 3- Loracepam 4- Metoclopramida + difenhidramina
Profilaxis vómitos retardados	Elevada Moderada	Esteroides (asociar metoclopramida o antagonistas 5HT3 si hay vomitos en las primeras 24 horas) Ninguna (considerar metoclopramida o antagonistas 5HT3 si hay vomitos en las primeras 24 horas)
Rescate (tratamiento de los vómitos retardados a pesar de la profilaxis)	Cualesquiera	1- Dexametasona 2- Metoclopramida 3- Antagonistas de 5HT3 4- Loracepam

El producto a transfundir puede ser el obtenido de un solo donante (*aféresis de plaquetas*) o de varios donantes (*unidad de plaquetas/ pool de plaquetas*).

El volumen de plaquetas a transfundir va a depender del peso del paciente y del recuento de plaquetas postransfusional deseado.

Cuando se utilizan unidades de plaquetas se recomienda la infusión de una unidad cada 6-8 kg de peso del receptor.

Las plaquetas deben ser infundidas rápidamente habitualmente en 20-40 minutos.

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Los factores de crecimiento hematopoyético (FCH) son un complejo de glucoproteínas cuya misión es la regulación, proliferación y maduración de las células hematopoyéticas-comprometidas.

La utilización de los FCH permitirá, en muchos casos, incrementar las dosis de la quimioterapia por encima de las consideradas convencionales, disminuyendo, tanto la intensidad de la neutropenia como los días de duración de la misma, lo cual revierte en una disminución de los episodios febriles, el número de infecciones y la severidad de las mismas, los requerimientos de antibióticos u otros agentes antiinfecciosos y el número de días de hospitalización⁽¹⁵⁾.

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, GM-CSF)

Los factores de colonias de granulocitos promueven la proliferación, diferenciación y función de los progenitores y células maduras de la línea mieloide.

La Sociedad Americana de Oncología ha publicado recientemente las recomendaciones para la utilización de los factores estimulantes de colonias⁽¹⁶⁾.

Los CSF estarían indicados como *profilaxis primaria* en pacientes con alto riesgo de desarrollar infección, esto es en pacientes con más de un 40% de riesgo estadístico de presentar neutropenia febril (NF) después de un tratamiento quimioterápico determinado.

La utilización de CSF como *profilaxis secundaria* se realizaría en pacientes con, al menos, un ingreso hospitalario previo por un episodio de NF secundario a la misma quimioterapia e intensidad de dosis.

Pacientes afebriles y neutropénicos que no están en los dos grupos anteriores no tendrían indicación de recibir CSF.

Por último, los CSF no deberían de usarse de forma rutinaria en los pacientes NF, excepto si presentan neutropenia severa (NT < 100/mm³), neumonía, hipotensión, sepsis, infección fúngica invasiva o cáncer no controlado.

ERITROPOYETINA

La utilización de eritropoyetina en niños con cáncer no está bien establecida, aunque su indicación podría ser de utilidad en casos de anemia inducida por quimioterapia, principalmente en niños con tumores sólidos que reciben quimioterapia combinada (sobre todo con cisplatino), si bien su uso es controvertido por la relación coste/beneficio⁽¹⁷⁾.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

El dolor ha sido definido como “una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o descrita en función de tal lesión”.

El dolor es uno de los síntomas más frecuente y temido del niño con cáncer, y por razones fisiológicas, morales, humanitarias y éticas, debe ser controlado de manera segura y efectiva independientemente de la edad, madurez o severidad de la enfermedad del paciente.

Etiología

Existen múltiples causas de dolor en el niño con cáncer. Estas se pueden clasificar en tres grupos:

- Dolor relacionado con la enfermedad: invasión local, metástasis, úlceras, compresión nerviosa.
- Dolor asociado a procedimientos invasivos: aspirado medular, punción lumbar, venopunción.
- Dolor secundario al tratamiento: mucositis, neuritis, dolor postquirúrgico, estreñimiento...

Tipos de dolor^(10,18)

- Según el tiempo de evolución: agudo, crónico o irruptivo.
- Según las características del dolor: somático (sordo, constante o intermitente, bien localizado), visceral (mal localizado, constante, profundo e irradiado a una zona cutánea) o neuropático (dolor quemante o disestesias continuas).

Valoración del dolor⁽¹⁹⁾

La medición del dolor en los pacientes pediátricos constituye un problema importante y siempre que sea posible se basará en la información proporcionada por el paciente mediante métodos **subjetivos**. El estándar de la valoración del dolor es el "autoinforme":

- De 3 a 6 años: escalas de rostros o colores.
- De 6 a 12 años: incluir escalas numéricas.
- Más de 12 años: escala verbal.

Los métodos **objetivos** (evaluación por el observador), solo se emplearan cuando la edad (< 3 años) o la situación del paciente (críticamente enfermo) no permitan la autoevaluación. En estos casos se usarán herramientas de observación validadas para valorar el dolor (FC, FR, TA y alteración de la conducta).

Tratamiento del dolor

El objetivo principal del tratamiento del dolor consiste en proporcionar un nivel de confort que el paciente considere satisfactorio con los menores efectos secundarios posibles.

Se deben seguir una serie de recomendaciones generales como anticiparse a la aparición del dolor, tratándolo de forma precoz; nunca utilizar placebo, realizar un tratamiento individualizado con pauta horaria fija, si se puede es preferible la vía oral y, por último, se debe asociar un soporte psicológico.

La elección de un analgésico debe basarse en la experiencia del paciente con pautas analgésicas previas, debiendo emplearse analgésicos de potencia progresiva^(20,21).

1^{er} escalón: dolor leve moderado

- AINE y paracetamol son de elección en el tratamiento específico del dolor provocado por metástasis ósea y en el dolor incidente agudo (2 y 24 Arturo).

- Se recomienda la utilización de un AINE de vida media corta o intermedia para alcanzar niveles terapéuticos de forma más rápida.
- No se deben de asociar nunca dos AINE. Se puede añadir un fármaco coadyuvante.
- Ambos tipos de fármacos poseen techo analgésico, por lo que alcanzada la dosis máxima, incrementos sucesivos no producen mayor analgesia y aumentan la toxicidad.

2^o escalón: dolor moderado que no cede con las medidas anteriores

Se recomienda asociar al AINE un opioide débil. De ellos la **codeína** es el más empleado por su buena absorción oral y su vida media (se mantiene activo durante un intervalo de 4-6 horas). También es un opioide débil el **tramadol**.

3^{er} escalón: dolor intenso

Los fármacos más empleados son la morfina el fentanilo y la metadona.

La **morfina** es el opioide empleado como analgésico de elevada potencia en la mayoría de los hospitales infantiles^(18,22-23). La morfina oral es la más adecuada y se utiliza para la titulación de las dosis, que debe ser individualizada en función de la respuesta analgésica.

El **fentanilo** posee una gran liposolubilidad lo que permite su administración por vía transdérmica y transmucoasa. La administración transdérmica mediante parches permite una analgesia prolongada, indicada en el tratamiento del dolor crónico estable. La vía intravenosa es de acción rápida y corta duración, siendo especialmente útil en el dolor asociado a procedimientos dolorosos de corta duración. También está indicada su administración mediante infusión continua en pacientes que no toleran la morfina por sus efectos secundarios especialmente el prurito^(20,23).

La **metadona** es un opioide sintético de potencia analgésica similar a la morfina. Puede emplearse como alternativa a la morfina en los niños con cáncer en situación terminal y también podría ser eficaz en niños con dolor resistente a altas dosis de morfina.

Cuando el paciente ha estado en tratamiento previo con un opioide débil (paso del segundo al tercer escalón) es necesario calcular la equivalencia con la morfina antes de prescribir la dosis inicial.

Los efectos adversos de los opioides son numerosos y deben tratarse enérgicamente y, en la medida de lo posible, prevenirse⁽²⁰⁾. Entre los efectos secundarios más frecuentes se incluyen: náuseas y vómitos, estreñimiento, somnolencia y sedación, depresión respiratoria, prurito, síntomas confusionales y dependencia física y psíquica.

4^o escalón: tratamiento invasivo del dolor

Las técnicas invasivas, son los catéteres epidurales e intratecales y bloqueos neurolíticos de nervios.

Los catéteres epidurales e intratecales están indicados para el dolor neuropático o el dolor rebelde en aquellos casos en los que la expectativa de vida del paciente es superior al mes.

Los bloqueos neurólíticos de nervios se utilizan para niños con dolor localizado en áreas inervadas por un solo nervio o un plexo nervioso.

Tratamiento adyuvante del dolor

Constituyen un grupo heterogéneo de fármacos cuya indicación principal no es el tratamiento del dolor, sino de los síntomas asociados al dolor, como depresión o el insomnio entre otros. Dentro de este grupo se encuentran los anti-depresivos, los esteroides, los anticonvulsivantes y las benzodiazepinas^(18,20).

SOPORTE NUTRICIONAL

La **malnutrición proteico-calórica (MPC)** en el paciente oncológico es un proceso multifactorial en el que influyen distintos factores como la edad, el tipo y la extensión tumoral, el tipo de tratamiento utilizado y circunstancias clínicas, como disfagia, disgeusia, dolor, malabsorción, mucositis, xerostomía y procesos infecciosos intercurrentes. No obstante, la ingesta insuficiente es probablemente el principal mecanismo responsable de la MPC en el niño y adolescente con cáncer. Su incidencia según las diferentes series oscila entre un 8 y un 12% de los niños oncológicos^(24,25).

Aunque el efecto de la MPC sobre el pronóstico de los pacientes con cáncer es bastante controvertido, algunos estudios han documentado una peor tolerancia a la quimioterapia, un aumento de la mortalidad y una mayor susceptibilidad a los procesos infecciosos de los pacientes malnutridos con cáncer. Por todo esto, el soporte nutricional constituye un elemento fundamental del tratamiento integral de estos niños.

Los objetivos fundamentales del soporte nutricional en los niños con cáncer son:

- Prevenir o revertir las deficiencias nutricionales.
- Mantener un crecimiento y desarrollo normales y;
- Mejorar la calidad de vida.

Para conseguir estos objetivos se ha de hacer una valoración nutricional del paciente al diagnóstico y periódicamente. Dependiendo de los resultados obtenidos en la valoración se indicará la necesidad y el tipo de nutrición.

Se han establecido los siguientes criterios de intervención:

1. pérdida de peso > 5%.
2. Relación peso/talla <P10 o al 90% de la media con talla < P5.
3. Albúmina sérica <3,2 mg/dl.
4. Disminución del área grasa del brazo por debajo del P₅ para edad y sexo.
5. Percentil actual de peso o talla < en dos líneas al previo.

Tipos de soporte nutricional

El tipo de soporte se elegirá en función del riesgo nutricional y las condiciones del paciente (Fig. 1). Independientemente del método elegido, en todo momento debe de tratarse los factores que contribuyen a la malnutrición.

La **alimentación oral**, es la forma de elección en pacientes de bajo riesgo nutricional. Debe de proporcionarse una dieta individualizada adecuada a la edad del paciente gustos y sintomatología, suplementando esta con fórmulas comerciales cuando la ingesta sea insuficiente.

Es imprescindible la educación nutricional del paciente y de la familia para afrontar la anorexia, la disgeusia y prevenir las aversiones alimentarias.

La **alimentación enteral (NE)** es un método muy eficaz que se emplea cuando la oral no es posible o es insuficiente, y el niño mantiene la función absorptiva-digestiva conservada. Presenta menor número y gravedad de complicaciones que la nutrición parenteral y tiene la ventaja de ser la más fisiológica, ya que preserva la integridad y funcionalidad de la mucosa intestinal. Se puede realizar por sonda nasointestinal o a través de gastrostomía. La administración de fórmulas puede realizarse de formas diferentes: fraccionada, similar a la alimentación habitual; mediante infusión continua, que es menos fisiológica que la fraccionada, pero se tolera mejor y, finalmente, mediante infusión continua nocturna, que permite mantener las pautas alimentarias durante el día⁽²⁶⁾.

Cuando la alimentación a través del aparato digestivo no es posible, es necesario recurrir a la **nutrición parenteral (NP)**. Con la radioterapia abdominal, la radiación corporal total o las altas dosis de quimioterapia empleadas en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos se producen unas intensas mucositis y enteritis que hacen inviable la NE durante varias semanas. Sin embargo, no hay que olvidar los riesgos de la NP que incluye infecciones, hepatotoxicidad, supresión de la ingesta oral y alteraciones metabólicas⁽²⁷⁾.

ACCESOS VASCULARES

Los accesos vasculares venosos han mejorado significativamente la calidad de vida de los niños con cáncer facilitando su tratamiento. Son dispositivos que se emplean para administrar quimioterapia, hemoderivados, antibióticos, fluidos y nutrición parenteral, y permiten extraer muestras de sangre de los pacientes que reciben protocolos de tratamiento intensivos. La selección del más adecuado debe basarse en la duración del tratamiento, la frecuencia de la administración de citostáticos, estado de coagulación del niño o la accesibilidad de las vías periféricas.

Para poder colocar de forma segura un catéter, es necesario que el paciente tenga más de 50.000/mm³ plaquetas, debiéndose mantener superiores a 30.000/mm³ durante aproximadamente 72 horas tras su inserción. En cuanto al número de neutrófilos es preferible que el recuento sea superior a 1.000/mm³ ^(28,29).

