

CARTA AL DIRECTOR

Repercusión del desarrollo científico técnico en la supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda

MSc. Dra. Marta Beatriz García Carabaloso¹ , Dra. C. Tamara Cedré Hernández¹ , Dra. Liliana Martínez Cárdenas¹ 

¹Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Señor Director:

En los últimos años se aprecia un aumento en el diagnóstico de diferentes neoplasias en todas las edades. En la actualidad el cáncer se ubica como la segunda causa de muerte en la infancia, solo precedido por los accidentes.^(1,2)

La leucemia linfocítica aguda (LLA) representa, aproximadamente, el 25% del cáncer infantil y el 75% de todos los casos de leucemias en la edad pediátrica. En Cuba la incidencia anual en menores de 15 años es de 18,3 casos por un millón de habitantes.^(1,2)

La LLA en el niño es una de las primeras enfermedades malignas en las que se han hecho estudios clínicos terapéuticos a gran escala, a través de grupos cooperativos de diferentes países, lo que ha permitido sistematizar los esquemas terapéuticos y obtener mejores resultados.⁽¹⁻³⁾

En la década del 50 del siglo pasado no existían posibilidades de supervivencia para los niños afectados de LLA. A partir de 1962 se comenzó a introducir en los esquemas de tratamiento la combinación de diferentes drogas con distintos mecanismos de acción, por primera vez con fines curativos, en asociación con la radioterapia. En los años 80 el grupo germano occidental BFM (Berlín-Frankfurt-Münster) comenzó a emplear, por primera vez, esquemas terapéuticos mucho más agresivos en su fase inicial y se incorporaron altas dosis de metotrexato endovenoso dirigidas al tratamiento de la leucemia meníngea fundamentalmente, pero con acción en la enfermedad extramedular en general.⁽¹⁾

Estos esquemas se convirtieron en la base de la mayoría de los tratamientos actuales de la enfermedad. En todos los casos los ensayos terapéuticos sucesivos se han centrado en la intensificación de los tratamientos con los fármacos conocidos más que en la introducción de nuevas drogas.⁽¹⁾

En el año 1973 Cuba se incorporó al Grupo latinoamericano para el tratamiento de hemopatías malignas (GLATHEM) que, al inicio, empleó los esquemas clásicos de la década de los 70. Posteriormente se incorporaron esquemas semejantes a los del grupo BFM, que pasó a formar parte, a partir de 2002, del Grupo intercontinental de estudio y tratamiento de la LLA (IC-ALL-BFM). Desde su

incorporación a los grupos cooperativos Cuba ha participado en 10 protocolos sucesivos de tratamiento.^(1,3)

El Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, inició los tratamientos del GLATHEM desde su incorporación en 1973, conjuntamente con el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) de la Ciudad de La Habana y formó parte, posteriormente y junto a otras instituciones del país, del Grupo de estudio y tratamiento de hemopatías malignas en Cuba (GETHMAC), constituido en 1987.^(1,3)

En las últimas décadas se han logrado dramáticas mejorías en la supervivencia de niños y adolescentes con LLA, principalmente por el desarrollo de protocolos con tratamiento individualizado según grupos pronósticos, mejores combinaciones de los medicamentos existentes, mejoría notable del tratamiento de soporte y el incremento del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). En estudios realizados en algunas instituciones cubanas se alcanza una sobrevida global y libre de evento de 73 y 69% respectivamente en la LLA.^(2,4)

Estudios realizados en la Provincia Villa Clara muestran hasta un 84% de supervivencia a los cinco años en estos pacientes.^(1,2)

Al aumentar la tasa de supervivencia de estos pacientes a finales del pasado siglo la comunidad internacional comenzó a preocuparse por la evolución, a largo plazo, de los supervivientes de la enfermedad; se reconoció entonces la necesidad de unir experiencias entre los grupos de estudio y tratamiento en diferentes países con el objetivo de mejorar el manejo y, por consiguiente, la calidad de vida una vez concluido el tratamiento.⁽⁵⁾

Un alto número de pacientes con diagnóstico de LLA en la infancia logran arribar a la adultez y lo hacen enfrentando un reto no solo biológico sino social pues, a pesar de haber sobrevivido a la enfermedad, encuentran constantes trabas escolares, laborales, e incluso, familiares, debido al temor a las recaídas o a las secuelas de la enfermedad o su tratamiento, que dificultan su plena incorporación a la sociedad. Este reto se extiende a los médicos de asistencia, que no pueden limitar su acción al tratamiento del cuadro inicial, sino que también deben darle importancia al diagnóstico precoz de recaídas, complicaciones y secuelas en los diferentes sistemas, así como su oportuno tratamiento. El manejo debe ir también dirigido al apoyo psicológico y la orientación del paciente y sus familiares para favorecer su inserción a una vida normal una vez concluido el tratamiento y para lograr una adecuada calidad de vida.⁽⁵⁾

