

# Tumores sólidos en la infancia

Punto Farmacológico



## SUMARIO

**I. Justificación**

**II. Introducción**

**III. Tumores infantiles del sistema nervioso central: astrocitoma**

**IV. Neuroblastoma**

**V. Nefroblastoma o tumor de Wilms**

**VI. El papel asistencial del farmacéutico**

**VII. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en niños y adolescentes a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que se producen alrededor de 400 000 nuevos casos de cáncer en este grupo de la población en todo el mundo –en torno a 1000 en España–. Sin embargo, solo se diagnostican alrededor de la mitad, con mayor proporción en países de altos ingresos, en los que la mayor disponibilidad de recursos terapéuticos condiciona un buen pronóstico general, con tasas de curación que superan el 80% e incluso se acercan al 100% para algunos tipos de cáncer. Esta realidad contrasta con la de los países de ingresos medios y bajos, en los que apenas se curan entre el 10% y el 20% de los niños con cáncer. Factores como el retraso en el diagnóstico, la escasez de tratamientos disponibles o su alto coste determinan una situación de desigualdad entre países que requiere de políticas públicas específicas que le hagan frente. Con el objetivo de resaltar la importancia de la participación y el apoyo de toda la sociedad para abordar los desafíos relacionados con el cáncer infantil, se ha declarado el **15 de febrero** como **Día Internacional contra el Cáncer Infantil**.

Se trata de un problema de salud que conlleva un elevado impacto psicológico y emocional para pacientes, familiares y para toda la sociedad. Desde un punto de vista epidemiológico, se puede considerar que el cáncer es una enfermedad poco común en la población pediátrica y generalmente no se asocia con factores de riesgo concretos. Los tipos de cáncer más incidentes son los hematológicos, siendo la leucemia linfocítica aguda el más común. Sin embargo, los tumores sólidos constituyen un amplísimo y heterogéneo grupo de neoplasias que representa aproximadamente el 60% de los casos de cáncer infantil. Entre estos, los más frecuentes son los tumores malignos del sistema nervioso central (SNC), el neuroblastoma y el nefroblastoma o tumor de Wilms.

El astrocitoma es el cáncer del SNC más frecuente en niños. Uno de sus principales aspectos diferenciales respecto a la presentación en la edad adulta es el relativo buen pronóstico, especialmente en los tumores de bajo grado, que cuentan con tasas de supervivencia a 5 años superiores al 95% con tratamiento quimioterápico adecuado. El neuroblastoma y el nefroblastoma, en cambio, son tumores prácticamente exclusivos de la infancia, pero igualmente cuentan con tasas de curación superiores al 90% en países de ingresos altos, donde la disponibilidad de tratamientos quirúrgicos y farmacológicos garantiza un buen pronóstico en la mayoría de los casos. En este sentido, además de los agentes clásicos de quimioterapia, cabe destacar la reciente introducción de dinutuximab beta en el tratamiento del neuroblastoma en recaída o refractario.

Las funciones asistenciales de los farmacéuticos contribuyen a optimizar el tratamiento farmacológico, que se produce fundamentalmente en el ámbito hospitalario, y pueden favorecer un diagnóstico temprano canalizando los casos sospechosos a través de la consulta médica, aprovechando la capilaridad de la red de más de 22 000 farmacias repartidas por todo el territorio nacional y teniendo en cuenta la gran accesibilidad que el servicio de farmacia comunitaria ofrece a los ciudadanos.

El Consejo General de Colegios Farmacéuticos se suma a la conmemoración de esta efeméride con la publicación de este informe técnico, que aborda la epidemiología del cáncer pediátrico en España y revisa los principales aspectos clínicos y la terapéutica de los tumores sólidos de mayor incidencia en la población infantil. Se revisa también el papel asistencial que el profesional farmacéutico puede desarrollar junto con los pacientes y sus familiares, en términos de educación sanitaria, detección precoz y optimización de la farmacoterapia.

## INTRODUCCIÓN

La oncología pediátrica engloba un grupo variado de enfermedades neoplásicas, tanto hematológicas como tumores sólidos, que afectan a niños y adolescentes, cada una con su propio diagnóstico, pronóstico y tratamiento, pero caracterizadas todas ellas por la proliferación descontrolada de al menos un tipo celular. De forma general, se habla de “niños” entre las edades de 0 y 14 años y de “adolescentes” entre los 15 y los 18 años. En todos los casos, son problemas de salud que, además de su elevado impacto sanitario y económico, conllevan una alta carga psicológica y emocional para los familiares de los pacientes y para toda la sociedad, y a los que no siempre se les presta la atención que merecen por quedar ocultos en la abundancia de los cánceres propios de la edad adulta.

Hablando, en líneas generales, de “**cáncer pediátrico**”, se trata de una patología considerada poco frecuente en esa población, aunque en los últimos años viene presentando un aumento considerable. Según datos de la OMS (Organización Mundial de la Salud), actualmente se diagnostican más de 400 000 nuevos casos de niños y adolescentes con cáncer en el mundo –pueden representar entre el 1% y el 3% de todos los casos de cáncer–, perteneciendo unos 15 000 diagnósticos al continente europeo; no obstante, algunos autores apuntan a que hasta el 80% de ellos se dan en países en vías de desarrollo. Se ha llegado a considerar la **primera causa de mortalidad** en los niños entre los 5 y 14 años a nivel mundial, también en los países desarrollados, causante de más de 100 000 muertes anuales (unas 2000 en Europa). A principios de este siglo, los fallecimientos por cáncer pediátrico constituían ya el 5% de años potenciales de vida perdidos para el conjunto de pacientes con cáncer entre

los 0-70 años, siendo solamente superado en este aspecto por el cáncer de mama.

Se desconoce con exactitud la **incidencia y evolución** del cáncer pediátrico en España, y en mayor medida en población adolescente, pero el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)<sup>1</sup> ha supuesto un gran avance en su estudio epidemiológico. Aunque no recoge la totalidad de los casos, se estima que refleja actualmente una cobertura de más del 95% de los tumores infantiles en España, aproximándose al 100% de los casos en algunas regiones (Aragón, Cataluña, País Vasco, Madrid y Navarra).

Su último informe, presentado en 2022 y con datos relativos al periodo comprendido entre 1980 y 2021 (puede tener limitaciones debidas a una cobertura menor 70% en las últimas décadas del siglo XX), refleja que las enfermedades neoplásicas infantiles de mayor incidencia en 2021 (**Figura 1**) son las leucemias, siendo la más común la leucemia linfoblástica aguda, seguido de los tumores sólidos del sistema nervioso central (SNC) y de los linfomas, considerándose el linfoma no Hodgkin el más frecuente en la edad pediátrica (Cañete Nieto *et al.*, 2022). En ese periodo se han notificado un total de 31 275 casos en pacientes de 0 a 14 años, por lo que se estima que en los últimos años se notifican en torno a 1000 nuevos casos/año de cáncer en dicho grupo etario (967 en 2021). Esto se traduce en una tasa de incidencia bruta para todos los tumores de 157 casos nuevos al año por cada millón de niños de 0-14 años (tasa estandarizada de 159,4 casos/millón), una cifra de incidencia muy similar a la de otros países cercanos de la UE, como Francia y Alemania, si bien representan solo entre el 0,5 y el 1% del total de neoplasias.

<sup>1</sup> Se trata de un proyecto científico colaborativo entre la Universidad de Valencia y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), considerado como registro de interés para el Sistema Nacional de Salud por el Ministerio de Sanidad, que sintetiza los resultados globales y progresos de la oncología pediátrica en España: todas las unidades de onco-hematología pediátricas hospitalarias son centros informantes del Registro y colaboran, junto con los Registros de Cáncer autonómicos y provinciales,

notificando los datos –incidencia y supervivencia– de los casos de tumores infantiles y de la adolescencia que diagnostican. Sin embargo, algunas asociaciones de pacientes han discutido que los datos sobre tumores en adolescentes no se registran debidamente, ya que la mayoría de esos casos son tratados en unidades de adultos.