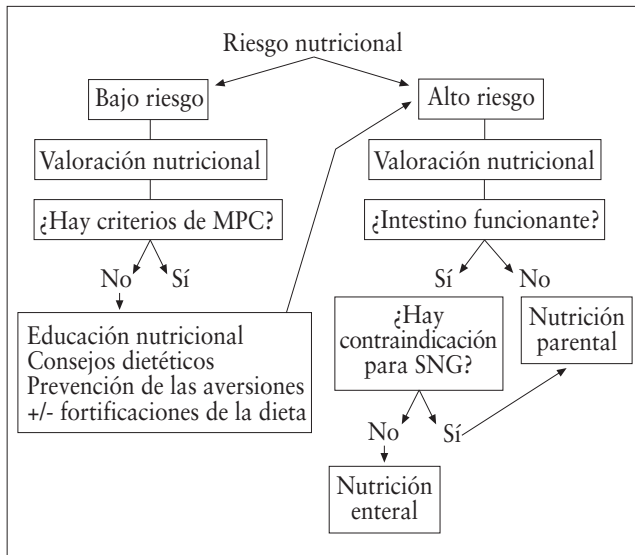


FIGURA 1. Tipo de soporte nutricional según el riesgo nutricional.

Los accesos vasculares se clasifican en dos grupos:

- Dispositivos subcutáneos implantables: tipo *port-a-cath*
- Catéteres venosos externos: tipo Hickman y Broviac que pueden ser insertados por venotomía (tunelizados) o por inserción percutánea.

Las complicaciones de los accesos venosos se clasifican en dos grupos⁽³⁰⁾:

- Precoces: se producen al canalizar la vía. Las más frecuentes son las punciones repetidas, los hematomas locales y la punción arterial. Existen otras complicaciones menos frecuentes, como neumotórax, hemotórax, arritmias ventriculares, perforación y taponamiento cardíaco, entre otras.
- Tardías: las infecciones relacionadas con el catéter son las más frecuentes. Estas pueden ser locales o sistémicas. Las infecciones locales pueden localizarse a nivel del orificio de salida o a lo largo del trayecto del túnel o reservorio (tunelitis). Las infecciones sistémicas (bacteriemia o sepsis) constituyen una de las principales causas de morbilidad en los niños con cáncer. El *Staphylococcus coagulasa negativo* es el germen responsable de la mayoría de las infecciones; sin embargo, también se aíslan con frecuencia gérmenes gram negativos y hongos. Las infecciones relacionadas con los accesos vasculares requieren tratamiento intravenoso adecuado. Sin embargo, determinadas infecciones no pueden ser controladas con tratamiento precisando la retirada del catéter. Los criterios de retirada de un acceso vascular queda reseñados en la tabla 3.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES

En un paciente con cáncer la prevención de las infecciones puede plantearse a cuatro niveles.

1. Reducir o evitar aquellos procedimientos que provoquen una ruptura de las barreras anatómicas.
2. Intentar mejorar los defectos inmunitarios que presente el paciente.
3. Reducir la adquisición de patógenos potenciales.
4. Suprimir aquellos organismos que formen parte de la flora del paciente y que puedan ser causa de infección.

Reducir o evitar los procedimientos invasivos

La correcta indicación de los procedimientos invasivos, evitando aquellos que no sean absolutamente necesarios, es un buen sistema para evitar complicaciones infecciosas.

Debe tenerse presente que las sondas urinarias prácticamente siempre son colonizadas por gérmenes y representan un foco posible de infección en pacientes de riesgo.

Los catéteres endovenosos permanentes (Hickman, Broviac o reservorios subcutáneos tipo *port-a-cath*) deben ser colocados en condiciones estériles, y su manipulación debe ser muy cuidadosa.

Mejorar los defectos inmunitarios

La introducción de los FCH ha supuesto un gran avance en la prevención de las infecciones en los pacientes en tratamiento quimioterápico, al reducir de forma significativa la duración de la neutropenia y, por tanto, el período de riesgo de infecciones⁽⁶²⁾. Sin embargo, su uso en la profilaxis de las infecciones en el paciente con neutropenia febril debe de circunscribirse a aquellas situaciones en que exista una clara relación coste-beneficio (ver factores de crecimiento hematopoyético).

Reducir la adquisición de patógenos potenciales

Más del 50% de las infecciones en los pacientes inmunodeprimidos son debidas a organismos que adquieren durante los períodos de hospitalización⁽³¹⁾. Las principales vías de transmisión son las manos del personal sanitario, la comida, el agua y el aire. Algo tan simple como el lavado cuidadoso de las manos por el personal sanitario, por el propio paciente y sus familiares, podría disminuir de forma significativa las infecciones nosocomiales⁽³²⁾. De igual forma la utilización de dietas exentas de alimentos crudos durante los períodos de neutropenia ayuda a disminuir la adquisición de nuevos patógenos potenciales.

La utilización de medidas de aislamiento en los pacientes neutropénicos, con la excepción de los sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, o de los pacientes en los que se presupone puedan presentar un período prolongado de neutropenia severa (superior a 30 días)⁽³³⁾.

Supresión de los patógenos potenciales

a) *Profilaxis de las infecciones bacterianas*. Se ha intentado minimizar el riesgo de infección en los períodos de neutropenia mediante la administración de antibióticos

TABLA 3. Indicaciones de retirada del catéter de larga duración con infección asociada

Indicaciones de retirada inmediata:

- Flebitis o celulitis en el trayecto subcutáneo
- Criterios de sepsis grave
- Metástasis sépticas (embolia pulmonar, endocarditis, retinitis u otras)
- Existencia de factores de riesgo de colonización endovascular

Indicaciones de retirada diferida:

- Persistencia de la sepsis o bacteriemia después de 48 horas de tratamiento antibiótico adecuado (incluyendo el sellado del catéter)
- Bacteriemia por microorganismos asociados a una tasa elevada de complicaciones metastásicas (*S. Aureus* o *Candida* spp) o sepsis grave (*P. aeruginosa*) o frente a los que puede no disponerse de un régimen de tratamiento antibiótico apropiado para sellar el catéter

orales que provocarán una de contaminación selectiva de la flora intestinal, esto es, una supresión de la flora aerobia manteniendo la anaerobia, la cual se considera que sería capaz de evitar una colonización por gérmenes anerobios y hongos potencialmente patógenos⁽³¹⁾. Actualmente existen 2 tipos de antibióticos orales absorbibles que pueden ser utilizados como profilaxis antibacteriana, estos son la trimetropin-sulfametxazol y las quinolonas⁽³⁴⁾. Estas últimas no se utilizan en los pacientes pediátricos debido a su toxicidad sobre el cartílago de crecimiento.

Sin embargo, ningún estudio ha permitido demostrar que la utilización de la profilaxis antibacteriana disminuya la mortalidad causada por infección en el paciente con cáncer, y en cambio se ha relacionado con la aparición de resistencias bacterianas⁽³⁵⁾.

b) *Profilaxis de las infecciones víricas.* La utilización de aciclovir como profilaxis vírica suele indicarse en los pacientes que van a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dicha profilaxis es especialmente útil para evitar reactivaciones del VHS, y en menor grado frente al VHZ y CMV⁽³⁶⁾.

En pacientes seronegativos que hayan presentado una exposición al virus varicela zóster se recomienda la administración de inmunoglobulina específica dentro de las primeras 96 horas de la exposición. Con ello se consigue que la infección adopte formas más leves o incluso subclínicas.

c) *Profilaxis de las infecciones fúngicas.* La utilización de fluconazol como profilaxis de infecciones fúngicas en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos ha permitido reducir la incidencia de infecciones fúngicas sistémicas, sobre todo debidas a especies de *Candida*^(37,38). Sin embargo, el uso de profilaxis con fluconazol podría incrementar la colonización y posterior invasión por cepas de hongos más resistentes como la *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. Parapsilosis* y *Aspergillus*⁽³⁹⁾.

Recientemente dos amplios y randomizados estudios clínicos han comprobado la eficacia del itraconazol en la profilaxis fúngica de los pacientes neutropénicos⁽⁴⁰⁾.

d) *Profilaxis de las infecciones por Pneumocystis carinii.* La administración rutinaria de TMP-SMZ se ha mostrado altamente eficaz en la prevención de la neumonía por *P. Carinii* en los pacientes con cáncer, tanto neutropénicos como no neutropénicos⁽⁴¹⁾. Dicho fármaco se asocia con pocos efectos secundarios.

En los paciente con hipersensibilidad a las sulfonamidas, o en los que desarrollan mielosupresión durante su administración, la profilaxis frente al *P. Carinii* puede ser realizada con pentamidina en aerosol o con dapsone⁽⁴²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Betcher D, Bond D, Graner K, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. Supportive care of children with cancer. 3th ed. Baltimore. The Jonhs Hopkins University Press;2004, p 181-99.
2. Osoba D, Zee B, Warr D, et al. Effect of post chemotherapy nausea of vomiting on health-related quality of life. The quality of life and symptom control committees of the national-cancer institute of Canada clinical trials group. Support care cancer 1997; 307-13.
3. Dupues LL, Lau R, Greenberg MI. Delayed nausea and vomiting in children receivig antineoplastics. Med Pediatr Oncol 2001; 37: 115-21.
4. Friedmand CJ, Burris HA, Yocom K, et al. Oral granisetron for the prevention of acute late onset nausea and vomiting in patients treated with moderately emetogenic chemotherapy. Oncologist 2000; 5(2): 136-43.
5. Watters J, Riley M, Pedley I, et al. The development of a protocol for the use of 5-HT3 antagonist in chemotherapy-induced nausea and vomiting. Clinical Oncology 2001; 13: 422-6.
6. Koseoglu V, Kurekci AE, Sarici U, et al. Comparison of the efficacy and side-effects of ondasetron and metoclopramide-diphenhydramine administered to control nausea and vomiting in children treated with antineoplastic chemotherapy. A prospective randomized study. Eur J pediatr 1998; 157: 806-10.
7. Álvarez O, Freeman A, Bedros A, et al. Randomized double-blind crossover ondasetron-dexamethasone versus ondasetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. J Pediatr Hematol Oncol 1995; 17: 145-50.

8. Italian Group for antiemetic reseachr. Ondasetron+ dexamethasone vs metoclopramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin-induced emesis. *Lancet* 1992; 340: 96-9.
9. Latreille J, Pater J, Johnston D, et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for the patients who receive highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1174-8.
10. Berde C, Billet AM, Collins J. Symptom management in supportive care. En: Pizzo PA, Pooplack Dg, editores. Principles and Practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p.1301-32.
11. Rogers Z, aquino V, Buchanan GR. Hematologic supportive care and hematopoietic cytokines. Principles and Practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 237-308.
12. Boulton F. Transfusions guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004; 124: 433-53.
13. Callow CR, SwindellR, Randall W, et al. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol* 2002; 118: 677-82.
14. Cahill MR, Lilleyman JS. The rational use of platelet transfusions in children. *Sem Thromb hemost* 1998; 24: 567-75.
15. Levine JE, Boxer La. Clinical applications of hematopoietic growth factors in pediatric oncology. *Curr Opin hematol* 2002; 9: 222-27.
16. Ozer H, Armitage Jo, Bennett CL, et al. 2000 uptodate of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors:evidence-basedclinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
17. Spaëth C, Marchal C, Blanc-Vicent MP. Standard, options et recommandations pour l'utilisation de l'erythropoietine en cancerologie. *But Cancer* 1998; 85: 337-46.
18. González Barón M, Ordóñez A, Feliú J, et al. Medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer. Madrid: ed Médica Panamericana; 1996.
19. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 487-512.
20. Zempsky WT, Schechter NL, Altman AJ, et al. The management of pain. Supportive care of children with cancer. 3th ed. Baltimore. The Jonhs Hopkins University Press; 2004, p 200-20.
21. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002; 247: 1094-103.
22. Hans GW, Conno F, Cherny, et al. Morphyne and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
23. Mercadante S. Cancer pain management in children. *Palliat Med* 2004; 18: 654-62.
24. Han Markey T. Nutritional consideration in pediatric oncology. *Seminars Oncol Nurs* 2000; 16: 146-51.
25. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition-A dynamic triangle in review. *Cancer* 2004; 100: 677-87.
26. Den Broeder E, Lippens RJ, van't Hof MA, et al. Effects of naso-gastric tube feeding on the nutritional status of children with cancer. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 494-500.
27. Copeman MC. Use of parenteral nutrition in children with cancer; a review and some recommendations. *Pediatr Haematol Oncol* 1994; 11: 463-70
28. Goes C, Ronan J. Central venous acces supportive care f children with cancer. 3th ed. Baltimore. The Jonhs Hopkins University Press; 2004, p. 269-78.
29. Shamberger RC, Jasik T, Ziegler MM. General priciples of surgery. Principles and Practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 351-67.
30. Fratino G, Castagnola E, Carlini C, et al. A single institution observation study of early mechanical complications in central venous catheters (valved and open-ended) in children with cancer. *Pediatr surg int* 2004; 20: 704-7.
31. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic Leukemia, Significance of hospital acquisition of potencial pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707-14.
32. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327: 88-93.
33. Nauseef WN, Maki DG. A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1981; 304: 448-53.
34. Murphy M, Brown AE, Sepkowitz A, et al. Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patients with cancer-is it justified?. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 346-8.
35. Harvathova Z, Spanick S, Sufliarsky J, et al. Bacteremia due to methicillin-resistant staphylococci occurs more frequently in neutropenia patients who received antimicrobial prophylaxis and is associated with higher mortality in comparison of methicillin-sensitive bacteremia. *INT J Antimicrob Agents* 1998; 10: 55-8.
36. Meunier-Carpentier F, Kiehm T, Armstrong D. Fungemia in the immunocompromised host. *Am J Med* 1981; 71: 363-70.
37. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
38. Marr KA, Seidel K, White TC, et al. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-16.
39. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-7.
40. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo controled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 300-5.
41. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1627-32.
42. Hughes WT. Use of dapson in the prevention and treatment of Pneumocystis carinii pneumonia: a review. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 191-204.

