



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia



**semFYC**

Sociedad Española de Medicina  
de Familia y Comunitaria

*Guía de práctica clínica*

# *Largos supervivientes de cáncer hematológico*

Con el aval de:

**aeal**  
LINFOMA · MIELOMA · LEUCEMIA

**gepac**  
PACIENTES/  
CÁNCER

*Edita:*

© del texto: *Comisión de Trabajo de Largos Supervivientes de Cáncer Hematológico*  
© de la edición 2024: *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)*  
y *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)*

*ISBN: 13 978-84-09-51722-0*

*Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida de ninguna forma o medio alguno sin la autorización por escrito de los titulares del copyright.*

# Índice

Siglas . . . . .	5
1. Autores. . . . .	6
2. Declaración de conflicto de intereses de los autores/revisores. . . . .	7
3. Justificación . . . . .	7
4. Objetivos . . . . .	9
5. Profesionales a quienes va dirigida . . . . .	9
6. Población diana, excepciones y ámbito asistencial . . . . .	9
7. Metodología . . . . .	10
7.1. Preguntas clínicas . . . . .	10
7.2. Objetivos . . . . .	10
7.3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios. . . . .	11
7.4. Búsqueda bibliográfica . . . . .	11
7.5. Niveles de evidencia y grados de recomendación . . . . .	11
7.6. Presentación de los resultados . . . . .	12
8. Actividades o procedimientos . . . . .	13
8.1. Concepto. . . . .	13
8.2. Prevalencia. . . . .	13
8.3. Patologías y su tratamiento . . . . .	13
9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico . . . . .	14
9.1. Linfomas no Hodgkin . . . . .	14
Linfomas no Hodgkin agresivos . . . . .	14
Linfomas no Hodgkin indolentes . . . . .	15
Principales efectos secundarios tardíos de los esquemas de tratamiento . . . . .	17
Sospecha de recidiva . . . . .	21
Criterios de derivación según los resultados analíticos . . . . .	22
Recomendaciones de seguimiento en Atención Primaria . . . . .	23

# Índice

9.2. Linfoma de Hodgkin . . . . .	29
Tratamiento del Linfoma de Hodgkin . . . . .	29
Complicaciones tardías . . . . .	31
Recomendaciones de seguimiento en Atención Primaria . . . . .	34
9.3. Leucemias agudas . . . . .	37
Leucemias agudas mieloblásticas . . . . .	37
Leucemias agudas linfoblásticas . . . . .	39
Complicaciones tardías . . . . .	40
Recomendaciones de seguimiento en Atención Primaria . . . . .	44
9.4. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos . . . . .	46
10. Recomendaciones para la realización del informe de alta de Hematología . . . . .	47
11. Recomendaciones sobre dieta y actividad física . . . . .	48
12. Recomendaciones para pacientes . . . . .	50
12.1. Asociaciones de pacientes . . . . .	50
12.2. Recomendaciones . . . . .	50
12.3. Dudas . . . . .	51
13. Indicadores de evaluación . . . . .	53
14. Bibliografía . . . . .	54
14.1. Bibliografía recomendada . . . . .	57
15. Anexo 1. Conflicto de intereses . . . . .	58

## Siglas

**ABVD:** doxorubicina, bleomicina, vinblastina.

**alo-TPH:** trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

**AP:** atención primaria.

**AYA:** adolescentes y adultos jóvenes.

**B:** bendamustina.

**BEACOPP:** sulfato de bleomicina, fosfato de etopósido, clorhidrato de doxorubicina, ciclofosfamida, sulfato de vincristina, clorhidrato de procarbazona y prednisona.

**BV:** brentuximab vedotina.

**CHOEP:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido (VP-16 o VePesid®) y prednisona.

**CHOP:** ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

**COP (también llamado CVP):** ciclofosfamida, vincristina y prednisona.

**DA-EPOCH:** esquema CHOEP que se administra en perfusión continua (salvo la ciclofosfamida).

**DA-EPOCH-R:** fosfato de etopósido, prednisona, sulfato de vincristina, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina y rituximab.

**DHAP:** dexametasona, citarabina y cisplatino.

**DMO:** densidad mineral ósea.

**EC:** ensayos clínicos.

**ECA:** ensayos clínicos aleatorizados.

**EMA:** European Medicines Agency.

**ESHAP:** etopósido, cisplatino, citarabina y metilprednisolona.

**ESMO:** European Society for Medical Oncology.

**GDP:** gemcitabina, dexametasona, cisplatino.

**GemOx:** gemcitabina y oxaliplatino.

**GPC:** guía de práctica clínica.

**IAM:** infarto agudo de miocardio.

**ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva.

**LA:** leucemias agudas.

**LAL:** leucemia aguda linfoblástica.

**LAM:** leucemia aguda mieloblástica.

**LH:** linfoma de Hodgkin.

**LLC:** leucemia linfática crónica.

**LMC:** leucemia mieloide crónica.

**LNH:** linfoma no Hodgkin.

**LPA:** leucemia promielocítica aguda.

**MM:** mieloma múltiple.

**PET:** tomografía por emisión de positrones.

**QT:** quimioterapia.

**RT:** radioterapia.

**TAPH:** trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

## 1. Autores

### *Grupo de Trabajo de Largos Supervivientes de Cáncer Hematológico (por orden alfabético)*

#### **Bartolomé Moreno, Cruz**

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Parque Goya, Zaragoza

#### **Córdoba Mascuñano, Raúl**

Especialista en Hematología y Hemoterapia. Coordinador de la Unidad de Linfomas del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

#### **García de Insausti, Carmen L.**

Especialista en Hematología y Hemoterapia. Directora Médica de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

#### **Lafuente Lafuente, Antonio**

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud La Almunia. La Almunia, Zaragoza

#### **Melús Palazón, Elena**

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Actur Oeste, Zaragoza

#### **Navarro Castillo, Víctor**

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Actur Oeste, Zaragoza

#### **Rodríguez García, Guillermo**

Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

#### **Zeberio Etxetxipia, Izaskun**

Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

## 2. Declaración de conflicto de intereses de los autores/revisores

Entendemos por conflicto de intereses cuando los autores del protocolo tienen relaciones económicas o personales que puedan sesgar o influir inadecuadamente sobre las actuaciones incluidas en el protocolo. Todos los autores han firmado una declaración de conflicto de intereses. Se adjunta en el **Anexo 1** el modelo de declaración de conflicto de intereses.

## 3. Justificación

Las hemopatías malignas ocupan un puesto destacado en la clasificación general del cáncer, ubicándose en 3 categorías fundamentales: linfomas, leucemias y mielomas, cada una de ellas con diversos subtipos (*International classification of diseases for oncology, 3<sup>rd</sup> edition -ICD-O-3-*)<sup>(1)</sup>.

En España, los linfomas, las leucemias y los mielomas son los más frecuentes, con una incidencia anual estimada de 10.000, 6.000 y 3.000 casos, respectivamente, según datos de la Red Española de Registros de Cáncer<sup>(2)</sup>. En cuanto a la prevalencia, se estima que en España podría haber 23.000, 16.000 y 25.000 pacientes con linfoma, leucemia y mieloma múltiple, respectivamente<sup>(3)</sup>.

En las últimas décadas, los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento del cáncer hematológico han mejorado de manera significativa la supervivencia de los pacientes y cada vez son más los pacientes que logran supervivencias libres de enfermedad de más de 5 años de duración, lo que en algunas hemopatías se considera curación. Dentro de ellos, se ubican fundamentalmente los pacientes con algunos tipos de linfomas no Hodgkin (LNH) –como el linfoma difuso de células grandes B–, linfomas de Hodgkin (LH) y algunos tipos de leucemias agudas (LA). La literatura sobre el seguimiento de este tipo de pacientes es escasa, pues la mayoría de las publicaciones se refieren a supervivientes de largo plazo sin especificar si están libres de enfermedad o no.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes libres de enfermedad que comienza cuando termina el cuidado oncológico rutinario, usualmente a los 5 años de haber terminado el tratamiento y cuando el/la paciente se encuentra curado/a, es crucial

## 3. Justificación

porque los pacientes pueden presentar efectos tardíos del cáncer y/o complicaciones derivadas de su tratamiento que deben ser prevenidas, diagnosticadas y tratadas eficazmente.

Este seguimiento usualmente lo realizan los médicos de Atención Primaria, quienes pueden no estar totalmente familiarizados con el seguimiento de estos pacientes por la falta de guías sencillas, fáciles de seguir, que no requieran el complemento de otras guías diferentes.

Los avances recientes en la atención del cáncer, junto con la detección temprana y el envejecimiento de la población, han dado como resultado un crecimiento significativo de sobrevivientes de cáncer. El seguimiento a largo plazo de estos supervivientes es fundamental, dado el elevado riesgo de desarrollar efectos tardíos como neoplasias secundarias, enfermedades cardiovasculares o disfunción psicosocial, entre otros. A medida que se curan o tratan más pacientes con neoplasias hematológicas durante periodos de tiempo prolongados, el conocimiento de estos problemas es primordial para los médicos en ejercicio para un tratamiento óptimo de los pacientes<sup>(4)</sup>.

Todo ello, justifica sobradamente el desarrollo de una guía actualizada de seguimiento que represente un instrumento de trabajo común para todos los profesionales implicados en ello y que, a su vez permita aunar esfuerzos en pro de la atención integral de los pacientes y del mejor uso de los recursos sanitarios.



## **4. Objetivos**

El objetivo ha sido elaborar e implementar una guía de práctica clínica (GPC) para el seguimiento de los pacientes largos supervivientes de los cánceres hematológicos más prevalentes. La finalidad es proporcionar unas recomendaciones sobre el tipo de seguimiento que corresponde según el tipo de cáncer y el procedimiento prescrito desde la consulta de Atención Primaria.

## **5. Profesionales a los que va dirigida**

Esta guía va dirigida a los profesionales de medicina y enfermería de Atención Primaria.

## **6. Población diana, excepciones y ámbito asistencial**

Se considera como largo superviviente de cáncer hematológico a aquella persona que se encuentra libre de enfermedad a los 5 años del diagnóstico y el tratamiento, por lo que no recibe ningún medicamento antineoplásico.

En España no se dispone de cifras de supervivientes libres de enfermedad, aunque se ha observado en un informe de la Comunidad de Madrid<sup>(5)</sup> que la población superviviente a 5 años en LNH es del 79,7%, en LH del 76,3%, en leucemia aguda linfoblástica (LAL) del 41% y para la leucemia mieloide aguda (LMA) del 30,6%. Por esta razón, se ha limitado la presente guía a las neoplasias hematológicas más prevalentes: LNH, LH y, dentro de las LA, la LAL.

Ámbito asistencial: Atención Primaria.

## 7. Metodología

### 7.1. Preguntas clínicas

Las preguntas a las que responde esta GPC son:

- ▶ ¿Qué tipo de seguimiento le corresponde según el tipo de cáncer?
- ▶ ¿Qué tipo de seguimiento le corresponde según los procedimientos prescritos?
- ▶ ¿Qué tipo de seguimiento le corresponde según la patología (por órgano) que no se incluyan en el apartado anterior?

### 7.2. Objetivos

- ▶ ¿Qué tipo de seguimiento le corresponde según el tipo de cáncer?
  - Anamnesis durante el seguimiento (detectar recidivas, detectar segundas neoplasias y efectos secundarios tardíos).
  - Pruebas diagnósticas (detectar recidivas, detectar segundas neoplasias y efectos secundarios tardíos).
- ▶ ¿Qué tipo de seguimiento le corresponde según los procedimientos prescritos?
  - Anamnesis durante el seguimiento (efectos secundarios, detectar segundas neoplasias).
  - Pruebas diagnósticas (efectos secundarios, detectar segundas neoplasias).
  - Patología de efectos secundarios (radioterapia, quimioterapia, cirugía).
- ▶ ¿Qué tipo de seguimiento le corresponde según la patología (por órgano), que no se incluya en el apartado anterior?
  - Prevención (nutrición, factores de riesgo, vacunas).
  - Esfera sexual (preservación de la fertilidad, consejo genético, hipogonadismo).
  - Aspectos psicológicos y función cognitiva.
  - Aspectos laborales y sociales.
  - Pautas para pacientes.

### 7.3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Para la realización de esta GPC se ha realizado una revisión de todos los estudios existentes, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con tamaño muestral necesario para hacer inferencia y ensayos clínicos (EC) no aleatorizados o con tamaño muestral pequeño, estudios longitudinales o transversales cuando no se ha podido encontrar un nivel de evidencia superior. Se han incluido GPC y protocolos.

Se han excluido aquellos estudios publicados con metodología dudosa, seguimiento a corto plazo que impidiese comprobar el efecto estudiado o con grandes pérdidas durante el seguimiento que pudiesen comprometer su validez.

### 7.4. Búsqueda bibliográfica

Las principales fuentes en las que se ha efectuado la búsqueda han sido: PubMed, Embase, Cochrane, Trip Medical Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Guía Salud, UpToDate, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y National Health Service (NHS). Se ha buscado mediante buscadores como Epistemonikos y en bases de EC (clinicaltrials.gov). También se han consultado bases de guías clínicas como Guía Salud, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association, National Health and Medical Research Council (NHMRC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) y Grupo Español de Linfomas y Trasplante de Médula Ósea (GELTAMO). Los límites utilizados en la búsqueda de estudios han sido:

- ▶ Fecha de publicación: desde enero de 2016, para conseguir revisión de los últimos 5 años. Aunque en determinados temas se ha realizado también búsqueda manual con anterioridad a la fecha fijada.
- ▶ Idiomas: no se ha limitado por el idioma.

### 7.5. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Para su elaboración se ha utilizado el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Este sistema se puede aplicar a una amplia variedad de intervenciones y contextos y equilibra la sencillez con la necesidad de considerar de forma global y transparente todos los aspectos importantes para hacer una recomendación. En este sentido, para llevar a cabo los juicios acerca de la fuerza de las

*7. Metodología*

recomendaciones, hemos considerado, además de la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes. Todas las recomendaciones, dado el nivel de evidencia encontrado, son "se sugiere" a favor o en contra.

