





Actualidades en diagnóstico y tratamiento en Oncología pediátrica

Instituto Mexicano del Seguro Social

Javier Enrique López Aguilar

COLECCIÓN MEDICINA DE EXCELENCIA



GOBIERNO DE
MÉXICO





Actualidades en diagnóstico y tratamiento en Oncología pediátrica

Primera edición, 2023.

Instituto Mexicano del Seguro Social
Av. Paseo de la Reforma #476, Colonia Juárez,
C.P. 06600, Ciudad de México.

ISBN: 978-607-9464-74-5

Autores:

Javier Enrique López Aguilar
María de los Ángeles del Campo Martínez
Ana Paulina Riscovian Soto
Evelyn Serna Rodríguez
Rocío Aburto Mejía

Compilador:

Javier Enrique López Aguilar

Coordinador editorial:

Felipe Cruz Vega

Coordinación Técnica de Difusión

Edición y corrección de estilo:

Carolina Serrano Rocha
Germán Romero Pérez
Gustavo Marcos Cazarín
Editorial Alfíl, S. A. de C. V.
Berenice Flores López

Diseño:

Rosaura Nieto
Editorial Alfíl, S. A. de C. V.
José Paiz Tejada
Luz del Carmen Granados Lince

Tipografías:

Montserrat y Constantia

Derechos reservados: ©

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio
sin autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

El lenguaje empleado en esta publicación es conforme
a la Real Academia de la Lengua Española y no pretende discriminar
o marcar diferencias entre mujeres y hombres. Las referencias o
alusiones hechas en género masculino abarcan a ambos sexos.

Impreso y hecho en México.

DIRECTORIO

MTRO. ZOÉ ALEJANDRO ROBLEDO ABURTO
Dirección General

LIC. MARCOS BUCIO MÚJICA
Secretaría General

DRA. CÉLIDA DUQUE MOLINA
Dirección de Prestaciones Médicas

DR. MAURICIO HERNÁNDEZ ÁVILA
Dirección de Prestaciones Económicas y Sociales

MTRO. BORSALINO GONZÁLEZ ANDRADE
Dirección de Administración

MTRA. NORMA GABRIELA LÓPEZ CASTAÑEDA
Dirección de Incorporación y Recaudación

LIC. ANTONIO PÉREZ FONTICOBA
Dirección Jurídica

MTRA. CLAUDIA LAURA VÁZQUEZ ESPINOZA
Dirección de Innovación y Desarrollo Tecnológico

MTRO. MARCO AURELIO RAMÍREZ CORZO
Dirección de Finanzas

LIC. JAVIER GUERRERO GARCÍA
Dirección de Operación y Evaluación

DRA. ASA EBBA CHRISTINA LAURELL
Dirección de Planeación para la Transformación Institucional

LIC. SALIM ARTURO ORCÍ MAGAÑA
Órgano Interno de Control

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO
Programa IMSS-Bienestar

LIC. AMADEO DÍAZ MOGUEL
Unidad de Comunicación Social

MTRO. JORGE ARMANDO MARENGO CAMACHO
Secretaría Técnica para los 80 Años del IMSS

LIC. CAROLINA SERRANO ROCHA
Coordinación del Comité de Publicaciones de la Colección Medicina de Excelencia



AUTORES Y COLABORADORES

DRA. ROCÍO ABURTO MEJÍA

Médico Cirujano, Doctora en Educación. Maestra en Administración de Sistema de Salud. Profesor de Asignatura en la Facultad de Medicina de la UNAM. Jefa de área de la Coordinación de Atención Oncológica.

Capítulo 3

LIC. JACQUELINE ALÍ LOEZA

Artista del equipo de trabajo 'Tú eres Magia'. Coordinación de Atención Oncológica. Arte terapeuta. Artista del equipo de trabajo 'Tú eres Magia'. Coordinación de Atención Oncológica.

Capítulos 20, 22

DRA. KAREN AMALINALLI AYALA CONTRERAS

Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil Centro de Investigación Biomédica de Oriente, CIBIOR, Puebla

Capítulo 14

DRA. FABIOLA NOELIA CORTÉS CASTILLO

Médico Internista. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Maestría en Administración Pública.

Capítulo 1

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES DEL CAMPO MARTÍNEZ

Hematóloga Pediatra. Certificada por el Consejo Mexicano de Hematología Pediátrica. Titular de la División de Oncología Pediátrica, de la Coordinación de Atención Oncológica.

Capítulos 4, 5, 12, 13, 18, 19

DR. JESÚS ARMANDO FÉLIX LEYVA

Radio-Oncólogo. Medicina Interna. Hospital de Oncología. Coordinador de Programas Médicos, Coordinación de Atención Oncológica.

Capítulo 17

DRA. WENDY ELIZABETH FLORES DELGADO

Oncóloga Médica. Certificada por el Consejo Mexicano de Oncología. Coordinadora de Programas Médicos, de la Coordinación de Atención Oncológica.

Capítulo 12

DR. ÁNGEL GARCÍA SOTO

Hematólogo Pediatra. Certificado por el Consejo Mexicano de Hematología Pediátrica. Coordinador de la Clínica de Trasplante de células troncales hematopoyéticas, UMAE Dr. Gaudencio González Garza, CMN La Raza.

Capítulo 19

DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Médico Pediatra, Oncólogo Pediatra. Certificado por el Consejo Mexicano de Oncólogos Pediatras. Presidente de la Asociación Mexicana de Oncohematología Pediátrica. Titular de la Coordinación de Atención Oncológica. Dirección de Prestaciones Médicas, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Capítulos 2, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 15

DRA. ALEJANDRA LAURA NAVA MARTÍNEZ

Médico Pediatra. Adscrito al Servicio de Escolares y Adolescentes, Titular de la Clínica de Cuidados Paliativos. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Capítulo 21

DRA. ROSANA PELAYO CAMACHO

Maestría y Doctorado en Ciencias Biomédicas -Inmunología. Investigadora Nacional Nivel III. Coordinadora del Programa Nacional de Incidencia en Leucemia Infantil y Fundadora del Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil. Titular de la Unidad de Educación e Investigación, Dirección de Prestaciones Médicas, IMSS.

Capítulo 16

DRA. ANA PAULINA RIOSCOVIAN SOTO

Medica Oncóloga Pediatra. Certificada por el Consejo Mexicano de Oncología Pediátrica. Coordinadora de Programas Médicos adscrita a la División de Atención Oncológica Pediátrica.