Prevención del cáncer pediátrico

J.A. Ortega García¹, M. Martín¹, J. Ferrís i Tortajada^{2,3}, J.A. López Andreu^{2,4},
T. López Fernández¹, F. Bautista Sirvent^{2,3}, O. Berbel Tornero^{2,5}, L. Barriuso Lapresa¹

¹ Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (PEHSU-Murcia). Translational Cancer Research Center. Hospital Materno Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. ² Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (PEHSU-Valencia). ³ Sección de Oncología Pediátrica. ⁴ Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Universitario La Fe. Valencia. España. ⁵ Centro de Salud de Chella. Valencia. España

RESUMEN

A pesar de las numerosas evidencias basadas en la observación, el establecimiento de la relación causal entre medio ambiente y cáncer pediátrico (CP) ha estado lleno de dificultades metodológicas. Nosotros presentamos un análisis de la naturaleza del problema para proponer algunos de los aspectos relevantes y concretos de utilidad en la práctica pediátrica para la prevención del CP y del cáncer adulto desde la infancia entre los que se encuentran: a) crear unidades de salud medioambiental pediátrica; b) desarrollar la historia clínica medioambiental en el niño con cáncer; c) incorporar la “hoja verde” a los programas de atención del niño sano; d) programa de minimización en el uso de la radiación ionizante; e) implementar las consultas de lactancia materna y deshabitación del consumo de tabaco en pediatría; f) divulgar y fomentar el consumo de una dieta “más vegetariana”; g) colaborar en el desarrollo de la guía de acción medioambiental escolar.

Palabras clave: Cáncer pediátrico; Prevención; Medio ambiente; Genes.

ABSTRACT

Despite the various types of observational evidence, the establishment of a causal relationship between the environment and paediatric cancer (PC) has been fraught with inherent methodological difficulties. We have carry out an analysis of the nature of the problem to propose some of the useful and concrete paediatric aspects to prevent of the PC and the adult cancer from the childhood. In this paper, we emphasized the following: a) to create Paediatric En-

vironmental Health Speciality Units; b) to integrate the paediatric environmental history for all children with cancer; c) to incorporate the “green page” to the well-child visit programs; d) to diminish the use of the ionizing radiation; e) to implement breastfeeding and smoking cessation services into paediatric department; f) to disclose and foment the intake of a more vegetarian diet; g) to develop of the guide of school environmental health.

Key words: Pediatric cancer; Prevention; Environment; Genes.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1971, el presidente norteamericano Richard Nixon declaró “la guerra contra el cáncer” esta batalla no se ha luchado de una forma justa en todos los frentes. Mientras en los países ricos el grueso del presupuesto se ha dirigido al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, la escasa o testimonial dedicación a su prevención ha hecho que el cáncer se extienda como una pandemia global en nuestro planeta. El espectacular incremento de la supervivencia del cáncer pediátrico (CP) contrasta con el nulo avance en el conocimiento de sus causas^(1,2).

Los pediatras entre todos los profesionales sanitarios, ocupamos un lugar privilegiado para instaurar las recomendaciones preventivas para la mayoría de las enfermedades crónicas de los adultos. Estas patologías suelen iniciarse subclínicamente durante la época pediátrica, por lo que la precocidad de instaurar su prevención, será proporcional a su efectividad. Además, es más fácil adoptar, desde el inicio, normas de conducta saludables, que modificar hábitos insanos establecidos. Finalmente, los pediatras podemos educar e instruir a los padres, y estimular al entorno familiar, para que adopten las recomendaciones preventivas, para su propio beneficio y como ejemplo modélico para los niños^(3,4).

Nosotros presentamos un análisis de la naturaleza del problema para proponer aspectos relevantes y concretos de

Correspondencia: J.A. Ortega-García. Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Hospital Materno Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca. 30120 Murcia
E-mail: ortega@pehsu.org
Recibido: Marzo 2008

utilidad en la práctica pediátrica para la prevención del CP y del cáncer adulto desde la infancia.

PREVENCIÓN ONCOLÓGICA

Los conocimientos actuales, aún incompletos, sobre la etiopatogenia del cáncer, son suficientes para afirmar categóricamente que se trata de una enfermedad más fácil de prevenir que de curar⁽⁵⁾.

Existen tres tipos de prevención del cáncer: la prevención primaria, la secundaria y la terciaria. La prevención primaria está dirigida a eliminar, o al menos reducir, la exposición a los carcinógenos físicos, químicos y biológicos. Constituye la variedad de prevención más efectiva y beneficiosa en términos sanitarios, económicos y socioculturales. Puede ser conseguida a través de dos vías: a) evitando la introducción de agentes carcinogénicos en el medio ambiente; y b) eliminando o reduciendo drásticamente los carcinógenos ya conocidos en nuestro hábitat. La prevención primaria está dirigida a la población en general, representada por individuos asintomáticos. La efectividad está directamente relacionada con la precocidad de su instauración, de ahí la importancia y responsabilidad de los profesionales de pediatría en su introducción, tan pronto como sea posible. Además, las prioridades y directrices de la prevención primaria están en concordancia con los conceptos básicos y esenciales del principio de precaución o cautela.

Unos subgrupos poblacionales especialmente beneficiados con la prevención primaria son: a) los supervivientes de cáncer pediátrico por el mayor riesgo de segundos tumores y recaídas a largo plazo; b) los miembros familiares de síndromes hereditarios con predisposición genética; y c) los pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas⁽⁶⁾.

La prevención secundaria está dirigida a individuos con evidencia de progresión preneoplásica, pero sin presentar todavía signos ni síntomas clínicos de franca malignidad. Esta modalidad está dirigida normalmente a grupos poblacionales específicos, en los que se pretende obtener el máximo beneficio mediante técnicas complementarias que proporcionen el diagnóstico precoz. La detección precoz de un cáncer permite realizar terapias menos agresivas e incrementar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. El ejemplo más conocido entre los cánceres pediátricos es el *cribaje* del neuroblastoma en las primeras fases de la vida mediante la detección precoz urinaria de los metabolitos de las catecolaminas. En los adultos, lo constituyen, por ejemplo, los programas de cribaje del cáncer de mama, próstata y colon. La prevención secundaria intenta disminuir la progresión a fases avanzadas de las enfermedades neoplásicas.

La prevención terciaria ya está encaminada a disminuir la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes tumorales basándose, fundamentalmente, en la utilización de fármacos o drogas quimioterápicas para evitar recidivas o segundos cánceres. Un ejemplo de prevención terciaria en

oncología pediátrica, es la quimioprevención con retinoides para incrementar la supervivencia postransplante medular en los neuroblastomas refractarios. En los adultos, lo constituye la administración de raloxifeno o tamoxifeno en las supervivientes de cáncer de mama, para reducir el riesgo de recaídas⁽⁵⁾.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER

Por la importancia y trascendencia de la prevención primaria, solo trataremos en este artículo las principales estrategias de esta modalidad preventiva antitumoral. Teóricamente, la meta ideal de la prevención primaria consistiría en eliminar o reducir la exposición a los carcinógenos humanos seguros, probables y posibles, según la clasificación de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC)⁽⁷⁾. Pero la realidad es muy distinta, resultando utópica la propuesta anteriormente descrita, por diversas razones: a) existencia de carcinógenos ambientales de forma natural; b) tradiciones seculares con arraigos sociales, culturales y religiosos; c) estilos de vida insanos recientes, basados en criterios económicos empresariales; d) progresiva e imparable contaminación ambiental generada por las sociedades consumistas, el desarrollo industrial insostenible y el uso incontrolado de la energía atómica; y e) que la inmensa mayoría de sustancias carcinogénicas reconocidas en el cáncer adulto todavía no lo están para el CP. A pesar de estas limitaciones, los expertos estiman que con la introducción de estilos de vida saludables se prevendrían alrededor del 75% de todos los cánceres^(2,3).

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS Y PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER PEDIÁTRICO

A pesar de las numerosas evidencias observacionales, el establecimiento de la relación causal entre medio ambiente y CP ha estado lleno de dificultades metodológicas como refleja el amplio rango de diferencia de casos de cáncer que han sido atribuidos al medioambiente que oscila entre menos del 10% y el 85-90%^(8,9). La diferencia de estos extremos refleja la polaridad del debate que existe en la evaluación del riesgo del CP. La influencia de los factores medioambientales en la etiología del CP se ha convertido en materia de debate entre los que consideran al cáncer un fenómeno degenerativo, y los que consideramos cada vez con más fuerza la hipótesis etiológica del predominio de los factores ambientales. Los primeros son acusados de paralizar la ciencia y los segundos de alarmismo social. Intentar fijar un porcentaje exacto probablemente sea un esfuerzo inútil, simplemente porque el número de variables, hipótesis, tipos y cantidad de datos y definiciones que necesitamos tener en cuenta en el análisis es enorme. Aunque permanecen muchas cuestiones por responder buscar un acercamiento a través del “peso de la evidencia” podría ser lo más apropiado.

En animales de experimentación, se ha demostrado un incremento del riesgo de cáncer tras la exposición preconceptual, conceptual, gestacional y postnatal a diferentes carcinógenos, pero los estudios en humanos son dispares y en ocasiones equívocos⁽¹⁰⁾. La sensibilidad a carcinógenos es mayor durante el período prenatal y época pediátrica que durante la vida adulta. Se acepta de forma general que un pequeño número de agentes ambientales puede causar cáncer en niños después de una exposición prenatal o postnatal. La evidencia científica es fuerte en el carcinoma de células claras de vagina en las hijas de las madres que tomaron dietilestilbestrol durante el embarazo y para el desarrollo de leucemia en niños expuestos transplacentaria o postnatalmente a radiación ionizante⁽¹¹⁾.

El método experimental es el mejor para estudiar la causalidad en la investigación médica, pero por razones éticas no existen ensayos clínicos controlados en humanos para el estudio del cáncer. Los estudios de experimentación animal permiten controlar errores sistemáticos y factores confundidores, pero tienen dos importantes dificultades: a) las dosis de carcinógenos administradas, generalmente, son mucho más altas a las que existen en el mundo real, y las extrapolaciones matemáticas añaden una carga de incertidumbre en el análisis y; b) la extrapolación para humanos de los resultados añade dificultades de interpretación⁽¹²⁾. Sin embargo, la IARC acepta que en ausencia de datos en humanos es “*prudente*” considerar que los agentes químicos que son carcinogénicos para animales puedan serlo para humanos ya que todos los carcinógenos humanos conocidos y estudiados adecuadamente han producido resultados positivos en animales de experimentación⁽¹³⁾.

Los estudios epidemiológicos analíticos (casos-contróles/cohortes) tienen dificultades para ser aplicados en el estudio del CP por los siguientes motivos:

Baja prevalencia y períodos de latencia. Los CP son enfermedades relativamente raras con una incidencia anual de 13-15 casos por 100.000 menores de 14 años. Excluyendo a los carcinomas cutáneos, corresponden al 2% del total de cánceres humanos, e incluyéndolos, al 0,3%. La mayoría de los estudios que investigan la etiología del cáncer en relación a una exposición prenatal o perinatal, están a menudo basados en un pequeño número de casos, por la relativa rareza del CP. El poder estadístico de los estudios de cohortes y casos-control para detectar diferencias es escaso, es decir, que para demostrar una probabilidad estadísticamente significativa de riesgo (80% de posibilidad), se necesitaría un elevadísimo número de casos, habitualmente difícil de conseguir. Otra limitación de los estudios en humanos, es que los datos de exposición a los agentes carcinógenos son difíciles de obtener e interpretar por la enorme variabilidad (dosis, concentración, vías de contacto, período evolutivo, etc.) de las exposiciones. En los estudios *prospectivos* de cohortes los períodos de latencia, el eleva-

do costo y las exposiciones a bajas dosis a múltiples sustancias carcinogénicas incrementan los factores de confusión y las pérdidas de seguimiento. Por lo dicho anteriormente, los estudios *retrospectivos* de casos-contróles son los más utilizados en la investigación etiológica del CP. En estos estudios las exposiciones son recogidas habitualmente mediante entrevistas telefónicas realizadas por encuestadores profesionales con escasa o nula formación en oncología, metodología de la investigación y evaluación del riesgo ambiental, lo que facilita la presencia de sesgos y de errores sistemáticos⁽¹⁴⁾. En resumen, las aproximaciones clásicas de “*enfermo/no enfermo*” o “*expuestos/no expuestos*” de los estudios observacionales tienden a minimizar las complejas e intrincadas vías de exposición a carcinógenos⁽¹⁵⁾. En estos estudios el error de tipo II, fracasar en detectar algo que realmente existe, arbitrariamente se suele considerar como aceptable en un 20%. En el 20% de las ocasiones un fenómeno real será ignorado, porque los datos no han sido suficientemente consistentes como para demostrar realmente su existencia⁽¹⁶⁾.