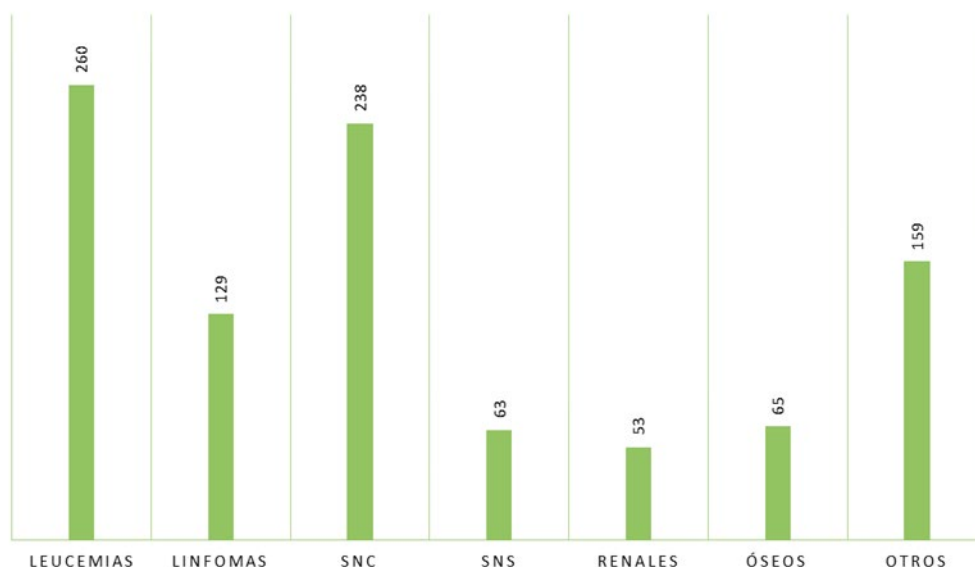


Figura 1. Casos registrados de cáncer infantil (0 - 14 años) en 2021 en España. A partir de (Cañete Nieto *et al.*, 2022).

En concreto, de acuerdo al mencionado Registro, los cánceres con mayor número de casos en niños pre-adolescentes (0-14 años) en el periodo 2010-2021 fueron, en este orden, la leucemia linfoblástica aguda, los astrocitomas, los neuroblastomas, los nefroblastomas, los linfomas Hodgkin, la leucemia mieloide aguda y los linfomas no Hodgkin (Cañete Nieto *et al.*, 2022).

Aunque pueden afectar por igual a niños que a niñas, en la incidencia de tumores infantiles en España hay un **predominio del sexo masculino** (55% de los casos). En cuanto a la edad de diagnóstico, la mayoría de los casos notificados en el periodo 2010-2021 (un total de 12 183) se refieren a niños de entre 1 y 9 años; concretamente, casi la mitad de las neoplasias se presentan antes de los 4 años de edad: el 10% de los casos se dan en el primer año de vida, el 33% entre 1-4 años, el 28% entre 5-9 años y el 28% entre 10-14 años. A este respecto, una de las principales características de los tumores en población pediátrica es que, si se compara con la edad adulta (en que los tumores suelen desarrollarse más lentamente, con periodos de latencia de hasta varias décadas en algunos casos), la proliferación celular es más rápida y agresiva debido al carácter embrionario e inmaduro de las células tumorales (Ferrís *et al.*, 2004).

A diferencia de lo que ocurre en muchos casos de cáncer en adultos, los **escasos factores de riesgo** confirmados explican muy pocos casos de cáncer infantil. Como en la mayoría de tumores diagnosticados en edad adulta, el origen se considera multifactorial, incluyendo una variedad de factores medioambientales (físicos, químicos y biológicos) y genéticos, cuya interacción es todavía ampliamente desconocida. Se ha postulado que algunas alteraciones genéticas predisponentes –identificadas en cerca de un 10% de los niños con cáncer (Zhang *et al.*, 2015)– podrían tener origen medioambiental y algunos factores (exposición a radiaciones ionizantes, sustancias químicas como al benceno o al tabaco, y algunos virus) podrían actuar antes del nacimiento o de la concepción. Sin embargo, hasta hoy los estudios epidemiológicos no han podido identificar factores de riesgo medioambiental específicos (dificultados por la caracterización y cuantificación de las exposiciones preconceptionales, conceptionales, transplacentarias y posnatales), que, aunque se creen asociados a casi el 90% de los cánceres infantiles, aún necesitan confirmación.

Afortunadamente, uno de los aspectos más positivos en el abordaje de los cánceres infantiles es su **pronóstico**. De entre los tumores diagnosticados en la cohorte 2010-2015, se pudieron considerar curados (tasa de supervivencia

a 5 años) más de un 80% de los casos, aunque con diferencias según el tipo de tumor. Por ejemplo, los linfomas de Hodgkin y los retinoblastomas cuentan con tasas de supervivencia a 5 años superiores al 95%, mientras que esta supervivencia en casos de tumores malignos del SNC es por lo general inferior al 75%, descendiendo a alrededor del 50% en tumores embrionarios intracraneales e intraespinales. No obstante, en mayor o menor grado, en todos los casos se observa una tendencia temporal a la mejora en la supervivencia respecto a las tasas de décadas anteriores, a lo cual han contribuido fundamentalmente los avances incorporados en técnicas diagnósticas, en el tratamiento y en el cuidado integral de los pacientes oncológicos pediátricos en las últimas décadas; también, el hecho de que los niños suelen tolerar mejor los tratamientos que los pacientes adultos.

De forma general, en nuestro entorno el pronóstico del cáncer infantil se ha estabilizado en las últimas 2 décadas, si bien se han reportado algunas diferencias notables en las tasas de mortalidad variables entre países, por ejemplo, de 34 casos por millón de habitantes en Rumanía vs. 16 casos por millón en Dinamarca y Eslovenia para la cohorte de casos diagnosticados en 2010-2014 (Botta *et al.*, 2022). En contraste, las tasas de curación en los países de ingresos bajos y medios son de tan solo el 30%. Entre las principales causas de tal diferencia en estos países pueden identificarse: el acceso restringido al centro de tratamiento, una menor concienciación social y de los profesionales sanitarios, el coste de los medicamentos y las limitaciones de cuidados oncológicos especializados.

Se estima que unos 500 000 ciudadanos europeos son supervivientes de un cáncer pediátrico, pudiendo alcanzar fácilmente el millón hacia 2025. Hay que tener en cuenta que muchos de estos pacientes reciben tratamientos relativamente “antiguos”, con fármacos descubiertos hace más de 30 años, algunos de los cuales implican riesgos a largo plazo, de forma que un 20-40% de pacientes sufre algún tipo de secuela (Pardo *et al.*, 2018). Por ejemplo,

algunos autores advierten de la necesidad de que todos los niños tratados de un cáncer deban ser **monitorizados** durante la pubertad por el riesgo de que aparezcan hallazgos clínicos y analíticos sugestivos de insuficiencia gonadal, habida cuenta de que no hay un marcador clínico, hormonal o ecográfico suficiente para determinar si existe insuficiencia gonadal, lo que obliga a que el seguimiento de estos niños se prolongue a la edad adulta (Ibáñez *et al.*, 2007; van Dorp *et al.*, 2016; Skinner *et al.*, 2017).

Por otra parte, ante la imposibilidad actual de una prevención primaria o secundaria del cáncer infantil, la lucha contra estas enfermedades reside en la tarea diagnóstica y terapéutica. Lo más común es que la sospecha de un cáncer en el niño derive de la consulta de pediatría, abordándose posteriormente el diagnóstico mediante pruebas analíticas, estudios de imagen (radiografía, ecografía, resonancia magnética o tomografía axial computarizada) e incluso gammagrafías; la mayoría de casos requerirán del análisis de las células tumorales por medio de una biopsia confirmatoria del diagnóstico.

Además de las especificidades de los tratamientos –fundamentalmente son de tres tipos: cirugía, radioterapia y quimioterapia<sup>2</sup>–, el abordaje del cáncer requiere de un tratamiento de soporte de los pacientes, basado en el manejo y la prevención de las complicaciones surgidas durante el tratamiento específico. Puesto que el diagnóstico de cáncer infantil se asume como una enfermedad grave, no es infrecuente la incorporación de los cuidados paliativos desde el principio, con el objetivo de **garantizar la máxima calidad de vida** en el niño.