Las actividades de investigación-desarrollo están organizadas sobre la base de programas y proyectos.⁽⁶⁾ El Ministerio de Salud Pública (MINSAP) decide las prioridades del sector en armonía con los lineamientos de la política económica y social del país.⁽⁶⁾

En Cuba se ha trabajado sistemáticamente en ese sentido. El Sistema de ciencia e innovación tecnológica para la salud (SCITS) es único e integral. La integración entre los centros de investigación y de prestación de servicios científico-tecnológicos, las unidades de desarrollo e innovación, las universidades y las instituciones asistenciales permite a la población cubana el acceso a una medicina altamente calificada. También facilita que los medicamentos, los servicios y los

productos de alta tecnología sean accesibles a los grupos poblacionales que los requieran, sin costos tangibles y con un efecto positivo para su salud.⁽⁶⁾

No existe prácticamente ninguna tecnología, aún las más sofisticadas, a las que no acceda el MINSAP, por tanto, toda la población.

Hasta los años 70 del pasado siglo el diagnóstico de las leucemias se basaba, únicamente, en el examen histológico y citológico de la médula ósea. No fue hasta los años 90 que se introdujeron, paulatinamente, las técnicas inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares, por lo que fue propicia una nueva clasificación de las neoplasias hematológicas.⁽⁴⁾

La introducción de la citometría de flujo (CMF) en el MINSAP para su uso en estudios inmunológicos de las leucemias agudas ha sido de gran importancia.⁽⁷⁾

Esta técnica permite, entre otros, un diagnóstico rápido y preciso, lo que posibilita un tratamiento individualizado, el seguimiento objetivo de la enfermedad según cada caso y una evaluación precisa de la efectividad del tratamiento de los pacientes. Este tipo de monitoreo es fundamental porque, de acuerdo con la clasificación de la enfermedad, se elige un tratamiento específico, tema de vital importancia porque la quimioterapia es costosa y produce intensos efectos adversos. Todas estas razones aumentan la calidad de vida del paciente, además de contribuir positivamente a su supervivencia.⁽⁸⁾

En un estudio realizado en el Hospital "José Luis Miranda" se asegura que desde que en el año 2013 fuera introducida la técnica en el país se han estudiado 49 pacientes: se diagnosticaron 25 con LLA, 19 con leucemia mieloide aguda (LMA) y cinco con leucemias agudas híbridas (LAH).⁽⁸⁾

De las LLA el 80% (20) fue de estirpe B y el 20% (cinco) T. La variedad B común predominó (70%) en relación al resto de los subtipos inmunológicos. Los pacientes con LLA-T temprana -80%- prevalecieron sobre los con la variedad T madura.⁽⁸⁾

En 37 enfermos (84%) hubo correspondencia entre la morfología y el diagnóstico inmunológico. En los casos en los que la morfología no logró identificar el linaje de los blastos la CMF definió dos como LMA y tres como LAH. Esto demostró que el inmunofenotipaje es un procedimiento útil por su sensibilidad y especificidad y para confirmar el diagnóstico morfológico de las leucemias agudas e individualizar la terapéutica para cada fenotipo leucémico.⁽⁸⁾

Estas características han posicionado a la citometría de flujo para clasificación inmunológica de leucemias y linfomas como un proceso costo-eficiente y, además, han permitido su establecimiento como una estrategia de seguimiento clínicamente efectiva.⁽⁸⁾

Los estudios de citogenética evidenciaron y correlacionaron la presencia de determinadas anomalías cromosómicas con tipos específicos de leucemias y linfomas, lo que conllevó a que en el año 2002 la Organización Mundial de la Salud propusiera un nuevo sistema de clasificación que incorporaba la información citogenética.^(4,9)

El desarrollo experimentado por la Biología molecular en los últimos años ha permitido profundizar en el fundamento molecular de múltiples enfermedades. La oncohematología se ha beneficiado de estos conocimientos tanto para arribar a diagnósticos más precisos como para aplicar esquemas terapéuticos más certeros

y, en más de un caso, estos conocimientos han permitido diseñar terapias dianas: la leucemia mieloide crónica (LMC) y el tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa y la leucemia promielocítica (LPM) con el uso del ácido transretinoico y el trióxido de arsénico.⁽⁹⁾

Desde 1985 se introdujo el estudio molecular de las hemopatías malignas en Cuba.⁽⁹⁾ En este hospital todo paciente, al debut, se estudia desde el punto de vista citogenético y molecular, lo que ha permitido estratificar el riesgo: por ejemplo, a pacientes que han sido clasificados alto riesgo por la presencia de la t(9,22) se les ha añadido el inhibidor tirosin quinasa y, después de cinco años, están vivos y con buena calidad de vida.