Escasa formación en salud medioambiental y metodología de la investigación clínica de los pediatras. Esto hace que las historias clínicas, en general, y de los pacientes con CP, en particular, carezcan de la información sobre los riesgos ambientales en el niño “sano” y sobre los aspectos etiopatogénicos relacionados con la aparición de la enfermedad en el paciente oncológico. La historia clínica ambiental forma parte de la historia clínica estándar y constituye la descripción de la realidad que rodea a nuestros niños sanos y enfermos y el pilar sobre el que asienta la generación de hipótesis para diseñar estudios epidemiológicos observacionales más consistentes y para la aplicación del principio de cautela o precaución hipocrático: “más vale prevenir que curar”⁽¹⁷⁾. Lamentablemente, a los clínicos se les enseña metodología de análisis observacional sobre hipótesis que no surgen de su experiencia. Esto, en sí mismo, constituye una de las principales barreras y paradojas en la prevención del CP. Y también profundiza la investigación de mayores detalles en problemas ya resueltos en lugar de afrontar el desafío de investigar nuevos fenómenos.

La clasificación de las sustancias cancerígenas según la IARC y el *U.S. National Toxicology Program* (USNTP) sólo contempla la carcinogénesis adulta^(7,18). Por ejemplo, el amianto y el humo del tabaco están reconocidos como cancerígenos seguros para el cáncer adulto, pero no para el CP. Esta omisión está sometiendo a un riesgo inaceptable a muchas generaciones de niños desde hace décadas.

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA VERSUS SIGNIFICACIÓN PRÁCTICA EN LA PREVENCIÓN DEL CP

El nivel de significación científico requerido para establecer una relación causal en el cáncer y poder marcar las

intervenciones en salud pública, es un tema difícil y conflictivo. Por ejemplo, durante el estudio de un “cluster” por un lado la sociedad civil se esfuerza en identificar los hipotéticos cancerígenos, y con frecuencia sus expectativas se ven frustradas si nos basamos en criterios estadísticos⁽¹⁹⁾. Sin embargo, estos criterios de forma aislada no son apropiados en la toma de decisiones respecto al estudio de los riesgos ambientales, por los motivos citados anteriormente (complejas e intrincadas vías de exposición a carcinógenos, largos períodos de latencia, bajas dosis, múltiples exposiciones..., el error de tipo II de fracasar en el 20% de detectar algo que realmente existe, escasa formación en salud medioambiental, metodología de la investigación y en prevención primaria de los médicos...).

Teniendo en cuenta todas las consideraciones ético-científicas, se debería dar prioridad a la significación práctica en salud pública incluso si las probabilidades estadísticas no son o no pueden ser totalmente contrastadas⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, es recomendable que el manejo del riesgo de cáncer se base en criterios propios de la medicina clínica -errando en la parcela de los falsos positivos, por ejemplo sosteniendo una relación sensata donde quizá no exista- en lugar de usar criterios de las ciencias del laboratorio- errando en la parcela de los falsos negativos. Adoptando esta lógica el grado de riesgo para la salud humana no necesita ser probado con significación estadística para justificar acciones reguladoras o en la salud individual y comunitaria. Este ha sido el modelo hipocrático de la actividad pediátrica, y constituye uno de los pilares de la esencia médica. Lamentablemente, el tecnicismo imperante hace que la inmensa mayoría de médicos desconozcan el significado de la prevención o etiología (ciencia que estudia las causas), e intenten fundamentar la relación causal no desde los falsos positivos (más vale prevenir que curar), sino desde los falsos negativos (considerar que una sustancia no está relacionada con el cáncer aunque verdaderamente sí lo está) convirtiendo a nuestra infancia en un vasto experimento toxicológico que construye evidencias científicas al ritmo del sufrimiento humano. Es una forma de aprender a base de catástrofes humanas. La recuperación del modelo científico lleno de honradez y humildad debería hacer énfasis en el estudio y evaluación de la probabilidad de que un niño esté expuesto a un supuesto carcinógeno en lugar de la probabilidad de que el niño tenga el cáncer. Máxime cuando son tantas las exposiciones a bajas dosis, múltiples y muchas de ellas involuntarias generando un grado de incertidumbre o ausencia de conocimiento tan grande^(15,19).

Los estudios utilizados tradicionalmente para evaluar los riesgos de cáncer están basados, generalmente, en métodos y conceptos relevantes en modelos de adultos, por lo que es necesario impulsar la investigación etiológica y adopción de medidas de protección exclusivamente pediátricas ante los agentes cancerígenos ambientales. Y ante la

falta de conocimiento aplicar nuestro mejor juicio científico para proteger a las actuales y futuras generaciones de niños: todo carcinógeno humano en adultos debe ser considerado como carcinógeno pediátrico, mientras no se demuestre lo contrario. La mayor vulnerabilidad a las acciones de los carcinógenos durante el embarazo y los primeros años de vida les convierte en una población diana para prevenir el cáncer de la vida infantil y de la vida adulta⁽²⁰⁾.

MEDIO AMBIENTE Y GENES EN EL CP: EL LEGADO TRANSGENERACIONAL

En todas las edades, el cáncer, similarmente a todos los procesos fisiológicos y patológicos que se originan en los seres vivos, es el resultado final de la interacción de dos clases de determinantes, el genético (endógeno) y el ambiental (exógeno)⁽²⁰⁾. En salud ambiental, genes y medio ambiente son dos conceptos sinónimos. Los genes son medio ambiente (secuencia microambiental de nucleótidos que interactúa con el resto de factores ambientales) y viceversa el medio ambiente se transmite de padres a hijos (los alimentos que comemos, el aire que respiramos y el agua que bebemos durante nuestras vidas interactúan con nuestro ADN y determina el de nuestra descendencia). Nosotros preferimos utilizar la palabra “legado” como expresión correcta y que resuelve la falsa separación de ambos conceptos. El concepto de legado explica la interacción genes-ambiente como elemento fundamental en el desarrollo del cáncer, por ejemplo, los polimorfismos genéticos en las enzimas implicadas en la activación-desactivación de carcinógenos ambientales influye en el nivel de daño cromosómico, alterando, por lo tanto, el riesgo de desarrollar un cáncer⁽²¹⁾. El legado o interacción genes-ambiente a lo largo del flujo transgeneracional modula el estado de resistencia-vulnerabilidad a la enfermedad oncológica.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CP: TAREAS PARA LA PEDIATRÍA

Hay suficientes evidencias para evitar el 70-80% de los cánceres que ocurren en nuestra sociedad^(1,2). La separación entre los avances en prevención y lo que los pediatras ofrecemos a nuestros pacientes en la consulta diaria constituye un determinante de desigualdad para el abordaje integral del paciente con cáncer desde la prevención, diagnóstico, tratamiento y supervivencia de la enfermedad. La responsabilidad como profesionales de la salud es enorme. Además de diagnosticar y tratar las enfermedades debemos trabajar en prevenirlas. Es necesario colocar a los enfermos de cáncer y sus familias en el centro para la acción y mejorar la formación de los profesionales de la salud en las medidas preventivas y, sobre todo, en la forma de llevarlas a la práctica. En este apartado resumimos algunas de las acciones y actividades orientadas desde la pediatría a la prevención, tanto del CP como del adulto.

Nuevas competencias: unidades clínicas de salud medioambiental pediátrica

La salud medioambiental pediátrica (SMAP) constituye uno de los principales retos sanitarios del siglo XXI para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea (UE). Ambos organismos estimulan el desarrollo de estrategias para la SMAP en unidades y centros de excelencia. El Plan de Acción Europeo sobre Salud de los Niños y Medio Ambiente reconoce la necesidad de crear unidades clínicas de salud medioambiental pediátrica. Una unidad de salud medioambiental pediátrica (PEHSU en sus siglas en inglés, *Paediatric Environmental Health Speciality Unit*) idealmente es una unidad clínica situada en un departamento u hospital pediátrico donde pediatras con experiencia en salud medioambiental trabajan con otros profesionales sanitarios (enfermeros, ginecólogos, otros especialistas pediátricos, médicos de familia, epidemiólogos, toxicólogos, biólogos...) y no sanitarios (licenciados en ciencias ambientales, químicos, ingenieros...). Estas unidades son capaces de reconocer, evaluar, tratar y prevenir las enfermedades y los riesgos ambientales en la infancia. Así como proporcionar asistencia, educación, formación teórico-práctica e investigación clínica⁽¹⁷⁾.

En España, el Ministerio de Sanidad, junto con las Consejerías Autonómicas de Sanidad, asesorados por el Comité de Salud Medioambiental de la Asociación Española de Pediatría, deberían planificar el desarrollo y puesta en marcha de, al menos, una PEHSU por cada Comunidad Autónoma. Entre las tareas de las PEHSU estarían el completar las historias clínicas de los pacientes pediátricos con cáncer incorporando los aspectos etiopatogénicos de la enfermedad. Como toda nueva y emergente subespecialidad pediátrica tiene contenidos y competencias propios que complementan las actividades de oncólogos, radioterapeutas, psicólogos, patólogos... mejorando la calidad de la asistencia y de vida del paciente y su entorno familiar y social. Desde el punto de vista comunitario, sería una oportunidad para fortalecer el Registro Nacional de Cáncer Pediátrico y los sistemas de alerta y vigilancia ambiental en el cáncer pediátrico⁽²⁰⁾.

La historia ambiental pediátrica (HAP) en el niño con cáncer

Doctor, ¿porqué mi hijo tiene cáncer?, ¿tendrá que ver con tal o cuál enfermedad que pasó hace unos años?, ¿será por los fármacos que tomé durante el embarazo?, ¿será por las exposiciones laborales a cloroetileno en mi puesto de trabajo?, ¿cuáles son los cancerígenos más importantes a los que estamos expuestos en nuestra vivienda?, ¿qué papel juega el transformador que hay debajo de la habitación de niño?, ¿cuál es el riesgo en mis otros hijos?, ¿cómo puedo mejorar mi calidad de vida y ambiental de mi niño enfermo?, ¿cómo puedo disminuir los riesgos en mi fami-

lia?, ¿es hereditario este tipo de cáncer?, ¿cómo puedo proteger a mi familia?... Estas son algunas de las preguntas que los pacientes diagnosticados con cáncer o sus familias suelen hacernos en la consulta. Es cierto que es difícil responder, pero como médico uno siente la necesidad y deber irrenunciable de intentarlo. Solo seremos capaces de prevenir lo que seamos capaces de detectar. Desde la PEHSU Murcia-Valencia se trabaja en la formación y capacitación en el desarrollo de la HAP en los niños y adultos jóvenes con cáncer. La hipótesis fundamental de nuestro trabajo: "todo carcinógeno humano en adultos, debe ser considerado como carcinógeno pediátrico, mientras no se demuestre lo contrario". Esto hace que la entrevista suela durar varias horas o días de trabajo. Y si en la entrevista clínica lo consideramos necesario visitamos el domicilio del paciente o solicitamos marcadores de susceptibilidad o de exposición si se considera adecuado para mejorar la calidad de vida del paciente, su familia y la comunidad en la que vive.

La HAP en el CP comprende una serie de preguntas básicas y concisas mediante las cuales en la PEHSU tratamos de identificar circunstancias de posible exposición medioambiental a factores de riesgo descritos, con un mayor o menor grado de asociación al cáncer infantil, en la bibliografía especializada (Fig. 1). También documenta los carcinógenos humanos tipificados, con los diferentes niveles de asociación, desde la mera posibilidad a la certeza, por la IARC y el USNTP^(7,18,20). En la región de Murcia, extendemos nuestra área de acción hasta los 45 años, y para ello formamos y capacitamos a los profesionales de la salud adulta con esta herramienta clínica de trabajo.

La HAP forma parte de la historia clínica estándar, y es desarrollada por pediatras expertos en salud medioambiental pediátrica con conocimientos básicos en oncología, epidemiología clínica y salud comunitaria. En la PEHSU tenemos la credibilidad social y formación académica adecuada para abordar con liderazgo el desarrollo de la HAP en estos pacientes, evitando sobre todo falsos temores, culpabilidades y alarmismos innecesarios en las familias y entorno más cercano de los niños con cáncer.

Medio ambiente y cáncer pediátrico (Macape): evidencia científica y principio de precaución en la práctica clínica

Las políticas aplicadas en el marco regulatorio han fracasado sistemáticamente en la protección de los niños frente a las exposiciones a tóxicos ambientales. Debido a la extrema lentitud para evaluar la seguridad o toxicidad de las sustancias, varias generaciones de niños se encuentran en riesgo o serán dañadas antes de que se manifieste una respuesta regulatoria adecuada.