Se estima que alrededor del 40% de los niños menores de 15 años que padecen cáncer sufren una leucemia o un linfoma, mientras que el otro 60% de los casos engloba diversos tumores sólidos diferentes (como los tumores cerebrales, osteosarcomas, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma o

<sup>2</sup> Prácticamente todos los agentes quimioterápicos son de administración intravenosa. En algunos pacientes pediátricos, para no tener que “pinchar las venas” tantas veces se puede colocar un sistema de acceso venoso central que facilita el tratamiento

reduciendo el dolor (por ejemplo, un catéter o reservorio subcutáneo como el *Port-a-cath*<sup>®</sup>).

retinoblastoma). Este informe se centrará en la revisión de las características fisiopatológicas, la epidemiología y el tratamiento de algunos de los tumores sólidos infantiles más prevalentes. Para una revisión detallada de los

principales cánceres hematológicos infantiles, se recomienda la lectura del informe previamente publicado en *Panorama Actual del Medicamento* (Fernández Moriano, 2020).

## TUMORES INFANTILES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: ASTROCITOMA

Después de las neoplasias hematológicas, los tumores malignos del SNC son los procesos cancerosos más comunes en niños, siendo el **astrocitoma** el tipo más común<sup>3</sup>. El astrocitoma es un tipo de glioma, término que hace referencia a tumores de localización cerebral – más común– o de la médula espinal –poco frecuentes– originado a partir de células de la glía.

Aunque los tumores del SNC pueden desarrollarse en cualquier lugar del cerebro o de la médula espinal, de acuerdo al estudio CBTRUS (*Central Brain Tumor Registry of the United States*) las localizaciones más habituales en la infancia y la adolescencia son la hipófisis y la

glándula pineal (17,2%), mientras que la localización en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital representa en conjunto el 17,0% de los tumores del SNC en este grupo etario (Ostrom *et al.*, 2015).

Según los datos del estudio CBTRUS, los astrocitomas infantiles cuentan con tasas de supervivencia a 5 años relativamente elevadas en comparación con los tumores en la edad adulta. Aunque con alguna excepción, se puede observar una clara tendencia a la disminución de la supervivencia conforme aumenta la edad del paciente en el momento del diagnóstico (Figura 2).

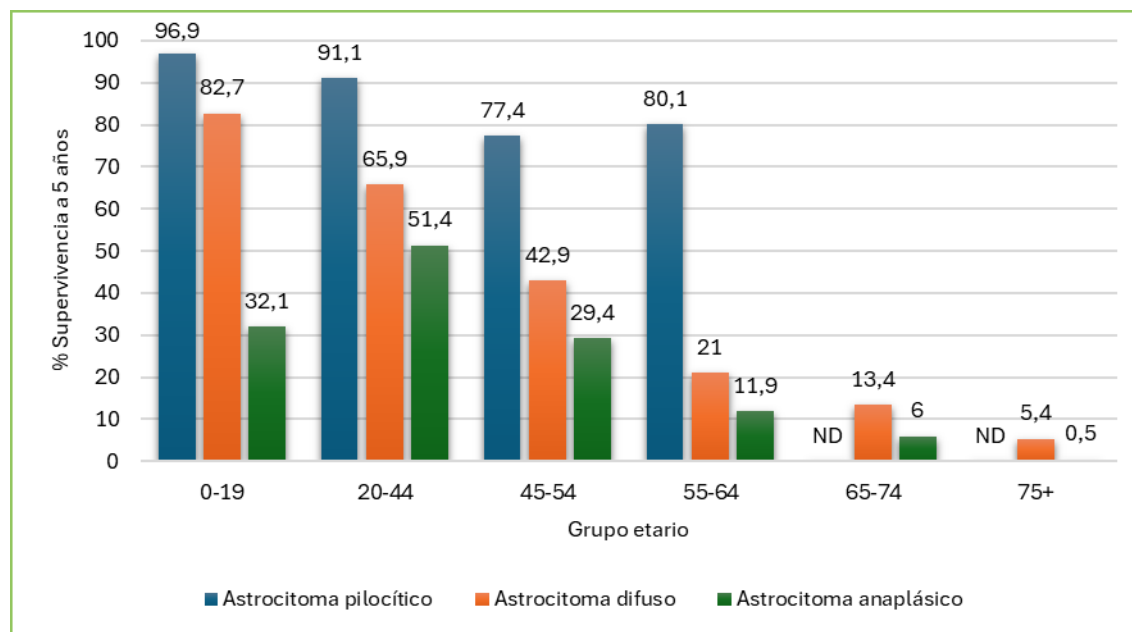


Figura 2. Tasa de supervivencia a 5 años de distintos tipos de astrocitoma por grupo etario. Adaptada de (Ostrom *et al.*, 2015).

ND: datos no disponibles.

Los astrocitomas pilocítico, difuso y anaplásico son en realidad categorías de gliomas, de modo que, de acuerdo a la OMS, los astrocitomas pilocíticos (grado I) pueden avanzar hacia

astrocitomas difusos (grado II) y estos hacia astrocitomas anaplásicos (grado III), representando el glioblastoma la forma de peor pronóstico (grado IV)<sup>4</sup>. Además del grado de la

<sup>3</sup> Entre otros tipos de glioma se incluyen el glioblastoma, el oligodendroglioma o el ependimoma.

<sup>4</sup> Para una clasificación exhaustiva de los tumores astrocíticos y de otros tumores del SNC, puede consultarse la Clasificación



enfermedad, entre los factores clínicos relacionados con un peor pronóstico se encuentran la diseminación del tumor o la presencia de múltiples focos de enfermedad, la imposibilidad de extirpar de forma completa el tumor y la presencia de determinadas mutaciones, como *BRAF V600E*, que se relaciona con un mayor riesgo de transformación hacia tumores de grado alto (III o IV) (Lassaletta *et al.*, 2017).

Podemos distinguir principalmente dos condiciones patológicas que se relacionan con un riesgo incrementado de sufrir algún tipo de tumor en la edad infantil:

- **Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)**: las neurofibromatosis son un grupo de enfermedades genéticas raras caracterizadas por una predisposición al desarrollo de tumores benignos alrededor de los nervios y en la piel. La NF1 suele aparecer en la infancia y se debe a mutaciones germinales o microdeleciones del gen supresor de tumores *NF1*, situado en el cromosoma 17, que codifica para la proteína supresora de tumores neurofibromina 1. Esta proteína actúa en condiciones fisiológicas como activadora de la guanosina 5' trifosfato (GTP)asa, la cual promueve a su vez la conversión de RAS-GTP activo en guanosina 5'-difosfato RAS inactivo, o sea, neurofibromina 1 actúa como un regulador negativo del protooncogén RAS, una molécula de señalización clave en el control del crecimiento celular. La mutación de *NF1* conducente a la pérdida de función de la proteína da como resultado un defecto en la inactivación de RAS, que estará constitutivamente activado (Fernández Moriano, 2023). Aunque se estima que hasta el 20% de los pacientes con NF1 desarrollará un glioma (comúnmente en la vía óptica), la mayor parte de los casos son de bajo grado, no presentan progresión y no requieren de tratamiento antitumoral (Packer *et al.*, 2020).

- **Esclerosis tuberosa (ET)**: los pacientes con ET presentan un mayor riesgo de desarrollar un tipo concreto de tumor benigno denominado astrocitoma subependimario de células

gigantes. A pesar de tratarse de un tumor benigno, su localización y tamaño puede ocasionar un cuadro grave de hidrocefalia y aumento de la presión intracraneal. La ET es una enfermedad genética rara que se produce por una mutación en los genes *TSC1* o *TSC2*, implicados en la proliferación y diferenciación celular por inhibición del complejo mTORC1, que actúa estimulando la biosíntesis de macromoléculas que permiten la generación y el desarrollo celular.