Los resultados obtenidos en el tratamiento de la LLA en Cuba han mejorado, lo que se debe a una mejor identificación del riesgo, a un tratamiento de soporte más eficaz y a mejores condiciones de aislamiento en algunos centros.

Con el IHI como rector de esta actividad se han logrado avances en el desarrollo de la especialidad que repercuten en un mejor estado de salud de la población, como el Programa Nacional de sangre en Cuba.⁽⁷⁾

En ese mismo año (1985) se inició el trasplante de médula ósea, procedimiento que se ha extendido a otras instituciones de las Provincias de La Habana, Villa Clara y Holguín. De destacar ha sido la creación del llamado Centro de Ingeniería celular y trasplante de órganos y tejidos (CICEL) como centro especializado de referencia nacional en inmunología del trasplante y en el desarrollo del estudio de la histocompatibilidad mediante las técnicas moleculares y por CMF durante los últimos tres años, así como el estudio de diferentes marcadores moleculares citogenéticos mediante la hibridización *in situ* por fluorescencia.⁽⁷⁾

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), por las características de la población cubana, en la que es muy difícil obtener donantes relacionados debido a que la mayoría de las familias solo tienen uno o dos hijos, no ha podido ser incorporado totalmente en el tratamiento de las leucemias pediátricas. Además, la composición étnica determinada por la mezcla de genes europeos y africanos hace poco probable obtener donantes no relacionados en los bancos de células progenitoras hematopoyéticas.^(3,10)

La sobrevida libre de eventos y la sobrevida global de los pacientes que se atienden en este hospital son aceptables aunque, como se señaló anteriormente, la posibilidad de TCPH es muy limitada en Cuba, al igual que otros tratamientos de rescate en pacientes con recaídas no muy precoces.^(3,10)

Aún cuando los resultados son favorables, es necesario realizar varias acciones y modificaciones a la situación actual. Uno de los aspectos imprescindibles es la incorporación de todos los pacientes diagnosticados con LLA en el país para realizar todos los estudios de clasificación y, de esa manera, poder definir el tratamiento más adecuado. El Hospital "José Luis Miranda" logra estudiar al 100% de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda gracias a la existencia de un equipo multidisciplinario en el que también interviene el Sistema integrado de urgencias médicas (SIUM).

El IC-ALL-BFM comenzó un nuevo estudio que incluye la detección de la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo el día 15 de tratamiento. Realizar los estudios de inmunofenotipaje en ese momento ofrece

una información de gran valor, sin tener que estudiar la EMR en otras oportunidades, y con el consiguiente ahorro de recursos que este enfoque representa. Otra de las ventajas del estudio de la EMR sería poder realizar un tratamiento más específico a cada paciente para evitar, en lo posible, la ocurrencia de secuelas, en ocasiones relevantes.^(3,10)

Es importante insistir en la necesidad de tener Servicios de Hematología con condiciones de aislamiento adecuadas, un tratamiento de sostén eficaz y un equipo médico adiestrado para obtener buenos resultados en instituciones de países con escasos recursos económicos. Esta enfermedad tiene un costo de entre 30 y 60 mil dólares, tanto por medicamentos como por terapia de soporte en cada paciente.

El Hospital "José Luis Miranda" cuenta con 18 camas para la atención de pacientes oncohematológicos (ocho para enfermos con condiciones de aislamiento). En estos momentos no son suficientes por la alta morbilidad de las enfermedades oncológicas; se diagnostican al año un promedio de 12 casos nuevos con leucemia aguda.

Se tratan pacientes con diagnósticos de enfermedades oncológicas de la Región Central de país, desde la Provincia de Cienfuegos hasta la de Ciego de Ávila y, en ocasiones, de otras provincias como la de Matanzas, la de Las Tunas y la de Granma. También se atienden pacientes con enfermedades hematológicas no oncológicas.

La atención a este tipo de pacientes tiene que ser multidisciplinaria para lograr los mejores resultados. Desde un equipo médico con experiencia de más de 10 años en el tratamiento de esta enfermedad, un personal de enfermería entrenado en el manejo de citostáticos, un Especialista en Psicología y un trabajador social hasta técnicos de laboratorios capacitados para el manejo de estos pacientes.

Algo que ha influido en los mejores resultados y en el aumento de la supervivencia es el desarrollo de las Unidades de Terapia Intensiva (la del hospital es de referencia nacional).