Capítulos 11, 18

DR. MARCO ANTONIO RODRÍGUEZ FLORIDO

Médico Patólogo Oncólogo. Adscrito a la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI.

Capítulo 11

DRA. RUTH RUIZ ESPARZA GARRIDO

Doctora en Ciencias, Investigadora por México, Laboratorio de RNAs no Codificantes, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Capítulos 14, 15

LIC. EVELYN SERNA RODRÍGUEZ

Licenciada en Psicología, Maestrante en Psicooncología. Técnica en Trabajo Social. Líder de Proyecto, Coordinación de Atención Oncológica. Responsable del proyecto.

Capítulos 20, 22

DRA. MARTHA VALDÉS SÁNCHEZ

Oncóloga Pediatra, Doctorado en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, Fellow en Radioterapia Pediátrica en el Hospital Universitario Tübingen Alemania. Médico adscrito al departamento de Oncología Pediátrica. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Médico Oncólogo Pediatra Adscrito al departamento de Pediatría del Centro Médico Naval.

Capítulo 10

DRA. CATALINA VALENCIA HERNÁNDEZ

Medicina Física y Rehabilitación Pediátrica. Jefa de área Médica, de la División de Unidades y Servicios de Rehabilitación.

Capítulo 18

DR. MIGUEL ÁNGEL VELÁZQUEZ FLORES

Doctor en Ciencias, Investigador Asociado E1, Laboratorio de RNAs no Codificantes, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Capítulos 14, 15



ÍNDICE

Prólogo	XV	
Reseña del cáncer en pediatría	1	I
Fabiola Noelia Cortés Castillo		
Prevención	7	
Registro	8	
Medicina traslacional y de precisión en el niño con cáncer	11	II
Javier Enrique López Aguilar		
Parámetros moleculares	14	
Apoptosis o muerte celular programada	15	
Biomarcadores	16	
Proteína p53	16	
Receptor del factor de crecimiento epidérmico	17	
Proteína p16	18	
Cromosoma 10, PTEN y DMBT1	19	
PTEN/MMAC1 (<i>phosphatase and tensing homologue deleted from chromosome ten/mutated in multiple advanced cancers 1</i>)	19	
DMBT 1 (<i>Deleted in malignant tumors</i>)	20	
Antígeno de proliferación celular Ki-67	20	
Gen del retinoblastoma	20	
P27/kip 1	21	
CD-133	21	
Conclusiones	22	
Estrategia OncoCREAN en el Instituto Mexicano del Seguro Social	27	III
Rocío Aburto Mejía		
Introducción	29	
OncoCREAN	30	
Conclusiones	36	
Leucemia linfoblástica aguda en pediatría	37	IV
María de los Ángeles del Campo Martínez		
Introducción	39	
Epidemiología	39	
Etiología	40	
Manifestaciones clínicas	40	
Diagnóstico	41	
Genética	41	
Tratamiento	43	
Leucemia infantil o del lactante	46	
Conclusiones	47	
Leucemia mieloblástica aguda en pediatría	49	V
María de los Ángeles del Campo Martínez		
Introducción	51	
Factores de pronóstico del hospedero	51	
Patogénesis	52	
Conclusiones	57	
Tumores cerebrales en pediatría	59	VI
Javier Enrique López Aguilar		



	61	Problemática diagnóstica
	62	Problemática terapéutica
	63	Aspectos clínicos y de diagnóstico
	68	Tratamiento
	72	Conclusiones
VII	73	Gliomas difusos en pediatría Javier Enrique López Aguilar
	75	Gliomas difusos de alto grado en pediatría
	80	Gliomas difusos de bajo grado en pediatría
	86	Conclusiones
VIII	89	Tumores embrionarios y ependimarios en pediatría Javier Enrique López Aguilar
	91	Meduloblastoma
	99	Ependimomas. Aspectos clínicos y terapéuticos
IX	107	Tumores del tallo cerebral Javier Enrique López Aguilar
	110	Patología
	111	Cuadro clínico
	112	Diagnóstico
	114	Tratamiento
	115	Conclusiones
X	119	Linfoma de Hodgkin. Revisión de la literatura Martha Valdés Sánchez
	121	Ganglios linfáticos
	122	Linfoma de Hodgkin
	122	Epidemiología
	123	Etiología
	124	Histopatología
	126	Presentación clínica
	127	Diagnóstico
	128	Estadificación
	128	Tratamiento
XI	131	Osteosarcoma Ana Paulina Rioscovian Soto, Marco Antonio Rodríguez Florido, Javier Enrique López Aguilar
	133	Epidemiología
	133	Factores de predisposición
	136	Cuadro clínico
	136	Abordaje diagnóstico
	137	Estadificación
XII	143	Leucemia mielocítica crónica en pediatría María de los Ángeles del Campo Martínez, Wendy Elizabeth Flores Delgado
	145	Introducción
	145	Etiología
	145	Patogenia
	146	Cuadro clínico
	147	Estadificación
	147	Evaluación diagnóstica
	149	Tratamiento
XIII	153	Morfología en padecimientos oncológicos María de los Ángeles del Campo Martínez
	155	Introducción

Leucemia linfoblástica aguda	155	
L1 FAB	156	
L2 FAB	156	
L3 FAB	157	
Leucemia mieloblástica aguda	157	
Neoplasias mieloproliferativas	164	
Cultivos celulares. Asociación de la presencia de neuroesferas con el tratamiento y la supervivencia en pacientes pediátricos con astrocitoma	169	XIV
Javier Enrique López Aguilar, Ruth Ruiz Esparza Garrido, Karen Amalinalli Ayala Contreras, Miguel Ángel Velázquez Flores		
Introducción	171	
Conclusión	174	
Estudio genómico funcional de los astrocitomas pediátricos	177	XV
Ruth Ruiz Esparza Garrido, Javier Enrique López Aguilar, Miguel Ángel Velázquez Flores		
Introducción	179	
Transcriptómica	182	
Conclusiones	184	
De la investigación a la atención del cáncer infantil: combate disruptivo del nuevo Instituto Mexicano del Seguro Social	187	XVI
Rosana Pelayo Camacho		
Resumen	189	
Cáncer en la niñez y la adolescencia: una prioridad global	189	
Las leucemias agudas en primer lugar	190	
Conclusiones, tareas y compromisos	196	
Radioterapia en la edad pediátrica	199	XVII
Jesús Armando Félix Leyva		
Objetivos de aprendizaje	201	
Rabdomiosarcoma	202	
Paradigma general de tratamiento	203	
Rehabilitación oncológica pediátrica	211	XVIII
Catalina Valencia Hernández, Ana Paulina Rioscovian Soto, María de los Ángeles del Campo Martínez		
Introducción	213	
Importancia y beneficios de la rehabilitación en la niñez y la adolescencia con cáncer	214	
Rehabilitación de las poblaciones infantil y adolescente	215	
Prehabilitación	215	
Rehabilitación restaurativa	216	
Rehabilitación en pacientes con cáncer como condición crónica	216	
Rehabilitación en las personas supervivientes con seguimiento a largo plazo	217	
Equipos multidisciplinario e interdisciplinario	217	
Atención hospitalaria por el Servicio de Medicina Física y Rehabilitación	218	
Consulta de primera vez en el Servicio de Medicina Física y Rehabilitación	218	
Intervención de terapia física y terapia ocupacional del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación	219	
Terapia física	219	
Terapia ocupacional	220	
Alta temporal o permanente del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación	220	
Conclusiones	221	