Las opciones de tratamiento son variadas dependiendo de la etiopatogenia del tumor y de su grado, pudiendo ir desde la observación sin intervención hasta el empleo de regímenes quimioterapéuticos agresivos. La observación sin intervención es una opción en buena parte de los pacientes con NF1 con tumores asintomáticos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requerirá al menos la resección quirúrgica del tumor, salvo que su localización impida este tipo de intervención. Por ejemplo, más del 90% de los astrocitomas pilocíticos localizados en el cerebelo pueden extirparse de forma completa (Wisoff *et al.*, 2011), pero la extensión del tumor o su distribución multifocal pueden determinar una resección incompleta, que se relaciona con un mayor riesgo de recidiva, por lo que en estos casos suele estar indicado el empleo de quimioterapia<sup>5</sup>.

El objetivo de la quimioterapia es reducir lo máximo posible la extensión del tumor y retrasar o evitar el empleo de radioterapia. En el caso de los tumores de bajo grado, los regímenes de quimioterapia más empleados son carboplatino con o sin vincristina, vinblastina o una combinación de tioguanina, procarbazona, lomustina y vincristina, aunque también se han empleado otras combinaciones de derivados de platino (como cisplatino) con otros antineoplásicos como ciclofosfamida o también temozolomida por vía oral (PDQ Pediatric Treatment Editorial Board, 2023). Por otro lado, las características patológicas específicas de los tumores relacionados con la esclerosis tuberosa les hacen susceptibles a terapias

Internacional de Enfermedades para Oncología, disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIEO-3.1.\\_ACCESIBLE.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIEO-3.1._ACCESIBLE.pdf).

<sup>5</sup> No obstante, la observación sin tratamiento quimioterapéutico sigue siendo una opción en muchos pacientes con tumores

parcialmente reseca, habida cuenta de que en un alto porcentaje de los casos, de alrededor del 50%, no se produce progresión tras la intervención quirúrgica.

dirigidas con inhibidores de mTOR como sirólimus y everólimus.

En **tumores de alto grado**, la resección de una mayor proporción de la masa tumoral correlaciona positivamente con la supervivencia del paciente. Además de los agentes quimioterápicos comentados, también empleados con el objetivo de incrementar la supervivencia y reducir la extensión de tumores de alto grado, es

más frecuente el empleo de la radioterapia, así como de terapias dirigidas en caso de que el análisis molecular del tumor revele la presencia de mutaciones concretas frente a las que se disponga de fármacos específicos. En este sentido, la presencia de la mutación *BRAFV600E* permite el empleo de inhibidores como vemurafenib, que se asocia con respuestas duraderas que permiten incrementar la supervivencia (Nobre *et al.*, 2020).

## NEUROBLASTOMA

El **neuroblastoma** es un tumor maligno que se origina en el sistema nervioso autónomo simpático y tiene carácter embrionario, o sea, la célula de origen es probablemente una célula precursora inmadura y en desarrollo derivada de los tejidos de la cresta neural<sup>6</sup>. Su localización más típica es la médula suprarrenal, seguida de la abdominal o retroperitoneal; también puede aparecer en ganglios paraespinales, con posibles lesiones en el cuello, pecho o pelvis.

Entre los tumores sólidos de localización periférica (o extracraneal), es **el más frecuente en la población pediátrica**; acontece generalmente en la edad temprana, con una mediana de edad al diagnóstico de 17-22 meses, siendo el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en el primer año de vida. Tiene una incidencia de 10,2 casos por millón de niños menores de 15 años; grupo etario en el que representa en torno al 7% de los tumores malignos. Según datos del RETI, que entre 2010 y 2021 había registrado 949 tumores del sistema nervioso simpático en niños de entre 0 y 14 años, se estima que en España se diagnostican cada año unos 90 casos de neuroblastoma. La gran mayoría (casi el 90%) de los pacientes diagnosticados tienen menos de 5 años, correspondiendo el 45% del total de casos a niños menores de un año.

Desde el punto de vista clínico, se trata de una enfermedad muy heterogénea, con formas clínicas que varían desde una baja agresividad y maduran o remiten espontáneamente (en pacientes menores de 12 años o con histología favorable se asocia con las mayores tasas de regresión completa y espontánea entre los cánceres humanos) hasta otras formas agresivas o de alto riesgo que constituyen una de las primeras causas de muerte en la infancia. En ese sentido, la enfermedad puede debutar con una masa tumoral asintomática o presentarse un cáncer primario que provoca un estado crítico del paciente como resultado de una

invasión local o su diseminación amplia a otras partes del cuerpo (o ambas). Los **síntomas** pueden ser muy variados dependiendo de la localización concreta y del volumen de la masa tumoral, así como de la presencia o no de metástasis. La manifestación más habitual es la presencia de una masa a nivel abdominal, pudiendo ocurrir también síntomas inespecíficos como fiebre o anemia. Las metástasis, dependiendo del órgano u órganos afectados, pueden producir síntomas como dolor óseo, pancitopenia o nódulos subcutáneos, por ejemplo.

La **estratificación del riesgo** en los neuroblastomas se centra en varios factores, tales como la edad<sup>7</sup> del paciente al diagnóstico, el estadio tumoral, las características histológicas y características genómicas del tumor (entre estas últimas sobresale la presencia o ausencia de amplificación del oncogén *MYCN* o de mutaciones aberrantes en el cromosoma 11q). En torno a la mitad de los casos se consideran de **alto riesgo**, definidos como: estadio M (metastásico) y edad superior a 18 meses, o bien con amplificación del oncogén *MYCN* en pacientes de cualquier edad y estadio. Si bien en los pacientes con enfermedad de bajo o intermedio riesgo –no cumplen los criterios anteriores– los esfuerzos se dirigen a mejorar su estratificación según factores clínicos y moleculares para minimizar el tratamiento y evitar secuelas a largo plazo (en los de bajo riesgo suele hacerse cirugía con o sin quimioterapia previa seguida de observación clínica), hay consenso en torno a la necesidad de un tratamiento más agresivo en los pacientes de alto riesgo.

- Pacientes de riesgo bajo o intermedio: las células tumorales suelen presentar un número de cromosomas superior al habitual (hiperdiploidía). Es más común en los pacientes más jóvenes (menores de 18 meses en el momento del

<sup>6</sup> La cresta neural es una estructura embrionaria cuya población de células migratorias pluripotentes se origina, durante el desarrollo, en los bordes del tubo neural y la epidermis del embrión. Su relevancia reside en que sus células se acaban diferenciando en las neuronas y células de la glía del sistema nervioso periférico o en las

células productoras de adrenalina de la médula suprarrenal, entre otros tipos.

<sup>7</sup> La edad en el momento del diagnóstico se considera una medida subrogada de las características biológicas subyacentes: a menor edad, mayores son las probabilidades de tener tumores con características biológicas asociadas a un curso clínico benigno.

diagnóstico) y la supervivencia es superior al 95%.

- Pacientes de riesgo alto: es más común en niños mayores de 18 meses, con presencia de ganancias o pérdidas de fragmentos de cromosomas (alteraciones cromosómicas segmentarias<sup>8</sup>) y de amplificaciones del gen *MYCN*<sup>9</sup>, relacionado con la proliferación celular. La tasa de supervivencia de estos pacientes es inferior al 50%.

Además de la mencionada amplificación en *MYCN*, en algunos pacientes con neuroblastoma se pueden encontrar otras alteraciones genéticas menos frecuentes que también se pueden relacionar con el desarrollo y el pronóstico de la enfermedad. Es el caso de la activación del gen *FOXR2*, presente en aproximadamente un 8% de los pacientes y que se relaciona con un perfil pronóstico similar al de la alteración en *MYCN*, caracterizado por una menor supervivencia global (Schmitt-Hoffner *et al.*, 2021). Otras mutaciones poco frecuentes incluyen la amplificación en el gen *ALK*<sup>10</sup>, que se relacionan con formas hereditarias de neuroblastoma, y alteraciones genómicas que promueven la supervivencia celular a través del mantenimiento de los telómeros, lo cual se asocia con un peor pronóstico (Roderwieser *et al.*, 2019).