Diferentes sociedades científicas han publicado guías de seguimiento para largos supervivientes, haciendo hincapié en la detección de efectos secundarios tardíos como segundas neoplasias y el riesgo de enfermedad cardiovascular. La evidencia para poder realizar estas recomendaciones de seguimiento es escasa y se basa fundamentalmente en recomendaciones de expertos.

### ***7.6. Presentación de los resultados***

Para presentar los resultados de esta GPC se ha optado por 2 formatos, uno más extenso y otro más manejable que facilite la implementación, en forma de resumen de recomendaciones (algoritmos).

## ***8. Actividades o procedimientos***

### ***8.1. Concepto***

Se considera como largo superviviente de cáncer hematológico a aquella persona que se encuentra libre de enfermedad a los 5 años del diagnóstico y el tratamiento.

### ***8.2. Incidencia y prevalencia***

Como se ha comentado previamente, los linfomas, las leucemias y los mielomas son los más frecuentes, con una incidencia anual estimada de 10.000, 6.000 y 3.000 casos, respectivamente, según datos de la Red Española de Registros de Cáncer<sup>(2)</sup>. En cuanto a la prevalencia, se estima que en España podría haber 23.000, 16.000 y 25.000 pacientes con linfoma, leucemia y mieloma múltiple, respectivamente.

### ***8.3. Patologías y su tratamiento***

Se ha limitado a los procesos más prevalentes: LNH, LH, LA: LAL y, dentro de la LMA, un subtipo, la leucemia promielocítica aguda (LPA).

No se han incluido en esta guía la leucemia linfática crónica (LLC), la leucemia mieloide crónica (LMC), el MM, gammapatías monoclonales, síndromes mielodisplásicos, macroglobulinemia de Waldenström, mielofibrosis primaria, policitemia vera, trombocitemia esencial o amiloidosis primaria, por ser patologías que no finalizan el tratamiento y, por tanto, el seguimiento será continuo por parte de Hematología.

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

### 9.1. Linfomas no Hodgkin

#### Linfomas no Hodgkin agresivos

Los LNH agresivos se caracterizan por su rápido crecimiento y comportamiento invasivo, tanto por compresión ganglionar como por la afectación de órganos extranodales, además de poder asociarse a la presencia de síntomas B (pérdida de peso mayor o igual a un 10%, fiebre mayor o igual a 38 °C, sudoración nocturna) incluso con una carga tumoral moderada.

Las primeras líneas de tratamiento tienen finalidad curativa, la cual se consigue en un 50-70% de los casos, excepto en el linfoma del manto, único linfoma agresivo que actualmente se considera incurable con los tratamientos convencionales.

Los LNH agresivos más frecuentes son:

- ▶ Linfoma B difuso de células grandes/Linfomas de alto grado.
- ▶ Linfoma mediastínico primario.
- ▶ Linfoma T periférico.
- ▶ Linfoma de Burkitt.
- ▶ Linfoma plasmablastico.
- ▶ Linfoma del manto.

#### Tratamiento de primera línea

- ▶ El tratamiento de primera línea en la mayoría de ellos se basa en esquemas de inmunoterapia que incluyen antraciclinas (doxorubicina): CHOP-rituximab, CHOEP ± rituximab, DA-EPOCH-R. Las principales toxicidades a largo plazo de estos esquemas son la cardiotoxicidad de las antraciclinas, la mielotoxicidad, el desarrollo de tumores secundarios y, en menor medida, la inmunodepresión humoral.

### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

- ▶ En el caso de los linfomas T y en los linfomas del manto la respuesta tras la primera línea se puede consolidar con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), cuyo seguimiento a largo plazo se describe en el apartado 9.4.

### Tratamientos de segunda/tercera línea

- ▶ Los tratamientos de segunda línea se basan con frecuencia en esquemas que incluyen derivados del platino (cisplatino, oxaliplatino, etc.), que asocian con frecuencia toxicidad renal y auditiva, además de una significativa mielotoxicidad. Los esquemas más habituales son DHAP, ESHAP, GDP y GemOx. Además, en caso de adecuada respuesta, el tratamiento se suele consolidar con un TAPH, cuyo seguimiento a largo plazo se describe en el apartado 9.4.

### Linfomas no Hodgkin indolentes

Los LNH indolentes se caracterizan por su moderado crecimiento y comportamiento indolente, se adaptan al paciente y conviven con él/ella durante meses o años antes de producir sintomatología, por lo que la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados (III-IV), con frecuente afectación de médula ósea/bazo, pero no de otros órganos extraganglionares (salvo las mucosas y la piel en linfomas indolentes de estos tejidos). No suelen asociarse a síntomas B, que se presentan habitualmente cuando la carga tumoral es muy elevada.

Los tratamientos convencionales disponibles no tienen una finalidad curativa, intentan mantener controlada la enfermedad de la forma más prolongada posible, llegando, en la mayoría de los casos, a alcanzar una supervivencia global de más de 18 años.

La media de supervivencia libre de progresión tras la primera línea de tratamiento suele encontrarse entre los 7 y los 10 años. Con cada nueva línea de tratamiento el control de la enfermedad suele ser más corto que con la línea anterior, siendo habitualmente de mal pronóstico los pacientes que recaen en los primeros 2 años tras la primera línea de tratamiento de inmunoterapia.

En todo caso, ante la sospecha de recidiva de uno de estos linfomas debemos ser cautos y realizar sin ansiedad/urgencia los estudios oportunos o la derivación al especialista en Hematología, ya que son linfomas que no suelen requerir tratamiento hasta que no presentan una alta carga tumoral (al menos 3 adenopatías de más de 3 cm o una adenopatía de más de 7 cm) o producen síntomas.

### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Los LNH indolentes más frecuentes son:

- ▶ Linfoma folicular.
- ▶ Linfoma de la zona marginal (ganglionar, esplénico o asociado a mucosas/MALT).
- ▶ Linfoma linfocítico de células pequeñas/LLC.
- ▶ Linfoma linfoplasmocítico.
- ▶ Tricoleucemia.

### Tratamiento de primera/segunda línea

Existen 2 esquemas de inmunoterapia que se pueden intercambiar entre la primera y la segunda línea:

1. Los esquemas R-CHOP *like*, que habitualmente incluyen antraciclinas (doxorubicina), aunque se pueden obviar en pacientes frágiles (esquema COP-rituximab, también denominado CVP-rituximab). Las principales toxicidades a largo plazo de estos esquemas son la cardiotoxicidad de las antraciclinas, la mielotoxicidad, el desarrollo de tumores secundarios y, en menor medida, la inmunodepresión humoral.
2. El esquema bendamustina-rituximab. Las principales toxicidades a largo plazo de este esquema son la mielotoxicidad de los análogos de las purinas, la inmunodepresión humoral y celular, y el desarrollo de tumores secundarios.

### Tratamientos de tercera línea

Los tratamientos de tercera línea se basan con frecuencia en esquemas que incluyen derivados del platino (cisplatino, oxaliplatino, etc.), que asocian con frecuencia toxicidad renal y auditiva, además de una significativa mielotoxicidad. Los esquemas más habituales son DHAP, ESHAP y GemOx. Además, en caso de adecuada respuesta, el tratamiento se suele consolidar con un TAPH, cuyo seguimiento a largo plazo se describe en el apartado 9.4.



## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Principales efectos secundarios tardíos de los esquemas de tratamiento (Tablas 1 y 2)<sup>(6-8)</sup>

Tabla 1. Toxicidad tardía de diferentes fármacos y combinaciones de fármacos del tratamiento del linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo

Esquema	Fármaco	Tipo de fármaco	Principal toxicidad tardía	Efectos tardíos del esquema	
<b>Rituximab</b>	<b>Rituximab</b>	Anticuerpo monoclonal	Hipogammaglobulinemia	Infecciones (sobre todo pulmonares)	
<b>E P O C H</b>	<b>C H O E P</b>	<b>C H O P</b>	<b>Ciclofosfamida (C)</b>	Alquilante	Tumores secundarios/ Citopenias <sup>a</sup>
			<b>Vincristina (O)</b>	Alcaloide de la vinca	Neuropatía
			<b>Prednisona (P)</b>	Corticoide	Osteopenia, sarcopenia
			<b>Doxorubicina (H)</b>	Antraciclina	Cardiopatía
			<b>Etopósido (E)</b>	Epipodofilotoxina	Tumores secundarios/ Citopenias <sup>a</sup>
<b>E S HA P</b>	<b>D HA P</b>	<b>Etopósido (E)</b>	Epipodofilotoxina	Tumores secundarios/ Citopenias <sup>a</sup>	
		<b>Cisplatino (P/S)</b>	Platino	Toxicidad renal y auditiva	
		<b>Citarabina (HA)</b>	Análogo de las purinas	Citopenias, hipogammaglobulinemia	
		<b>Dexa (D)/Pred (P)</b>	Corticoide	Osteopenia, sarcopenia	
<b>G D P</b>	<b>D HA P</b>	<b>Gemcitabina (G)</b>	Análogo de pirimidinas	No están descritas	
		<b>Dexametasona (D)</b>	Corticoide	Osteopenia, sarcopenia	
		<b>Cisplatino (P)</b>	Platino	Insuficiencia renal, ototoxicidad	
<b>Gem</b>	<b>Gemcitabina (G)</b>	Análogo de pirimidinas	No están descritas	Esquemas combinados con frecuencia con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	
<b>Ox</b>	<b>Oxaliplatino (P)</b>	Platino	Daño renal y auditivo (menor)	Esquema de tratamiento utilizado en pacientes frágiles. Menor daño renal y auditivo que cisplatino	

<sup>a</sup> Riesgo de síndrome mielodisplásico; <sup>b</sup> la bendamustina (B) es un fármaco quimioterápico con propiedades de análogo de las purinas (como fludarabina) y alquilante (como ciclofosfamida)  
Modificada de: Eichenauer DA<sup>(6)</sup>, Martin WG<sup>(7)</sup> y Behringer K<sup>(8)</sup>

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 2. Toxicidad tardía de diferentes fármacos y combinaciones de fármacos del tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH)

Esquema	Fármaco	Tipo de fármaco	Principal toxicidad tardía	Efectos tardíos del esquema	
<b>A</b>	<b>Doxorubicina (A)</b>	Antraciclina	Cardiopatía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escaso riesgo de fallo cardíaco (sin radioterapia –RT– mediastínica)</li> <li>• Escaso riesgo de citopenias/tumores secundarios</li> <li>• Pulmonar: 18%, mayor si se añade RT o comorbilidad</li> <li>• Infertilidad: escasa, &lt; 20% en mujeres. Recuento espermático normal en el 50–75% de los hombres</li> </ul>	
<b>B</b>	<b>Bleomicina (B)</b>	Glucopéptido	Neumopatía		
<b>V</b>	<b>Vinblastina (V)</b>	Alcaloide de la vinca	Neuropatía		
<b>D</b>	<b>Dacarbazina (D)</b>	Alquilante	Citopenias		
<b>B</b>	<b>Bleomicina (B)</b>	Glucopéptido	Neumopatía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de insuficiencia renal</li> <li>• Riesgo de ototoxicidad</li> <li>• Riesgo relativo de citopenias/tumores secundarios</li> </ul> <p>Esquemas combinados con frecuencia con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos</p>	
<b>E</b>	<b>Etopósido (E)</b>	Epipodofilotoxina	Citopeniasa/Tumores secundarios		
<b>A</b>	<b>Doxorubicina (A)</b>	Antraciclina	Cardiopatía		
<b>C</b>	<b>Ciclofosfamida (C)</b>	Alquilante	Citopenias <sup>a</sup> /Tumores secundarios		
<b>O</b>	<b>Vincristina (O)</b>	Alcaloide de la vinca	Neuropatía		
<b>P</b>	<b>Procarbazina (P)</b>	Citostático alquilante	Infertilidad, tumores secundarios		
<b>P</b>	<b>Prednisona (P)</b>	Corticoide	Osteopenia, sarcopenia		
<b>E</b>	<b>Etopósido (E)</b>	Epipodofilotoxina	Tumores secundarios/Citopeniasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de insuficiencia renal</li> <li>• Riesgo de ototoxicidad</li> <li>• Riesgo relativo de citopenias/tumores secundarios</li> </ul> <p>Esquemas combinados con frecuencia con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos</p>	
<b>S</b>	<b>D</b>	<b>Cisplatino (P/S)</b>	Platino		Toxicidad renal y auditiva
<b>HA</b>	<b>HA</b>	<b>Citarabina (HA)</b>	Análogo de las purinas		Citopenias, hipogammaglobulinemia
<b>P</b>	<b>P</b>	<b>Dexa (D)/Pred (P)</b>	Corticoide		Osteopenia, sarcopenia
<b>G</b>	<b>Gemcitabina (G)</b>	Análogo de pirimidinas	No están descritas	Esquemas combinados con frecuencia con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	
<b>D</b>	<b>Dexametasona (D)</b>	Corticoide	Osteopenia, sarcopenia		
<b>p</b>	<b>Cisplatino (P)</b>	Platino	Insuficiencia renal, ototoxicidad		
<b>Gem</b>	<b>Gemcitabina (G)</b>	Análogo de pirimidinas	No están descritas	Esquema de tratamiento utilizado en pacientes frágiles. Menor daño renal y auditivo que cisplatino	
<b>Ox</b>	<b>Oxaliplatino (P)</b>	Platino	Daño renal y auditivo (menor)		
<b>Brentuximab vedotina (BV)</b>	<b>BV en monoterapia o asociado a CHP, AVD, ESHAP, bendamustina)</b>	Anticuerpo monoclonal anti-CD30 conjugado a monometil auristatina	Neuropatía periférica	Esquema utilizado en LH	

<sup>a</sup> Riesgo de síndrome mielodisplásico

HA: *high dose Ara-C* (citarabina); LMA: leucemia mieloide aguda; LNH T: linfoma no Hodgkin de células T; SMD: síndrome mielodisplásico

Modificada de: Eichenauer DA<sup>(6)</sup>, Martin WG<sup>(7)</sup> y Behringer K<sup>(8)</sup>

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

- ▶ **Rituximab** (monoterapia):
  - Tipo de tratamiento: anticuerpo monoclonal anti-CD20.
  - Efectos secundarios tardíos más frecuentes: hipogammaglobulinemia y, con menor frecuencia, neutropenia, con aumento consecuente del riesgo de infecciones.
- ▶ **CHOP-rituximab**. Composición:
  - **Ciclofosfamida**: alquilante. Riesgo principal: tumores secundarios/citopenias (riesgo de síndrome mielodisplásico).
  - **Doxorubicina**: antraciclínico. Riesgo principal: cardiopatía.
  - **Vincristina**: alcaloide de la vinca. Riesgo principal: neuropatía.
  - **Prednisona**: corticoide. Riesgo principal: osteopenia, sarcopenia.