Macape es un proyecto financiado por la Fundación Científica de la AECC para el desarrollo de la HAP en los niños con cáncer de nuestro país⁽²⁰⁾. Macape ha puesto de relieve el necesario salto cualitativo en las ONG y asocia-

Bloque genealógico-constitucional

Árbol genealógico de 3 generaciones mínimo:

- a) Historia oncológica en el árbol genealógico
- b) Factores genéticos y constitucionales asociados a los cánceres pediátricos
- c) Enfermedades crónicas, raras y familiares

Detallar las fuentes de exposición durante el embarazo de la abuela materna (formación de los óvulos maternos)

- Trabajo de la abuela materna durante el embarazo
- Fármacos durante el embarazo
- Trabajo del abuelo materno durante el embarazo

Bloque ambiental (preconcepcional, concepcional, embarazo, postnatal)

La toma de datos la distribuimos en los siguientes apartados:

1. **General** (filiación e identificación, datos socioeconómicos y demográficos), vivienda (antes, durante el embarazo y posnatal), ambiental exterior (barrio, guardería, escuela), estilos de vida durante el embarazo y posnatal, percepciones (antes, durante el embarazo y posnatal)
2. **Nutricional durante el embarazo y ejercicio físico**
3. **Historia obstétrica** (medicamentos, enfermedades, etc.)
4. **Historia radiológica** de los padres
5. **Historia laboral de ambos padres**
6. **Antecedentes del niño** (parto, neonatal, historia radiológica, enfermedades, vacunal, tratamiento, etc.)
7. **Lactancia materna**
8. **Nutricional del niño, con ejercicio físico y estilos de vida**

Tipo de tumor (datos sobre el tumor, diagnóstico, tratamiento y evolución)

FIGURA 1. Bloques de la historia clínica medioambiental en el cáncer pediátrico

ciones de afectados con cáncer, para pasar de un victimismo humanitario de derrota frente al cáncer a ser afectados de las injusticias ambientales. El despertar, la toma de posición y la relevancia social de los afectados en la prevención del cáncer supondrá el paso más importante en la sociedad actual que ayude a disminuir la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. La familia con un niño afectado o damnificado, y los colectivos que las representan constituyen un faro donde se mira el resto de la sociedad civil y constituyen por si mismos uno de los ejes fundamentales para dinamizar las estrategias de prevención necesarias en oncología pediátrica y de la vida adulta. Necesitamos oír su voz.

De forma general, el principio de cautela o precaución se relaciona con la idea de evitar la contaminación (prevención), mientras que la metodología de análisis del riesgo está vinculada con las estrategias de control de la contaminación. Colocar al enfermo y sus familias en el centro de la prevención es un objetivo fundamental del proyecto Macape. La incorporación de los aspectos medioambientales y la ampliación de los factores genealógicos a la historia clínica

de estos pacientes constituye un elemento doblemente necesario y supone la recuperación de un eslabón olvidado de la práctica clínica.

Por un lado, al ser enfermedades multifactoriales nos permite mejorar el conocimiento de los factores de riesgo implicados en la aparición de la enfermedad (ciencia) y por otro, permite identificar y corregir los riesgos más graves en salud medioambiental en el enfermo, la familia y la comunidad (asistencia). Cuando detectamos un riesgo real o potencial intentamos eliminarlo o reducirlo de la vida del enfermo y del entorno doméstico. De esta forma mejoramos la calidad de vida y ambiental de los niños enfermos, sus familias y la comunidad y probablemente disminuimos el riesgo de segundos tumores o recaídas a largo plazo en el paciente. Aplicamos el mejor juicio científico para proteger a los más vulnerables, errando en la parcela de la precaución, y esto nos convierte en ejecutores prácticos del Principio de Precaución e interlocutores válidos para una sociedad cada vez más informada de la relación binomio salud-medio ambiente evitando “alarmismos” innecesarios y “tranquilismos” por ignorancia⁽²²⁾.

La HAP constituye la mejor aproximación a la evaluación etiológica del cáncer en los individuos. Aunque los registros clínicos y la HAP son útiles para cumplir los criterios de Bradford-Hill, por si mismos no son definitivos ni suficientes. La evaluación del riesgo de cáncer en un individuo enfermo es necesaria y es un proceso complejo pero de estricta justicia ambiental con nuestros pacientes. Se requiere conocimientos sobre carcinogenesis y salud medioambiental, recursos y capacidades básicas para obtener e interpretar la HAP y la literatura científica relacionada. Es difícil evaluar el riesgo en el cáncer debido entre otras cosas a que las exposiciones a múltiples carcinógenos a bajas dosis no garantizan un carácter lineal del riesgo. En el caso de exposición potencial a un carcinógeno, los datos científicos deben considerar cualquier nivel de exposición. Si un conocido o sospechado carcinógeno es identificado para un paciente, se debe intentar realizar una evaluación de la exposición actual⁽²³⁾. Al mismo tiempo, como clínicos informamos a las familias para eliminar/reducir la exposición en una búsqueda constante de alternativas técnicamente viables y económicamente razonables a los factores de riesgo encontrados. Ponemos a disposición de los padres las fuentes de conocimiento basado en la evidencia científica, para generar marcos de anticipación y prevención de las enfermedades multifactoriales extensivos al resto de la población. Por todo lo anterior, La HAP en el CP constituye una oportunidad única para insistir en los aspectos preventivos que sin duda ayudan a mejorar la calidad ambiental y de vida del superviviente de la enfermedad y del resto de la familia y comunidad en general: una familia informada es capaz de decidir mejor su futuro. Al mismo tiempo, y como actividad científica, gene-

ramos hipótesis consolidadas para el avance en los estudios tradicionales de evaluación de riesgo (casos y controles y cohortes).

La “hoja en verde” en Atención Primaria

En las visitas del “niño sano” deben incorporarse unas preguntas de rutina que ayudarán a identificar a los niños en mayor riesgo por las exposiciones de los contaminantes ambientales, incluida la exposición a sustancias carcinogénicas. Los grupos de preguntas o ítems en la “hoja verde” se agrupan en referencia a las exposiciones procedentes de: la comunidad (incluido barrio y escuela), casa, *hobbies* o aficiones, exposición laboral y conductas personales. Los programas autonómicos de atención a niños y adolescentes en nuestro país constituyen una oportunidad única para detectar los riesgos ambientales y, al mismo tiempo, incrementar la conciencia y sensibilización medioambiental, tanto en los profesionales sanitarios como en las familias. Los riesgos ambientales que no son detectados por el equipo de salud en Atención Primaria muy probablemente queden sin registro, esto coloca a muchas familias en riesgos innecesarios. La detección precoz de familias en riesgo ambiental por conductas no saludables o exposición a sustancias carcinogénicas permite el tratamiento y/o la prevención de los factores de riesgo que puedan incidir en enfermedades futuras. Con independencia de la organización que se establezca en cada equipo durante los exámenes periódicos de salud (anamnesis, exploración física y especialmente en educación para la salud) debemos incorporar aspectos ambientales. Además, contribuye a la necesaria respuesta sanitaria a la creciente conciencia social de la relación del binomio salud-medio ambiente⁽²⁴⁻²⁷⁾.

Filiación ambiental en la hoja verde. Etapa prenatal o visita domiciliaria del recién nacido

Esta visita será realizada por la enfermera de la unidad de pediatría o enfermera de los programas de atención a la familia. Temas ambientales a abordar en relación a exposición sustancias carcinogénicas^(2,24):

• Barrio:

- **Ubicaciones actuales y previas del hogar.** El vecindario se encuentra fuertemente relacionado con la edad de la vivienda y su condición y proximidad a fuentes de contaminación del aire y otros riesgos ambientales.
- **Actividades industriales y agrícolas cercanas.** La distancia y el tipo de actividad debe registrarse. Si tiene plan de emergencia local y si dispone de copia en el domicilio.
- **Vertederos tóxicos o exposiciones a vertidos tóxicos.** La distancia y el tipo de vertedero resulta importante. En caso de accidente es importante obtener una anamnesis completa del episodio y la actividad del

paciente en el momento en que sucedió el episodio y varias horas después.

• Casa:

- **Humo del tabaco.** Caracterizar la exposición activa y pasiva al humo del tabaco.
- **Sistemas de aislamiento, calefacción y cocina en el hogar.** Las estufas con mala ventilación dan lugar a altos niveles de monóxido de carbono, benzopirenos, butadieno y otras sustancias carcinogénicas. Conocer la situación de los calentadores y si disponen de sistemas de seguridad.
- **Materiales de construcción y equipamiento de la vivienda.** Los materiales que contienen formaldehído provocan síntomas respiratorios e irritativos. El basamento granítico puede exponer a radón. El tipo de aislamiento, sobre todo, en las viviendas más antiguas puede tener asbestos y amianto. La presencia de grietas incrementa la presencia de estos contaminantes en el hogar.
- **Plaguicidas.** El uso exterior en jardín, interiores y mascotas da como resultado exposición de los miembros del hogar. Identificar los tipos, uso y características.
- **Suministro de agua y desagüe.** Si son pozos privados, manantiales cercanos... Debemos registrar el origen del agua. En caso de tener pozo privado ¿Cuándo fue la última vez que lo analizó? Recabe información.
- **Pinturas y obras en el hogar recientes.** Estas actividades ocasionan exposición a sustancias volátiles y solventes que puede contener tóxicos e irritantes.
- **Aficiones.** Se refiere a pintura, escultura, soldadura, trabajos en madera, aeromodelismo, cerámica, vidrio y jardinería en los que pueden llevar a sustancias carcinogénicas al hogar. Recabe información.
- **Complementos dietéticos.** Productos de curandería o parafarmacia que pueden contener metales pesados y otras sustancias tóxicas. Habitualmente carecen de regulación y son de composición, pureza y potencia incierta. El nivel de incertidumbre es alto, pero nos orienta mucho sobre el resto de conductas saludables de la familia.
- **Dieta.** Añadir una perspectiva de ecosistema en las recomendaciones para proteger y estimular la lactancia. En caso de enfermedades transmitidas por alimentos, determinar los que se han consumido y su fuente durante el tiempo de exposición probable.
- **Clima familiar.** Funcionamiento y roles. Clima afectivo. Nivel de estudios y estilos educativos.

• Trabajo de los padres:

Las malas prácticas de higiene industrial en el trabajo pueden llevar contaminantes al hogar, por ejemplo, en la ropa contaminada con trazas de sustancias carcino-

TABLA 1. La prevención del cáncer adulto desde la infancia

1. **No fumar** y evitar los ambientes con tabaco
2. **Da el pecho a tus hijos**
3. **“5 al día”**: consumir una dieta más “vegetariana”: frutas, cereales, verduras y legumbres. Reduzca la ingesta de grasa, carne roja, alimentos salados, curados y ahumados
4. **Adoptar un estilo de vida físicamente activo**. Realice, al menos, 45 minutos diarios de actividad física
5. **Reducir el aporte calórico. Mantener un peso saludable**
6. **Evitar el consumo de alcohol**. Prevenga el consumo de otras drogas
7. **Evitar exposiciones directas a la luz solar** antes de los 6 meses de vida. No se exponga al sol entre las 11 y las 16 horas. Utilice factor de protección mayor de 15 y ropa adecuada en el resto de horas. Desplace los horarios de gimnasia y recreos. Aumente las áreas de sombra en los colegios. Utilice gafas con filtros protectores solares
8. **No presione a su médico para realizar exploraciones radiológicas**
9. **Utilizar preservativo**. Practicar sexo seguro
10. **Disminuir y buscar alternativas al uso de pesticidas** y solventes en casa y en la escuela
11. **Utilizar las medidas de protección laboral**. Si usted se protege, también protege a su familia. No lleve la ropa de trabajo contaminada a su casa

génicas (polvo, solventes, metales, asbestos, pesticidas, hidrocarburos, etc.). En ocasiones se llevan a los niños al trabajo de manera inadecuada; esto es más frecuente en las áreas rurales.

- **Educación para la salud.**

Recomendaciones generales para prevenir el cáncer en la familia. Entregar si es posible por escrito. Modelo en la tabla 1. Ayudar a crear ambientes saludables para la infancia insistiendo en los puntos previos detectados en la filiación ambiental.

Además de lo anterior se deberían incluir preguntas a largo del desarrollo del niño. En la tabla 2 aparecen algunos ejemplos específicos considerando la edad del niño

Programas de control y minimización de radiaciones ionizantes⁽²⁸⁾

La RI constituye el agente cancerígeno humano más extensamente estudiado, originando el 3% de todas las neoplasias. Los hallazgos de una asociación entre RI diagnóstica y el mayor riesgo de cáncer depende, fundamentalmente, de la dosis total, siendo mayor tras exposiciones radioscópicas, menor con tomografías computerizadas y mucho menor con las técnicas radiográficas simples. No obstante, como las dosis son acumulativas, se deben de extremar al máximo las indicaciones diagnósticas. La radiación ionizante postnatal de uso diagnóstico todavía no está identificada como agente cancerígeno para la infancia, aunque cada vez son más los datos que apuntan en esta dirección. Para un adulto una dosis única de 1 Sv incrementa el riesgo de cáncer en 1%. Cuando se acota a edades inferiores a 10 años asciende al 15%. El incremento de riesgo de cáncer en la población infantil por la práctica de estudios de tomografía computerizada está relacionado no solo con la mayor expectativa de vida y superior actividad mitótica, sino también con los valores

absolutos de radiación profunda recibidos como consecuencia del menor diámetro corporal. Así, en estudios experimentales, se constata que para un adulto de 30 cm de diámetro abdominal la dosis profunda en su centro geométrico es del 50%. En un paciente pediátrico de 10 cm de diámetro la dosis central es del 100%.

Para las RI en general, y las exposiciones médicas en particular, no existe ningún nivel mínimo de seguridad por debajo del cual no exista riesgo cancerígeno incrementado. Por lo tanto, hay que recordar siempre que la mejor radiografía o TAC es la que nunca se realiza. La mejor opción y la más segura es conseguir el diagnóstico mediante la correcta y minuciosa anamnesis y exploración clínica. En la tabla 3 aparece el equivalente radiológico que debería estar presente en todas las consultas de pediatría.