El diagnóstico del neuroblastoma se basa en el análisis de las características histopatológicas del tejido tumoral o la presencia de células tumorales en un aspirado o biopsia de médula ósea, siempre unido a la demostración de concentraciones de catecolaminas elevadas en orina. Las técnicas de imagen –tomografía computarizada y resonancia magnética– son de elección para evaluar la presencia del tumor en abdomen, pelvis, mediastino o de lesiones paraespinales. Con el objetivo de detectar enfermedad mínima residual (en adelante, EMR) suele recurrirse, además, a evaluación patológica y técnicas moleculares (como la

PCR) para investigar las enzimas GD2 sintasa y tirosina hidroxilasa. La gammagrafía con metayodobencilguanidina se considera una herramienta diagnóstica esencial tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la respuesta a la farmacoterapia (Yang *et al.*, 2012). Los niveles de determinadas catecolaminas en orina (ácido homovanílico y ácido vanililmandélico) son indicativas de la persistencia de la enfermedad, y por tanto se relacionan de manera inversamente proporcional con la eficacia del tratamiento. En los últimos años también ha ganado peso como biomarcador en orina la 3-metoxitiramina, otra catecolamina que correlaciona bien con el nivel de actividad de la enfermedad (Lam *et al.*, 2017).

El tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo ha mejorado mucho en los últimos años por el avance de la investigación a nivel internacional. Hoy en día se acepta que la terapia multimodal estándar consta de (Matthay *et al.*, 2016):

- Una primera línea de quimioterapia de inducción, destinada a reducir o controlar la carga de la enfermedad (tanto del tumor primario como de las metástasis). El régimen más frecuentemente usado con este fin incluye ciclos de dosis altas de vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina alternados con ciclos de cisplatino y etopósido (hasta 8 ciclos de 10 o de 21 días en total); también se valora el uso de topotecán, por su actividad antitumoral probada en pacientes con neuroblastoma en recaída.
- Para quienes tienen una buena respuesta, medida por técnicas de imagen convencionales o por gammagrafía con metayodobencilguanidina marcada con I<sup>123</sup> o con I<sup>131</sup> (I<sup>123</sup>-MIBG o I<sup>131</sup>-MIBG), se pasa al abordaje local mediante cirugía del tumor primario, o, en su caso, con radioterapia.

<sup>8</sup> Este tipo de alteraciones se asocian a un peor pronóstico, mayor riesgo de recaída y son más frecuentes en pacientes con enfermedad avanzada y de mayor edad en el momento del diagnóstico.

<sup>9</sup> Esta amplificación se produce en aproximadamente 1 de cada 6 o 1 de cada 4 casos de neuroblastoma, siendo más común en los

casos de alto riesgo, donde está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes (Kreissman *et al.*, 2013).

<sup>10</sup> El producto de este gen es un receptor con actividad tirosina cinasa cuya actividad es importante en el desarrollo del sistema nervioso.

- Posteriormente se suele hacer **consolidación con altas dosis de quimioterapia** mieloablativa para tratar la posible EMR, seguida rápidamente de rescate con **trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos** –TPH autólogo– con el objetivo de restaurar la funcionalidad de la médula ósea.
- En una etapa final de **mantenimiento**, frente a la EMR postrasplante que pueda quedar y para minimizar el riesgo de recaída, se puede recurrir a terapia diferenciadora con ácido 13-cis retinoico (isotretinoína) e inmunoterapia anti-GD2 si el tumor no es muy voluminoso, aunque estas dos últimas opciones no están exentas de riesgos<sup>11</sup>.

Las innovaciones terapéuticas se han incorporado tras investigarse en ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Aunque los datos derivados de estos no son siempre comparables entre sí, la estrategia multimodal comentada ha permitido alcanzar en algunos estudios tasas de supervivencia global (en adelante, SG) del 50% a los 5 años en pacientes de nuevo diagnóstico, y del 38% para la supervivencia libre de eventos (en adelante, SLE) (Kreissman *et al.*, 2013). Tras la introducción de la inmunoterapia, que se puede administrar solo a algunos pacientes, otros trabajos han revelado resultados similares: por ejemplo, un estudio europeo reportó una tasa de SG a los 5 años del 43% en pacientes registrados desde el diagnóstico, quedándose la tasa de SLE en el 33% (Ladenstein *et al.*, 2017).

Cabe destacar, no obstante, que hasta un tercio de los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo no responden bien al tratamiento de inducción (tienen solo respuesta mínima o parcial, o enfermedad estable), presentando un pronóstico peor, asociado a una menor SLE. En esos casos se suele recurrir a ciclos adicionales de quimioterapia basada en temozolomida o topotecán, o incluso a terapia con I<sup>131</sup>-MIBG,

para tratar de obtener respuesta de la enfermedad metastásica y posteriormente poder proceder con la consolidación con trasplante autólogo e inmunoterapia.

En el contexto de **neuroblastoma en recaída** conviene distinguir a los pacientes con tumor de bajo riesgo ( $\approx 37\%$ ) y de riesgo intermedio ( $\approx 18\%$ ), quienes pueden alcanzar tasas de supervivencia en el rango del 70-90%, con mejores resultados –tras cirugía o por regresión espontánea– cuanto menor es la edad del paciente.

Por su parte, y pese a los tratamientos disponibles, actualmente casi dos de cada tres pacientes de alto riesgo (60%) tienen una recaída de la enfermedad, en cuyo caso las opciones terapéuticas son más limitadas y el pronóstico muy desfavorable. Además, suelen ver notablemente afectada su calidad de vida por los efectos adversos a largo plazo del tratamiento, que en  $> 70\%$  de los pacientes pueden ser graves, tales como segundas neoplasias, pérdida auditiva, retraso del crecimiento, infertilidad, o trastornos cardíacos o renales (AEMPS, 2022).

Hasta hace poco la tasa de SG a 5 años de **pacientes con neuroblastoma de alto riesgo en recaída** no superaba el 8%, quedándose incluso en un 4% en los casos de mutación *MYCN*, pero se debe reconocer que los **regímenes de rescate** más comúnmente usados en los últimos años han modificado el curso natural de la enfermedad, prolongando la supervivencia. Para ese rescate, se puede recurrir a diversos regímenes quimioterapéuticos tales como combinaciones de topotecán+vincristina+doxorrubicina, temozolamida+irinotecán o topotecán+ciclofosfamida, que permiten alcanzar tasas de respuesta –detención de la progresión– de hasta el 60%. Según el tipo de recaída (localizada o metastásica) y otros factores, como la localización o las terapias previas, se puede además optar por cirugía o radioterapia, así como por el uso de I<sup>131</sup>-MIBG

<sup>11</sup> Por un lado, la terapia con anticuerpos anti-GD2 se relaciona con dolor agudo, por la expresión de esta molécula en fibras nerviosas periféricas, y requiere el uso de analgesia; además, no es infrecuente su combinación con IL-2, la cual se asocia con toxicidad importante, tal como infecciones, pancitopenia, síndrome de fuga capilar, agravamiento de enfermedades autoinmunes e insuficiencia

renal y/o hepática. Por otro lado, el perfil de seguridad de isotretinoína es bien conocido, pero no desdeñable: teratogenicidad, mielotoxicidad, dolor de cabeza y alteraciones en analíticas sanguíneas.

terapéutico, el trasplante de células madre haploidenticas o la participación en ensayos clínicos en fase precoz, con mayor o menor grado de evidencia, y siempre en combinación con otros cuidados paliativos.

Se considera que en torno a la mitad de los pacientes en recaída alcanzan cierto grado de respuesta radiológica o estabilización de la enfermedad progresiva, llegando a prolongarse la mediana de tiempo hasta una nueva recaída hasta los 13 meses y la tasa de SG a 5 años desde la primera recaída llega al 20%, si bien se cree que el aumento de la supervivencia posrecaída puede deberse también a la mejora del diagnóstico precoz, consecuencia del progreso de la más estrecha vigilancia de los pacientes en las últimas décadas. Ninguna de las alternativas mencionadas ha demostrado por el momento superioridad en estudios clínicos controlados y aleatorizados.

