

Los problemas de la hemato-oncología pediátrica en México

Dr. Roberto Rivera-Luna

Academia Mexicana de Pediatría.

Resumen

En el mes de junio del año 2002 y bajo el patrocinio de la Academia se efectuó el Consenso sobre los problemas de los niños con cáncer en la República Mexicana. La idea básica fue el tratar de obtener un panorama actual de la infraestructura hospitalaria, la disponibilidad de técnicas de laboratorio de rutina y especializadas, estudios de imagenología, así como poseer una unidad de radioterapia y programa de trasplante de médula ósea. Por otro lado se investigó acerca de los recursos humanos y formación-capacitación de los mismos. Todo se llevó a cabo a través de un cuestionario enviado semanas antes de la reunión. En este consenso se establecieron varias mesas de trabajo con un coordinador de padecimientos, se analizó detenidamente la problemática de los padecimientos hemato-oncológicos más frecuentes. De tal manera que se pudieran obtener conclusiones específicas así como posibles recomendaciones para la atención en el ámbito nacional y en forma uniforme del niño con cáncer.

Palabras clave. Hematología; Oncología; pediatría; México.

Solicitud de sobretiros: Dr Roberto Rivera Luna, Subdirección de Hematooncología, 3er. piso, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700 "C", Col. Cuicuilco, C.P. 04530, Deleg. Coyoacán, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 08-11-2002.

Fecha de aprobación: 14-11-2002.

En el momento actual el cáncer en la población pediátrica entre los 5 a 14 años de edad representa la segunda causa de muerte, únicamente antecedida por accidentes¹ (Cuadro 1). Éste representa un gran problema que tiende a incrementarse con el tiempo. Se parte de la base que de acuerdo con las cifras del INEGI el número total de habitantes de la República Mexicana es de 104 millones de habitantes y que de éstos, cerca de 60% están representados por una población menor de 18 años de edad. Por lo tanto podemos sugerir que en un futuro no muy lejano el cáncer en esta población constituirá un verdadero problema de salud. Con este planteamiento es necesario que las autoridades federales y locales de salud cuenten con un verdadero programa estratégico para solventar las grandes carencias existentes en el ámbito nacional sobre la falta de infraestructura hospitalaria y de recursos humanos estratégicamente localizados para la atención especializada de estos pacientes.

La frecuencia de cáncer de acuerdo a reportes de la Organización Mundial de la Salud en población menor de 18 años en los Estados Unidos de Norteamérica se ha documentado en 150 casos/

millón/año,² mientras que en México números poco precisos han estimado en 122 casos/millón/año.

En experiencias tanto institucionales como nacionales³ se ha observado una incidencia que va en aumento con ciertos padecimientos. Los más comunes son, en primer lugar, la leucemia aguda, linfoma, tumores primarios del sistema nervioso central, retinoblastoma y tumores sólidos. Al comparar la prevalencia de estos padecimientos de México con países desarrollados parece existir cierta similitud (Cuadro 2).

Si bien es cierto que la frecuencia de padecimientos malignos en pediatría tiende a incrementarse en los últimos 20 años, la tasa de mortalidad es hacia la alza en México⁴ y a la baja en los Estados Unidos de Norteamérica.⁵ Esta observación reafirma la inminente necesidad de ofrecer soluciones a la problemática del manejo integral y especializado cada día más creciente del niño con cáncer en el ámbito nacional.

Antecedentes

Han existido esfuerzos aislados para el registro de padecimientos malignos en el ámbito nacional;

Cuadro 1. Mortalidad en población escolar (5-14 años de edad) en la República Mexicana

Orden	Causa	Defunción (n)	Tasa*
1	Accidentes	2 561	11.8
2	Cáncer	1 651	7.6
3	Anomalías congénitas	469	2.2
4	Neumonía-influenza	375	1.7
5	Homicidio y lesiones	339	1.6
6	Infección intestinal	264	1.2

*Tasa por 100 000 habitantes de 5 a 14 años. Fuente: Compendio de Mortalidad 1999, SS

Cuadro 2. Prevalencia comparativa de neoplasias malignas en la población pediátrica en la República Mexicana, en los Estados Unidos de Norteamérica e Inglaterra

