



## Supervivencia en niños con leucemia; un gran reto para nuestra sociedad contemporánea

Mario Enrique Rendón-Macías,<sup>1</sup> Nancy Carolina Reyes-Zepeda<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Investigador Clínico, Doctor en Ciencia. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Universidad Panamericana Escuela de Medicina; <sup>2</sup> Investigadora Clínica. Hematóloga Pediatra. Universidad Panamericana, Escuela de Medicina. Ciudad de México.

Las complicaciones médicas evolucionan con el tiempo, muestra de ello es la atención a los problemas crónico-degenerativos y neoplásicos propios de este siglo. Un ejemplo claro son las leucemias infantiles. Como es bien sabido, éstas son las principales neoplasias en la edad pediátrica, pues constituyen entre 25 y 45% de los tipos de cáncer.<sup>1-3</sup>

Sin duda, la historia del tratamiento de las leucemias en niños ha sido fascinante gracias a un cambio en su pronóstico, de ser una enfermedad altamente letal en los años 60, se ha logrado curar algunas variedades hasta en 100%.<sup>4,5</sup> Sin embargo, esta historia dista de ser real en todo el mundo, puesto que aún en este siglo XXI hay regiones donde esta enfermedad continúa con altos porcentajes de mortalidad.<sup>6</sup> A pesar de los anteriores, el panorama mundial es alentador; informes recientes de diversas regiones del mundo notifican que la supervivencia de estos niños se ha incrementado.<sup>4</sup>

Por otro lado, el tratamiento de esta enfermedad puede considerarse como un trazador del desarrollo económico y social en la salud de un país. Incluso en países altamente desarrollados se ha observado que la supervivencia de niños con leucemia no es exactamente igual entre su población con mayores y menores recursos.<sup>7</sup> En la primera, la supervivencia es entre 2 y 5%

mejor. Asimismo, algunas poblaciones dentro de estos países han mostrado menor supervivencia, tal es el caso de los hispanos en Estados Unidos de Norteamérica.<sup>8</sup> Si bien el pronóstico puede estar relacionado con factores genéticos y de la propia enfermedad, no se descarta que actitudes y costumbres influyan negativamente en la supervivencia.<sup>9</sup>

La supervivencia de niños con leucemia en países en desarrollo sigue siendo un reto.<sup>8,10-13</sup> Se estima una cifra entre 60 y 75% a tres años del tratamiento<sup>4</sup> ¿Qué explica esta diferencia? No existe una respuesta clara ni única, pero podemos agruparlas en tres grandes áreas:

1) *La disponibilidad de medicamentos y tecnología de punta.* En este punto la brecha entre países desarrollados y en desarrollo es muy amplia, incluso dentro de un mismo país la distribución de los recursos es poco equitativa. Antes de mencionar estas diferencias con respecto a los medicamentos utilizados, es necesario aclarar el surgimiento cada vez más preciso de la clasificación de las leucemias, según el riesgo de recaída,<sup>1,11,14</sup> con base en la citogenética y la introducción del concepto de enfermedad mínima residual.<sup>15,16</sup> Esta clasificación ha permitido brindar esquemas de quimioterapia con diversos niveles de intensidad con el objetivo de conservar la eficacia terapéutica, pero reduciendo la toxicidad y mejorando la calidad de vida de los sobrevivientes. Estos estudios suelen ser costosos y no siempre están disponibles en todos los centros donde se atiende a estos pacientes. Por otro lado, los avances en el desarrollo de medicamentos han sido notables en los últimos diez años, en particular en

\* Correspondencia: MERM. drmariorendon@gmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Rendón-Macías ME, Reyes-Zepeda NC. Supervivencia en niños con leucemia; un gran reto para nuestra sociedad contemporánea. Rev Mex Pediatr 2017; 84(6):213-215.