Es necesario implementar acciones pediátricas dirigidas a:

1. Optimización de irradiación en radiodiagnóstico radiología convencional.
 - Reducción, tanto como sea posible, de protocolos técnicos (mA, Kv).
 - Actualización y minimización de dosis a partir de la implantación de los sistemas digitales.
 - Revisión, actualización e incremento de los sistemas de protección: proyecciones, colimación y material de protección.
- Tomografía computerizada
 - Ajuste específico pediátrico de protocolos técnicos.
 - Revisión, actualización e incremento de sistemas de protección.
2. Racionalización de estudios radiológicos intentando evitar el uso de las radiaciones ionizantes por debajo del año de vida. En este sentido cabe crear en los hospitales pediátricos:
 - Pauta de estudios de imagen: Rx de cráneo en traumatismo craneoencefálico; Rx de abdomen en la ur-

TABLA 2. Cuando introducir las cuestiones ambientales. “La hoja Verde”

Temas		Período
Tabaquismo activo y pasivo Lactancia materna Pinturas y obras en el hogar Vivienda: basamentos, aislamiento... Exposiciones laborales de los padres Calentadores y medidores de CO Radiaciones no ionizantes Radiaciones ionizantes	Barrio: áreas industriales y agrícolas; origen del agua de bebida; sistemas de desagüe; contaminación de agua de río y/o mar. Casa: (basamentos, asbestos, radón, formaldehído); edad; cocina y sistemas de calefacción; pesticidas en casa y jardín; productos de limpieza; sistemas de ventilación; tabaquismo. Aficiones: manualidades y artes gráficas; motor y fuego; riesgo visual Laboral: exposiciones de los padres (polvo, solventes, metales, asbestos, pesticidas, hidrocarburos...); tabaquismo Radiología: cartilla radiológica de los miembros de la familia	Etapa prenatal o consulta de filiación familiar
Protección del ecosistema de la lactancia Tabaquismo pasivo y exposición solar Radiaciones ionizantes		A los 2 meses
Intoxicaciones incluyendo los pesticidas de uso doméstico Protección del ecosistema de la lactancia Procedencia de los alimentos Fomentar la ingesta de productos biológicos u orgánicos Exposición solar Radiaciones ionizantes	Pica/alteraciones de la conducta alimentaria	A los 6 meses
Actividades artísticas y manualidades Tabaquismo pasivo, exposición solar	Guardería	Etapa preescolar
Programa escolar de salud ambiental: - Tabaquismo activo y pasivo. Otras drogas - Lactancia materna y alimentación segura: la dieta mediterránea. - Ambientes saludables Radiaciones ionizantes	Escuela, actividades comunitarias, actividades con los abuelos, deportes...	Etapa escolar
Tabaco y otras drogas, exposiciones laborales, exposiciones por los <i>hobbies</i> , conductas de riesgo sexual Radiaciones ionizantes	Trabajo de fines de semana, tráfico, drogas, sexualidad...	Adolescente
Césped y los productos del jardín, aplicación de productos químicos fitosanitarios, la protección solar, información aeroalérgenos		Primavera y verano
Estufas de madera y de gas		Otoño e invierno

gencia, Rx lateral de tórax, TC en la Cefalea, Rx en la cadera dolorosa, estudios digestivos en el reflujo gastroesofágico, TC en procesos pulmonares crónicos. Por ej. fibrosis quística; Rx en el seguimiento de la Escoliosis. En neonatología sería oportuno una racionalización de estudios radiológicos frecuentes (por ej. creación de pauta de imagen en la enfermedad de membrana hialina).

3. Información a usuarios y población general. Apartado imprescindible para conseguir, la progresiva sensibilización social en relación a los riesgos potenciales de la radiación.

4. En síndromes hereditarios de cáncer familiar, en las inmunodeficiencias y en los pacientes supervivientes de cáncer pediátrico, hay que valorar y elegir, siempre que sea posible, la ecografía y la resonancia magnética.
5. Inclusión de la *Tarjeta radiológica* desde el nacimiento del individuo como sistema de control y vigilancia capaz de identificar a los niños en mayor riesgo.

Deshabitación tabáquica en la consulta de pediatría^(2,29-30)

El tabaco es el mayor contaminante del aire para nuestros niños. El humo del cigarrillo es más perjudicial para la salud de los niños que todos los contaminantes del aire jun-

TABLA 3. Equivalente radiológico que debería estar presente en todas las consultas de pediatría

Procedimiento diagnóstico	Radiografías de tórax	Equivalencia radiación ambiente
Radiología		
Tórax	1	1,5 días
Cráneo	3,5	11 días
Abdomen	50	6 meses
Estudio digestivo	150	16 meses
Enema opaco	250	3 años
Tomografía computarizada		
Cráneo	115	1 año
Tórax	400	3,6 años
Abdomen	500	4,5 años

tos. En los países industrializados, más de un tercio de todas las muertes por cáncer (22% en mujeres y 45% en hombres) son atribuidas al tabaco. Sin embargo, el humo ambiental del tabaco todavía no se ha reconocido como cancerígeno para el CP.

El humo tabáquico consiste en una mezcla de más de 4.000 sustancias químicas, estando consideradas 55 de ellas como cancerígenas. Además de las sustancias carcinógenas, varios compuestos del humo tabáquico actúan como cocarcinógenos o promotores tumorales. En esta categoría están incluidos los compuestos acídicos débiles (catecoles, metilcatecoles, pirogallol, decano, undecano, pireno, benzo-e-pireno, fluoranteno, etc.). Otras sustancias, tóxicas sobre la mucosa respiratoria (NO₂, NO₃, SO₂, partículas, etc.), aumentan la absorción de los compuestos carcinógenos contribuyendo indirectamente a la carcinogénesis epitelial. También la nicotina y su metabolito nitrosaminoketona pueden actuar como promotores tumorales. Inhiben la destrucción apoptótica de las células al inducir mutaciones del ADN, prolongando su ciclo vital e incrementando las oportunidades de sufrir transformaciones malignas.

Para establecer el riesgo, el humo tabáquico ha sido clasificado como corriente principal y secundaria. La principal es inhalada a través de la columna del cigarrillo y del filtro en cada aspiración. La secundaria, es emitida directamente por la punta incandescente del cigarrillo, por la difusión a través de la superficie del papel, e indirectamente por las espiraciones del fumador. Aunque la composición química de ambas corrientes es similar, las concentraciones de muchas sustancias carcinogénicas son mayores en la secundaria. Lógicamente, la exposición de los fumadores pasivos, involuntarios o de segunda mano, es a través de la corriente secundaria del humo tabáquico. Dado que el humo permanece en el aire puede exponer a sus hijos, aunque no estén presentes cuando fuman.

La mayoría de las víctimas del futuro son los niños de hoy. En nuestro país, el 80% de los jóvenes ha fumado alguna vez antes de los 18 años, y el 50% regularmente. Un joven que no fume antes de los 18 años, tiene menos de un 10% de posibilidades de ser fumador en el futuro. En otras palabras, si grandes cantidades de menores no trataran de fumar, adquirir el hábito y convertirse en adultos adictos, las grandes compañías tabacaleras nunca llegarían a tener suficientes clientes para mantener el negocio. Este es un dato conocido por la industria tabaquera y al cual dirigen los máximos esfuerzos estratégicos y publicitarios. El ejemplo modélico de los padres que no fuman o han abandonado su consumo es una de las “mejores vacunas” para evitar que se inicien en su consumo y mejoren su salud para el futuro. El consejo de mínimos en deshabituación anti-tabaco en todas las consultas de pediatría, el disponer de este consejo por escrito y participar activamente en las actividades comunitarias de lucha antitabaco debe ser una máxima en las actividades de pediatría^(2,29,30).

Independientemente de las actuaciones preventivas, los pediatras debemos conocer y estar familiarizados con las diversas modalidades terapéuticas de cesación tabáquica por dos razones principales. La primera, para informar, asesorar, estimular y conseguir que muchos padres y familiares, después de lograr ambientes domésticos libres de humo, abandonen el hábito tabáquico. La segunda, para tratar directamente a los adolescentes fumadores, dada la mayor efectividad de la terapia en las fases iniciales del hábito.

El tabaco genera dos tipos de dependencia: la física y la psicológica. La física o fisiológica está determinada y mantenida por la nicotina, cuya interrupción o descenso brusco producirá los síntomas y signos del síndrome de abstinencia. La dependencia psicológica está producida por el hábito repetitivo y placentero de los factores acompañantes o condicionantes (olor y sabor de las labores del tabaco, manipulación de cerillas, encendedores o paquetes, reflejos condicionados con el café, las comidas y la necesidad de mantener un cigarrillo en los dedos y los labios).

La mayor parte de las patologías asociadas al tabaquismo aparecen en épocas posteriores de la vida, incluido el cáncer, pero debemos considerar al tabaquismo activo y pasivo como una enfermedad pediátrica, fundamentalmente, por tres motivos. *Primero*, porque el humo del tabaco afecta adversamente provocando enfermedad en cada una de las tres etapas pediátricas (fetal, infantil y juvenil). *Segundo*, porque las enfermedades provocadas por el tabaquismo en adultos se inician subclínicamente en las primeras dos décadas de vida. *Tercero*, porque el 90% de los fumadores se inician en la adicción antes de los 18 años.

En España el 65% de los niños con cáncer viven en casas con alguna persona fumadora. Datos preliminares de Macape de 2006 indican que la prevalencia de tabaquismo activo después del diagnóstico de la enfermedad oncológica

ca se sitúa en el 40% de las madres y 50% de los padres. Estos datos son importantes para seguir buscando la contribución etiológica en el cáncer pediátrico, pero constituyen suficiente realidad para abordar de forma prioritaria y como grupo vulnerable a los efectos carcinogénicos la consulta deshabitación tabáquica en los padres y familiares de niños con cáncer. Sin duda mejorará la calidad de ambiental y de vida, probablemente la supervivencia del paciente oncológico. Además, en un futuro los padres que no hayan sido bien aconsejados para abandonar el consumo de tabaco por parte de sus pediatras podrán emprender acciones legales contra ellos por haber establecido recomendaciones inadecuadas y perjudiciales para la salud de su familia.

Lactancia materna⁽³¹⁻³²⁾

La lactancia materna (LM) prolongada proporciona protección antineoplásica en la madre y en los hijos. En las mujeres lactantes disminuye el riesgo de cáncer de ovario y de mama, especialmente en el período premenopáusic. Entre los hijos, disminuye el riesgo global de cáncer, sobre todo leucemia linfoblástica aguda, pero también leucemia mielode aguda, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Hodgkin, y tumores del sistema nervioso simpático. El grado de protección antineoplásico es proporcional a la duración de la LM.

La mayor protección se obtiene en las leucemias linfoblásticas agudas, con un 30-70% de riesgo menor comparando con los alimentados con lactancia artificial. El mecanismo de la protección antineoplásica en general, y contra las leucemias agudas en particular, no está completamente elucidado. La hipótesis más aceptada es que la LM proporciona los elementos nutricionales biológico-funcionales necesarios para el desarrollo anatómico y fisiológico del sistema inmunológico durante el 1º y 2º año de vida. Así, se modula y potencia a medio y largo plazo el complejo sistema de inmunovigilancia en todas las facetas, incluida la antitumoral. Los pediatras debemos participar activamente en los programas y acciones dirigidas a prolongar la duración de la LM.

Recomendaciones dietéticas⁽³³⁻³⁵⁾

Las recomendaciones dietéticas para la prevención del cáncer ya han sido divulgadas por nuestro equipo, en artículos previos, donde remitimos a los lectores interesados.

Prevención de la exposición a carcinógenos en el medio escolar^(24,36)

Nuestros niños pasan unas 40 horas a la semana en las escuelas y guarderías. Las escuelas deben ser lugares seguros para que nuestros niños aprendan, jueguen y convivan libres de los riesgos ambientales físicos (temperaturas extremas, ruidos fuertes, líneas eléctricas de alto voltaje, antenas

de telecomunicaciones, etc), químicos (humo del tabaco, pesticidas, motores diesel en el transporte escolar, asbesto, plomo, compuestos orgánicos persistentes, etc), biológicos (gérmenes, virus, parásitos, etc) y sociales (pobreza, racismo, intolerancia, insolidaridad, etc.). Al mismo tiempo, el contenido (educación, instrucción y aprendizaje) debe contemplar como tareas prioritarias el conocimiento de los contaminantes medioambientales y sus efectos adversos en los ecosistemas naturales y en la salud humana. Estos temas deben ser introducidos precozmente y mantenidos durante todas las fases de maduración cognitiva y conductual desde la primera infancia hasta la pubertad.

La escuela y guardería constituyen una fuente especial de preocupación para los padres por los diversos aspectos relacionados con exposición a sustancias cancerígenas en edificios escolares. En la tabla 4 aparecen las principales exposiciones a sustancias cancerígenas en el medio escolar. Muchas de las exposiciones durante la etapa escolar derivan de una edad avanzada del edificio escolar. La media de edad de muchos de los edificios escolares en España supera los 50 años, y explica la presencia de asbestos, amianto y otros materiales usados en el pasado. Con frecuencia el urbanismo deshumanizado los desplaza a zonas poco seguras: antiguas vertiente de ramblas o avenidas, junto a grandes autopistas o carreteras, ubicadas cerca de actividades industriales muy tóxicas, bajo tendidos eléctricos de alta tensión, sobre suelos o antiguos lodos industriales ricos en cromo, otros metales pesados o fosfoyesos. Habitualmente las aulas son fumigadas con plaguicidas durante la época estival y son muchos los productos que pueden utilizar en las clases de artesanía, pintura...