XIX

- 223 Traslante de células troncales hematopoyéticas**
María de los Ángeles del Campo Martínez, Ángel García Soto
- 225 Introducción
- 226 Clasificación
- 226 Indicaciones
- 230 Regímenes de acondicionamiento
- 231 Régimen de acondicionamiento de altas dosis o mieloablativo
- 232 Complicaciones
- 232 Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático
- 236 Enfermedad de injerto contra huésped
- 240 Tratamiento

XX

- 243 “Tú Eres Magia”. Acompañamiento a los infantes y los adolescentes con cáncer y sus familiares**
Evelyn Serna Rodríguez, Jacqueline Alí Loeza
- 245 Introducción
- 245 Acompañamiento
- 246 Objetivo del acompañamiento
- 246 ¿Cuándo se debe brindar acompañamiento?
- 246 “Tú Eres Magia”
- 250 Acta de adopción
- 251 Conclusiones

XXI

- 253 Acompañamiento y manejo paliativo del infante con cáncer**
Alejandra Laura Nava Martínez
- 255 Introducción
- 256 Guía del manejo integral de cuidados paliativos en el paciente pediátrico
- 258 Principios
- 260 Modelo de atención de la Unidad de Acompañamiento y Cuidados Paliativos del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”
- 265 Conclusiones

XXII

- 267 Arte en los OncoCREAN**
Jacqueline Alí Loeza, Evelyn Serna Rodríguez
- 269 Antecedentes
- 270 OncoCREAN Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”
- 276 Oncocrean Tapachula, Chiapas
- 276 Oncocrean Nayarit
- 277 Oncocrean La Paz, Baja California
- 277 OncoCREAN Coatzacoalcos, Veracruz
- 279 OncoCREAN Ciudad Obregón, Sonora
- 281 OncoCREAN Oaxaca, Oaxaca
- 282 OncoCREAN Cuernavaca, Morelos
- 284 OncoCREAN Querétaro, Querétaro
- 286 Área de Cuidados Paliativos en el OncoCREAN de Guadalajara
- 289 OncoCREAN Metepec, Estado de México
- 291 Conclusiones
- 291 Agradecimientos
- 293 Índice alfabético**

PRÓLOGO

El presente libro forma parte de la conmemoración del 80 aniversario del Instituto Mexicano del Seguro Social, e intenta presentar todos los avances y la transformación que en la atención del niño con cáncer ha logrado la institución mediante el trabajo y la dedicación de diversos equipos de profesionales en la salud durante varias décadas. También es el primer libro que presenta el Instituto, y en él se intentó tocar las aristas necesarias para transformar la atención de los niños que sufren un padecimiento oncológico y que han contribuido a elevar la sobrevivencia que se conoce hoy en día.

No podemos dejar de mencionar a los médicos que iniciaron la especialidad de oncohematología en el Instituto Mexicano del Seguro Social: el Dr. Pedro González Chirinos, el Dr. Jesús de Rubens y el Dr. José Merced Farfán Canto, cuyo esfuerzo constituyó la primera piedra en la cimentación de la atención, que dio inicio en el antiguo Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, fundado en marzo de 1963, donde los primeros médicos con formación en quimioterapia y oncología quirúrgica implementaron los incipientes servicios de hematología y oncología. A partir de entonces se empezó a atender a los primeros niños con cáncer en el Instituto, y esta atención fue después propagada a algunos otros centros médicos, como el Hospital General, el Centro Médico Nacional “La Raza” y hospitales de Guadalajara y Monterrey. Los avances comenzaron con los tratamientos quirúrgicos más básicos, que en aquel entonces eran bastante radicales; las microcirugías y las cirugías por estereotaxia que actualmente se utilizan; y los protocolos de quimioterapia con fármacos muy tóxicos, hasta llegar a la medicina de precisión que ahora se empieza a implementar con terapias dirigidas, radiaciones con cobalto y los métodos robóticos, tridimensionales y conformacionales actuales. Este libro da fe de los avances y la transformación que en el Instituto Mexicano del Seguro Social han ocurrido; asimismo, presenta varios trabajos que integran el estudio de los diversos marcadores tumorales involucrados en la apoptosis y en la proliferación celular, y cómo es que influyeron en el conocimiento del comportamiento de los diversos tumores y el pronóstico, así como el razonamiento de las diversas decisiones terapéuticas que hoy en día se están implementando en los pacientes.

Aquí se incluyen los temas relacionados con el abordaje y la forma de tratar hoy en día a los niños con leucemia, haciendo énfasis en las complicaciones y el tiempo en el que se presentan, los nuevos fármacos utilizados y las estrategias terapéuticas; los grandes avances en el tratamiento de los niños