En este contexto, ha adquirido especial relevancia la emergencia de la **inmunoterapia frente a GD2**, que se está desarrollando intensamente a nivel internacional desde su identificación como diana en los años 80 del siglo XX y que ha dado sus frutos, por ejemplo, con la aprobación por la FDA del anticuerpo monoclonal humanizado naxitamab frente al neuroblastoma en recaída con persistencia de enfermedad ósea y de médula ósea. El fármaco **dinutuximab** fue aprobado en la UE y EEUU tras divulgarse en 2010 los resultados de un estudio pivotal de fase 3 (Yu *et al.*, 2010), que probó que su adición al tratamiento posconsolidación con factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, IL-2 y ácido 13-cis-retinoico mejoraba a los 2 años la tasa de SLE (66% vs. 46%) y de SG (86% vs. 75%). No obstante, se retiró del mercado europeo a petición del laboratorio titular por problemas de suministro.

Recientemente se ha producido la comercialización por primera vez en España de una forma modificada de dinutuximab (**dinutuximab beta**). Dinutuximab beta es un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente frente al componente carbohidrato del disialogangliósido 2 o GD2, un gangliósido de membrana que

se sobreexpresa en las células de todos los neuroblastomas. Una vez unido de forma selectiva a esas células tumorales, induce su muerte a través de los mecanismos de citotoxicidad dependiente del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, mediado este último por el reclutamiento de células NK. Tales efectos son muy limitados sobre células normales humanas, que expresan escasamente el GD2 (Fernández Moriano, 2023). Su autorización se apoyó en los resultados de estudios abiertos y en la comparación de eficacia con controles históricos. Cuando se comparan las tasas de SG a 5 años con los controles históricos previos a la inclusión de la inmunoterapia anti-GD2 se demuestra un beneficio clínicamente relevante en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo y nuevo diagnóstico, que se materializa en aumentos desde el 50% (sin el uso de dinutuximab beta) hasta el 65% cuando se empezó a generalizar su uso ( $p < 0,0001$ ).

Por otra parte, el balance beneficio-riesgo de dinutuximab beta en pacientes con **neuroblastoma en recaída o refractariedad** postratamiento (incluido TPH autólogo) se caracterizó fundamentalmente por los resultados de un estudio retrospectivo de un programa de uso compasivo y de un ensayo abierto de fase 2, en los que se trataron los pacientes con un régimen de dinutuximab beta e IL-2 subcutánea, seguido de isotretinoína oral. Los resultados combinados de ambos estudios ( $n = 98$ ) apuntan a una proporción de respuesta global de entre el 32-42%, que se traduce en una tasa de SLE a 2 años que oscila en el rango de 31-37% en pacientes en recaída y entre 29-56% en pacientes refractarios. La SG tras 2 años alcanzó tasas del 42-69% en pacientes en recaída y de hasta el 70-78% en pacientes refractarios a líneas previas, lo que supone una mejora estadísticamente significativa respecto a la supervivencia registrada en cohortes históricas de neuroblastoma; por ejemplo, entre los años 1999 y 2006 la SG a 2 años en Italia no superaba el 31% ( $p < 0,005$ ).

## NEFROBLASTOMA O TUMOR DE WILMS

El **nefroblastoma**, también denominado **tumor de Wilms**, es el tumor renal más frecuente en niños. Generalmente se presenta como una lesión unilateral –solo en uno de los dos riñones–, aunque en aproximadamente un 5% de los casos la enfermedad involucra a ambos riñones.

De acuerdo a los datos del RETI, entre 2010 y 2021 se detectaron 604 casos de cáncer renal en pacientes de entre 0 y 14 años, de los cuales más del 95% corresponden a tumores de Wilms. La mayor parte de los casos se presenta en niños menores de 5 años y aunque la incidencia es similar en ambos sexos, la forma de presentación bilateral es algo más frecuente en las niñas. La enfermedad se considera espontánea, desarrollándose generalmente (≈ 90% de los casos) en niños sin condiciones congénitas predisponentes (Scott *et al.*, 2006), pero se ha identificado un amplio grupo de anomalías cuya presencia se asocia con un mayor riesgo de sufrir nefroblastoma. Entre ellas, las que se consideran relacionadas con un riesgo más alto (superior al 20%) son (Treger *et al.*, 2019):

- **Síndrome WAGR**: se trata de un trastorno genético raro causado por una deleción en el gen *WT1*, importante para el desarrollo de las gónadas y los riñones. El nombre de este síndrome deriva de las siglas de tumor de Wilms, aniridia, anomalías del aparato genitourinario y retraso mental y del desarrollo. No necesariamente se presentan todas estas condiciones de forma simultánea y, de hecho, las anomalías genitourinarias son más frecuentes entre los varones (Turner *et al.*, 2022).

- **Síndrome de Denys-Drash**: también se trata de una mutación en el gen *WT1*, pero en este caso se produce una mutación con cambio de sentido, que produce un cambio de un nucleótido, alterando la estructura de la proteína resultante. El síndrome se manifiesta con enfermedad renal progresiva (esclerosis mesangial difusa), pseudohermafroditismo masculino y tumor de Wilms.

- **Síndrome de Perlman**: la causa es una mutación en el gen *DIS3L2* (Astuti *et al.*, 2012), que

es fundamental en la mitosis y regula el control de la proliferación celular, evitando que ésta se produzca de manera descontrolada. Los niños afectados presentan una talla al nacimiento superior a la normal, organomegalia, anomalías faciales, renales y retraso en el desarrollo.

- **Anemia de Fanconi con mutaciones bialélicas en *BRCA2* o *PALB2***: estos dos genes son fundamentales en la reparación del ADN mediante el proceso de recombinación homóloga. La anemia de Fanconi se manifiesta clínicamente con citopenias (menor número de glóbulos rojos, blancos y/o plaquetas), infecciones frecuentes, hemorragias y fatiga.

- **Síndrome de aneuploidía en mosaico variegada producida por mutaciones bialélicas en *BUB1B* o *TRIP13***: se asocia con retraso en el crecimiento, microcefalia, problemas oculares (cataratas, opacidad corneal, glaucoma) y con una mayor predisposición a diversos tipos de cáncer, como el tumor de Wilms, rhabdomioma o leucemia linfoblástica aguda.

Los principales **signos y síntomas** característicos del nefroblastoma incluyen una masa abdominal o hinchazón, dolor abdominal, presencia de sangre en orina (hematuria), hipercalcemia, fiebre e hipertensión (como consecuencia de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona). La enfermedad también se puede manifestar con obstrucción vascular, especialmente a nivel pulmonar, causando disnea o, menos comúnmente, con una rápida distensión abdominal y anemia como consecuencia de una hemorragia subcapsular renal.

El proceso **diagnóstico** incluye el examen físico del paciente, en el que la presencia de una masa abdominal firme de origen desconocido debe hacer sospechar y buscar otras manifestaciones asociadas, como la aniridia o anomalías de la talla. Las técnicas de imagen por tomografía computarizada realizadas a nivel abdominal y torácico pueden confirmar el origen renal de la masa abdominal con una elevada sensibilidad, así como detectar posibles metástasis pulmonares. La combinación de las

técnicas de imagen con el análisis por parte de anatomía patológica de muestras del tumor obtenidas a partir de una biopsia o de la resección –en caso de que ésta ya se haya llevado a cabo– permitirá estadificar la enfermedad. En este sentido, a nivel internacional se emplean principalmente dos sistemas de clasificación de los nefroblastomas: el sistema del COG (*Children's Oncology Group*), común en EEUU y Canadá y válido antes de la administración de quimioterapia, y el sistema de la SIOP (*International Society of Paediatric Oncology*), más utilizado en Europa y útil tras la administración de quimioterapia. No obstante, ambos sistemas son similares y constan de 5 estadios, correspondiendo los 4 primeros a la afectación unilateral y el quinto al nefroblastoma bilateral. Entre las principales diferencias de ambos sistemas cabe mencionar el hecho de que el

propuesto por el COG considera la cirugía como el primer paso en todos los tumores de Wilms unilaterales, mientras que en el caso del SIOP se propone el uso de quimioterapia con carácter previo a la cirugía. El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico es uno de los factores que afectan al pronóstico, que por lo general es favorable, con una tasa de supervivencia media superior al 90%.

De cara al **tratamiento farmacológico** se han propuesto distintos regímenes. En todos ellos están presentes la vincristina y la doxorubicina, que cuentan con indicación específica en el tratamiento del nefroblastoma en España. No obstante, es también común la adición de ciclofosfamida y/o dactinomicina. Con menor frecuencia, se utilizan también derivados de platino (carboplatino), etopósido o irinotecán.



## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos de actuación y competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes pediátricos con tumores sólidos y a sus familias. Teniendo en cuenta las particularidades comentadas en la presente revisión, lo más habitual es que la administración parenteral de los ciclos de quimioterapia antineoplásica y de los tratamientos más recientes de inmunoterapia se hagan en el medio hospitalario –para monitorizar directamente la respuesta del paciente y atender de forma inmediata cualquier complicación–, contexto en el que la figura del farmacéutico especialista cobra una especial relevancia en la consecución de los objetivos del proceso farmacoterapéutico.

No obstante, la gran mayoría de niños con cáncer retorna a continuación a sus domicilios y, en muchos casos, vuelven a realizar su vida cotidiana, si bien continuando con un tratamiento antitumoral por periodos prolongados; además, cada vez son más los tratamientos –de mantenimiento– que se administran por vía oral en el ámbito ambulatorio. En esos casos, en que la adherencia representa un pilar fundamental del tratamiento, el papel del farmacéutico comunitario es también crucial para alcanzar el éxito terapéutico.

Así, atendiendo al hecho de que cada día más dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22 000 farmacias comunitarias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. La oficina de farmacia constituye un centro accesible y presente en todo el territorio nacional, capaz de suministrar una información rigurosa, pieza clave para aumentar la visibilidad en la sociedad de procesos neoplásicos quizá menos conocidos debido a su menor frecuencia que en la población adulta, y ofrecer un servicio sanitario de máximas garantías y con la debida confidencialidad. Contribuye también a la detección precoz de este tipo de tumores, a

la promoción de un uso racional de los medicamentos (a fin de prevenir los problemas relacionados con los mismos), y facilita la disponibilidad de numerosos medicamentos oncológicos, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Dado el alto impacto sanitario y emocional que tienen estas enfermedades, con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinarios de atención primaria y especializada, se pueden identificar varias vías asistenciales enfocadas al abordaje de los pacientes y al asesoramiento práctico a familiares.

### I. Educación sanitaria orientada a la prevención

El farmacéutico aporta a los pacientes información fácilmente comprensible, pero con rigor científico, sobre: a) los medicamentos: incidiendo sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), etc.; y b) su pauta de administración: se puede aconsejar la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida.

A la hora de afrontar una enfermedad como una neoplasia pediátrica, es importante transmitir, con la sensibilidad adecuada, que se trata de un proceso grave pero curable en un alto porcentaje de pacientes. No obstante, los tratamientos quimioterapéuticos son comúnmente largos y tienen una toxicidad para nada desdeñable que interferirá de forma importante con la calidad de vida de los pacientes. En ese contexto, la vida de toda la familia deberá reorganizarse, para lo cual el trabajo en las Unidades de Oncopediatría hospitalarias de psicólogos, trabajadores sociales y voluntarios resulta crucial. Se debe advertir a los familiares de que, aun con un tratamiento exitoso, los niños convivirán a largo plazo con un riesgo notable de efectos adversos y recaídas, y que estarán sometidos a revisiones médicas frecuentes, debiendo vigilar más de cerca su

estado de salud y el cumplimiento de hábitos de vida saludables.

En esa línea, uno de los aspectos más importantes para asegurar una mejor salud es la educación nutricional. Por un lado, el propio cáncer y sus tratamientos pueden desencadenar un estado de malnutrición debido a una disminución de la ingesta por afecciones del tubo digestivo (que, en el ámbito hospitalario muchas veces hacen necesaria la alimentación parenteral, con sonda nasogástrica o a través de gastrostomía). Las alteraciones nutricionales se suelen asociar también con el tipo o estadio del tumor, ya que los más avanzados cursan con una situación de hipermetabolismo debida a la respuesta inmunitaria e inflamatoria ante la enfermedad.

Para una mayor información se puede recurrir a publicaciones específicas que recogen las recomendaciones dietéticas más beneficiosas para pacientes oncológicos pediátricos (Beas *et al.*, 2016; Aguerri, 2019). Entre ellas, se pueden destacar: i) presentar los alimentos de forma atractiva y no ofrecer alimentos que resulten desagradables; ii) aumentar el número de comidas, disminuyendo la cantidad de alimentos en cada una de ellas; y iii) proporcionar preferentemente alimentos de alta densidad calórica y/o proteica: carnes, pescados, huevos, legumbres, cereales, derivados. Se debe tener en cuenta que, además de impedir una adecuada tolerancia al tratamiento, la malnutrición agrava el estado de inmunosupresión al que está sometido el paciente oncológico, debido al menos en parte a la disminución de las proteínas circulantes, del metabolismo oxidativo y del filtrado glomerular, lo cual puede provocar una alteración de la vida media de los fármacos y, por tanto, de su acción, así como modificaciones en su perfil de toxicidad. Otro elemento a considerar es que se puede alcanzar cierto grado de prevención primaria asegurando un consumo elevado de frutas y verduras, así como de suplementos de ácido fólico, durante la gestación; se ha constatado cierto efecto protector de esta suplementación contra la leucemia, el

neuroblastoma, y otros tumores del SNC en niños (Bhoite, 2016).

## II. Promoción del diagnóstico temprano

Habida cuenta de que prácticamente ningún caso de cáncer pediátrico está relacionado con factores de riesgo evitables (a diferencia de otros tipos de cáncer en adultos, como el de piel o el de pulmón), se considera que en la actualidad la mejor medida preventiva para evitar las complicaciones y la mortalidad es la detección precoz, que pueda permitir un tratamiento temprano (ya que el momento de inicio es un factor decisivo en su eficacia). No obstante, ésta no es sencilla puesto que en muchos casos las manifestaciones no son específicas y se pueden confundir con otras afecciones, y a menudo no debutan clínicamente hasta fases avanzadas.

En este sentido, desde la farmacia comunitaria, el farmacéutico puede actuar como agente centinela teniendo presentes determinados signos de alarma. Entre ellos, se pueden destacar los siguientes<sup>12</sup>:

- > La aparición de inflamación, hinchazón o bultos inusuales.
- > Palidez sin causa identificada y pérdida de energía o fatiga.
- > Dolor persistente en una zona concreta del cuerpo.
- > Cojera.
- > Fiebre de origen desconocido.
- > Alteraciones visuales, incluyendo pérdida visual y estrabismo.
- > Dolor de cabeza persistente asociado a vómitos.

En cualquier caso, ante cualquiera de dichas manifestaciones, la actuación del farmacéutico debe incluir indispensablemente la derivación

<sup>12</sup> De acuerdo a la *American Cancer Society*. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/cancer-in-children/finding-childhood-cancers-early.html>. Se debe tener en cuenta que muchos de estos signos y síntomas frecuentemente tendrán una causa

diferente al cáncer, pero su persistencia o intensidad debe motivar la visita a la consulta médica.

del paciente al pediatra para un diagnóstico preciso. Los niños con antecedentes en la familia pueden ser más propensos a desarrollar algunos tipos de tumores hematológicos con implicación de factores genéticos y se recomienda su monitorización más estrecha.

### III. Optimización de la farmacoterapia

Una vez establecido el diagnóstico, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento, debe velar por el uso seguro y eficaz de los mismos, para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario, donde acudirán los pacientes a recibir los ciclos de quimioterapia o inmunoterapia, como, con igual o mayor relevancia, a nivel ambulatorio, pues hay que recordar que el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la medicación prescrita frente al cáncer, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción o incluso el uso de complementos alimenticios. De forma general, las instrucciones dadas por parte del oncólogo tienen que ser estrictamente seguidas por el paciente, aunque pueden ir complementadas con otras del médico de atención primaria relativas a los cuidados y precauciones cotidianas o a la prescripción de cualquier tratamiento de continuación o complementario.