La salud medioambiental escolar tiene entidad y contenido muy extenso, nosotros escogeremos el tópico de las radiaciones ultravioleta (RU). Hoy, uno de cada 72 niños en edad escolar en España acabará desarrollando un cáncer de piel invasivo antes de los 40 años. El 85% de la RU que recibe un individuo en su vida lo hace antes de los 18 años. Por este motivo, la prevención del cáncer de piel es una tarea escolar. Es necesario aumentar las áreas de sombra en los colegios y desplazar los horarios de gimnasia fuera de las horas de máxima exposición. Los pediatras debemos vigilar que se incluya en la bolsa de inicio

TABLA 4. Exposiciones en el medio escolar asociadas con el riesgo de cáncer

-
- Pesticidas
 - Radiaciones ultravioleta
 - Metales
 - Pinturas
 - Solventes
 - Humo ambiental del tabaco
 - Radón
-

escolar junto con el traje del colegio una gorra, gafas con filtros protectores solares homologadas y garantizadas y los fotoprotectores (protección química con cremas fotoprotectoras con índice o factores superiores a 15. Hay que ser generosos con la cantidad, aplicada en toda la superficie expuesta, desde media hora antes, repitiendo cada dos horas y después de cada sudoración profusa o baño con secado). Aconsejar en todas las edades y a todos los padres y familiares, que el color de piel más saludable es el natural de cada persona. Y participar activamente en todas las actividades comunitarias que protejan a los niños de las RU.

CONCLUSIONES

Hemos ganado algunas batallas en el control del cáncer a nivel molecular y celular, hemos incorporado terapias y métodos diagnósticos que han hecho alcanzar cuotas de supervivencia inimaginables hace unas décadas; sin embargo, la incorporación de los necesarios avances sobre las causas y en la prevención de la enfermedad a nuestra práctica clínica diaria hará que la victoria sobre el cáncer sea completa y definitiva.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a Gema Martínez y a M^a José Sánchez del Corral, bibliotecarias del Hospital Infantil Universitario La Fe y de la Fundación AECC-Inst. Salud Carlos III, por su inestimable ayuda bibliográfica.

Gracias por el soporte a la Fundación Científica de la AECC y al *Mount Sinai International Exchange Program for Minority Students* (MD001452, *National Center on Minority Health and Health Disparities, National Institutes of Health*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tomatis L. Inequalities in cancer risks. *Semin Oncol* 2001; 28: 207-209.
2. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J. Prevención del cáncer. Generalidades. Tipos y características. En: Ortega García JA, Navarrete Montoya A, Ferrís i Tortajada J, Tovar Zapata I, Martínez Ros MT. El cáncer, una enfermedad prevenible. 1^a Edición. Murcia: FFIS; 2008: 12-7.
3. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, García Castell J. La prevención pediátrica del cáncer adulto. En: Madero L, Muñoz A, eds. *Hematología y Oncología Pediátricas* (2^a ed). Ergon. Madrid, 2005: 767-82.
4. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López-Ibor Aliño B. La etiología y la prevención del cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 1-4.
5. Keefe KA, Meyskens FL Jr. Cancer Prevention. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, editores. *Clinical Oncology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 318-65.
6. Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 2: Prevention of Human Cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 1-50.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. IARC Monographs Volumes 1-82 (a total of 885 agents, mixtures and exposures). Lyon, France. 2004.
8. Quesnel S, Malkin D. Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 791-808.
9. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O. Factores ambientales asociados a cánceres pediátricos. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 166-77.
10. Rodriguez JW, Kohan MJ, King LC, Kirlin WG. Detection of DNA adducts in developing CD4+ CD8+ thymocytes and splenocytes following in utero exposure to benzo[a]pyrene. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2002; 24: 365-81.
11. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 573-94.
12. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. 1^a ed. Lippincott Williams and Wilkins, New York, 1987.
13. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC, Lyon, France, 2000.
14. Kaldor JM, Day NE. *Mathematical Models in Cancer Epidemiology*. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd edition. New York: Oxford Univ Press 1996: 127-37.
15. Novogradec A, Harris SA. Incorporating the environmental context in the study of cancer. En: Nicolopapoulou Stamati P, Hens L, Howard CV, Van Larebeke N, eds. *Cancer as an Environmental Disease*. 1^a ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers 2004: 27.
16. Reachmann J, Tickner J. El principio de precaución en medio ambiente y salud pública: de las definiciones a la práctica. Barcelona, Icaria. 2002.
17. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA. Paediatric environmental health speciality units in Europe: Integrating a missing element into medical care. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210: 527-9.
18. Report on Carcinogens, Tenth Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, December 2002. Disponible en: <http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html>
19. Brown P, Mikkelsen E. No safe Place: Toxic Waste, Leukemia and Community Action. Berkeley: University of California Press, 1997.
20. Ferrís Tortajada J, Ortega García JA, Marco Macián A, García Castell J. Medio ambiente y cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61: 42-50.
21. Perera F, Hemminki K, Jedrychowski W, Whyatt R, Campbell U, Hsu Y, Santella R, Albertini R, O'Neill JP. In utero DNA damage from environmental pollution is associated with somatic gene mutation in newborns. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1134-7.
22. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J. Pediatría y justicia ambiental. En: Díaz Huertas JA, Soriano Faura J, Ruiz Díaz MA, Aguayo Maldonado J, Sociedad de Pediatría Social (AEP). *Salud infantil desde la perspectiva de calidad, equidad y género* (SIAS 5). Madrid: Sociedad de Pediatría Social (AEP); 2007; p 235-8.

23. Shields PG. Cancer Risk Assessment II: Methods for Determining Cancer Etiology: Assessing Risks in Individuals. Editor: Shields PG. Cancer Risk Assessment. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005, pp: 137-148.
24. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Sánchez Solís de Querol M. Ambientes Saludables para la infancia y adolescencia. Editores: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, 4ª ed. Pediatría Extrahospitalaria. Madrid, Ergon 2007; p 235-44.
25. Marshall L, Weir E, Abelsohn A, Sanborn MD. Identifying and managing adverse environmental health effects: 1. Taking an exposure history. CMAJ 2002; 166: 1049-55.
26. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Claudio Morales L, Berbel Tornero O. Unidades de salud medioambiental pediátrica en Europa: de la teoría a la práctica. An Pediatr (Barc) 2005; 63: 143-51.
27. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. How to take an Environmental History. Etzel RA, editor. Pediatric Environmental Health. Elk Grove Village, IL; 2003; p. 37-46.
28. Cortina Orts H. Radiaciones ionizantes: buenas prácticas en la consulta. En: Ortega García JA, Navarrete Montoya A, Ferrís i Tortajada J, Tovar Zapata I, Martínez Ros MT. El cáncer, una enfermedad prevenible. 1ª Edición. Murcia: FFIS; 2008; 93-100.
29. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Marco Macián A, García i Castell J. Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. Rev Esp Pediatr 2004; 60: 225-36.
30. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA. Industria tabaquera: riesgo infanto-juvenil. Rev Esp Pediatr 2004; 60: 27-140.
31. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Torres Cantero AM, Soldin OP, Pastor Torres E, Fuster Soler JL, López Ibor B, Madero López L. Full Breastfeeding and Paediatric Cancer. J Paediatr Child H. 2008; 44: 10-3.
32. Parker L. Breast-feeding and cancer prevention. Eur J Cancer 2001; 37: 5-158.
33. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA, Benedito Monleón M C, Ortí Martín A, Ortega García JA. Prevención pediátrica del cáncer: factores dietéticos. Rev Esp Pediatr 2002; 58: 406-22.
34. Ferrís i Tortajada J, García i Castell J, Ortega García JA, Berbel Tornero O. Factores dietéticos y prevención del cáncer. Tareas para los profesionales de atención primaria. En: Ortega García JA, Navarrete Montoya A, Ferrís i Tortajada J, Tovar Zapata I, Martínez Ros MT. El cáncer, una enfermedad prevenible. 1ª Edición. Murcia: FFIS; 2008: 126-32.
35. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, García Castell J; Berbel Tornero O. La etiología en el cáncer pediátrico. En: Sierrasesúmaga L, Antillón F, Bernaola E, Patiño A, San Julián M, eds. Tratado de Oncología Pediátrica. Pearson Educación S.A. Madrid, 2006: 17-45.
36. WHO. The physical school environment: An essential component of a health-promoting school. WHO Information Series on School Health-Documents No. 2 WHO, Geneva, 2004.

RECUERDO DE DOS VIEJOS AMIGOS

Bonifacio Esteban Velasco. Germán González Carrillo

Algún lector de esta revista tal vez no sepa por qué junto a estos dos amigos y compañeros en una misma nota de elogio y despedida, que me gustaría haber redactado en otras ocasiones más festivas, que por cierto han sido muchas en nuestra larga amistad. La explicación es que estuvieron muy unidos hace tiempo, tanto entre ellos mismos como con quien redacta estas líneas. Ocurrió principalmente en mi ya lejana etapa en la cátedra de pediatría de Cádiz, cuando aún pertenecía a la universidad de Sevilla. Estos dos amigos entrañables, compañeros ilustres y fieles colaboradores formaban parte de un grupo que me siguió de Granada a Cádiz cuando obtuve la cátedra de pediatría gaditana en la primavera de 1957, con 30 años de edad. Digo esto último para resaltar más el gesto de Germán y Bonifacio, ya que no eran pocos los que opinaban que era demasiado joven para un puesto de tanta responsabilidad, cuando solo había nueve cátedras de pediatría en la universidad española y algunos titulares de ella estaban limitados en sus funciones por tener una salud precaria.

El tiempo ha pasado y de aquella juventud no queda nada, pero algo permanece como el espíritu de escuela y la huella del trabajo conjunto. Con los amigos que despedimos ahora, fueron otros, también desaparecidos hace tiempo, como Francisco Rodríguez López que sería el primer catedrático de Pediatría de la Universidad de Murcia o Manuel Tapia, recordado jefe del servicio de pediatría del Hospital Universitario de la Seguridad Social en Alicante. La lista es más extensa, pero no es el momento de una rememoración más detallada. Lo que interesa es proclamar que Germán González Carrillo y Bonifacio Esteban Velasco compartían con este grupo una enorme capacidad de trabajo, un espíritu emprendedor, la eficacia clínica, la vocación docente y una inquietud científica, que permitía investigar en una época de muy pocos recursos, y si los había, no llegaban a la facultad de medicina radicada en la capital más meridional de España: Cádiz.

Bonifacio Esteban Velasco fue el primer profesor adjunto (hoy titular) de la cátedra en la nueva etapa y Jefe del Servicio de pediatría del hospital universitario, entonces situado en el luminoso, pero anticuado, Hospital Moreno de Mora. Actualmente dedicado a otras actividades docentes de la Universidad de Cádiz. Las tres salas de pediatría y algunas habitaciones individuales se completaron con el centro de San Acacio, para atender la enorme demanda de asistencia en los últimos brotes epidémicos de poliomielitis.

A ellos dedicó el Doctor Esteban Velasco esfuerzos verdaderamente heroicos, para salvar la vida de muchos niños con el manejo de respiradores primitivos (pulmón de acero) y luego conseguir la recuperación de las secuelas motoras de la denominada también entonces parálisis infantil. Otros le ayudaron, pero citaré solo a uno también desaparecido el Dr. Antonio Orozco Acuaviva, que luego llegó a ser presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz. Pasados cuatro años y cuando iba a contraer matrimonio con su querida esposa Victoria, renunció a la plaza de Cádiz y aceptó la Jefatura del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de la Seguridad social de Jaén. Allí, a quien había conocido como estudiante como Boni, fue Don Bonifacio, una figura imprescindible de la pediatría gienense, derrochando su sabiduría clínica, pero también su afán docente y la pasión por la investigación.

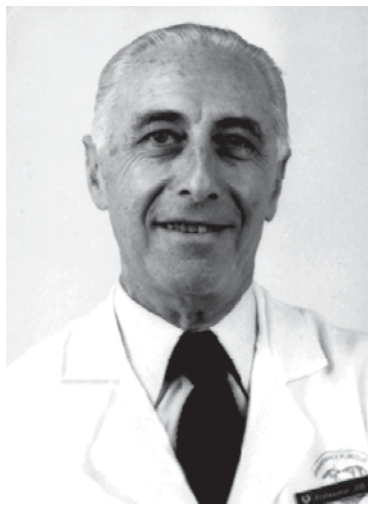
Germán González Carrillo tiene un *curriculum vitae* más dilatado y polimorfo, pero ahora interesa rememorar que había coincidido con Bonifacio Esteban en la Facultad de Medicina de Granada, estrechando sus lazos de amistad y colaboración en la Facultad gaditana desde 1957. Allí Germán realizó pronto su tesis doctoral sobre estudios cromatográficos en la patología neurológica de la edad pediátrica, siendo el consultor de neuropediatría y electroencefalografía de la clínica universitaria de pediatría, al mismo tiempo que tenía una gran responsabilidad asistencial en el Hospital Frenopático de Cádiz. Precisamente, uno de sus pacientes allí, persona de gran habilidad, nos fabricó la primera cámara de cromatografía de aminoácidos sobre papel, con una técnica y unos resultados que el mismo Dent nos elogió. De las 14 tesis doctorales que dirigí hasta 1964, la mayoría estaban basadas en estudios electroencefalográficos y cromatográficos. Lo mismo que Bonifacio Esteban, Germán renunció a continuar la carrera docente universitaria (vuelto ya a Granada), al ser de aquellos que no se podían adaptar a las exigencias del método vigente de acceso al profesorado numerario. Germán González Carrillo triunfó en otras oposiciones y al final alcanzó la plenitud asistencial, científica y docente al frente del Hospital Frenopático de Santa Cruz de Tenerife. Su éxito principal en el plano personal me parece que fue su matrimonio con Elisa y sus cinco hijos, pero en la línea de lo que estoy evocando hay que resaltar la suerte de volver a contactar con antiguos compañeros y amigos de la Facultad de Granada, como Antonio Rodríguez López y, sobre todo, de la Cátedra de Cádiz, al frente de ellos Juan Pedro López Sam-

blás en Tenerife y Manuel Herrera Hernández en Las Palmas de Gran Canaria, citando solo dos de una lista extensa y muy querida, porque eran el núcleo inicial de mis primeros colaboradores y de los que se consideran parte de mi escuela.