con tumor cerebral, en el cual el Instituto ha sido vanguardista desde hace más de 15 años gracias al desarrollo de cultivos de células tumorales y sus implicaciones en el tratamiento; la genómica del cáncer, cuyo conocimiento aunado a los cultivos han llevado a la medicina de precisión a través de la investigación traslacional; el trasplante de médula ósea y sus nuevas modalidades para poder ofrecerle a los niños con cáncer una segunda oportunidad de tratamiento y sobrevida; y la rehabilitación del niño con cáncer. Todos estos avances equivalen a una mayor cantidad de niños curados y la importancia de rehabilitarlos para una vida normal, sin dejar de lado el apoyo emocional y el acompañamiento que el Instituto brinda a estos niños a lo largo de su tratamiento, plasmado en los murales de las diversas unidades médicas y los programas de sostén mediante los cuales la población infantil es atendida. Sin embargo, la articulación de todos estos esfuerzos fue un logro de la institución, que paradójicamente se consolidó en el transcurso de la reciente pandemia por COVID-19. Y es por esta razón que tienen mayor relevancia la instrucción y la decisión que el actual director general, Mtro. Zoé Robledo Aburto, realizó en 2020, mediante la cual se ejecutó una coordinación perfecta entre todas las direcciones normativas del Instituto, con el firme propósito de incrementar la sobrevida del niño con cáncer. Para ello se instrumentó la estrategia OncoCREAN (Centro de Referencia para la Atención del Niño, la Niña y el Adolescente con Cáncer), la cual tuvo como función primordial la implementación de 35 centros distribuidos en cada estado del país, algunos con dos centros según su amplitud territorial, con la finalidad de constituir una red perfecta de referencia y contrarreferencia de pacientes, y abatir los tiempos de diagnóstico y del inicio del tratamiento y la atención de complicaciones, homologando tratamientos, todos con la misma posibilidad de acceso a los fármacos y las estrategias terapéuticas más novedosas empleadas en los mejores centros oncológicos internacionales. Todo esto ha posicionado al Instituto Mexicano del Seguro Social a la vanguardia en cuanto a la atención y la calidad de ésta para el niño con cáncer.

DR. JAVIER ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR



CAPÍTULO I

Reseña del cáncer en pediatría

Fabiola Noelia Cortés Castillo



El cáncer como enfermedad tiene registro de su existencia desde hace 5,000 años. Entre las teorías actuales de su etiología se piensa que existió desde los inicios de la evolución de las diferentes especies humanas, entre ellas la del *Homo sapiens*, que dio origen a la humanidad. Hoy se cuenta con 200 fósiles con evidencia de enfermedad maligna, algunos de ellos en el periodo prehispánico de México y Perú.¹

En algunos aspectos, la enfermedad no existe hasta que acordamos que lo haga, al percibirla, nombrarla y darle una respuesta.
Charles E. Rosenberg

Hacia 400 a.C. Hipócrates designó al cáncer como *karkinos*, en alusión a un tumor con vasos que le rodean; en su teoría de los cuatro humores —flema, sangre, bilis amarilla y bilis negra— la bilis negra última se refirió al cáncer. La palabra *oikos*, de origen griego, asignada por Galeno, médico griego del siglo II, hace referencia a un cangrejo gigante de la mitología griega que habitaba en la laguna de Lerna, un personaje secundario en el mito de los 12 trabajos de Heracles, a quien por orden de Hera ataca mientras lucha contra la Hidra de Lerna; como recompensa por esta acción, Hera lo convierte en la constelación de Cáncer, en relación con su movilidad del lento crecimiento tumoral.²

Por mucho tiempo hablar de cáncer implicaba admitir la derrota y la vergüenza, por lo que se dejó de hablar de él y se lo envolvió en el silencio. En los hallazgos en Egipto durante el siglo IV d. C. se encontraron múltiples restos de pacientes mutilados, probablemente al intentar su curación,² pero al carecer de anestesia y asepsia los resultados de inicio fueron desastrosos.^{3,4} Durante la Edad Media fueron posibles ciertas intervenciones quirúrgicas gracias al empleo de la mandrágora y posiblemente del beleño egipcio, plantas somníferas que contienen escopolamina, atropina y hioscina, que también disminuyen el dolor. Para entonces la concepción de su origen y su evolución como enfermedad fue asociada a causas sobrenaturales o a la asignación divina.

A mediados del siglo XIV Juan Ardenne sentenció: “no te dejes llevar y te ofrezcas a operar, no te acarreará más que vergüenzas”.

En 1533 Andreas Vesalio, estudiante de anatomía y patología en la Universidad de Francia, al no encontrar información relacionada, se dedicó a elaborar sus propios bocetos de anatomía, entre los



que destacaron los dibujos de los vasos sanguíneos, los cuales permitieron poner en duda las teorías de la bilis negra de Hipócrates. Más adelante, en 1973 Matthew Baillie publicó cartografías de la anatomía patológica, entre ellas el cáncer.

Hasta el siglo XIX Schann enunció su teoría celular y Virchow inició la histología patológica. El médico escocés John Bennett identificó en 1845 a los pacientes con muchos glóbulos blancos, considerados una “supuración de la sangre”. Rudolf Virchow, en Alemania, los denominó neoplasia, un nuevo crecimiento inexplicable y distorsionado, también denominado *weisses Blut* (sangre blanca); en 1847 dicha saturación fue llamada leucemia, del griego *leukos*, “blanco”.³

Inicialmente fue considerada una enfermedad de hiperplasia patológica, en la que las células adquirirían la capacidad autónoma de dividirse de manera aberrante y descontrolada. Para inicios del siglo XX ya se consideraban las diferentes formas de presentación de la leucemia como una proliferación maligna de células blancas.

La palabra “metástasis” fue usada para describir la migración de las células cancerosas (del griego *meta* y *stasis*, “más allá de la quietud”), la enfermedad expansionista que invade otros tejidos y la migración de células a otros órganos con el mismo comportamiento de su sitio de origen, fiel a su característica de la división de la célula oncológica, que ha permitido hoy describir al cáncer como una enfermedad clonal. También se sabe que las células neoplásicas de las metástasis son evolutivas y que generan grupos de células con diferencias a las que les dieron origen, que les permiten ser resistentes a los tratamientos.

Hacia 1846 el dentista William Morton presentó un vaporizador de gas con una cuarta parte de éter, que al ser inhalado le permitía realizar una pequeña intervención “sin dolor”; asimismo, el cloroformo —por Young Simpson—⁴ y la asepsia por lavado de manos —por Ignaz Semmelweis y Wendel Holmes— constituyeron el primer paso hacia el avance de la cirugía. La magna revelación de que las infecciones eran debidas a microbios, demostrada por Luis Pasteur, y la aparición de la antisepsia con fenol, iniciada por Joseph Lister hacia 1865 al asociar el aire con la formación de microorganismos invisibles que caían del aire,^{1,5} mejoraron radicalmente el avance quirúrgico en la segunda mitad del siglo.