Algunos de los **efectos secundarios tardíos más frecuentes** de este esquema son:

- **Cardiopatía**: se estima que los pacientes tratados con CHOP (4–8 ciclos) presentan un riesgo de fallo cardiaco a 5 años de alrededor de un 10% y otro 10% de los pacientes presentan un descenso significativo (< 20% respecto al basal o una fracción de eyección global < 50%) de forma asintomática. La toxicidad es menor en pacientes menores de 60 años (*hazard ratio* –HR–: 0,4)<sup>(9)</sup>. La radioterapia (RT) mediastínica (infrecuente salvo en el linfoma mediastínico primario) aumenta el riesgo de fallo cardiaco (HR de 2,8 estimada en pacientes con LH)<sup>(10)</sup>.
- **Tumores secundarios**: el tratamiento con CHOP se estima que asocia un riesgo relativo de desarrollar una leucemia de alrededor de 14, encontrándose este riesgo relativo alrededor de 2 para el desarrollo de un carcinoma de pulmón o un carcinoma colorrectal<sup>(11)</sup>. Este riesgo aumenta en el caso de uso de RT.
- **Infertilidad**: los esquemas basados en CHOP tienen discreto impacto en la fertilidad, sobre todo en mujeres. El porcentaje de mujeres sin hijos es similar entre la población tratada con CHOP (21,7%) respecto a la población general (20%); sin embargo, en el caso de los hombres es algo mayor (41,8 vs. 32,6%)<sup>(12)</sup>.

El esquema CHOP tiene las siguientes variantes:

- **COP** (también llamado **CVP**): esquema CHOP sin doxorubicina. Menor riesgo de cardiopatía y tumores secundarios/citopenias a largo plazo.
- **CHOEP**: esquema CHOP añadiendo etopósido (VP-16 o VePesid®), epipodofilotoxina, con probable aumento del riesgo de tumores secundarios, especialmente síndrome mielodisplásico y leucemias, aunque su riesgo relativo no está bien establecido.
- **DA-EPOCH**: esquema CHOEP que se administra en perfusión continua (salvo la ciclofosfamida), lo cual aumenta su eficacia y también su toxicidad.

### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

- ▶ **Bendamustina (B):** la bendamustina es un fármaco quimioterápico con actividad alquilante y análogos de las purinas, por lo que los efectos secundarios son citopenias, hipogammaglobulinemia, infecciones y tumores secundarios.
- ▶ DHAP/ESHAP/GDP (con o sin rituximab), habitualmente seguidos de TAPH: DHAP, ESHAP y GDP son esquemas basados en el cisplatino, que, además de ser más emetógeno que los esquemas previos, se caracteriza por el mayor riesgo de ototoxicidad, insuficiencia renal y elevada toxicidad hematológica. En general, estos esquemas de tratamiento preceden a un trasplante de progenitores hematopoyéticos, que consiste en el rescate de células madres durante los esquemas de tratamiento con platino, la administración de una quimioterapia (QT) a muy altas dosis (con una concentración hasta 20–30 veces superior a la administrada en un ciclo convencional) y finalmente la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Los efectos secundarios a largo plazo más preocupantes son la posibilidad de un síndrome mielodisplásico/LA o un segundo tumor, que asciende a un 10–15% de los pacientes. También existe un mayor riesgo de hipotiroidismo (19%), cataratas (15%), disgeusia (10%), astenia/temblores (10%), osteoporosis (5%) e insuficiencia cardiaca congestiva (5%)<sup>(13)</sup>.
- ▶ **GemOx:** esquema basado en el oxaliplatino, menos tóxico que el cisplatino utilizado en el esquema DHAP/ESHAP/GDP, por lo que presenta menor ototoxicidad y mielotoxicidad. La gemcitabina presenta sobre todo toxicidad hematológica, aunque en general es moderada. Este esquema de tratamiento se utiliza en pacientes en recaída que no pueden tolerar los esquemas con cisplatino.

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

**Sospecha de recidiva**

Los **signos de alarma** que se deben tener en cuenta son:

- ▶ **Tamaño:** adenopatías de más de 1,5 cm de diámetro mayor. En general, presentan consistencia gomosa, no son dolorosas a la palpación, de crecimiento progresivo (lento o moderado) y sin signos inflamatorios locales ni en un área cercana. Las infecciones (sobre todo dentales y urogenitales), además de las vacunas, son causa frecuente de falsos positivos: suelen presentarse como adenopatías gomosas, pero habitualmente dolorosas a la palpación, de rápido crecimiento inicial y con signos inflamatorios locales o en un área cercana.
- ▶ **Localización de las adenopatías:** las adenopatías supraclaviculares se deben considerar en general patológicas, así como las mediastínicas. Las adenopatías inguinales tienen un mayor riesgo de ser reactivas (algunas publicaciones las consideran patológicas a partir de 2 cm de diámetro máximo). Otro parámetro orientativo es la simetría, infrecuente en procesos linfoproliferativos y más habitual en procesos reactivos o autoinmunes.
- ▶ **Asociación de síntomas B:** pérdida de más de un 10% del peso corporal en los últimos 6 meses, sudoración o fiebre vespertina de forma continuada en el último mes. El prurito persistente también puede asociarse a una recidiva, así como el dolor en las adenopatías afectas cuando se consume alcohol en los pacientes con LH (característico pero infrecuente).
- ▶ **Asociación de hepatomegalia, esplenomegalia o de empeoramiento de las citopenias:** aunque algunos pacientes van a presentar hepatomegalia, esplenomegalia y/o citopenias residuales tras alcanzar remisión completa, la reaparición o el empeoramiento de estas orienta a recidiva de su proceso linfoproliferativo.

La **actitud a seguir** en estos casos debe ser la siguiente:

- ▶ En linfomas agresivos, estos signos de alarma son suficientes para remitir al paciente al especialista en Hematología de forma preferente.
- ▶ En los linfomas indolentes disponemos de mayor margen de tiempo para poder confirmar el crecimiento progresivo de las lesiones y remitir al paciente de forma programada a su especialista si este se produce, si aparecen síntomas B y/o se asocian citopenias, ya que, en la mayoría de los casos, estos pacientes no van a requerir tratamiento inmediato tras el diagnóstico de recidiva. Solo un 10% de estos pacientes

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

presentarán a lo largo de su evolución una transformación de su linfoma indolente en un linfoma agresivo, que habitualmente viene acompañada de un rápido crecimiento de las adenopatías, un empeoramiento rápido del estado general, síntomas B y/o elevación marcada de LDH.

Las **pruebas complementarias útiles para confirmar la recidiva** son:

► **En Atención Primaria:**

- Analítica: hemograma, LDH y beta-2 microglobulina.
- Tomografía computarizada (TC) y/o ecografía.

► **En Hematología:**

- Analítica con frotis, LDH y beta-2 microglobulina.
- TC y/o ecografía (muy sensible en adenopatías superficiales: cervicales, axilares e inguinales).
- Biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía. No tiene utilidad la realización de punción aspiración con aguja fina (PAAF), salvo en caso de querer descartar una tumoración sólida.

### Criterios de derivación según los resultados analíticos

Las citopenias en los pacientes que han recibido tratamiento para un linfoma pueden ser secundarias a otras causas (por ejemplo, la anemia puede tener un origen carencial) y, tras descartarlas, se debe pensar en toxicidad tardía de los tratamientos o en recidiva del proceso linfoproliferativo (especialmente en el caso de los linfomas indolentes con afectación previa de médula ósea) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Valores de los grados de anemia, neutropenia y trombocitopenia

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Hemoglobina</b>	LN-10 g/dL	10-8 g/dL	< 8 g/dL	Peligro vital
<b>Neutrófilos</b>	LN-1.500/mm <sup>3</sup>	1.500-1.000/mm <sup>3</sup>	1.000-500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>
<b>Plaquetas</b>	LN-75.000/mm <sup>3</sup>	75.000 -50.000/mm <sup>3</sup>	50.000-25.000/mm <sup>3</sup>	< 25.000/mm <sup>3</sup>

LN: límite normal

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

- ▶ **Anemia:** la aparición de anemia en pacientes tratados por un síndrome linfoproliferativo o el cambio de un grado en la severidad de la anemia nos debe hacer solicitar un estudio específico de anemias, incluyendo la máxima cantidad de información clínica y de evolución analítica en la solicitud.
- ▶ **Neutropenia y trombocitopenia:** no es infrecuente que los pacientes tratados con QT presenten unas cifras basales de neutrófilos y plaquetas cercanos o discretamente por debajo del límite bajo de la normalidad, por lo que en algunos controles analíticos podemos observar neutropenia de grado 1 (entre 1.800 y 1.500/mm<sup>3</sup>) y/o trombocitopenia de grado 1 (75.000–130.000/mm<sup>3</sup>), sin que ello implique una situación que requiera derivación para ampliar el estudio (incluso algunos pacientes mantienen una neutropenia y/o trombocitopenia persistentes, habitualmente de grado 1 o 2: 50.000–130.000/mm<sup>3</sup>). Recomendamos derivar a Hematología de forma preferente a los pacientes que presenten forma mantenida en 2 analíticas consecutivas:
  - Valores basales normales y desarrollen una neutropenia y/o trombocitopenia de grado 2 o menor (neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>, plaquetas < 75.000).
  - Valores basales con neutropenia de grado 1–2 (1.000–1.800/mm<sup>3</sup>) que desciendan a un grado 3 o 4 (< 1.000/mm<sup>3</sup>).

Los resultados siempre se deben confirmar en una segunda analítica (a ser posible, con realización de un frotis o morfología de sangre periférica) antes de realizar la derivación preferente.

- ▶ La **linfopenia** es frecuente en pacientes tratados por síndromes linfoproliferativos y no supone un motivo de derivación.
- ▶ La **elevación progresiva de la beta-2 microglobulina y la LDH** puede encontrarse en relación con una recidiva del proceso linfoproliferativo de base. Es importante conocer los valores basales de estos 2 parámetros y las causas de falsos positivos (las más frecuentes son insuficiencia renal en el caso de la beta-2 microglobulina y la hemólisis/extracción dificultosa en el caso de la LDH).

### Recomendaciones de seguimiento en Atención Primaria

En Atención Primaria, en función del tratamiento realizado para el LNH que figure en el informe de alta, se deberían considerar las propuestas realizadas en las **Tablas 4, 5 y 6**.

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 4. Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) si el tratamiento ha incluido antraciclinas

	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>Hematológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia</li> <li>Hipogammaglobulinemia y/o neutropenia</li> <li>Trombopenia</li> </ul>	Hemograma anual (síntomas/sospecha recidiva)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de otras causas de anemia</li> <li>Tratamiento de infecciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Consejos alimentación</li> <li>Vacuna antigripal anual</li> </ul>
<b>Fertilidad e hipogonadismo</b>	Infertilidad, hipogonadismo hombres o mujeres	Consejo para preservar fertilidad antes y después del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo para criopreservación de espermatozoides/ovocitos antes del tratamiento</li> <li>Tratamiento de hipogonadismo</li> </ul>	
<b>Traumatológicas</b>	Osteopenia, osteoporosis secundaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>FRAX</li> <li>Densitometría si:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 criterios de riesgo alto o</li> <li>- 1 criterio de riesgo alto + 2 criterios de riesgo moderado o</li> <li>- FRAX: riesgo medio (<math>\geq 5</math> y <math>&lt; 7,5\%</math>)</li> </ul> </li> </ul>	Tratamiento osteoporosis si precisa	Consejos alimentación rica en calcio y vitamina D y actividad física acorde al paciente
<b>Cardiacas</b>	Infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploración clínica anual</li> <li>Análisis de sangre (incluido péptido natriurético ProBNP, perfil lipídico)</li> <li>Electrocardiograma anual</li> <li>Ecocardiograma a 5 y 10 años o si síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad)</li> <li>Tratamiento IAM</li> <li>Tratamiento insuficiencia cardiaca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Alimentación saludable (evitar excesos de sal)</li> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Control del peso</li> <li>Vacuna antigripal anual</li> </ul>
<b>Neurológicas</b>	Neuropatías	Electromiografía (EMG) si síntomas	Si dolor neuropático: gabapentina o amitriptilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Si precisa, rehabilitación</li> </ul>
<b>Segundas neoplasias/ Citopenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemia secundaria al tratamiento</li> <li>Síndrome mielodisplásico</li> <li>Cáncer de pulmón</li> <li>Cáncer de colon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma anual</li> <li>Consejo para dejar de fumar</li> <li>Screening poblacional</li> </ul>	Actuación si $< 8$ g/dL Peligro vital	Evitar tabaco y alcohol
<b>Sociales y psicológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad de vida</li> <li>Fatiga</li> <li>Dolor crónico</li> <li>Depresión</li> <li>Ansiedad</li> <li>Estrés postraumático</li> <li>Trastornos del sueño</li> <li>Disfunción psicosocial</li> <li>Disfunción sexual</li> <li>Disfunción cognitiva</li> <li>Dificultades familiares, laborales, económicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación psicosocial</li> <li>Exploración clínica</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Recursos activos y labor conjunta con trabajo social y psicología</li> </ul>

Modificado de: Guía de práctica clínica. Manejo diagnóstico y terapéutico de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica en Atención Primaria<sup>(14)</sup>

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria



## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 5. Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) si el tratamiento ha incluido derivados del platino