Diagnóstico	México (a) %	E.U.A. (b) %	Inglaterra (b) %
Leucemia	34.4	30	31
Linfomas	19.5	13	12
Sistema nervioso central	10.0	19	20
Retinoblastoma	8.5	3.0	2.0
Tumores óseos	6.5	5.0	5.0
Tumores renales	5.6	6.0	6.0
Tumores germinales	5.1	-	-
Sarcoma partes blandas	4.8	7.0	-
Neuroblastoma	2.7	8.0	-
Histiocitosis	1.5	-	-
Otros	1.4	9.0	24

Fuente: (a) Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México, 1993-1996 DGE-SSA
(b) Miller BA y col. SEER Cancer Statistics Review 1973-1990. NIH Publ. 93-2789, NCI 1993

sin embargo, no ha sido hasta la creación del Registro Histopatológico de Neoplasias en México de la Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud,⁶ la que ha mostrado el panorama tan alarmante del niño con cáncer en México.

Es necesario cuestionar la frecuencia y, por lo tanto, la tendencia elevada del cáncer infantil en la niñez Mexicana. Aun cuando la respuesta pueda ser simplista, se ha podido observar disminución de la mortalidad infantil debido al diagnóstico temprano de padecimientos respiratorios, programas de hidratación oral en casos de diarreas, uso adecuado y temprano de antibióticos en el caso de procesos infecciosos y cuidados más intensos prenatales y de padecimientos neonatales.

Todas estas medidas de salud pública han condicionado que la mortalidad en la población pediátrica tienda a disminuir y por lo tanto esta población infantil llegue a la edad de mayor frecuencia de cáncer, la cual en términos generales corresponde entre los dos a diez años de edad.

Consenso

Actualmente en la República Mexicana existen solamente 72 oncólogos pediatras certificados por el Consejo Mexicano de Oncología y 40 hematólogos pediatras certificados por el Consejo Mexicano de Hematología, de tal manera que este número tan limitado tiene que atender un grupo

cada día más creciente de neoplasias malignas de la población Mexicana. De éstos, solamente asistieron 40 oncólogos pediatras y seis hematólogos pediatras de diferentes instituciones públicas incluyendo la Secretaría de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Hospitales regionales Universitarios y Estatales. En total participaron 14 estados y el Distrito Federal. La mayoría de las instituciones encuestadas presentaban un registro anual de nuevos pacientes para el año 2001 de 12 a 730 con una media de 321 pacientes; de éstos la media de abandono en los primeros tres meses después del diagnóstico fue de 26%. Con una repercusión en los costos directos de atención de las unidades hospitalarias, además de producir alteraciones y sesgos en los resultados de tratamiento al analizar en forma global los resultados por institución. Como era de esperarse, la principal causa de abandono fue por motivos socioeconómicos.

El porcentaje de supervivencia global para todos los pacientes y todas las entidades nosológicas se reportó de 60% en las instituciones fuera del Distrito Federal, mientras que en los Institutos Nacionales de Salud, el IMSS, el ISSSTE de la Ciudad de México y Guadalajara, la supervivencia global a más de cinco años para todos los padecimientos fue de 75%.

Más de la mitad de los especialistas participantes mencionaron que las camas hemato-oncológicas se encuentran distribuidas dentro del hospital, ya sea en la unidad de pediatría o bien, si es un hospital pediátrico, distribuidas a todo lo largo del hospital. Por supuesto que esta observación condiciona varias alteraciones. Por un lado la preparación y/o orientación de las enfermeras que atienden a estos pacientes puede ser poco especializada ya que carecen de la experiencia constante para la atención del niño con cáncer, y por otro es difícil el manejo y seguimiento integral y multidisciplinario bajo estas circunstancias.

Del total de instituciones analizadas solamente 81% cuenta con un servicio estructurado y espacio

físico para consulta externa, 92% cuenta con terapia ambulatoria, 92% cuenta con un cuadro básico de medicamentos hemato-oncológicos. Solamente cinco instituciones cuentan con instalaciones y llevan a cabo un programa de trasplante de médula ósea, cuatro en la Ciudad de México y uno en la Ciudad de Guadalajara.

Todas las instituciones que asistieron cuentan con laboratorio de rutina y servicio de radiología, incluyendo ultrasonido. El 97% cuenta con tomografía y sólo 7% con resonancia magnética. El 57% de las instituciones no cuentan con un servicio de radioterapia.