En el momento de la dispensación de cualquier medicamento prescrito en el curso de la enfermedad, el farmacéutico comprobará que el paciente cuente con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Para ello, es conveniente averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, por ejemplo, alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta o interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial. Si es la primera vez que el paciente va a utilizar dicho medicamento, la labor del farmacéutico será asegurar que el paciente y los familiares conocen para qué es y cuál es su correcto modo de uso. Si no fuera la primera vez (dispensación de continuación), evaluará si el medicamento está siendo eficaz y bien tolerado, fundamentalmente verificando si ha habido cambios en el tratamiento

(dosis, pauta posológica, duración del tratamiento, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema que pudiera hacer sospechar de una posible reacción adversa, interacción, contraindicación, etc. Además de los medicamentos prescritos, en muchas ocasiones el propio paciente solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo.

Como en otras enfermedades que requieren tratamientos prolongados, incluyendo los episodios de recaída, la adherencia terapéutica ha sido descrita como uno de los factores de mayor influencia sobre los resultados de la farmacoterapia del cáncer. Si bien es cierto que los pacientes pediátricos suelen cumplir adecuadamente los ciclos de medicación oncológica (los padres son plenamente conscientes de la gravedad de la enfermedad y de la importancia del cumplimiento del tratamiento), nunca está de más reforzar la promoción de la adherencia desde la farmacia, especialmente las fases de tratamiento de mantenimiento por vía oral. Las estrategias para asegurar una implicación activa en el tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos administrados; pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de recaídas, complicaciones o ingresos hospitalarios, hasta la aparición de efectos secundarios o el aumento del riesgo de mortalidad.

Por otra parte, tras una dispensación de inicio o de continuación, y especialmente en los tratamientos prolongados, un adecuado seguimiento farmacoterapéutico (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Español de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones del

tratamiento antineoplásico revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes pediátricos. Además, mediante una actitud vigilante, la detección precoz desde la farmacia comunitaria u hospitalaria de los signos y síntomas que acompañan a una posible recaída o refractariedad a una línea de tratamiento y a las potenciales complicaciones derivadas de la quimioterapia (infecciones, tumores secundarios, etc.), los farmacéuticos también pueden contribuir a activar la ruta asistencial que asegure un cambio de tratamiento temprano. Para

todo ello, junto a la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección y evaluación de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos y/o principios activos.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Informe de posicionamiento terapéutico de dinutuximab beta (Qarziba®) en neuroblastoma. IPT, 71/2022. V1. 2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_71-2022-Dinutuximab%20beta.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_71-2022-Dinutuximab%20beta.pdf).
- **Aguerri Matute M**. Programa de Educación para la Salud: Recomendaciones nutricionales domiciliarias en Oncología Pediátrica. Trabajo de Fin de Grado. Universidad de Zaragoza. 2019. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/88148/files/TAZ-TFG-2019-630.pdf>.
- **Astuti D, Morris MR, Cooper WN, Staals RH, Wake NC, Fewes GA et al**. Germline mutations in DIS3L2 cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility. *Nat Genet*. 2012; 44(3): 277-84. DOI: 10.1038/ng.1071.
- **Beas Morales A, Jiménez Fonseca P, Joaquín Ortiz C, Martín Oliveros A, Mateos Lardiés AM, Pérez Segura P et al**. Guía de Actuación Nutricional en Pacientes Oncológicos en la Farmacia Comunitaria. 2016. Editorial Glosa, Barcelona. Disponible en: <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/guia-nutricional-farmacia-sefac.pdf>.
- **Bhoite E**. Importance of nutrition in pediatric oncology. *Indian J Cancer*. 2016; 53: 211-2. DOI: 10.4103/0019-509X.197738.
- **Botta L, Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Cañete A, Dal Maso L et al**. Long-term survival and cure fraction estimates for childhood cancer in Europe (EUROCARE-6): results from a population-based study. *Lancet Oncol*. 2022; 23(12): 1525-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00637-4.
- **Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS et al**. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València; 2022 (Edición preliminar).
- **Fernández Moriano C**. Cánceres pediátricos hematológicos. *Panorama Actual Med*. 2020; 44(439): 1324-57
- **Fernández Moriano C**. Dinutuximab beta (Qarziba®) en neuroblastoma. *Panorama Actual Med*. 2023; 47(461): 203-211.
- **Fernández Moriano C**. Selumetinib (Koselugo®) en neurofibromatosis tipo I. *Panorama Actual Med*. 2023; 47(467): 1074-81.
- **Ferrís Tortajada J, Ortega García López-Ibor Aliño JB**. La etiología y la prevención del cáncer pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 61(1): 1-4.
- **Kreissman SG, Seeger RC, Matthay KK, London WB, Sposto R, Grupp SA et al**. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(10): 999-1008. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70309-7.
- **Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V et al**. SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 500-14. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0.
- **Lam L, Woollard GA, Teague L, Davidson JS**. Clinical validation of urine 3-methoxytyramine as a biomarker of neuroblastoma and comparison with other catecholamine-related biomarkers. *Ann Clin Biochem*. 2017; 54(2): 264-72. DOI: 10.1177/0004563216654723.
- **Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, Guerreiro Stucklin A et al**. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2934-2941. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8726.
- **Matthay K, Maris J, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall C, Diller L et al**. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16078. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.78>.
- **Ministerio de Sanidad**. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 24 de febrero de 2021. Ministerio de Sanidad; 2021.
- **Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V, Ryall S, Bennett J, Alderete D et al**. Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated With Targeted BRAF Inhibition. *JCO Precis Oncol*. 2020 May 20;4:PO.19.00298. DOI: 10.1200/PO.19.00298.
- **Organización Mundial de la Salud (OMS)**. CureAll framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing access, advancing quality, saving lives. Geneva: World Health Organization; 2021.
- **Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C et al**. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015; 17 (Suppl 4): iv1-iv62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189.
- **Packer RJ, Iavarone A, Jones DTW, Blakeley JO, Bouffet E, Fisher MJ et al**. Implications of new understandings of gliomas in children and adults with NF1: report of a consensus conference. *Neuro Oncol*. 2020 Jun 9;22(6):773-784. doi: 10.1093/neuonc/noaa036.
- **Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Fernández-Delgado R, Barreda Reines MS et al**. Cáncer infantil en España: Estadísticas 1980-2017. Informe Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) - XI Congreso de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, Alicante, Mayo de 2018. Disponible en: [https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe\\_RETI-SEHOP\\_1980-2017.pdf](https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2017.pdf).
- **PDQ Pediatric Treatment Editorial Board**. Childhood Astrocytomas, Other Gliomas, and Glioneuronal/Neuronal Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2023. En: *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65944>.
- **Roderwieser A, Sand F, Walter E, Fischer J, Gecht J, Bartenhagen C et al**. Telomerase Is a Prognostic Marker of Poor Outcome and a Therapeutic Target in Neuroblastoma. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3:1-20. DOI: 10.1200/PO.19.00072.
- **Schmitt-Hoffner F, van Rijn S, Toprak UH, Mauer mann M, Rosemann F, Heit-Mondrzyk A et al**. FOXR2 Stabilizes MYCN Protein and Identifies Non-MYCN-Amplified Neuroblastoma Patients With Unfavorable Outcome. *J Clin Oncol*. 2021; 39(29): 3217-28. DOI: 10.1200/JCO.20.02540.
- **Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N**. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with

- Wilms tumour. *J Med Genet.* 2006; 43(9): 705-15. DOI: 10.1136/jmg.2006.041723.
- **Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E *et al.*** Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol.* 2017; 18(2): e75-e90. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30026-8.
  - **Turner JT, Brzezinski J, Dome JS.** Wilms Tumor Predisposition. 2003 [Actualizado: 2022]. En: *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1294/>.
  - **van Dorp W, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, van den Heuvel-Eibrink MM, van den Berg MH *et al.*** Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol.* 2016; 34(28): 3440-50. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3288.
  - **Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Sposto R, Burger PC, Yates AJ *et al.*** Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery.* 2011 Jun;68(6):1548-54; discussion 1554-5. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318214a66e.
  - **Yang J, Codreanu I, Servaes S, Zhuang H.** I-131 MIBG post-therapy scan is more sensitive than I-123 MIBG pretherapy scan in the evaluation of metastatic neuroblastoma. *Nucl Med Commun.* 2012; 33(11): 1134-7. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3283570ffe.
  - **Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX *et al.*** Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(14): 1324-34. DOI: 10.1056/NEJMoa0911123.
  - **Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J *et al.*** Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(24): 2336-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054.
  - 
  -