William Stewart Halsted (1850) fue relacionado con la cirugía radical de mama, heredada a sus sucesores, que intentaron perfeccionarla en un esfuerzo por erradicar las lesiones tumorales, formando generaciones de cirujanos que trabajarían bajo este concepto. Hasta finales del decenio de 1970 se reclutó a 1,765 mujeres de 35 centros médicos de EUA y Canadá para un estudio en el que se les podría practicar la cirugía radical, la cirugía mínima (lumpectomía o mastectomía simple) o la cirugía seguida de radiación, logrando demostrar que la recidiva, la recaída, la muerte y la metástasis en los tres procedimientos eran idénticas, pero con la cirugía radical hubo un número importante de eventos de morbilidad asociada. Con ello se dejaron atrás 100 años de cirugías, las cuales fueron elegidas por algunas mujeres o fueron realizadas de manera obligada en otras, y unas más no sabían que había otra opción.

En 1937 en EUA se creó por ley el Instituto Nacional de Cáncer, con la instrucción de coordinar la investigación y la educación en el cáncer; sin embargo, en 1944 pasó a formar parte de los Institutos Nacionales de Salud como un departamento secundario.²

Hacia 1946 Minot y Wills identificaron la médula ósea ocupada por la enfermedad, lo que permitió el desarrollo del trasplante de médula ósea, técnica que utiliza la extracción parcial y la reserva de la médula del propio paciente o de familiares inmunocompetentes.²

Fue necesariamente la evolución de la medicina en general la que permitió la atención de estos pacientes. Marie Curie en 1898 identificó el radio (*radium*) y lo aisló en 1911, el cual fue usado como terapia en diferentes enfermedades. En 1896 Röntgen descubrió los rayos X y Emil Grubbe inició su aplicación en el tratamiento del cáncer, al identificar que a los trabajadores que elaboraban los tubos al vacío para contenerlos se les caían las uñas y se les desprendía la piel de las manos, determi-

nando su posible efectividad en lesiones locales, ya que a pesar del aumento de la dosis de la radiación no era posible tratar metástasis, pues se identificó que podría producir otros cánceres en algunos casos.

Hacia 1870 en Alemania, en respuesta a las necesidades de usar colorantes sintéticos, usados en la tintura de los tejidos en estudio (histología), como en el caso de la urea, y otras sustancias, como el gas mostaza o mostaza nitrogenada, aplicadas en la guerra, cuyo efecto fue eliminar las células de la médula ósea, Louis Goodman y Alfred Gilman, de la Universidad de Yale, iniciaron estudios con el empleo de mostaza, cuya primera aplicación fue en los linfomas.

A finales del decenio de 1940 hubo una significativa producción de nuevos compuestos químicos, como los antibióticos (penicilina); la siguiente década llegaron el cloranfenicol, la tetraciclina y la estreptomicina, lo que permitió incluso que la temida tuberculosis redujera su incidencia a un poco menos de la mitad.

En el siglo XX, con la aparición de la quimioterapia se incluyeron los antifolatos, como el metotrexato, empleado en las leucemias y en los tumores placentarios, como el coriocarcinoma.⁵

Aparecieron otros fármacos derivados de *Catharanthus roseus* (antiguamente *Vinca rosea*), como la vincristina, y más adelante los taxanos. De gran valor resultaron los medicamentos basados en el platino, cuyo prototipo es el cisplatino, de uso en los crecimientos epiteliales malignos.

De reciente aparición son las antraciclinas, inhibidoras de la reproducción celular a nivel del DNA, así como los inhibidores de la tirosinasa,⁶ como el imatinib para las leucemias y el paclitaxel para el cáncer de mama, de pulmón y de ovario, y el sarcoma de Kaposi.⁷ Los inhibidores del factor de crecimiento tumoral, del tipo del erlotinib, son medicamentos de promesa para el control de los cánceres en etapa avanzada, como el de páncreas y el de pulmón.

La correlación de la presencia de patología oncológica con factores de predisposición se inició en 1761 por un científico aficionado y boticario, John Hill, al asociar el uso del rapé (tabaco de consumo oral) con el cáncer bucal (labios, boca y garganta);⁸ sin embargo, fue rápidamente descalificada su asociación y credibilidad, dada su falta de confiabilidad.

En 1775 en el Saint Bartholomew Hospital, Inglaterra,⁹ Percivall Pott identificó una creciente presencia de cáncer de escroto en los trabajadores deshollinadores (predominantemente en los niños y los adolescentes), que se iniciaba como una úlcera superficial y dolorosa, de mal aspecto, de bordes duros y elevados, inicialmente considerada una enfermedad venérea, que después se asoció al contacto con el hollín como factor carcinogénico, lo cual permitió la prohibición de emplear a menores para realizar estas actividades.

Los estudios acerca de la estructura helicoidal del DNA iniciados por Watson y Crick en 1953 y el mapeo genético revelaron finalmente el genoma humano en el siglo XXI. Esto constituyó el inicio científico de la terapia hormonal en tumores sensibles, como el de mama.

En 1924 Geoffrey Keynes reevaluó la propuesta quirúrgica y administró radio localmente a una paciente con una lesión ulcerada de mama, con algunos resultados favorables, asociando previamente la cirugía, que no era radical, llamada cirugía mínima del seno. En el área quirúrgica se realizaron cirugías radicales en procesos neoplásicos entre los decenios de 1950 y 1960, las cuales pasaron de superradicales a ultraradicales, como se mencionó "...hasta donde la anatomía lo permita" hasta llegar a ser desfigurante.¹⁰

El hecho de que un niño dependa del nivel socioeconómico de sus padres o de la calidad de atención en los servicios de salud de su país para sobrevivir al cáncer es, en sí mismo, una injusticia social.
Abel Hernández M.

Sidney Farber, del Hospital Infantil de Boston, dedicado a la patología pediátrica. Las publicaciones hasta ese momento sólo se habían dedicado a la descripción de las enfermedades, sin la aportación de posibilidades terapéuticas, lo cual generaba un sentimiento de indefensión médica, ya que al



identificar a un paciente con la enfermedad se le realizaban estudios hasta conocer el diagnóstico, se le apoyaba con transfusiones y era enviado a casa a morir. En cuanto al reto de la atención de las leucemias, de manera análoga al hallazgo incidental del tratamiento de la anemia por déficit de vitamina B₁₂ y la anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico (y en consecuencia el desarrollo de los antifolatos), se trabajó en una serie de medicamentos bajo el concepto de tratamiento del déficit de algún componente.

La leucemia en los niños fue el motor que inició la transformación en el manejo de la patología oncológica hematológica. Considerado el padre de la terapia hematológica, Sidney Farber, nacido en 1903 en Nueva York, estudiante de biología, filosofía y patología, fue el primer patólogo en el Hospital Infantil de Boston que desde 1947 se dedicó al estudio exclusivo de las leucemias en los pacientes pediátricos, cuyos ensayos con la administración de ácido pteroilaspártico hizo, por primera vez, creer en la posibilidad de la cura. Fue el responsable de la Jimmy Fund en 1951, cuyo objetivo era recaudar fondos para la investigación del cáncer infantil.