Con relación a los recursos humanos, solamente tres instituciones en la República Mexicana cuentan con un programa universitario de residencia en Oncología Pediátrica y residencia en Hematología Pediátrica con reconocimiento del Consejo Mexicano de Oncología y del Consejo Mexicano de Hematología, respectivamente. Éstas se encuentran en la Ciudad de México e incluyen al Hospital Infantil de México Federico Gómez, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS y el Instituto Nacional de Pediatría. El 48% de las instituciones no cuentan con un cirujano pediatra experto en el manejo quirúrgico de las neoplasias malignas y sus complicaciones. Solamente existen tres radioterapeutas dedicados al área de la hemato-oncología pediátrica, todos ellos en la Ciudad de México, el resto son radioterapeutas generales que manejan tanto población adulta como pediátrica.

Leucemia, una entidad necesaria para un consenso

Las leucemias son el grupo de enfermedades malignas más comunes en México⁷ y el resto del mundo. De tal manera que éste fue uno de los páneles de discusión en el Consenso, y que dada su importancia se mencionarían los datos más relevantes para el pediatra.

Las leucemias son un grupo de padecimientos heterogéneos que pueden estar presentes desde el

nacimiento hasta la adolescencia. Sin embargo el pico de máxima expresión se encuentra entre los cuatro a ocho años de edad. Se presentan alrededor de cuatro casos nuevos/100 000/año en menores de 15 años.⁸ El género masculino predomina sobre el femenino. Tanto la incidencia como la mortalidad en los niños mexicanos van hacia la alta.⁴

La leucemia aguda predomina en 98% sobre la mielocítica crónica. Ésta es la única forma crónica en pediatría. De las variedades agudas, 75% está representada por la leucemia aguda linfoblástica y 23% por la leucemia aguda no linfoblástica.

Existen varios factores predisponentes señalados por la literatura. Dentro de éstos los más comunes lo constituyen los síndromes de inmunodeficiencia congénitos y adquiridos, alteraciones y/o enfermedades con alteraciones genéticas. Como ejemplo de esta última situación se encuentra el síndrome de Down,⁹ cuya frecuencia se ha documentado en un caso de leucemia aguda por cada 95 niños con este síndrome. Otras situaciones se pueden observar en enfermedades con rompimiento cromosómico como es el síndrome de Fanconi, cuya frecuencia de leucemia aguda se eleva a un caso en cada 10 niños con este padecimiento. La relación causa-efecto se ha señalado con algunos virus, por un lado el HTLV 1 y leucemia aguda "T" del adulto,¹⁰ en el caso de la población pediátrica la presencia del virus de Epstein-Barr y leucemia aguda linfoblástica de estirpe "B".¹¹ Indiscutiblemente, otros factores productores de leucemia lo constituyen la exposición a la radiación, a derivados del benceno, incluyendo insecticidas órgano fosforados y fertilizantes, entre otros.

Los aspectos clínicos revisten características importantes para el pediatra. Por un lado el tiempo de evolución de estas enfermedades en su variedad aguda es corta, estimándose que son de pocas semanas a unos dos a tres meses sin antes presentar síntomas y signos. Éstos clásicamente se caracterizarán por ataque al estado general, astenia, adinamia, los cuales serán progresivos.

Además de fiebre en 50-60% de estos niños. A la exploración¹² se podrá documentar hepatoesplenomegalia en 60%, siendo estos hallazgos los más comunes. Se presentan adenopatías en 45% y fenómenos hemorrágicos en 40%, éstos caracterizados por petequias, equimosis y menos frecuentemente epistaxis. De hecho, siendo este grupo de enfermedades sistémicas y originadas en la médula ósea, tienen la capacidad de infiltrar cualquier sitio de la economía del huésped. Tal es el caso de infiltración al sistema nervioso central,¹³ ojos, pares craneales, campos pulmonares, adenopatías en mediastino, riñones, órganos intra-abdominales, testículos, piel, hueso, articulaciones, etc. En ciertos sitios anatómicos se puede sospechar a través de estudios de laboratorio y/o imagenología y en otros pasan a ser sitios silenciosos difícil de documentar.