[Survival in children with leukemia; a great challenge for our contemporary society]

terapias como los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra las células tumorales y la terapia de células T con receptores antigenicos quiméricos (conocidos como CARs), ambas muy eficientes para destruir las células neoplásicas sin causar efectos adversos sistémicos propios de la quimioterapia.<sup>17</sup> En un futuro posiblemente serán las terapias de elección y desplazarán a los fármacos disponibles en la actualidad; por lo pronto, el acceso a estas terapias aún es limitado.

Hay que recalcar que con los esquemas quimioterapéuticos actuales, gran parte del éxito en la curación de estos pacientes es gracias al control de las complicaciones inherentes a la quimioterapia. Las infecciones constituyen la causa principal de muerte en países en desarrollo,<sup>10,13,18,19</sup> donde la perspicacia en la sospecha y las decisiones terapéuticas tendrán que tomarse con mínimos errores o dilaciones; igualmente las técnicas de laboratorio para el aislamiento del germe causal y la sensibilidad a antibióticos son armas terapéuticas indispensables. Por lo anterior, es importante disponer de antibióticos de amplio espectro, pero con uso racional debido a las altas tasas de resistencia y a la complejidad de estos pacientes, ya que en la gran mayoría de ellos se requerirá iniciar el manejo antimicrobiano sin esperar los resultados de cultivos o incluso si se reportan sin desarrollo.<sup>20</sup> Asimismo, la tecnología no sólo debe considerarse para el diagnóstico citomorfológico, es necesario avanzar hacia opciones en las cuales se disminuya al máximo la toxicidad a corto y largo plazo.<sup>1,11,21</sup> La detección de la toxicidad y su manejo dependen también de la disponibilidad de recursos, tales como estudios de laboratorio y de imaginología de alta precisión. Hay que tener en cuenta que la toxicidad de la quimioterapia tiene sus puntos particulares, pues pueden presentarse efectos adversos desde la administración del medicamento hasta 15 o 20 años después, por ejemplo el desarrollo de neoplasias secundarias.<sup>22</sup> Aunado a lo anterior, la infraestructura hospitalaria necesita ser la adecuada para la atención de estos pacientes (aislamientos eficientes, unidades de atención de urgencias, salas de cuidados intensivos, salas de quimioterapia, etcétera).

2) *Personal capacitado.* El tratamiento de una leucemia no debe recaer sólo en el hematólogo o el oncólogo, sino en un equipo médico de apoyo, que incluye personal de salud capacitado de enfermería,

nutrición, farmacología, epidemiología, etc. Para alcanzar el éxito esperado las decisiones sobre transfusiones de productos hemáticos, plaquetas e incluso trasplante de médula ósea debe haber integración y coordinación del equipo de salud.

3) *Esquemas de interacción social e interacción académica.* En diversas partes del mundo el éxito en la curación de estos menores se ha apoyado en la participación activa de la familia y el paciente. Mantener una actitud positiva, afectiva y comprensiva en las circunstancias que vive la familia permite tomar decisiones correctas y previene el abandono, primera causa de recaída y muerte en países en desarrollo.<sup>12</sup> Sumado a lo anterior, la cooperación entre centros de atención es fundamental, pues hace posible ingresar a los niños a protocolos eficientes y validados, normar acciones de vigilancia basadas en evidencia y probar nuevas alternativas de manera juiciosa y responsable.<sup>7,10</sup> La experiencia de una clínica individual nunca se comparará con el trabajo en equipo con asesoría de expertos internacionales. Se han observado buenos ejemplos de mejoría en la supervivencia de estos niños en programas "Twin".<sup>23,24</sup>

Para poner en contexto lo descrito anteriormente, en este número de la *Revista Mexicana de Pediatría* se presenta la experiencia de un centro en el sur de nuestro país. Es loable que los autores expongan sus resultados dada la escasa literatura nacional al respecto. Sin embargo, consideramos que las cifras de supervivencia reportadas deberán tomarse con cautela. En primer lugar hay que tener en mente que la supervivencia global no debe considerarse el indicador de curación, sino la supervivencia libre de enfermedad. En cuanto al análisis, se comenta que fue realizado con curvas de Kaplan y Meier, pero su construcción asemeja más a la supervivencia actuarial. Por las diversas marcas de pacientes censurados, pareciera que corresponden a pérdidas por seguimientos incompletos, lo cual podría subestimar la supervivencia global. Es muy posible que los pacientes perdidos hayan tenido recaídas, o incluso fallecido cuando se les atendía en otros sitios.