Luis Goodman y Alfred Gilman, de la Universidad de Yale, iniciaron las investigaciones con el uso de gas mostaza, observando la eliminación de casi la totalidad de las células blancas en la médula, por lo que consideraron la posibilidad de su uso en seres humanos, con la documentación de su efectividad en los linfomas. Gracias a la química Gertrude Elion y la identificación de la 6-mercaptopurina, ésta fue probada para la leucemia linfoblástica aguda con remisiones temporales.

Ante la búsqueda de tratamientos únicos que curaran el cáncer se enfrentaron grandes dificultades para proponer combinaciones de más de un medicamento y se lograra una mejoría significativa, sin olvidar los retos que implicaron las recaídas con afectación por infiltración del sistema nervioso central en los niños en la década de 1950.²

La llegada de la vincristina en 1960 estableció la posibilidad de administrar un esquema combinado de medicamentos, como el caso de la mezcla de vincristina, ametopterina, mercaptopurina y prednisona, en dosis altas, para lo cual Emil Frei y Emil Freireich realizaron un protocolo de manera independiente, bajo el resguardo del Instituto Nacional de Cáncer. Son los pioneros en la administración combinada de distintos medicamentos anticancerosos, de los cuales cada medicamento se dirigía contra un aspecto concreto de la fisiología de la célula tumoral, dejando atrás el tratamiento con un solo fármaco. Para 1965 se logró una supervivencia de 40% para una enfermedad considerada mortal, con mejoras significativas en la condición de salud; son embargo, se enfrentó la infiltración en el sistema nervioso central, por lo que los niños regresaron con manifestaciones neurológicas y muchos de ellos fallecían por esta causa. Esta estrategia de tratamiento fue aplicada al linfoma de Hodgkin con buenos resultados.¹¹

A finales del decenio de 1960 la relación médico-paciente comenzó a cambiar, cuando el desempeño del médico fue cuestionado; las mujeres rechazaron las cirugías radicales de mama, en el entendido de que era un plan terapéutico no probado. Hacia 1967 se iniciaron los ensayos para que de manera aleatoria se le realizara una mastectomía radical, una mastectomía simple y una cirugía más radiación. Hasta 1981 se publicaron los resultados de 34 centros y 1,765 mujeres. Los índices de recidiva, recaída, muerte y metástasis fueron idénticos, con alta morbilidad en la cirugía radical.

En Inglaterra, como en el resto del mundo, la importación y el consumo de tabaco crecían exponencialmente, considerándose que en 1953 el consumo era de 10 cigarros al día por un adulto estadounidense, 12 por un inglés y casi 20 por un escocés, y el hábito se extendió a las personas menores de edad. Sin embargo, la obvia correlación entre el consumo del tabaco y el cáncer pulmonar a través de los años y los esfuerzos ha atravesado grandes controversias. Los estudios realizados por Austin Bradford Hill y Richard Doll, y Ernest Wynder y Everts Graham, con metodologías diferentes, concluyeron que la asociación del tabaco y el cáncer no logró cambios en referencia a la publicidad del tabaco en EUA. Esto se logró hasta 1971, cuando después de la aplicación de la ley de igualdad en la información, que instruye a contar con el mismo tiempo de publicidad para presentar informa-

ción a favor y en contra de cualquier emisión, se desistió de seguir presentando publicaciones comerciales a favor del consumo del tabaco.⁴ Entre otros hallazgos del origen del cáncer se encuentran los efectos de relacionar el virus de la hepatitis B con el cáncer hepático y el *Helicobacter pylori* con el cáncer de estómago, un medio en el que nunca se hubiera aceptado la presencia de bacterias como precursoras de la enfermedad diséptica, las lesiones ulceradas y el cáncer; y la exposición laboral a otros componentes, como el asbesto asociado a la presencia de mesotelioma.³

PREVENCIÓN

Señora, ¿se ha paptizado usted?
New York Amsterdam News, 1975.

Efectivamente, fue George Papanicolaou, un citólogo migrante griego que llegó a Nueva York en 1913, quien se encargó de identificar el ciclo menstrual de los conejillos de Indias con la toma diaria de células del canal cervical, logrando identificar los cambios hormonales en ellas, y aplicar en su esposa la técnica, con los mismos hallazgos; sin embargo, a nadie le pareció relevante su aplicación, ya que las mujeres presentaban periodos menstruales que podían informar de ello. Trabajando de 1928 a 1950 en la citología cervical logró identificar el objetivo de sus estudios al documentar los cambios en las células de las mujeres con diagnóstico de cáncer y con ello las células precursoras, las cuales pudieron tardar hasta dos décadas en transformarse.²

Para 1913, en Berlín, Alemania, Albert Salomon había iniciado con la toma de rayos X de mamas amputadas, resultado de las cirugías radicales realizadas, e identificó los llamados estigmas de cáncer, como los “granos de sal”, que son pequeñas partículas de calcio en el tejido neoplásico o un fino depósito simular a un crustáceo de células malignas,¹² pero sus hallazgos fueron olvidados luego de la Primera Guerra Mundial y se fue a resguardar en Ámsterdam, logrando generar algunas raíces en territorios en donde la cirugía radical propuesta por Halsted no era bien recibida, como Uruguay, Francia e Inglaterra. Los estudios se realizaron en varias ocasiones y en diferentes países con el objetivo de lograr los resultados que la certificaran como una actividad preventiva de valor. Los tratamientos biológicos han representado un gran avance con el empleo de sustancias naturales, como los interferones, que pueden inducir una mejor respuesta del sistema inmunitario, activando las células asesinas naturales y las dendríticas. Las citocinas, de otro lado, pueden provocar un refuerzo en los leucocitos, como la IL-2, que aumenta la producción de anticuerpos en los linfocitos beta, incrementando su eficiencia. Con la evolución de la medicina en general aumentó la esperanza de vida, pasando de 47 a 68 años en los primeros 50 años del siglo XX, que también permitió la presentación de otras patologías, como el cáncer en el adulto mayor, tal y como se demuestra con los pacientes hoy en día. Se deben mejorar aún más las políticas de propaganda preventiva y detección, ajustándose a las necesidades de la época. En cuanto a los factores nutritivos, la reducción de la ingesta de grasas saturadas, sal y exceso de proteínas de origen animal y productos industriales, así como el aumento del consumo de frutas, es probablemente de importante significación en la prevención primaria, en especial en lo referente a neoplasias, como las de estómago, colon y mama.¹³ En este tema, los mejores resultados en relación con la vacunación contra el virus del papiloma humano están por venir, ya que las generaciones de niñas y adolescentes que ya recibieron la dosis de tipo preventivo aún no entran en la edad de riesgo, que permita evaluar el valor de esta acción. En la búsqueda de carcinógenos y mutágenos, así como en la insistente idea del papel de los virus en el origen del cáncer localizado en las proteínas SRC (SARC), que originalmente fue identificado en las células cancerosas progresivamente de todos los tipos, revelándose incluso en las células consideradas normales. Los estudios genéticos del DNA y su relación con el cáncer de tipo genético o familiar identifican la mutación de algunos genes que de manera constante se presentan de forma organizada con mutaciones específicas e idénticas.