Para ilustrar cómo han influido en la salud las investigaciones del SCITS cubano se seleccionaron dos ejemplos de investigación-desarrollo por sus aportes demostrados al estudio y el control de los problemas de salud priorizados: en la Especialidad de Hematología se han introducido el ior®-LeukoCIM, biofármaco estimulante de colonias granulocíticas disponible en las instituciones hospitalarias desde 2004, eficaz en la recuperación del conteo absoluto de neutrófilos en pacientes oncohematológicos (adultos y pediátricos) con disminución de la estadía hospitalaria, disminución del riesgo de infecciones asociadas y mejoría de la calidad de vida y el ior®-EPOCIM, utilizado para la anemia por quimioterapia con muy buenos resultados. Los avances de la Biotecnología cubana han sido notables.⁽⁶⁾

Todos estos avances contribuyen a una mejor terapia de soporte y al aumento de la sobrevivencia de los pacientes con leucemia linfocítica aguda.

El desarrollo científico-técnico en el país, que está condicionado por la conjugación de sus resultados con los logros de la Revolución cubana, unido a los cambios producidos en el estado de salud de la población, posibilitan el auge de

estas actividades en la esfera de salud y hacen que este desempeñe el papel que le corresponde en el salto cualitativo que da la salud en estos años.

Los resultados en el tratamiento de la LLA en la edad pediátrica presentados, aunque son susceptibles de ser mejorados, muestran un nivel adecuado, sobre todo si se tiene en cuenta que se han logrado en un país en vías de desarrollo. Las nuevas tecnologías en el campo de la salud pública tienen una amplia aplicación y son necesarias para brindar una mejor atención médica. Los avances tecnológicos repercuten notablemente y de forma positiva en la supervivencia de pacientes con leucemia linfocítica aguda en la edad pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cedré Hernández T, Martínez Cárdenas L, García Caraballos M. Aumenta supervivencia en la leucemia linfocítica aguda infantil. Acta Méd Centro [Internet]. 2014 [citado 21 Mar 2019];8(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/51>
2. García-Caraballos M. Comportamiento de las leucemias agudas en la región central de Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2018 [citado 21 Mar 2019];33(S1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/706>
3. González Otero A, Menéndez Veitía A, Machín García S, Svarch E, Campo Díaz M, Fernández Nodarse R, et al. Resultados del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del niño en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2013 [citado 2019 Mar 21];30(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/138>
4. Machín-García S, González Otero A, Querol Betancourt N, Escalona Vives Y, García Caraballos MB, Fernández Nodarse R, et al. Caracterización y expectativa de vida de las leucemias en edad pediátrica en Cuba (2006-2015). Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2018 [citado 21 Mar 2019];33(S1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/673>
5. Cedré Hernández T, García Caraballos MB, Martínez Cárdenas L, López García CM, González Ojeda G, Chávez Betancourt L. Propuestas de seguimiento en el sobreviviente de leucemia linfocítica aguda pediátrica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2018 [citado 21 Mar 2019];33(S1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/674>
6. Rojo Pérez N, Valenti Pérez C, Martínez Trujillo N, Morales Suárez I, Martínez Torres E, Fleitas Estévez I, et al. Ciencia e innovación tecnológica en la salud en Cuba: resultados en problemas seleccionados. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2018 [citado 21 Mar 2019];42:e32. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34903>. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.32>
7. Macías Abraham C. 50 años de trabajo y logros científicos del Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 21 Mar 2019];33(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/563>
8. García Caraballos M, Cedré Hernández T, Marsán Suárez V, Martínez Cárdenas L, García Sánchez D. Importancia del estudio inmunológico para el diagnóstico y tratamiento de las leucemias agudas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter

- [Internet]. 2018 [citado 21 Mar 2019]; 33(S1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/704>
9. Garrote Santana H, Lavaut Sánchez K, Amor Vigil AM, Díaz Alonso C, Fernández Martínez L, Ruiz Moleón V, et al. Cinco décadas de la biología molecular y la citogenética aplicadas a la hematología cubana. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 21 Mar 2019]; 33(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/516>
10. González Otero A, Arencibia Núñez A, Machín García S, Menéndez Veitía A, Gutiérrez Díaz AI, Nordet Carrera I, et al. Protocolo ALLIC-BFM 2002 en el Instituto de Hematología e Inmunología: experiencia de 10 años. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2015 [citado 21 Mar 2019]; 32(1): [aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/311>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Recibido: 20-7-2019

Aprobado: 26-8-2019

Marta Beatriz García Caraballosa. Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”. Avenida 26 de Julio y 1ra. Reparto Escambray, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42271745.
martabeatrizgc@infomed.sld.cu
<http://orcid.org/0000-0002-4416-0044>