Para finalizar, los autores expresan su deseo de que el presente documento sirva como una invitación a colaborar para lograr mejores condiciones de tratamiento en niños con leucemia. Si los objetivos son claros, traducirán el compromiso en inversión en infraestructura, tecnología, capacitación y educación a nivel del nuevo siglo. No podemos estancarnos en una supervivencia como la que se observó en países desarrollados en los años 70.<sup>5,10</sup>

## REFERENCIAS

1. Starý J, Hrušák O. Recent advances in the management of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *F1000Research*. 2016; 5: 2635.
2. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011; 11: 355.
3. Wang L, Gomez SL, Yasui Y. Racial and ethnic differences in socioeconomic position and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol*. 2017; 185(12): 1263-1271.
4. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(14): 1663-1669.
5. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA, Gatta G, Clavel J, Stefan DC et al. Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995-2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89,828 children from 198 registries in 53 countries. *Lancet Haematol*. 2017; 4(5): e202-e217. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617300522>
6. Yifru S, Muluye D. Childhood cancer in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2015; 8: 474. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/8/474>
7. Jabeen K, Ashraf MS, Iftikhar S, Belgaumi AF. The impact of socioeconomic factors on the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment in a low/middle income country (LMIC). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38(8): 587-596.
8. Pui C-H, Pei D, Pappo AS, Howard SC, Cheng C, Sandlund JT et al. Treatment outcomes in black and white children with cancer: results from the SEER database and St Jude Children's Research Hospital, 1992 Through 2007. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 2005-2012.
9. Jakab Z, Juhasz A, Nagy C, Schuler D, Garami M. Trends and territorial inequalities of incidence and survival of childhood leukaemia and their relations to socioeconomic status in Hungary, 1971-2015. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26: S183-190.
10. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT et al. Survival of mexican children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the dana-farber cancer institute 00-01. *Bio Med Res Int*. 2015; 2015: 576950.
11. Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28(1):12-18.
12. Navarrete M, Rossi E, Brivio E, Carrillo JM, Bonilla M, Vasquez R et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in central America: a lower-middle income countries experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(5): 803-809.
13. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, Medina-Sansón A, Flores-Lujano J, Jiménez-Hernández E et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(4): 898-908.
14. Schultz KR, Pullen DJ, Sather NN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2006; 109(3): 926-935.
15. Hunger SP. Integrated risk stratification using minimal residual disease and sentinel genetic alterations in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2017; JCO2017760504.
16. Huynh V, Laetsch TW, Schore RJ, Gaynon P, O'Brien MM. Redefining treatment failure for pediatric acute leukemia in the era of minimal residual disease testing. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 30: 1-14.
17. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(16): 1507-1517.
18. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(12): 1064-1068.
19. Inaba H, Pei D, Wolf J, Hayden RT, Go M, Varechtchouk O et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2017; 28(2): 386-392.
20. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013; 8(4): 370-378.
21. Santiago R, Vairy S, Sinnott D, Krajinovic M, Bittencourt H. Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18(11): 1081-1099.
22. Felice MS, Rossi JG, Alonso CN, Rubio P, Gallego MS, Galluzzo ML et al. Second neoplasms in children following a treatment for acute leukemia and/or lymphoma: 29 years of experience in a Single Institution in Argentina. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017; 39(8): e406-412.
23. Bonilla M, Moreno N, Marina N, de Reyes G, Shurtliff SA, Downing JR et al. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000; 22(6): 495-501.
24. Villasis-Keever MA, Rendón-Macías ME, Escamilla-Núñez A. Estándares para el otorgamiento óptimo de los cuidados que requieren los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y linfoma de Hodgkin. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69(3): 164-174.