Se tomó como modelo la presencia de retinoblastoma en los niños y su identificación en los pacientes menores de dos años de edad con antecedentes familiares con la enfermedad con asociación a patología bilateral y agresiva con alta mortalidad; y un tipo diferente en pacientes por arriba de los cuatro años, y su relación de contar con genes activadores y supresores, la necesidad de dos de ellos para ser expresados y su presencia simultánea, con una evolución de tendencia unilateral y de evolución más amable. Se llegó a la conclusión de que el cáncer no es un virus, sino una condición genética molecular que sólo está esperando un estímulo para expresarse, considerado una célula normal con la capacidad de alterar y distorsionar su desarrollo.

En 1999 Robert Weinberg y Douglas Hanan describieron seis reglas que permitían el desarrollo de una neoplasia, como una generalidad de las alteraciones esenciales en la fisiología celular, las cuales se resumen en:

1. Autosuficiencia de las señales de crecimiento, al adquirir las células el impulso autónomo de proliferar (mitosis patológica) a partir de la activación de oncogenes, como ras y myc.
2. Insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento; las células neoplásicas desactivan los genes supresores de tumores,
3. Evasión de la muerte celular programada (apoptosis) al suprimir o desactivar los genes y las vías que le permiten a las células morir.
4. Potencial de replicación limitada al activar las vías genéticas específicas que las hacen inmortales, aun después de varias generaciones de crecimiento.
5. Angiogénesis sostenida, capacidad de obtener su propio suministro de sangre a través de la angiogénesis tumoral.
6. Invasión de tejidos y metástasis, como la capacidad de migrar a otros órganos, invadir tejidos y colonizarlos.¹⁴

REGISTRO

Debemos aprender a contar a los vivos con la misma particular atención que ponemos para numerar a los muertos.
Audré Lorde

Hoy, con base en la región del mundo y los recursos relacionados en la atención de este grupo de patologías, las cifras de las muertes evitables son muy diferentes. Desafortunadamente, en México las cifras aún no se consideran confiables; en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se han ido consolidando plataformas de registro que ya han comenzado a dar resultados y permiten brindar información a otras instituciones y a nivel federal, por supuesto para el consumo interno de información y con ello la toma de decisiones en algunos temas de planeación y organización.

En 2020 en México se registraron 1'086,743 defunciones, de las cuales 8% (90,603) se debieron a tumores malignos. La tasa de defunciones por tumores malignos en 2010 fue de 6.18 por cada 10,000 personas y la de 2020 fue de 7.17, lo que representa la tercera causa de mortalidad en el país,¹⁵ con el registro de las tasas más altas en la Ciudad de México, Sonora, Chihuahua, Morelos, Veracruz y Colima, con tasas de 7.8 a 9.7, y las más bajas en Quintana Roo, Guerrero, Querétaro, Yucatán, Durango, Guanajuato, Tlaxcala, Tabasco, Estado de México, Puebla y Aguascalientes con tasas de 4.5 a 6.4 defunciones por cada 10,000 habitantes.

A partir de los 50 años de edad hay un incremento de la tasa de defunción por tumores malignos, aunque a partir de los 60 años los hombres registran tasas mayores que las mujeres. El grupo de 0 a 9 años tiene una tasa de 0.41 y el grupo de 10 a 19 años una tasa de 0.61 por 10,000 personas. De la población derechohabiente a alguna institución de salud 62% estaban afiliadas al IMSS, 16% al Seguro Popular y 14% al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Estas cifras cobran relevancia al calcularlas con base en el número de personas derechohabientes del IMSS. De acuerdo con la Dirección de Incorporación y Recaudación, fueron 144,412 probables

casos para los pacientes de entre 0 y 9 años y 230,265 en el grupo de 10 a 19 años, sumando 374,677 casos en ese año.

Los principales tipos de cáncer que afectaron a la población infantil de 0 a 14 años son leucemia, tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central, tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas, y linfoma no Hodgkin (Instituto Nacional de Estadística y Geografía). En consideración del aumento de la esperanza de vida, la alta prevalencia de factores de riesgo se considera de 70% en el número de casos en los próximos 20 años a nivel mundial.

Se debe considerar la relevancia de un registro de casos de cáncer que permita contar con información completa, continua y sistemática de todos los casos de nuevo diagnóstico, que incluya diagnóstico específico, tratamiento, con las fechas correspondientes, entre otros, que permitan elaborar indicadores de incidencia, prevalencia y mortalidad. No es del desconocimiento que en México, igual que en otros países de América Latina, este registro es bajo y esté incompleto, ya que incluso la mortalidad es registrada parcialmente.

El 3 de noviembre de 2016 el pleno de la Cámara de Diputados aprobó el dictamen por el cual se adiciona a la Ley General de Salud la constitución del Registro Nacional de Cáncer. El 25 de abril de 2017 la Cámara de Senadores aprobó el dictamen acerca del Título Octavo, enviado por la Cámara de Diputados. El 22 de junio del mismo año se publicó y se hizo oficial el cambio en la Ley General de Salud que derivó en la constitución de la figura del Registro Nacional de Cáncer.¹⁵ Derivado de este evento, se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* el Reglamento el 2 de julio de 2018, existiendo el fundamento legal para la consolidación de un registro de cáncer de base poblacional.¹⁷

El Registro Nacional de Cáncer en México fue al inicio una propuesta, después un ejercicio y hoy no sólo es una necesidad, sino que normativa y económicamente es una actividad obligatoria para todo el Sector Salud.