	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>Hematológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia</li> <li>Hipogamma-globulinemia y/o neutropenia</li> <li>Trombopenia</li> </ul>	Hemograma anual (síntomas/sospecha recidiva)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de otras causas de anemia</li> <li>Tratamiento de infecciones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Vacuna antigripal anual</li> </ul>
<b>Ginecológicas</b>	Infertilidad-hipogonadismo mujeres	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo para preservar fertilidad antes y después del tratamiento</li> <li>Valoración de síntomas de hipogonadismo (menopausia precoz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo criopreservación antes del tratamiento de ovocitos</li> <li>Valoración hipogonadismo</li> </ul>	
<b>Traumatológicas</b>	Osteopenia, osteoporosis secundaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>FRAX</li> <li>Densitometría si:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 criterios de riesgo alto o</li> <li>- 1 criterio de riesgo alto + 2 criterios de riesgo moderado o</li> <li>- FRAX: riesgo medio (<math>\geq 5</math> y <math>&lt; 7,5\%</math>)</li> </ul> </li> </ul>	Tratamiento osteoporosis si precisa	Consejos alimentación rica en calcio y vitamina D y actividad física acorde al paciente
<b>Endocrinológicas</b>	Hipotiroidismo	Bioquímica (TSH, T4)	Tratamiento hipotiroidismo	
<b>Cardiológicas</b>	Insuficiencia cardiaca congestiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploración clínica</li> <li>Análisis de sangre (incluido péptido natriurético ProBNP)</li> <li>Electrocardiograma</li> <li>Ecocardiograma a los 5 y 10 años o si síntomas</li> </ul>	Tratamiento insuficiencia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Control índice de masa corporal</li> </ul>
<b>Oftalmológicas</b>	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos	Exploración clínica		
<b>Otorrino-laringológicas</b>	Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploración clínica</li> <li>Weber y Rinne</li> <li>Audiometría si hipoacusia</li> </ul>	Evitar tratamientos ototóxicos	
<b>Nefrológicas</b>	Insuficiencia renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analítica: bioquímica con filtrado glomerular (FG), urea, creatinina</li> <li>Analítica orina: microalbuminuria</li> </ul>	Evitar los fármacos nefrotóxicos	
<b>Neurológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disgeusia</li> <li>Temblores</li> </ul>	Exploración clínica		<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Mantenerse activos físicamente</li> </ul>

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 5. Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) si el tratamiento ha incluido derivados del platino

	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>Segundas neoplasias/ Citopenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemia secundaria al tratamiento</li> <li>Síndrome mielodisplásico</li> <li>Cáncer de pulmón</li> <li>Cáncer de colon</li> <li>Cáncer de mama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo para dejar de fumar</li> <li>Sangre oculta en heces (SOH) según <i>screening</i> de población general</li> <li>Mamografía</li> </ul>	Tratamiento de deshabituación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo para dejar de fumar</li> <li>Consejo alimentación</li> </ul>
<b>Sociales y psicológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad de vida</li> <li>Astenia/Fatiga</li> <li>Dolor crónico</li> <li>Depresión</li> <li>Ansiedad</li> <li>Estrés postraumático</li> <li>Trastornos del sueño</li> <li>Disfunción psicosocial</li> <li>Disfunción sexual</li> <li>Disfunción cognitiva</li> <li>Dificultades familiares, laborales, económicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación psicosocial</li> <li>Exploración clínica</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Recursos activos y labor conjunta con trabajo social y psicología</li> </ul>

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

Tabla 6. Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) si el tratamiento ha incluido derivados del platino

	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>Ginecológicas (si RT abdominal)</b>	Infertilidad mujeres	Consejo para preservar la fertilidad y manejo del hipogonadismo antes y después del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo criopreservación antes del tratamiento de ovocitos-corteza ovárica</li> <li>Manejo síntomas menopausia precoz</li> </ul>	
<b>Endocrinológicas (si RT cervical)</b>	Hipotiroidismo	Bioquímica (TSH, T4)	Tratamiento hipotiroidismo	
<b>Cardiológicas (si RT torácica)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia cardiaca congestiva</li> <li>Cardiopatía isquémica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploración clínica</li> <li>Análisis de sangre (incluido péptido natriurético ProBNP, perfil lipídico)</li> <li>Electrocardiograma</li> <li>Ecocardiograma a los 5 y 10 años o si síntomas</li> </ul>	Tratamiento insuficiencia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Control índice masa corporal</li> </ul>
<b>Neumológicas (si RT torácica)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neumonías intersticiales</li> <li>Neumonitis crónica</li> <li>Fibrosis pulmonar</li> </ul>	Exploración clínica	Si sintomatología, derivar a neumología para completar estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Vacuna antigripal anual</li> </ul>

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 6. Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) si el tratamiento ha incluido derivados del platino

	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>Digestivas (si RT abdominal)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración del hábito intestinal</li> <li>Diarrea crónica</li> <li>Hepatopatía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploración clínica</li> <li>Análítica: iones, transaminasas</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar tabaco y alcohol</li> <li>Consejo alimentación: 5 comidas al día y alimentos ricos en sodio y potasio</li> </ul>
<b>Urológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunción vejiga</li> <li>Infecciones urinarias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploración clínica</li> <li>Urocultivos si síntomas de infección del tracto urinario (ITU)</li> </ul>	Tratamiento antibiótico si ITU	Evitar tabaco, alcohol y cafeína
<b>Segundas neoplasias/ Citopenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemia secundaria al tratamiento</li> <li>Síndrome mielodisplásico</li> <li>Cáncer de pulmón</li> <li>Cáncer de colon</li> <li>Cáncer de mama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo para dejar de fumar</li> <li>Sangre oculta en heces (SOH) cada 2 años</li> <li>Mamografía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de deshabituación</li> <li>En mujeres con RT torácica o axilar antes de los 40 años:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– 25–29 años: examen anual y resonancia magnética (RM)</li> <li>– 30–59 años: examen, mamografía y RM anual</li> <li>– 60–69 años: examen y mamografía bianual</li> <li>– 70–75 años: mamografía bianual</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consejo para dejar de fumar</li> <li>Consejo alimentación</li> </ul>
<b>Neurológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropatías</li> <li>Parestesias</li> <li>Arreflexia</li> <li>Mialgias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploración clínica</li> <li>Electromiograma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En dolor neuropático: gabapentina o amitriptilina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Si precisa, rehabilitación</li> </ul>
<b>Oftalmológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cataratas</li> <li>Visión borrosa (queratitis, maculopatía, retinopatía, neuritis óptica...)</li> </ul>	Exploración clínica	Remitir a Oftalmología si se detectan alteraciones en la visión/exploración	
<b>Vasculares</b>	Linfedema	Exploración clínica	Hidratación, no levantar pesos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidratación, no levantar pesos</li> <li>Medidas de compresión</li> </ul>
<b>Sociales y psicológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad de vida</li> <li>Fatiga</li> <li>Dolor crónico</li> <li>Depresión</li> <li>Ansiedad</li> <li>Estrés postraumático</li> <li>Trastornos del sueño</li> <li>Disfunción psicosocial</li> <li>Disfunción sexual</li> <li>Disfunción cognitiva</li> <li>Dificultades familiares, laborales, económicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación psicosocial</li> <li>Exploración clínica</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenerse activos físicamente</li> <li>Recursos activos y labor conjunta con trabajo social y psicología</li> </ul>

### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

En general, se proponen las siguientes recomendaciones:

- ▶ Exploración física, al menos de forma anual.
- ▶ Control analítico, al menos de forma anual, incluyendo hormonas tiroideas si se ha administrado RT cervical o supraclavicular.
- ▶ Ecocardiografía: no existen recomendaciones consensuadas respecto al seguimiento con pruebas cardiológicas de imagen. Algunos autores recomiendan realizar ecocardiografía a los 5 años de la finalización del tratamiento con antraciclinas ( $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup>) o RT mediastínica si existen factores de riesgo. En caso de no presentar factores de riesgo, se valorará realizar una ecocardiografía a los 10 años y/o remitir a Cardiología en caso de presentar signos de insuficiencia cardiaca durante el seguimiento o si se objetivan alteraciones estructurales en la ecocardiografía.
- ▶ Osteoporosis: el uso de corticoides y QT facilita la aparición de osteoporosis secundaria, por lo que sería necesario realizar FRAX a todas las pacientes y, en función del resto de los factores de riesgo y el resultado del FRAX, realizar densitometría y tratamiento si se requiere<sup>(14)</sup>.
- ▶ En caso de recibir cisplatino, se debe valorar remitir al paciente a Otorrinolaringología (ORL) en caso de apreciar descenso de la agudeza auditiva.
- ▶ Estado anímico.

Y, si el/la paciente ha sido tratado/a con RT (a pesar de los avances de los últimos años con los que se ha conseguido disminuir la toxicidad asociada) se deberá tener en cuenta que aumenta el riesgo de fibrosis pulmonar, insuficiencia cardiaca y tumores secundarios, especialmente de mama. La RT abdominal aumenta el riesgo de esterilidad (en mujeres) y alteraciones en el hábito intestinal, e incluso puede provocar disfunción de la vejiga en algunos casos. Por ello, en función de la evolución del/la paciente podría necesitar seguimiento por Cardiología, Neumología, Ginecología, Digestivo y/o Urología, según el área radiada.

## 9.2. Linfoma de Hodgkin

Supone el 10% de todos los linfomas. Su incidencia en la Unión Europea se estima en 2,2 y presenta una mortalidad de 0,7 individuos/100.000 habitantes y año<sup>(15)</sup>. En nuestro medio, presenta una distribución bimodal con un pico en jóvenes adultos (alrededor de los 20 años) y otro en una edad más avanzada (alrededor de los 65 años). Por tanto, se trata de un tipo de cáncer que acontece sobre todo en pacientes adolescentes y adultos jóvenes (*adolescents and young adults* –AYA–), un grupo especialmente vulnerable para desarrollar efectos secundarios tardíos del tratamiento recibido.

Por otra parte, el LH fue una de las primeras neoplasias que se consiguió curar con QT o RT en los años setenta. En la actualidad, en estadios localizados la tasa de curación es superior al 90%. Sin embargo, el número de pacientes que mueren por complicaciones secundarias al tratamiento recibido es superior al número de pacientes que fallecen por progresión de la enfermedad.

El seguimiento de estos pacientes deberá ser individualizado, en función de la edad al tratamiento, del estadio y del tipo de tratamiento recibido.

Es importante que los pacientes reciban un informe detallado del tratamiento recibido, incluyendo los detalles de la RT (dosis de RT recibidas por los órganos en riesgo) y dosis acumulada de antraciclinas.

Las segundas neoplasias, la enfermedad cardiovascular, el hipotiroidismo y la infertilidad son los efectos secundarios tardíos más frecuentes en pacientes supervivientes de LH. Todo ello tiene un importante impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

Es posible que los tratamientos actuales produzcan menores efectos secundarios tardíos en comparación a los tratamientos administrados hace > 10 años.

### Tratamiento del LH<sup>(16)</sup>

#### Primera línea (Tabla 7)

##### Estadios localizados (I-II)

- ▶ **Sin factores adversos:** 2 ciclos de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) seguidos de RT 20 Gy sobre el campo afecto (*involved-field radiation therapy* –IF-RT–).
- ▶ **Con factores adversos:** 4 ciclos de ABVD seguidos de 30 Gy de IF-RT.

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 7. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma de Hodgkin (LH)

Nombre	Fármacos	Dosis	Vía	Días
<b>ABVD</b>	Doxorubicina	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
	Bleomicina	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
	Vinblastina	6 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
	Dacarbazina	375 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
<b>BEACOPPesc</b>	Bleomicina	10.000 U/m <sup>2</sup>	i.v.	8
	Etopósido	200 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-3
	Doxorubicina	35 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
	Ciclofosfamida	1.250 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1
	Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> (máx. 2 mg/m <sup>2</sup> )	i.v.	8
	Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup>	v.o.	1-14
	Procarbazina	100 mg/m <sup>2</sup>	v.o.	1-7

i.v.: intravenosa; v.o.: vía oral

Estadios avanzados (III-IV)

- ▶ Seis ciclos de ABVD:
  - Si la tomografía por emisión de positrones (PET) tras el ciclo 2 es negativa: se omite la bleomicina en los 4 últimos ciclos.
  - Si la PET tras el ciclo 2 es positiva: escalar a BEACOPP escalado × 3 ciclos. Si la PET después de estos 3 ciclos es negativa, recibirán 1 ciclo más del mismo esquema. Si la PET después es positiva, serán tratados con esquemas de segunda línea.
- ▶ Seis ciclos de BEACOPP escalado (bleomicina, vincristina, procarbazina, prednisona y dosis escaladas de etopósido, doxorubicina y ciclofosfamida): es una alternativa menos empleada en pacientes < 60 años y con índice pronóstico internacional (IPI) > 2.
- ▶ Brentuximab vedotina (BV), anticuerpo monoclonal anti-CD30 conjugado a monometil auristatina, en combinación con AVD está aprobado por la European Medicines Agency (EMA) en pacientes con LH de nuevo diagnóstico en estadio IV (6 ciclos).

Rescate en pacientes refractarios o en recaídaTratamientos de rescate

- ▶ No existe un esquema estándar como QT de rescate. Las combinaciones con platino – ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido, citarabina), ESHAP (etopósido, metilprednisona, arabinósido de citosina, cisplatino), DHAP (dexametasona, arabinósido de citosina, cisplatino)– y los esquemas con gemcitabina –GDP (gemcitabina, cisplatino, dexametasona)– presentan buenos resultados.

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

- ▶ El TAPH es el tratamiento de elección en pacientes con LH en recaída o refractariedad con adecuada función orgánica, estado general conservado y con enfermedad quimiosensible tras la primera línea de tratamiento. El esquema de acondicionamiento para el TAPH recomendado es el BEAM: carmustina (BCNU), etopósido, citarabina y melfalán. Los pacientes quimiorrefractarios o de muy alto riesgo de recaída tras TAPH, reciben consolidación con BV.
- ▶ La IF-RT puede emplearse en pacientes con recaída localizada y/o con comorbilidad que impidan el tratamiento de rescate con QT y TAPH.
- ▶ El uso de BV en monoterapia está indicado en el tratamiento del LH refractario o en recaída tras al menos 2 tratamientos de QT previos cuando el TAPH o la poliquimioterapia no constituyen una opción terapéutica y en el LH en recaída tras TAPH.
- ▶ Cuando se produce **recaída tras trasplante autólogo**:
  - BV es una opción de tratamiento en pacientes en recaída o refractariedad tras TAPH.
  - Nivolumab (inhibidor de PD1) es una opción de tratamiento en pacientes en recaída o refractariedad tras TAPH y tras BV.
  - El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH) con acondicionamientos de intensidad reducida basados en fludarabina y alquilantes (melfalán, busulfán) es una opción terapéutica aceptable para pacientes jóvenes en recaída tras el TAPH y que respondan al tratamiento de rescate.