La sospecha diagnóstica de estas enfermedades se establece con la historia clínica, una exploración física detallada y la presencia de una biometría hemática con ciertas anomalías. Específicamente, la anemia se podrá observar en 44% de los pacientes, la cuenta de leucocitos podrá estar normal en la mitad de los casos, 20% con leucopenia y 30% con leucocitosis. Tradicionalmente la cuenta de plaquetas estará disminuida en 85% de todos los pacientes. Con esta idea en mente se debe proceder a efectuar un estudio de médula ósea por aspiración. Ésta es la prueba diagnóstica indiscutible para este grupo de enfermedades.

Una vez establecido el diagnóstico por citomorfología con un mínimo de 25% de células primitivas -blastos- se deberá proceder a efectuar la identificación de estas células a través de inmunofenotipos para precisar el linaje de las células y tener el diagnóstico más correcto. Además se deberán de practicar estudios rutinarios de laboratorio, incluyendo: examen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático, urea, creatinina y ácido úrico. Se deberá también incluir un estudio del líquido cefalorraquídeo para detección de blastos y una radiografía simple de tórax para determinar la presencia de adenopatías mediastinales y consecuentemente un probable síndrome de compresión de vena cava superior.

Sin embargo, en este Consenso efectuado en la Ciudad de Cuernavaca, Morelos se pudo identificar que aquellas instituciones públicas que se dedican al cuidado del niño con cáncer en el ámbito nacional solamente seis cuentan en el momento actual con un laboratorio que pueda efectuar estudios de inmunofenotipos en forma rutinaria para poder determinar el linaje de las células leucémicas. Tradicionalmente, en niños Mexicanos¹⁴ se ha identificado que 80-85% pertenecen a las estirpes Pre B (Pre B temprana la más común, Pre B, Pre B transicional), B en 3% y T en 12%. Desafortunadamente las pruebas citogenéticas indispensables para determinar las traslocaciones,¹⁵ sobre todo la t(9;22) de pronóstico sumamente desfavorable, son practicadas únicamente en cuatro de las instituciones encuestadas a nivel nacional, mientras que las pruebas de biología molecular también sumamente importantes para determinar el oncogen *cbr;abl* solamente se pueden efectuar rutinariamente en dos instituciones a nivel nacional. Existen otras pruebas que son necesarias como factor pronóstico y de respuesta al tratamiento, determinando la enfermedad mínima residual (MRD)¹⁶ y el estado de la médula ósea al día 14 de haber iniciado el tratamiento. La prueba del MRD también es útil al día 28 y al terminar toda la terapéutica, esto es a los 30 meses para leucemias pre B y T. Desafortunadamente esta prueba sólo se practica rutinariamente en una sola institución a nivel nacional.

El tratamiento para este grupo de enfermedades es multidisciplinario, teniendo en forma muy importante al pediatra como el profesional de primer contacto y en el que se establecerá el sistema de referencia y contrarreferencia. El tratamiento especializado tiene una duración para leucemia aguda linfoblástica pre-B y T de 30 meses, y para leucemia B de seis meses. En los primeros dos tipos de leucemia el tratamiento consistirá de una fase de inducción a la remisión de cuatro semanas aproximadamente, una de consolidación de 8 a 12 semanas, incluyendo tratamiento

presintomático-profiláctico al sistema nervioso central con un programa de quimioterapia intratecal, y finalmente una fase de mantenimiento.

La indicación de radioterapia es sólo cuando existe enfermedad al sistema nervioso central, administrándose a cráneo exclusivamente, o bien cuando existe enfermedad testicular documentada a través de biopsia. Las posibilidades de supervivencia libre de enfermedad a más de cinco años se encuentran entre 70 a 75% en niños con riesgo habitual en trabajos protocolizados en México,¹⁷ situación semejante a las series internacionales.¹⁸ Es indispensable hacer notar que la remisión completa en forma temprana¹⁹ traerá consigo una tasa alta de remisiones prolongadas y probable curación.

En aquellos pacientes de alto riesgo que incluyen al diagnóstico una t(9;22) o bien en segunda remisión con cualquier tipo de leucemia aguda linfoblástica se deberá de efectuar un trasplante alogénico de médula ósea.