Si como he intentado exponer, la formación de licenciatura o grado en la Facultad de Medicina de Granada ya les unió estrechamente, el trabajo en la de Cádiz consolidó su hermanamiento. Pero en la personalidad de ambos había algo más en común: su humanismo. En Bonifacio Esteban se ponía de manifiesto por su conocimiento profundo de los monumentos de Jaén, Úbeda y Baeza, por ejemplo, siendo el guía más ameno que se podía tener. En Germán el humanismo procedía de su extensa cultura, que le gustaba expresar mejor hablando que escribiendo. Tenía el don de la palabra. Así lo comprobé durante su larga lucha contra la neoplasia pancreática, en la que ha sido un campeón,

tanto por la larga supervivencia conseguida como por el talante optimista que mostró hasta el último momento. Nuestras charlas en el Hospital Clínico de Barcelona, mientras Ángeles recibía de Elisa su cariño y afecto canario, han sido una de mis experiencias inolvidables, lo mismo que deben haber sido las que tenía en Santa Cruz de Tenerife cada jueves, con sus amigos que le llamaban “El profesor”. En poco tiempo, hemos perdido todos dos grandes amigos y compañeros. Son un par de vidas que valen por muchos ejemplos y a las que me gustaría despedir con palabras cervantinas: extremo en la gentileza, fénix en la amistad, grave sin presunción, alegre sin bajeza y primero en todo lo que es ser bueno.

Manuel Cruz Hernández
*Académico de Honor de la Real Academia
de Medicina y Cirugía de Cádiz*



Profesor Jean Claude Job

Nacido el 16 de junio de 1922, el pasado 6 de octubre de 2008, falleció en París el profesor Jean Claude Job a la edad de 86 años. Los pediatras y pediatras endocrinólogos españoles le debemos mucho en nuestra formación profesional en el Servicio de Endocrinologie Pédiatrique del

Hospital Saint-Vincent de Paul, Unidad del INSERN de investigación 188 y la Universidad René Descartes a la que se encontraba afiliado.

Tras obtener su licenciatura en Medicina en 1948, se especializó en Pediatría y en Endocrinología, efectuando su formación como médico residente entre 1948 y 1952, continuando como Médecin Assistant entre 1953 y 1961 y como Médecin des Hôpitaux de Paris entre 1962 y 1989. Desde 1971 a 1989 ejerció como Jefe de Servicio en el Hospital Saint-Vincent de Paul de París. Su carrera académica se inició en 1971, al obtener el rango de Profesor Titular de Pediatría. En 1976 se convertiría en Catedrático de Pediatría hasta el año 1989. Desde entonces y, hasta 1991, permanecería como Profesor Emérito de la Universidad René Descartes de París y *Médecin consultant* en el Hospital Saint-Vincent de Paul.

Editó el libro "Endocrinologie Pédiatrique et Croissance" en 1971, conjuntamente con el Profesor Michel Pierson, publicado en España en 1972, así como en Japón, Estados Unidos e Italia. De él y de sus más de doscientas publicaciones aprendimos todos los pediatras y pediatras endocrinólogos españoles.

Contribuyó firmemente al desarrollo y consolidación de la Endocrinología Pediátrica en España, Italia y diversos países del continente americano. Asimismo, fue el artífice de la consolidación de la Endocrinología Pediátrica francesa que dirigirían y dirigen, posteriormente, los Profesores Jean-Louis Chaussain, Pierre Bougnères y Jean Claude Carel, en Saint-Vincent de Paul los dos primeros y, en Robert Debré el último, tras sustituir recientemente al Profesor Paul Czernichow.

Fue Presidente de la Asociación *France Hypophyse*, miembro fundador de la *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE), que celebrara su primer Congreso en Zurich en 1962, bajo la presidencia del Profesor Andrea Prader y miembro honorario de la *Lawson-Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) desde 1987. En 2005, durante la celebración del 7º Congreso conjunto de la ESPE y la LWPES en Lyon, recibió el premio de *Outstanding Clinician de la ESPE*, en reconocimiento a su brillante carrera profesional y a sus aportaciones al mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas de las enfermedades endocrínicas en la infancia (este reconocimiento llegaría tarde, pero llegó), pudiendo disfrutarlo en vida y recibir las palabras de felicitación y abrazos honestos de quienes, como el autor de estas líneas, nos sentíamos, sentimos y sentiremos en deuda con él, al tiempo que tuvimos el honor y privilegio de desarrollar nuestra relación humana y nuestra amistad hasta el final de su vida.

También la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP), como no podía ser de otro modo, pudo expresar su sincero agradecimiento nombrándole Miembro de Honor de la misma. Este reconocimiento, tal y como me expresó en diferentes ocasiones, lo llevaba en su corazón, pues en España y en sus alumnos españoles, encontró el reconocimiento humano e intelectual sinceros y más expresivos, como a él le gustaba decir.

El Profesor Job fue un hombre fundamentalmente bueno, tenaz, perseverante, honesto, trabajador infatigable, dialogante y respetuoso. Quienes le conocíamos bien no hemos tenido que esperar su óbito para haber manifestado reiteradamente estas palabras en foros públicos y privados, así como en su presencia, por lo que no ha necesitado fallecer para saber lo que sinceramente sentíamos hacia su persona y hacia su labor profesional e intelectual. Me congratulo de que haya podido ser así.

El final de su vida profesional fue, sin temor a error, profundamente injusto. En efecto, la transmisión de priones desde el tejido hipofisario humano del que se obtenía la hormona de crecimiento extractiva, antes de que pudiera disponerse de hormona de crecimiento biosintética, era ignorado, desconocido en el mundo médico. Ello generaría la transmisión y ulterior padecimiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en algunos niños tratados con algunos lotes de esta hormona extraída en los laboratorios Pasteur. Desde el final de su vida activa profesional hasta el final de su vida ha padecido un doloroso proceso de acusaciones terribles, desde una prensa ávida de noticias sensacionalistas,

muy en particular, tras el proceso y ulterior condena de hematólogos parisinos por la transmisión del virus del SIDA a pacientes hemofílicos, ignorando, así mismo, tal mecanismo de transmisión. Es difícil imaginar el injusto calvario padecido por el Profesor Job, incluso conociendo múltiples anécdotas y comentarios de los que me hizo partícipe en conversaciones o textos escritos y a los que no aludiré, pues en pocas personas encontró el afecto y comprensión debidas; sin embargo, es de justicia expresar el apoyo permanente recibido por sus escasos amigos y alumnos en momentos tan difíciles. Desde España le llegaron de forma continuada, puedo dar fe de ello. El Profesor Robert Blizzard siempre estuvo a su lado. Hubo casos clínicos declarados de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en otros países, como Estados Unidos o Inglaterra, por el mismo motivo. Su eco no ha sido ni parecido, pues otros intereses tenían una fuerza mayor.

Injusto final para un hombre bueno y austero dedicado a su familia y trabajo, que nunca se lucró de su ejercicio

profesional. Estuvo íntegramente dedicado a las atenciones cotidianas a su mujer, Janine, quién falleciera el día 16 de julio de 2007 a los 84 años de edad. El sabía que ella no sufrió en una muerte repentina, pero él si sufriría su muerte durante poco más de un año entre París y Saint Léger en Yvelines, siempre arropado y apoyado por su familia, de la que deja profesionales médicos en la *Assistance Publique* francesa que, estoy seguro, tendrán el honor de llevar y presumir del nombre de su padre.

En el recuerdo de su familia y en el de sus pocos amigos y muchos alumnos quedará su gran carácter, su gran labor y su enorme dedicación. El querría que continuásemos trabajando. Así se hará. Es difícil expresar con palabras mi sincero agradecimiento por haber podido gozar de su amistad y de sus enseñanzas.

Profesor Jesús Argente
Catedrático de Pediatría de la UAM

OCTUBRE/NOVIEMBRE 2008

123 de octubre 2008*University of South Dakota Grand Rounds: Pediatrics*
Sioux Falls, SD, United States**24-28 de octubre 2008***EAP 2008 (formerly Europeadietrics) 2nd Congress of the European Academy of Paediatrics*
Nice, France**24-25 de octubre 2008***The 10th Annual Symposium of Romanian Healthy Nutrition Foundation*
Bucharest, Romania**25-31 de octubre 2008***Aloha Update: Pediatrics® 2008*
Kauai, HI, United States**27-30 de octubre 2008***Hospitals and Communities Moving Forward Intensive Training Seminar*
Bethesda, MD, United States**28-29 de octubre 2008***Clinical Trials:ICH GCP meeting*
Kiev, Ukraine**28-31 de octubre 2008***International Congress on Traditional and Complementary Medicine*
Sari, United Arab Emirates**29 de octubre al 1 de noviembre 2008***5th Biennial Scientific Meeting of the Asia Pacific Pediatric Endocrine Society 2008*
Seoul, Korea, Republic of**30 de octubre 2008***University of South Dakota Grand Rounds: Pediatrics*
Sioux Falls, SD, United States**31 de octubre al 1 de noviembre 2008***1st Alwasl Neonatal Ventilation Symposium*
Dubai, United Arab Emirates**4-7 de noviembre 2008***Chemotherapy Foundation Symposium, Innovative Cancer Therapy for Tomorrow*
New York, NY, United States**5-8 de noviembre 2008***Child Neurology Society (CNS) 37th Annual Meeting*
Santa Clara, CA, United States**5-7 de noviembre 2008***36th Meeting of the British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes*
Swansea, England, United Kingdom**6-8 de noviembre 2008***Practical Pediatrics CME Course*
Amelia Island, FL, United States**8 de noviembre 2008***Pediatric Critical Care Conference*
Shreveport, LA, United States**10-14 de noviembre 2008***Dermatology for the Non-Dermatologist*
Sarasota, FL, United States**13-15 de noviembre 2008***From Concept to Critical Mass: Building & Sustaining Today's Palliative Care Program*
Grapevine, TX, United States**15-16 de noviembre 2008***Hong Kong Academy of Medicine 15th Anniversary Congress*
Hong Kong, China**16-20 de noviembre 2008***XXIX Congresso Brasileiro de Cirurgia Pediatrica and XI Congresso Brasileiro de Urologia Pediatrica*
Salvador, Brazil**17-19 de noviembre 2008***1st International Congress of UENPS (Union of European Neonatal and Perinatal Societies) Global Neonatology & Perinatology*
Rome, Italy**17 de noviembre 2008***Pediatric Issues: Yours, Mine and Ours*
Lebanon, NH, United States**19 de noviembre 2008***Pediatric Advanced Life Support: Provider Course*
Rochester, NY, United States**20 de noviembre 2008***Pediatric Advanced Life Support: Provider Course*
Rochester, NY, United States**25-27 de noviembre 2008***2nd International Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Meeting*
Cairo, Egypt

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes:

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general / especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y / o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. *Introducción*, especificando los objetivos del trabajo.
2. *Métodos*, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. *Resultados*, exponiéndolos concisamente
4. *Discusión y conclusiones*.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave,

también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (Enero).

Dibujos o gráficos: se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

Tablas: se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en números arábigos y con sus correspondientes títulos.

Fotografías: serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

Bibliografía: se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguiente normas:

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo: Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Gent 1973; 3: 450 - 60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

Ejemplo: Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw - Hill Book Inc.; 1972. p. 545 - 616.

Extensión de los trabajos: no será superior a 10 folios. Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos, total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS / TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

CRÍTICA DE LIBROS

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como “libros recibidos”.

OTRAS SECCIONES

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado “métodos” de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética e Investigación del centro en el que se ha realizado.

Los manuscritos se remitirán por correo electrónico a la Srta. Carmen Rodríguez (carmen.rodriguez@ergon.es), o en papel, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. Arturo Muñoz
Revista Española de Pediatría
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28221 Majadahonda, Madrid
e-mail: amvillatv@yahoo.es

Boletín de suscripción

Dirección de envío Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono Población

C.P. Provincia NIF

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Canarias Profesionales	Extranjero
Revista Española de Pediatría (6 números/año)	68,97 €	114,58 €	58,35 €	66,32 €	125,19 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.



- Mediante talón nº que adjunto
- Transferencia a ERGON CREACION, S.A.
BANCO BILBAO VIZCAYA.
cc. 0182/5437/61/0010072818.
Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda
- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros Entidad Nº Sucursal D.C.

Calle Población

D.P. Provincia C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

Ruego a Uds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por
Ergon Creación, S.A.

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:

ERGON CREACIÓN, S.A.

C/ Arboleda, 1

28221 MAJADAHONDA (Madrid)

Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 de de 2008

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2008

Responsable de suscripciones

MADRID, de de 2008