## Complicaciones tardías

### Segundas neoplasias

Las segundas neoplasias debidas a la RT o QT recibida producen una importante morbimortalidad en este grupo de pacientes. Ocurren en un 1% de los pacientes por año, al menos en los 30 años siguientes a la finalización del tratamiento<sup>(16)</sup>.

Los pacientes diagnosticados de LH en edades comprendidas entre 21 y 39 años tienen un mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias<sup>(17)</sup>.

Las segundas neoplasias más habituales son las de mama y pulmón, y son más frecuentes en los pacientes que han recibido RT<sup>(18)</sup> (**Tabla 8**).

Un metaanálisis publicado por Franklin *et al.* demostró que la incidencia de segundas neoplasias era menor en aquellos pacientes que recibieron tratamiento combinado en comparación con aquellos que recibieron RT sola<sup>(16)</sup>.

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 8. Riesgo de neoplasia secundaria en los pacientes tratados con radioterapia (RT)

Radioterapia para	Riesgo de segunda neoplasia
Linfoma de Hodgkin	Cáncer de mama, pulmón, colorrectal, tiroides, sarcoma y estómago
Linfoma no Hodgkin	Leucemia y tumores sólidos (vejiga, riñón y mesotelioma)
Cáncer en la infancia Linfomas (RT tórax)	Gliomas, colorrectal, tiroides, sarcomas Cáncer de mama (RT tórax)
<b>Quimioterapia</b>	Los alquilantes se han asociado a un modesto incremento del cáncer de pulmón

Las mujeres con LH que hayan recibido RT mediastínica tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y este tiene una correlación con la edad al diagnóstico y la dosis de RT recibida<sup>(19,20)</sup>.

En un estudio internacional que incluye 3.817 mujeres supervivientes de LH diagnosticadas a una edad  $\leq 30$  años que recibieron una dosis de RT torácica de al menos 40 Gy sin alquilantes, el riesgo acumulado absoluto estimado de desarrollar cáncer de mama a los 35, 45 y 55 años fue del 1,4, 11,1 y 29%, respectivamente<sup>(19)</sup>.

La exposición a regímenes de QT basados en alquilantes se ha asociado a un modesto incremento del cáncer de pulmón en pacientes diagnosticados a los 40 años o menos. El riesgo aumenta con el número de ciclos y la dosis acumulada<sup>(21)</sup>.

En este estudio, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón fue especialmente elevado en aquellos supervivientes que fumaban (9,6% en pacientes debido al tratamiento, 63,3% debido a la combinación del tratamiento y hábito tabáquico). En un estudio británico que evaluaba el riesgo de desarrollar neoplasias secundarias en 5.798 pacientes diagnosticados de LH entre los 15 y los 34 años de edad, el riesgo acumulado a los 20 años de desarrollar segundas neoplasias fue del 13 y el 18% para la QT sola o el tratamiento combinado, respectivamente<sup>(22)</sup>.

### Complicaciones cardiovasculares

La RT mediastínica y el tratamiento con antraciclinas son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes supervivientes de LH<sup>(19,23)</sup>.

Un estudio británico que incluye 7.033 pacientes con LH, muestra un elevado riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en aquellos pacientes que habían recibido RT supradiaphragmática a una edad inferior a 35 años<sup>(23)</sup>.



### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

En otro estudio realizado con 1.474 pacientes supervivientes de LH tratados a una edad inferior a 41 años, la RT mediastínica aumentó el riesgo de IAM, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y patología valvular. La adición de antraciclinas a la RT aumentó el riesgo de ICC y patología valvular<sup>(19)</sup>. La incidencia acumulada a los 25 años de ICC tras RT mediastínica y tratamiento con antraciclinas fue del 8%.

#### Toxicidad pulmonar

La QT empleada (bleomicina, alquilantes como el busulfán, carmustina) y la RT mediastínica se asocian con toxicidad pulmonar y pueden comprometer la función pulmonar en los pacientes supervivientes. La incidencia acumulada aumenta hasta los 15–20 años tras el diagnóstico<sup>(24)</sup>.

Se consideran factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad pulmonar por bleomicina: la edad avanzada, la dosis acumulada administrada, la RT asociada y antecedentes de patología pulmonar previa. Asimismo, algunos estudios muestran que el empleo de factores de crecimiento (*granulocyte colony-stimulating factor* –G-CSF–) puede aumentar la toxicidad pulmonar de la bleomicina<sup>(7)</sup>.

#### Hipotiroidismo

La alteración de la función tiroidea se detecta hasta en un 50% de los pacientes que han recibido RT cervical o en la zona del mediastino superior<sup>(25)</sup>.

#### Infertilidad

Aquellos pacientes que reciben regímenes intensivos como BEACOPPesc o TAPH pueden desarrollar infertilidad. El esquema ABVD rara vez produce infertilidad.

#### Deterioro de la calidad de vida

Aunque la calidad de vida es un concepto difícil de definir (más difícil aún de evaluar), incluye dimensiones físicas, funcionales, psicológicas, sociales y emocionales, las cuales pueden interferir en la función "normal" de los pacientes curados de cáncer. Se pueden manifestar en forma de fatiga, dolor crónico, depresión, trastornos del sueño, cambios de peso, disfunciones sexuales y/o cognitivas.

Los pacientes curados de LH suelen padecer problemas psicosociales y emocionales. El correcto abordaje de estos aspectos mediante medicina integrativa es fundamental para garantizar el bienestar de los pacientes curados. Es importante incorporar nuevas

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

intervenciones de salud como el consejo dietético, la actividad física, terapias para reducir el estrés, etc., siendo imprescindible seguir promoviendo estudios que analicen el beneficio de estas nuevas terapias en los largos supervivientes.

## Recomendaciones de seguimiento en Atención Primaria

En Atención Primaria, en función del tratamiento realizado para el LH que figure en el informe de alta, se deberían considerar las propuestas realizadas en las **Tablas 9, 10 y 11**.

**Tabla 9.** Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes de largo seguimiento con linfoma de Hodgkin (LH)

	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>Ginecología</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infertilidad mujeres</li> <li>• Hipogonadismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejo para preservar la fertilidad antes y después del tratamiento</li> <li>• Síntomas de menopausia precoz</li> </ul>		
<b>Endocrinas (si radioterapia -RT- cervical, supraclavicular, torácica)</b>	Hipotiroidismo	Bioquímica (TSH, T4)		
<b>Cardíacas (17%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto agudo de miocardio (IAM)</li> <li>• Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)</li> <li>• Patología valvular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Ecocardiograma cada 5-10 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento IAM</li> <li>• Diuréticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Control del peso</li> </ul>
<b>Neumológicas</b>	Toxicidad pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Si clínica: espirometría</li> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Tomografía computarizada de alta resolución</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Vacuna antigripal anual</li> </ul>
<b>Segundas neoplasias (si RT) (13-18%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama</li> <li>• Cáncer de pulmón</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mamografía</li> <li>• En mujeres con RT torácica o axilar antes de los 40 años:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 25-29 años: examen anual y resonancia magnética (RM)</li> <li>- 30-59 años: examen, mamografía y RM anual</li> <li>- 60-69 años: examen y mamografía bianual</li> <li>- 70-75 años: mamografía bianual</li> </ul> </li> <li>• Consejo para dejar de fumar</li> </ul>	Tratamiento de deshabituación	Consejo para dejar de fumar
	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 9. Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes de largo seguimiento con linfoma de Hodgkin (LH)

<b>Sociales y psicológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Fatiga</li> <li>• Dolor crónico</li> <li>• Depresión</li> <li>• Ansiedad</li> <li>• Estrés postraumático</li> <li>• Trastornos del sueño</li> <li>• Disfunción psicosocial</li> <li>• Disfunción sexual</li> <li>• Disfunción cognitiva</li> <li>• Dificultades familiares, laborales, económicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación psicosocial</li> <li>• Exploración clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Recursos activos y labor conjunta con trabajo social y psicología</li> </ul>
--------------------------------	--	---	---

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

Tabla 10. Propuesta de seguimiento para pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) que han precisado la pauta ABVD/BEACOPPesc

Nombre	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>ABVD</b> Doxorubicina Bleomicina Vinblastina Dacarbazina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neumonías intersticiales</b></li> <li>• <b>Neumonitis crónica</b></li> <li>• <b>Fibrosis pulmonar</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Si sintomatología: espirometría</li> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Tomografía computarizada de alta resolución</li> </ul>	Derivar a neumología si sintomatología o hallazgos patológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Vacuna antigripal anual</li> </ul>
<b>BEACOPPesc</b> Bleomicina Etopósido Doxorubicina Ciclofosfamida Vincristina Prednisona Procarbazona	<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Análisis de sangre (incluido péptido natriurético ProBNP)</li> <li>• Ecocardiograma</li> </ul>	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Alimentación saludable (evitar excesos de sal)</li> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Isquemia cardíaca</b></li> <li>• <b>Patología valvular</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de sangre</li> <li>• Ecocardiograma</li> </ul>	Control de enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Control de enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neuropatías</b></li> <li>• <b>Parestesias</b></li> <li>• <b>Arreflexia</b></li> <li>• <b>Mialgias</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Electromiograma</li> </ul>	En dolor neuropático: gabapentina o amitriptilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Si precisa, rehabilitación</li> </ul>
	<b>Accidente cerebrovascular</b>	Exploración clínica	Activar código ictus	
	<b>Fertilidad e hipogonadismo</b>	Infertilidad, hipogonadismo hombres o mujeres	Consejo para preservar la fertilidad antes y después del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejo para criopreservación de espermatozoides/ovocitos antes del tratamiento</li> <li>• Tratamiento del hipogonadismo</li> </ul>

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 11. Propuesta de seguimiento para pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) que han precisado radioterapia

Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonías intersticiales</li> <li>• Neumonitis crónica</li> <li>• Fibrosis pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Si sintomatología: espirometría</li> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Tomografía computarizada (TC) de alta resolución</li> </ul>	Derivar a neumología	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Vacuna antigripal anual</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia cardíaca congestiva</li> <li>• Cardiopatía isquémica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Análisis de sangre (incluido péptido natriurético ProBNP)</li> <li>• Ecocardiograma cada 5-10 años según clínica y factores de riesgo</li> </ul>	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Alimentación saludable (evitar excesos de sal)</li> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> </ul>
<b>Patología valvular</b>	Exploración clínica		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatías</li> <li>• Parestesias</li> <li>• Arreflexia</li> <li>• Mialgias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Electromiograma</li> </ul>	En dolor neuropático: gabapentina o amitriptilina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Si precisa, rehabilitación</li> </ul>
<b>Esterilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejo para preservar la fertilidad antes y después del tratamiento</li> <li>• Detección del hipogonadismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criopreservación antes del tratamiento de espermatozoides o de óvulos</li> <li>• Manejo síntomas hipogonadismo</li> </ul>	
<b>Hipotiroidismo</b>	Analítica TSH y T4		
<b>Cáncer de mama después de 5 años</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mamografía</li> <li>• En mujeres con RT torácica o axilar antes de los 40 años: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 25-30 años: examen anual y resonancia magnética (RM)</li> <li>- 30-60 años: examen, mamografía y RM anual</li> <li>- 60-70 años: examen y mamografía bianual</li> <li>- 70-75 años: mamografía bianual</li> </ul> </li> </ul>		
<b>Cáncer de pulmón</b>	Exploración clínica		Evitar el tabaco
<b>Osteoporosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FRAX</li> <li>• Densitometría si: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 criterios de riesgo alto o</li> <li>- 1 criterio de riesgo alto + 2 criterios de riesgo moderado o</li> <li>- FRAX: riesgo medio (<math>\geq 5</math> y <math>&lt; 7,5\%</math>)</li> </ul> </li> </ul>	Tratamiento de la osteoporosis si se precisa	Consejos de alimentación rica en calcio y vitamina D y actividad física acorde al paciente
<b>Diarrea crónica</b>	Exploración clínica		Dieta adecuada: 5 comidas al día y alimentos ricos en sodio y potasio
<b>Hepatopatía</b>	Analítica (transaminasas)		Evitar alcohol
<b>Cáncer colorrectal después de 10 años</b>	Sangre oculta heces según <i>screening</i> poblacional		Dieta adecuada
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia aguda</li> <li>• Mielodisplasia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Analítica</li> </ul>		
<b>Linfedema</b>	Exploración clínica	Hidratación, no levantar peso	Hidratación, no levantar peso

### 9.3. Leucemias agudas

Las leucemias se encuentran en el décimo puesto de los cánceres más frecuentes en el ser humano. Dentro de las leucemias, encontramos las neoplasias de precursores hematopoyéticos, comúnmente llamadas "leucemias agudas", que pueden ser de estirpe mieloide (leucemia aguda mieloblástica –LAM–) o linfoide (LAL).

#### Leucemias agudas mieloblásticas

Las LAM representan el 1,1% de todos los tumores y se diagnostican 4 casos/100.000 habitantes/año, aproximadamente<sup>(26)</sup>. Su supervivencia relativa a 5 años es baja, situándose en menos del 30%. La edad mediana al diagnóstico son los 68 años, aunque el grupo de pacientes que han experimentado incremento en el porcentaje de curaciones y, por tanto, son largos supervivientes han sido los pacientes jóvenes. Esto ha sido debido a varios factores:

1. Mayor tolerancia a esquemas de QT intensiva, que ha sido el eje central del tratamiento hasta ahora.
2. Aparición de esquemas de tratamiento adaptados al riesgo genético de la enfermedad, haciendo que algunos pacientes deban de recibir un trasplante alogénico como tratamiento de consolidación y otros en cambio solo precisen QT.
3. La disponibilidad de donantes para un trasplante alogénico en la práctica totalidad de los casos gracias al desarrollo de los trasplantes haploidénticos (compatibilidad del 50% entre donante y receptor).
4. Los avances en los tratamientos de soporte.