Conclusiones

El desarrollo armónico de un programa para el diagnóstico y tratamiento del niño con cáncer requiere de un sistema de salud terciaria con infraestructura humana y hospitalaria competente, actualizada y desarrollada a plenitud en beneficio de estos niños. Además de tratar de mejorar las condiciones laborales de los especialistas, se requiere por parte de las autoridades federales del reconocimiento de que este padecimiento emergente es un verdadero problema de salud. De tal manera que los presupuestos federales sean más adecuados para combatir esta entidad. Por otro lado es importante que exista un desarrollo regional para la mejor atención del paciente y optimización de los recursos existentes. Esto último se llevará a cabo con un sistema de referencia y contrarreferencia efectiva en el ámbito regional que condicione mejores posibilidades de éxito terapéutico.

PEDIATRIC HEMATOLOGIC-ONCOLOGIC PROBLEMS IN MEXICO

The Academia Mexicana de Pediatría (Mexican Academy of Pediatrics) sponsored a National Hematology-Oncology Consensus in order to analyze the problem of childhood cancer among Mexican children, the referral system, diagnosis and treatment. Previous to the meeting a questionnaire was applied to 42 pediatric hemato-oncologists from the whole country who attended the meeting. The idea was to obtain information regarding the most frequent type of childhood cancer seen at their institutions, hospital facilities, human resources including nursing personnel, pediatric surgeons, and radiotherapists. Other questions explored the availability of chemotherapeutic drugs as well as if they had a bone marrow transplant programs, and the number of University or National Boards approved Pediatric Hematologist-Oncologist. The results were rather disappointing in view of the limited human and hospital resources, especially in those hospitals far from large urban University-affiliated institutions. It is emphasized the need to have an efficient referral system in order to improve patients care as well as clinical research.

Key words. Hematology; oncology; pediatrics; Mexico.

Referencias

1. Gómez-Dantés O, Monterrubio-Gómez I, Ávila-Figueroa C, Garrido-Latorre F, Merino-Juárez F. Mortalidad 1999. Coordinación General de Planeación Estratégica. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño. México: Secretaría de Salud; 2001.
2. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ. International incidence of childhood cancer. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1999.
3. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad, Regionalización 1993-1996 y Mortalidad-Tendencias 1985-1995. México: Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología; 1998.
4. Abdullaev FI, Rivera-Luna R, Roitenburd-Belacortu V, Espinoza J. Mortality pattern in childhood cancer in Mexico. Arch Med Res 2000; 31: 526-31.
5. Smith MA, Gloeckler RLA. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. En: Pizzo PhA, Poplack DG, editores. Principles and practice of pediatric oncology. 4a ed. Philadelphia: Lippincott; 2002. p. 1-12.
6. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad Trienio 1993-1995 y Mortalidad Tendencias 1990-1994. México: Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología; 1997.
7. Rivera-Luna R. Primer consenso de leucemia aguda linfoblástica en México. Rev Invest Clin 1997; 49: 309-16.
8. Greenlee RT, Murray T, Bolden S. Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7-34.
9. Dordelmann M, Schrappe M, Reiter A. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Leukemia 1998; 12: 645-51.
10. Wachsman W, Golde D, Chen I. HTLV and human leukemias: perspectives 1986. Semin Hematol 1986; 23: 245-56.
11. Baumforth KR, Young LS, Flavell KJ. The Epstein-Barr virus and its association with human cancers. Mol Pathol 1999; 52: 307-22.
12. Gutiérrez MI, Hamdy N, Bathia K. Geographic variation in t(8;14) chromosomal breakpoint locations and EBV association in Burkitt's lymphoma. Intl J Pediatr Haematol Oncol 1999; 6: 161-8.
13. Rivera-Luna R. Diagnóstico del niño con cáncer. España: Ed. Mosby/Doyma Libros; 1994.
14. Nachman J, Sather HN, Cherlow JM. Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1998; 16: 920-30.
15. Rivera-Luna R, Meza-Coria C, Cárdenas-Cardós R. Immunophenotypes in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: an experience from a single institution. Intl J Pediatr Hematol Oncol 1996; 3: 57-61.
16. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1993; 81: 2237-51.
17. Roberts WM, Estrov Z, Ouspenskaia MV. Measurement of residual leukemia during remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1997; 336: 317-23.
18. Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Leal-Leal C, Navarro-Alegría I, Meza-Coria C, Gómez-Martínez R. B linaje acute lymphoblastic leukemia of childhood. An institutional experience. Arch Med Res 1997; 49: 309-19.
19. Gaynon PS, Breneman JC. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia-the importance of early marrow response: report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1996; 14: 389-98.