El tratamiento se ha basado hasta ahora en QT intensiva y alo-TPH (de donante familiar o no emparentado), aunque en la actualidad están apareciendo nuevas estrategias de tratamiento no basadas en QT convencional, como agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina), inhibidores de proteínas antiapoptóticas como BCL2 (venetoclax) o fármacos dirigidos contra dianas moleculares como *FLT3*, *IDH1/2*, *ASXL1*, etc., aunque el tratamiento con estos nuevos fármacos tiene un periodo de seguimiento aún corto, por lo que los pacientes largos supervivientes son aquellos que han sido tratados con esquemas tradicionales basados en QT.

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

## Tratamiento de las leucemias agudas mieloblásticas

Primera línea

De acuerdo con las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO), que son guías de referencia en Europa, los esquemas de tratamiento de primera línea se componen de ciclos de "QT de inducción", seguidos de ciclos de "QT de consolidación". Algunos pacientes reciben posteriormente un alo-TPH:

- ▶ **QT de inducción.** Se basa en la combinación de 2 fármacos: la idarubicina y la citarabina. La idarubicina es de la familia de las antraciclinas y, por tanto, uno de sus potenciales efectos adversos tardíos pueden ser las complicaciones cardiovasculares. Se suele utilizar únicamente en los ciclos de inducción para alcanzar la remisión. El segundo fármaco más usado en el tratamiento de la LAM es la citarabina, que es un análogo de nucleósido perteneciente a la familia de los antimetabolitos. Los principales efectos adversos son agudos, como mielosupresión, toxicidad cutánea y hepática. A largo plazo, se ha asociado a hepatopatía, insuficiencia cardíaca y a hipoacusia. La pérdida de audición es una secuela muy frecuente en pacientes que reciben estos tipos de QT intensiva donde, además, requieren frecuentemente el uso de otros ototóxicos (antibióticos aminoglucósidos, diuréticos...). Comúnmente, al esquema de QT de inducción que combina estos 2 fármacos se le conoce como "3 + 7", al combinar 3 días de idarubicina y 7 días de citarabina.

Si la LAM procede de un síndrome mielodisplásico previo o es una LAM de novo pero con cambios displásicos, se dispone de un fármaco llamado CPX-351 que es la formulación en un liposoma tanto de idarubicina como de citarabina, reduce la toxicidad que presentan estos fármacos y es de mejor tolerancia en pacientes mayores de 60 años.

Recientemente, se ha incorporado al tratamiento de primera línea un anticuerpo monoclonal anti-CD33, gemtuzumab ozogamicina, que mejora los resultados en un subgrupo de pacientes. La principal toxicidad es la mielosupresión y la hepatotoxicidad, que habrá que vigilar en los largos supervivientes.

- ▶ **QT de consolidación.** Si los pacientes alcanzan una remisión completa (< 5% de blastos) con el tratamiento de inducción, deberán recibir ciclos de QT de consolidación, que se basan fundamentalmente en citarabina a dosis altas o intermedias, con los mismos efectos adversos a largo plazo descritos anteriormente.

Rescate en pacientes refractarios o en recaída

Si los pacientes presentan una recaída o se muestran refractarios al tratamiento de primera línea que contempla QT de inducción y QT de consolidación, el pronóstico a corto

### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

plazo es pobre y, por tanto, no es objeto de revisión en esta guía. Tan solo los pacientes que no recibieron un alo-TPH en primera línea de tratamiento tienen una oportunidad de una reinducción con esquemas similares a los de primera línea y, si alcanzan de nuevo la remisión completa, se puede consolidar con el trasplante.

En ocasiones, a la combinación de fármacos de idarubicina y citarabina se asocia fludarabina (esquema IdaFLAG), con el fin de aumentar la concentración intracelular de citarabina en la célula leucémica. La fludarabina a largo plazo produce una inmunosupresión celular muy prolongada, con aumento en el riesgo de infecciones oportunistas y de segundas neoplasias.

Otra de las estrategias, si bien sin intención curativa, es el uso de agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina). Aunque la supervivencia a largo plazo es muy escasa, existen grupos de pacientes que se benefician de estos tratamientos de forma muy prolongada.

Están surgiendo nuevas opciones de tratamiento con fármacos diana como los inhibidores de BCL2, FLT3 y IDH1/2, aunque su seguimiento es aún corto y desconocemos si serán utilizados durante largos periodos de tiempo y si veremos a largos supervivientes bajo tratamiento con estos fármacos orales.

### Leucemias agudas linfoblásticas

Las LAL, en cambio, son mucho más infrecuentes, representando el 0,3% de todos los tumores, y se diagnostican entre 1 y 2 casos/100.000 habitantes/año, aproximadamente<sup>(27)</sup>. Su supervivencia relativa a 5 años, en cambio, es muy alta, situándose cercana al 70%.

Esto se debe a que la edad mediana al diagnóstico son los 17 años, presentando los jóvenes un elevado porcentaje de curaciones y, por tanto, largos supervivientes. El pronóstico de los pacientes adultos es más desfavorable. La edad media de muerte por la LAL son los 58 años y el grupo con mayor mortalidad se encuentra entre los 65 y los 74 años.

### Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica

Los esquemas de tratamiento se suelen adaptar a la edad. Los protocolos pediátricos son diferentes a los de tratamiento de pacientes adultos, pudiendo extenderse a los AYA. Los adultos reciben tratamiento basado en QT dividido en inducción, consolidación y mantenimiento, que se extiende hasta los 2 años de duración de tratamiento. Se consi-

### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

deran pacientes de edad avanzada, no candidatos a esquemas intensivos de tratamiento, a la temprana edad de 55 años.

Los tratamientos de inducción suelen estar basados en corticoides, vincristina y antraciclinas (daunorubicina). En algunos protocolos se contempla añadir ciclofosfamida o citarabina. La L-asparaginasa, comúnmente utilizada en protocolos pediátricos, también se está empezando a usar en protocolos para la población adulta. Los tratamientos de consolidación suelen emplear QT intensiva con altas dosis de citarabina y metotrexato, fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica, dado el alto riesgo de infiltración del sistema nervioso central (SNC) y de recaídas en este territorio, que es considerado un "santuario" para las células leucémicas de la LAL. El tratamiento de mantenimiento se realiza con ó-mercaptopurina y metotrexato, con reinducciones de vincristina y corticoides.

La toxicidad de los largos supervivientes puede venir derivada del empleo de todos los fármacos que se utilizan en las diferentes fases del tratamiento y contemplan neuropatía periférica, osteoporosis, hepatotoxicidad y deterioro cognitivo, el también conocido como *chemo-brain*.

### Complicaciones tardías

Los pacientes jóvenes con leucemias agudas pueden llegar a experimentar hasta en un 75% de los casos efectos adversos tardíos<sup>(27)</sup>.

En una revisión sistemática realizada entre 1990 y 2002 sobre calidad de vida en estos pacientes, se incluyeron 21 trabajos que concluyeron que el mayor impacto en la calidad de vida aparecía tras el diagnóstico y durante el tratamiento. Los largos supervivientes recuperaban en su práctica totalidad aspectos relacionados con capacidad física, psicológica y emocional, pero continuaban presentando problemas a largo plazo relacionados con disfunción sexual<sup>(28)</sup>.

Los tratamientos de la LAL están asociados con un incremento de los efectos adversos a largo plazo, como mortalidad tardía, segundas neoplasias, así como alteraciones neurológicas, cardíacas, endocrinas, sociales y psicológicas<sup>(28)</sup>.

Uno de los problemas es el síndrome metabólico, cuya prevalencia es del 6,9%<sup>(29)</sup>, pudiendo llegar al 22% en pacientes de más de 35 años. La prevalencia de descenso de HDL, elevación de triglicéridos, hiperglucemia, hipertensión e incremento del perímetro abdominal estaba entre el 25 y el 35%. Los principales factores de riesgo encontrados fueron el sexo masculino y el índice de masa corporal.



*9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico*

Los AYA con LAL tienen una incidencia acumulada de alteraciones endocrinas del 28,7%, cardíacas del 17%, de necrosis avascular del 9,6%, de enfermedad hepática del 6,5%, de enfermedades respiratorias del 6,2%, de enfermedades cerebrovasculares como ictus o epilepsia del 4,3%, de enfermedad renal del 3,1% y de segundas neoplasias del 1,4%<sup>(30)</sup>.

Los AYA con cáncer, definidos por el US National Cancer Institute como diagnosticados entre las edades de 15 y 39 años, no se han beneficiado de las mismas mejoras en la calidad de los resultados y la supervivencia que se han visto para las personas diagnosticadas en la niñez o como adultos mayores.

Aunque la leucemia está compuesta por un grupo diverso de diagnósticos, los sobrevivientes de leucemia comparten vulnerabilidades únicas con otros grupos de diagnóstico. Pasarán la mayor parte de sus vidas como largos supervivientes, con evidencia clara de condiciones médicas adversas, requisitos de atención médica y necesidades sociales y psicológicas que difieren no solo de los de la población general, sino también de las necesidades de otras poblaciones de largos supervivientes de cáncer. Además, comparten una etapa de desarrollo de la vida en la que la formación académica, el empleo y las preocupaciones familiares se ven afectadas de manera única por el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

La leucemia en los AYA por lo general se presenta con características biológicas de mayor riesgo y el tratamiento requiere QT con múltiples fármacos, incluidos agentes alquilantes, antraciclinas, esteroides en dosis altas, QT intratecal con frecuencia y, a veces, radiación craneal. Por lo tanto, los AYA tienen riesgos significativos de complicaciones a largo plazo, neoplasias malignas subsiguientes y desarrollo acelerado de otras comorbilidades habituales relacionadas con la edad, como las enfermedades cardiovasculares y las dislipidemias. Los AYA requieren un seguimiento de atención médica especializada, vigilancia de efectos tardíos y evaluación periódica de los resultados psicosociales, de comportamientos de salud y de metas de vida<sup>(31)</sup>.

Los sobrevivientes de leucemia/linfoma tienen un mayor riesgo de reducción de la densidad mineral ósea (DMO). Una DMO baja de la columna lumbar se identificó en el 17,2% de los supervivientes y la DMO muy baja en el 3,5% de los supervivientes. El 10,8% de los supervivientes de 15 a 19 años en el momento del diagnóstico tenían una DMO muy baja. La edad avanzada en el momento del diagnóstico, la raza blanca y el bajo peso se asociaron significativamente con una DMO baja. Los supervivientes con baja DMO tenían mayores probabilidades de fracturas y específicamente fracturas de huesos largos<sup>(32)</sup>.

### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

En comparación con las expectativas de la población (10%), los más largos supervivientes reportaron síntomas de falta de atención (27,9%), hiperactividad/impulsividad (26,0%) y comportamiento desafiante (20,1%). Los padres informaron que los sobrevivientes tenían más síntomas de falta de atención (23,6%), mayor frecuencia de trastorno obsesivo compulsivo (10,3 frente a 2%) y trastorno negativista desafiante (16,0 frente a 9,5%), trastorno por déficit de atención/hiperactividad (7,1 frente a 7,8%) o trastorno de ansiedad generalizada (3,2 frente a 4,1%), en comparación con la población general. El informe de los padres sobre los trastornos de ansiedad del niño se asoció con la angustia emocional autoinformada por los padres, pero no con el autoinforme de ansiedad del largo superviviente<sup>(33)</sup>. Estos rasgos psicoemocionales pueden perpetuarse en la edad adulta y condicionar el comportamiento de los largos supervivientes.

En el caso de la LPA, los supervivientes de LPA tuvieron una puntuación más baja estadística y clínicamente significativa para la escala física del cuestionario SF-36 respecto a la población general. El 29% de los pacientes informó que la fatiga era de moderada a grave y el 84,4% informó al menos una comorbilidad. La prevalencia de comorbilidades en supervivientes de LPA fue superior a la informada por la población general. Asimismo, se encontraron marcadas variaciones en el perfil de calidad de vida por número de comorbilidades. Incluso muchos años después de que finalice el tratamiento, los sobrevivientes de LPA tratados con QT estándar no se recuperan por completo, ya que informan limitaciones de la calidad de vida y una carga sustancial de síntomas<sup>(34)</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta en los largos supervivientes de la LMA en pacientes más jóvenes es el impacto de la LMA y su tratamiento sobre la fertilidad y la situación familiar. En LA, la mayoría de los regímenes de poliquimioterapia empleados producen baja gonadotoxicidad. En la LMA, el riesgo de infertilidad es menor que en la LAL. La infertilidad dependerá fundamentalmente de que los pacientes reciban un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En un registro sueco, de un 41% de mujeres que intentaron concebir después del tratamiento, solo el 15% lo logró. El 83% de las mujeres que no querían tener hijos reportaron "moderada" o "mucho" angustia causada por esto. Los hombres del mismo grupo de edad no tuvieron problemas de fertilidad. La infertilidad entre las mujeres jóvenes que sobreviven a una LMA sigue siendo un problema clínico importante y existe la necesidad de mejorar el asesoramiento clínico y la educación en esta área<sup>(35)</sup>.

En un estudio de calidad de vida en pacientes con LAM, la recuperación global de la calidad de vida se observó en el 79% a 1 año, el 75% a los 2 años y el 86% a los 3 años. A los 3 años, las subescalas QLQ-C30 con mayor recuperación fueron el funcionamiento físico

### 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

y emocional. Para la escala Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) de fatiga, la recuperación se observó en un 68% al año y en un 77% a los 3 años.

La recuperación en las medidas de rendimiento físico fue más pobre en promedio, con solo el 17% en el 6MWT (*6-min walk test*) y el 42% en la fuerza de agarre, volviendo a la normalidad a los 3 años. La gran mayoría de los supervivientes de LAM después del tratamiento logran una recuperación de la calidad de vida y la fatiga a los 3 años. Sin embargo, la recuperación del rendimiento físico siguió siendo un aspecto que no termina de resolverse<sup>(36)</sup>.

Para abordar y, eventualmente, poder predecir y prevenir tanto las complicaciones relacionadas con la enfermedad como los cambios en el estatus social en los sobrevivientes de LA a largo plazo, el seguimiento es el factor más importante después del tratamiento. Con este fin, evaluamos las complicaciones después de la consecución de la remisión completa en pacientes adultos con LA y los cambios en el estatus social de los pacientes que sobrevivieron más de 5 años después del inicio de la enfermedad. En un estudio, un 57,1% sufrieron varias combinaciones de 18 tipos de complicaciones identificadas, incluidas hepatitis postransfusional, diabetes mellitus y osteonecrosis idiopática. De estos largos supervivientes, el 48,5% trabajaba a tiempo completo o parcial, el 9% estaba desempleado, el 30,3% eran amas de casa y el 12,2% estaban jubilados<sup>(37)</sup>.

Las redes sociales están influyendo en la relación entre las características personales y médicas, y la calidad de vida de los sobrevivientes a largo plazo de leucemia y linfoma.

En un estudio se analizó la satisfacción del apoyo social, el uso de servicios de atención de apoyo, el tamaño de la red y la dependencia de los lazos sociales formales e informales. La satisfacción con el apoyo social y el uso de servicios de atención de apoyo predijeron significativamente la calidad de vida.

Los resultados indican que el uso de servicios de atención de apoyo, la satisfacción con el apoyo social, el tamaño de la red y la dependencia de los lazos sociales formales e informales afectan a la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer a largo plazo. Mejorar las redes sociales de los sobrevivientes de cáncer puede, en última instancia, mejorar su calidad de vida<sup>(38)</sup>.

La sobrecarga de hierro transfusional es un hallazgo frecuente en los supervivientes a largo plazo de LA. Solo unos pocos estudios han informado los resultados de la terapia de depleción de hierro en esta categoría de pacientes. La flebotomía terapéutica fue eficaz para reducir la concentración media de ferritina y la saturación de transferrina.

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

El programa de flebotomías fue bien tolerado, no se registraron eventos adversos durante o después de la recolección y son un método seguro y eficaz para reducir la sobrecarga de hierro en supervivientes a largo plazo con múltiples transfusiones con hemocromatosis secundaria<sup>(39)</sup>.

## Recomendaciones de seguimiento en Atención Primaria

En Atención Primaria, en función del tratamiento realizado que figure en el informe de alta, se deberían considerar las propuestas realizadas en la **Tabla 12**.

**Tabla 12.** Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes de largo seguimiento con leucemia aguda (LA)

	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>Hematológicas</b>	Sobrecarga de hierro transfusional	Concentración media de ferritina y saturación de transferrina	Flebotomía terapéutica	
<b>Ginecológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infertilidad mujeres</li> <li>• Hipogonadismo (menopausia precoz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejo para preservar la fertilidad antes y después del tratamiento</li> <li>• Síntomas de menopausia precoz</li> </ul>	Derivar a la unidad de fertilidad, si precisa	
<b>Endocrinológicas (28,7%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome metabólico, hiperglucemia, diabetes</li> <li>• Descenso de HDL, elevación de triglicéridos (TG), hipertensión e incremento del perímetro abdominal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioquímica (glucosa, hemoglobina glucosilada)</li> <li>• Orina (microalbuminuria)</li> <li>• Bioquímica (TG, col total, colesterol HDL y colesterol LDL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cálculo del riesgo cardiovascular y control de todos los factores de riesgo cardiovascular</li> <li>• Cálculo del riesgo cardiovascular y control de todos los factores de riesgo cardiovasculares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control del peso</li> <li>• Cálculo del IMC</li> <li>• Recomendaciones dietéticas y mantenerse activos físicamente</li> <li>• Cálculo del IMC</li> <li>• Toma de la tensión arterial</li> <li>• Monitorización ambulatoria de la presión arterial</li> <li>• Recomendaciones dietéticas y mantenerse activos físicamente</li> <li>• Control del perímetro abdominal</li> </ul>
<b>Cardiológicas (17%)</b>	Insuficiencia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Análisis de sangre (incluido péptido natriurético ProBNP)</li> <li>• Electrocardiograma</li> <li>• Ecocardiograma a los 5 y 10 años o si síntomas</li> </ul>	Tratamiento de la insuficiencia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Control del peso</li> </ul>

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; FG: filtrado glomerular; IMC: índice de masa corporal; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria; TOC: trastorno obsesivo compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada

## 9. Seguimiento del largo superviviente de cáncer hematológico

Tabla 12. Propuesta de actuación en Atención Primaria (AP) para pacientes de largo seguimiento con leucemia aguda (LA)

	Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
<b>Traumatológicas (9,6%)</b>	Necrosis avascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración física</li> <li>• Resonancia magnética (RM) si sospecha</li> </ul>		
<b>Otorrino-laringológicas</b>	Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Weber y Rinne</li> <li>• Audiometría si hipoacusia</li> </ul>	Evitar tratamientos ototóxicos	
<b>Digestivas (6,5%)</b>	Enfermedad hepática	Bioquímica (GOT, GGT, GPT, FA, amilasa, LDH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejo para dejar de fumar</li> <li>• Tratamiento de deshabituación</li> </ul>	Consejo para dejar de fumar
<b>Neumológicas (6,2%)</b>	Enfermedades respiratorias	Exploración clínica		Evitar tabaco y alcohol
<b>Neurológicas (4,3%)</b>	Enfermedades cerebrovasculares como ictus o epilepsia	Exploración clínica		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consejo para dejar de fumar</li> <li>• Control del peso y factores de riesgo</li> <li>• Recomendaciones dietéticas y mantenerse activos físicamente</li> </ul>
<b>Nefrológicas (3,1%)</b>	Enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioquímica (FG, creatinina, iones)</li> <li>• Orina (microalbuminuria)</li> </ul>	Evitar tratamientos nefrotóxicos	Evitar tabaco y alcohol
<b>Dermatológicas</b>	Toxicidad cutánea	Exploración clínica		
<b>Segundas neoplasias (1,4%)</b>	Mielosupresión	Exploración clínica		Evitar tabaco y alcohol
<b>Sociales y psicológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Fatiga, astenia</li> <li>• Falta de atención</li> <li>• Hiperactividad</li> <li>• TOC, TAG</li> <li>• Recuperación del rendimiento físico</li> <li>• Disfunción psicosocial</li> </ul>	Evaluación psicosocial		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenerse activos físicamente</li> <li>• Recursos activos y labor conjunta con trabajo social y psicología</li> </ul>

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; FG: filtrado glomerular; IMC: índice de masa corporal; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria; TOC: trastorno obsesivo compulsivo; TAG: trastorno de ansiedad generalizada

## 9.4. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos consiste en el rescate de células madre durante los esquemas de tratamiento con platino, la administración de una QT a muy altas dosis (con una concentración hasta 20–30 veces superior a la administrada en un ciclo convencional) y finalmente la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Los efectos secundarios a largo plazo más preocupantes son la posibilidad de un síndrome mielodisplásico/LA o un segundo tumor, que asciende a un 10–15% de los pacientes. También existe un mayor riesgo de hipotiroidismo (19%), cataratas (15%), disgeusia (10%), astenia/temblor (10%), osteoporosis (5%) e ICC (5%)<sup>(1)</sup>.

En estos pacientes se propone el seguimiento descrito en la **Tabla 13**.

**Tabla 13.** Propuesta de seguimiento en pacientes que han precisado trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>(1)</sup>

Problema detectado	Seguimiento MFyC	Tratamiento MFyC	Seguimiento EFyC
Síndrome mielodisplásico/ Leucemia aguda	Exploración clínica	Específico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia y observación de síntomas</li> <li>• Control de constantes: frecuencia cardíaca, tensión arterial, peso...</li> <li>• Cuidados generales</li> <li>• Alimentación</li> <li>• Recomendar actividades</li> <li>• Soporte emocional</li> <li>• Abordaje psicológico</li> </ul>
Segundo tumor	Exploración clínica	Específico	
Hipotiroidismo	Bioquímica (TSH, T4)	Tratamiento del hipotiroidismo	
Cataratas	Exploración clínica	Tratamiento si precisa	
Disgeusia	Exploración clínica	Sintomático	
Temblor	Exploración clínica	Si precisa	
Osteoporosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FRAX</li> <li>• Densitometría si:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 criterios de riesgo alto o</li> <li>– 1 criterio de riesgo alto + 2 criterios de riesgo moderado o</li> <li>– FRAX: riesgo medio (<math>\geq 5</math> y <math>&lt; 7,5\%</math>)</li> </ul> </li> </ul>	Tratamiento de la osteoporosis si precisa	
Insuficiencia cardíaca congestiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploración clínica</li> <li>• Análisis de sangre (incluido péptido natriurético ProBNP)</li> <li>• Electrocardiograma</li> <li>• Ecocardiograma a los 5 y 10 años o si síntomas</li> </ul>	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca	
Astenia	Evaluación psicosocial	Causal	

EFyC: Enfermería Familiar y Comunitaria; MFyC: Medicina Familiar y Comunitaria

## 10. Recomendaciones para la realización del informe de alta de Hematología

Tras el alta médica de un/una paciente oncológico/a, el informe de alta debe contener toda la información necesaria para hacer un correcto seguimiento en AP (**Tabla 14**). En los modelos denominados de "atención compartida", los pacientes que sobreviven a estos procesos reciben atención a través de los servicios combinados.

Los circuitos asistenciales y los tiempos deberán quedar fijados con antelación en el Plan de Atención al Superviviente. La creación de "consultas de alta resolución", con acceso inmediato ante sospechas de recidivas o de segundas neoplasias, pueden ser una solución para una atención rápida y una comunicación directa entre AP y Hematología.

Desde AP, medicina y enfermería harán seguimiento y continuarán los cuidados explicados en apartados anteriores e individualizados en función de la información del informe de alta de Hematología (**Tabla 14**) y adecuando medidas de prevención como la vacunación<sup>(40)</sup>, la alimentación o la actividad física (véase el apartado siguiente).

La persona que sobrevive a estas patologías debe estar involucrada en su proceso, con acceso a la información para que conozca los síntomas y los tratamientos, la periodicidad de sus revisiones y pueda consultar ante la menor sospecha.

**Tabla 14.** Propuesta contenidos del informe de alta de hematología de un paciente

• Historia clínica
• Diagnóstico
• Estadificación
• Factores pronósticos/Índice pronóstico
• Esquemas de tratamiento utilizados, número de ciclos, fecha de inicio y de fin
• Radioterapia: especificar área afecta, intensidad (Gy), fecha de inicio y fin
• Resultado obtenido con cada línea de quimioterapia
• Secuelas del tratamiento o de sus complicaciones, por aparatos
• Recomendaciones sobre sexualidad y anticoncepción o gestación
• Recomendaciones sobre rehabilitación, incorporación a la vida activa, laboral, etc.
• Recomendaciones sobre el seguimiento a largo plazo específico del/la paciente
• Vigilancia de la recidiva. Detección precoz de la recurrencia
• Abordaje psicológico. Miedo a la recaída
• Coordinación con Atención Primaria. Compartir información, circuitos de derivación y protocolos

## 11. Recomendaciones sobre dieta y actividad física

Se recomienda seguir un patrón de alimentación saludable que incluya:

- ▶ Alimentos con alto contenido de nutrientes en cantidades que ayudan a lograr y mantener un peso corporal saludable.
- ▶ Una variedad de verduras de distintos tipos y legumbres ricas en fibra (judías y guisantes).
- ▶ Frutas, especialmente frutas enteras con una variedad de colores.
- ▶ Granos enteros.

Un patrón de alimentación saludable debe limitar o excluir:

- ▶ Carnes rojas y procesadas.
- ▶ Bebidas azucaradas.
- ▶ Alimentos altamente procesados y productos de granos refinados.

Lo mejor es no beber alcohol. No hay un nivel seguro de consumo de alcohol para reducir la incidencia de cáncer.

Se recomienda realizar 150 minutos de actividad moderada a la semana o 75 minutos de actividad vigorosa a la semana (**Tabla 15 y Figura 1**).

Tabla 15. Recomendaciones de actividad física

	Recomendaciones de actividad física	Observaciones	Reducir el sedentarismo	Limitar el tiempo de pantalla
<b>Personas adultas</b>	Al menos <b>150 minutos</b> de actividad <b>moderada a la semana</b> o <b>75 minutos</b> de actividad <b>vigorosa</b> a la semana o <b>una combinación</b> equivalente de las anteriores  Estas recomendaciones pueden alcanzarse sumando periodos de <b>al menos 10 minutos seguidos</b> cada uno	Realizar, al menos <b>2 días</b> a la semana, actividades de fortalecimiento muscular y mejora de la masa ósea y actividades para mejorar la flexibilidad  Los <b>mayores de 65 años</b> , especialmente <b>con dificultades de movilidad</b> : al menos <b>3 días</b> a la semana, realizar actividades de fortalecimiento muscular y para mejorar el equilibrio	Reducir los periodos sedentarios prolongados de más de 2 horas seguidas, realizando <b>descansos activos cada 1 o 2 horas</b> con sesiones cortas de estiramientos o dando un breve paseo  Fomentar el <b>transporte activo</b>	Limitar el tiempo delante de una pantalla





Figura 1. Recomendaciones de ejercicio para personas que padecen o han superado un cáncer. Modificada de: Schulte H. The University of British Columbia; 2020<sup>(41)</sup>.  
<sup>(1)</sup> Physical Activity Guidelines for Americans, 2018; <sup>(2)</sup> el entrenamiento de resistencia progresivo supervisado no exacerba el linfedema; <sup>(3)</sup> se necesitan al menos 12 meses de entrenamiento de resistencia más entrenamiento de alto impacto.

## 12. Recomendaciones para pacientes

### 12.1. Asociaciones de pacientes

- ▶ Asociación de Familias Oncohematológicas de Lanzarote (AFOL):  
<http://www.afol.info>
- ▶ Asociación Española Contra el Cáncer (AECC):  
<http://www.aecc.es>
- ▶ Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL):  
<http://www.aeal.es/>
- ▶ Asociación Leonesa con las Enfermedades de la Sangre (ALCLES):  
<http://www.alcles.org>
- ▶ Asociación para la Donación de Médula Ósea y Cordón Umbilical de Extremadura (ADMO):  
<https://admo.es/>
- ▶ Federación Española de Padres de Niños con Cáncer:  
<http://www.cancerinfantil.org/>
- ▶ Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC):  
<http://www.gepac.es/>
- ▶ Plataforma de Organizaciones de Pacientes:  
<http://www.plataformadepacientes.org/>
- ▶ Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Listado de centros que realizan preservación de la fertilidad:  
<https://www.sefertilidad.net/docs/grupos/preservacion/preservacionCentros.pdf>

### 12.2. Recomendaciones

- ▶ Hábitos de vida y cáncer. Fisterra; 2008:  
<https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/informacion-para-pacientes/habitos-vida-cancer/>
- ▶ National Cancer Institute (NCI). Consejos de alimentación: antes, durante y después del tratamiento del cáncer:  
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/sobrellevar/consejos-de-alimentacion.pdf>

## 12. Recomendaciones para pacientes

- ▶ Salud Madrid. Guía de recomendaciones al paciente con quimioterapia de la Comunidad de Madrid:  
<https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/chas/quimioterapia.pdf>
- ▶ Salud Madrid. Guía de recomendaciones al paciente con radioterapia de la Comunidad de Madrid:  
<https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/chas/radioterapia.pdf>
- ▶ ViviFrail. Se trata de una página web que, bajo la supervisión de su médico, busca promover el ejercicio en el paciente. En ella se puede encontrar información y herramientas necesarias para la prescripción individualizada de un programa multicomponente de ejercicio físico:  
<https://vivifrail.com/es/inicio/>

### 12.3. Dudas

- ▶ Cómo se aborda y cómo se utiliza el estadio en los casos de cáncer. Fisterra; 2021:  
<https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/informacion-para-pacientes/como-se-aborda-como-se-utiliza-estadio-caso-cancer/>
- ▶ El dolor en los pacientes con cáncer. Fisterra; 2010:  
<https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/informacion-para-pacientes/el-dolor-pacientes-con-cancer/>
- ▶ Linfoma de Hodgkin. Qué es y cómo afrontarlo. Fisterra; 2021:  
<https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/informacion-para-pacientes/linfoma-hodgkin-que-es-como-afrontarlo/>
- ▶ Linfomas no Hodgkin. Fisterra; 2021:  
<https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/informacion-para-pacientes/linfomas-no-hodgkin-pacientes/>
- ▶ Marcadores tumorales. Qué son y como interpretarlos. Fisterra; 2021:  
<https://www.fisterra.com/ayuda-en-consulta/informacion-para-pacientes/marcadores-tumorales-que-son-como-interpretarlos/>
- ▶ MSD. Tu salud. guías, recursos y materiales sobre salud:  
<https://www.msd.es/tu-salud/>

*12. Recomendaciones para pacientes*

- ▶ National Cancer Institute (NCI). Leucemia:  
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia>
- ▶ National Cancer Institute (NCI). Linfoma:  
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma>

## 13. Indicadores de evaluación

Tras la implementación, se medirán los siguientes indicadores:

- ▶ De estructura:
  - Existencia de la GPC (sí/no).
  - Implementación de la GPC (sí/no).
- ▶ De proceso:
  - Porcentaje de centros de salud a los que se ha presentado la GPC.
- ▶ De resultado:
  - Porcentaje de pacientes que son dados de alta con el informe propuesto.
  - Porcentaje de pacientes que son seguidos conjuntamente por Atención Primaria y Hematología.
  - Porcentaje del personal sanitario (medicina y enfermería) que la consideran útil.

## 14. Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases for Oncology, 3<sup>rd</sup> Edition (ICD-O-3). WHO; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/standards/classifications/other-classifications/international-classification-of-diseases-for-oncology>.
2. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. REDECAN; 2021. Disponible en: <https://redecana.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf>.
3. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Informe avances en cáncer hematológico, 2020. SEHH; 2020. Disponible en: [https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/publicaciones/docs/02/pdf/AVANCES-EN-CANCER-HEMATOLOGICO\\_2020.pdf](https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/publicaciones/docs/02/pdf/AVANCES-EN-CANCER-HEMATOLOGICO_2020.pdf).
4. Damlaj M, El Fakih R, Hashmi SK. Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: Metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Rev.* 2019 Jan;33:63-73. PMID: 30093158.
5. Garrido Cantarero G, Díez Martín JL, García Suárez J, Alegre Amor A, Sánchez-Pobre Bejarano P. Neoplasias hematológicas. Análisis de la supervivencia. Años 2014-2018. Madrid: Registro de Tumores de Madrid (RTMAD); Oficina Regional de Coordinación Oncológica; Dirección General del Proceso Integrado de Salud; SERMAS; 2020.
6. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, Franklin J, Behringer K, Halbsguth T, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2014 Mar 13;123(11):1658-64. PMID: 24478403.
7. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7614-20. PMID: 16186594.
8. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 10;31(2):231-9. PMID: 23150709.
9. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Apr;39(2):168-74. PMID: 24384030.
10. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007 Mar 1;109(5):1878-86. PMID: 17119114
11. Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, et al. Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 1;24(10):1568-74. PMID: 16520465.

## 14. Bibliografía

12. Meissner J, Tichy D, Dietrich S, Schmitt T, Ziepert M, Kuhnt E, et al. Parenthood in long-term survivors after CHOP with or without etoposide treatment for aggressive lymphoma. *Br J Haematol*. 2014 Aug;166(4):612–5. PMID: 24689462.
13. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, Sun CL, Carter A, Francisco L, et al. Late effects in survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma treated with autologous hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplant survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Oct;13(10):1153–9. PMID: 17889351.
14. Albero I, Bartolomé-Moreno CB, Cerrada L, García D, Gómez-Baraza C, Gómez-Marco A, et al. Guía de práctica clínica. Manejo diagnóstico y terapéutico de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica en Atención Primaria. Unidad Docente AFyC sector Zaragoza 1. Zaragoza: Publicaciones UD de AFyC sector Zaragoza 1; 2021. Disponible en: <https://sites.google.com/view/publicacionesudafycsz1/gpc>.
15. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 May;10(5):589–97. PMID: 22570290.
16. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo AP, Aviles A, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol*. 2006 Dec;17(12):1749–60. PMID: 16984979.
17. Ng AK, Kenney LB, Gilbert ES, Travis LB. Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol*. 2010 Jan;20(1):67–78. PMID: 19959033.
18. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol*. 2002 Aug 15;20(16):3484–94. PMID: 12177110.
19. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):465–75. Erratum in: *JAMA*. 2003 Sep 10;290(10):1318. PMID: 12876089.
20. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Oct 5;97(19):1428–37. PMID: 16204692.
21. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Feb 6;94(3):182–92. PMID: 11830608.
22. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4096–104. PMID: 21969511.
23. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Feb 7;99(3):206–14. PMID: 17284715.
24. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, Hutchinson R, Ginsberg J, et al.; Childhood Cancer Survivor Study. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2002 Dec 1;95(11):2431–41. PMID: 12436452.

## 14. Bibliografía

25. Mauch P, Ng A, Aleman B, Carde P, Constine L, Diehl V, et al. Report from the Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: July 9–16, 2003, Bellagio, Italy. *Eur J Haematol Suppl.* 2005 Jul;(66):68–76. PMID: 16007872.
26. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clin Pediatr (Phila).* 2009 Jul;48(6):601–8. PMID: 19264722.
27. Kızılocak H, Okcu F. Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Turk J Haematol.* 2019 Feb 7;36(1):1–11. PMID: 30398158.
28. Redaelli A, Stephens JM, Brandt S, Botteman MF, Pashos CL. Short- and long-term effects of acute myeloid leukemia on patient health-related quality of life. *Cancer Treat Rev.* 2004 Feb;30(1):103–17. PMID: 14766128.
29. Saultier P, Auquier P, Bertrand Y, Vercasson C, Oudin C, Contet A, et al. Metabolic syndrome in long-term survivors of childhood acute leukemia treated without hematopoietic stem cell transplantation: an L.E.A. study. *Haematologica.* 2016 Dec;101(12):1603–10. PMID: 27515247.
30. Muffly L, Maguire FB, Li Q, Kennedy V, Keegan TH. Late Effects in Survivors of Adolescent and Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JNCI Cancer Spectr.* 2020 Apr 2;4(4):pkaa025. PMID: 32704618.
31. Baker KS, Syrjala KL. Long-term complications in adolescent and young adult leukemia survivors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):146–53. PMID: 30504303.
32. Bloomhardt HM, Sint K, Ross WL, Rotatori J, Ness K, Robinson C, et al. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer.* 2020 Jan 1;126(1):202–10. PMID: 31536650.
33. Liu W, Cheung YT, Brinkman TM, Banerjee P, Srivastava D, Nolan VG, et al. Behavioral symptoms and psychiatric disorders in child and adolescent long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Psychooncology.* 2018 Jun;27(6):1597–607. PMID: 29521470.
34. Efficace F, Breccia M, Avvisati G, Cottone F, Intermesoli T, Borlenghi E, et al. Health-related quality of life, symptom burden, and comorbidity in long-term survivors of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia.* 2019 Jul;33(7):1598–607. PMID: 30573776.
35. Brånvall E, Derolf AR, Johansson E, Hultcrantz M, Bergmark K, Björkholm M. Self-reported fertility in long-term survivors of acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2014 Sep;93(9):1491–8. PMID: 24771046.
36. Timilshina N, Breunis H, Tomlinson GA, Brandwein JM, Buckstein R, Durbano S, Alibhai SMH. Long-term recovery of quality of life and physical function over three years in adult survivors of acute myeloid leukemia after intensive chemotherapy. *Leukemia.* 2019 Jan;33(1):15–25. PMID: 29884902.
37. Suzuki-Tsunoda Y, Kawamura S, Tsushima K, Tamai Y, Takami H, Munakata A, Tsunoda M. Long-term survivors with adult acute leukemia in complete remission: complications and return to work. *Int J Hematol.* 2002 Aug;76(2):173–9. PMID: 12215017.
38. Lim JW, Zebrack B. Social networks and quality of life for long-term survivors of leukemia and lymphoma. *Support Care Cancer.* 2006 Feb;14(2):185–92. PMID: 16007454.



14. Bibliografía

39. Franchini M, Gandini G, Veneri D, de Matteis G, Federici F, Solero P, Aprili G. Efficacy and safety of phlebotomy to reduce transfusional iron overload in adult, long-term survivors of acute leukemia. *Transfusion*. 2004 Jun;44(6):833-7. PMID: 15157247.
40. Ministerio de Sanidad. Vacunas y Programa de Vacunación. Condiciones de riesgo. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/home.htm>.
41. Schulte H. Moving Through Cancer: Exercise for people living with and beyond cancer. The University of British Columbia; 2020. Disponible en: <https://cepl.rehab.med.ubc.ca/2020/06/24/moving-through-cancer-exercise-for-people-living-with-and-beyond-cancer/>.
42. Martínez Muñoz C (coord.). Guía de Práctica Clínica de GELTAMO para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin. GELTAMO; 2019. Disponible en: <https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/124-guia-terapeutica-geltamo-para-el-tratamiento-de-linfoma-hodgkin/file>. ISBN: 978-84-09-11251-7. Depósito Legal: M-16986-2019.

## 15. Anexo 1. Conflicto de intereses

Tiene intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada, etc.) que puedan ser significativos en relación con la autoría de la guía	Sí	No
Es accionista o tiene intereses comerciales en una compañía (patentes, trabajos de asesoramiento y consultorías)	Sí	No
Realiza trabajos de asesoramiento y consultoría para una compañía farmacéutica u otras industrias sanitarias o tecnológicas	Sí	No
Ha recibido financiación para participar en una investigación	Sí	No
Ha recibido financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones, etc.)	Sí	No
Ha recibido honorarios como ponente (conferencias, cursos, etc.)	Sí	No
Ha obtenido financiación para reuniones o congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento, etc.)	Sí	No
Es autor, participante o revisor de proyectos de investigación que se relacionen de forma directa con la temática de la guía, sus fundamentos teóricos o con alguna de las recomendaciones	Sí	No
Ha participado en otras guías de similar temática como miembro del grupo elaborador de la guía (GEG)	Sí	No
Ocupa algún puesto en una organización profesional o grupo de apoyo con un interés directo en el tema considerado	Sí	No
Ha realizado una declaración pública en la que se haya expresado una opinión clara sobre el tema en consideración que pudiera interpretarse como perjudicial para la interpretación objetiva de la evidencia si el tema es objeto de debate, cuestionamiento o valoración alternativa	Sí	No
Tiene intereses personales afectivos, de carácter no económico. Que el participante (miembro del GEG, colaborador experto o revisor externo) o un allegado presente o haya presentado la condición clínica objeto de la guía de práctica clínica (GPC) en cuestión	Sí	No
Ha recibido financiación o ayuda económica para la creación y el funcionamiento de la unidad o servicio	Sí	No
Ha recibido una dotación significativa de material a la unidad o servicio	Sí	No
Ha recibido contratación o ayuda económica para contratar personal en la unidad o servicio	Sí	No
Ha recibido ayuda económica para la financiación de una investigación	Sí	No
Ha recibido financiación de programas educativos o cursos para la unidad	Sí	No
Existen allegados al participante en la guía de práctica clínica (GPC), que se encuentren en alguno de los siguientes supuestos:		
a) Consultoría, puesto de trabajo o de dirección de los servicios asistenciales o la industria sanitaria relevantes para el objeto de la GPC que conlleve pagos regulares u ocasionales, ya sea en efectivo o en especie, incentivos diferidos o expectativas verosímiles de contratación, promoción, etc.	Sí	No
b) Cualquier pago en efectivo o en especie de la industria sanitaria que con o sin relación directa con el ámbito de la GPC pueda, por su relevancia, afectar la deseable imparcialidad de la GPC	Sí	No
c) Acciones en bolsa de industria relacionada con el ámbito de la GPC	Sí	No

Zaragoza, \_\_\_\_ de febrero de 2021

Firmado:

Modificado de: Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016.  
Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual\\_gpc\\_completo.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/manual_gpc_completo.pdf)



Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia



**semFYC**

Sociedad Española de Medicina  
de Familia y Comunitaria