El IMSS no es el único que ha generado esfuerzos a través de los años, inicialmente escritos, ahora en un registro electrónico que permite el control transversal de la atención del paciente con esta patología, cuya utilidad médico-administrativa ha comenzado a dar resultados.¹⁷

Hoy en el IMSS se cuenta con más de un registro de pacientes con cáncer: el Registro Institucional de Cáncer, la Aplicación de Pacientes con Cáncer y el Censo Integral subproducto del anterior, los cuales después del consenso de las diferentes normativas que trabajan con la información que contienen han logrado simplificar el número de variables de registro (para hacerlo más amable), así como trabajar en la unificación del censo, que permita contar sólo con uno de ellos, que cumpla con la información con la que el personal operativo cuenta, que el directivo incluye y que el normativo requiere para trabajar y reportar a las plataformas institucionales y al Sector Salud.

REFERENCIAS

1. **Graña A:** Breve evolución histórica del cáncer. *Carcinos* 2015;5(1).
2. **Robinson V:** *The story of medicine*. New Home Library, 1944:16-20.
3. **Mukherjee S:** *El emperador de todos los males*. Debate, 2016.
4. **Parker S:** *Medicine. The definitive illustrated history*. Penguin Random House, 2016.
5. **Robb S:** Victory over pain, a history of anesthesia. *Bull Med Libr Assoc* 1947;35:385.
6. **Fielding G:** *An introduction to the history of medicine: with medical chronology, suggestions for study and biographic data*. Filadelfia, W. B. Saunders, 1921:1913-899.
7. **Corscaden JA, Gusberg SB:** *Corscaden's gynecologic cancer*. 4ª ed. EUA, Williams & Wilkins, 1970.
8. **Pott P:** *The surgical works of Percivall Pott, F. R. S. Surgeon to St. Bartholomew's Hospital*. Vol. 3.
9. **Hill J:** *Cautions against the immoderate use of snuff founded on the known qualities of the tobacco plant: and the effects it must produce when this way taken into the body: and enforced by instances of persons who have perished miserably of diseases, occasioned, or rendered incurable by its use*. Londres, R. Baldwin and Jackson, 1761.



10. **Watts G:** Obituary Emil Frei III. *Lancet* 2013;382.
11. **Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan JS, Ray A et al.:** AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006;94:1765-1769.
12. **Egran R:** Fundamentals of technique and positioning in mammography. En: *Mammography: symposium given on August 24, 1968*.
13. **Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Pérez E et al.:** Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;356:1663.
14. **Hanahan D, Weinberg RA:** The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
15. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática: *Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer: Datos nacionales*. 2 de febrero de 2022.
16. **Steins M, Thomas M, Geissler M:** Erlotinib. *Recent Results Cancer Res* 2014;201:109-123.
17. **Brau FH, Palafox PA, Mohar BA:** El Registro Nacional de Cáncer en México, una realidad. *Gac Mex Oncol* 2020;19(3).



IMSS

CAPÍTULO II

Medicina traslacional y de precisión en el niño con cáncer

Javier Enrique López Aguilar



Los avances en el diagnóstico y el tratamiento del niño con cáncer han sido vertiginosos en las últimas tres décadas, y eso explica el incremento de las tasas de supervivencia en este grupo de pacientes, lo cual ha sido un gran logro de la medicina contemporánea sin lugar a dudas. En términos simplistas, la medicina traslacional no es nada más que llevar los conocimientos de la investigación básica y aplicarla a la clínica, y la medicina de precisión es la individualización para cada paciente como si fuera un traje a la medida; es el punto de convergencia, y más allá de ser una moda literaria médica es ya una necesidad imperiosa en aras de poder ofrecer a cada uno de los niños con cáncer una mayor oportunidad de curación al permitir tener un mayor conocimiento de la enfermedad y poder realizar una mejor planeación terapéutica razonando de manera sistematizada el tratamiento. Se debe reconocer que en los últimos 30 años, gracias a la investigación clínica, se ha podido incrementar la supervivencia de los niños con cáncer a cifras de 80% en los países de primer mundo. Las leucemias son las que presentan un mayor grado de avance, por lo que alcanza cifras de 93%, y los tumores cerebrales de 17% en el *St. Jude Children Research Hospital*, de Memphis, EUA; en el Instituto Mexicano del Seguro Social las cifras son 65% en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, gracias a las líneas de investigación, que iniciaron desde 1990.

Todavía a principios del siglo XXI, e incluso en la década pasada, el diagnóstico de una leucemia en el país se establecía exclusivamente por citomorfología con un alto índice de falla diagnóstica, que repercutía en la toma de decisión terapéutica razonada y, por lo tanto, en la supervivencia.

En los tumores sólidos, en particular los tumores del sistema nervioso central, no era diferente, dado que el riesgo en los pacientes pediátricos con este tipo de enfermedad se establecía, y con ello el razonamiento terapéutico, únicamente de acuerdo con lo siguiente:

- Parámetros clínicos por edad¹ (los menores de tres años tienen un mal pronóstico debido a que no es posible utilizar la radioterapia como parte del manejo), localización del tumor, porcentaje de resección quirúrgica, quimioterapia utilizada y estado funcional de Karnofsky.
- Parámetros histológicos: histología (mal pronóstico para las variantes anaplásicas y que expresen antígeno Ki-67 positivo).²
- Hallazgos radiológicos.

Actualmente, con la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2021, además de dichos parámetros se han podido integrar hallazgos moleculares en la nueva era de la biología



molecular en cáncer, en la cual la determinación de biomarcadores y cultivos celulares juegan un rol preponderante que permite poder establecer de una forma más estratificada el riesgo para poder razonar un tratamiento.

PARÁMETROS MOLECULARES³⁻⁵

1. Los oncogenes están implicados en dos procesos celulares básicos, que son la transducción de la señal mitogénica (factores de crecimiento y proteínas de transmisión de señales) y la transcripción génica (proteínas reguladoras de la transcripción del DNA); y en los gliomas juegan un papel fundamental en el proceso de carcinogénesis, como son el gen PAX 5, las cinasas dependientes de ciclinas (CDK, por sus siglas en inglés) 4 y el gen MDM2 (*murine double minute*).
2. Los factores de crecimiento celulares son proteínas que en condiciones fisiológicas regulan el crecimiento y la diferenciación celular. La actividad de los factores de crecimiento puede estar aumentada básicamente a través de dos mecanismos: un incremento del número de copias del gen que los codifica (ampliación génica) o un aumento de la producción de proteína por parte del gen (sobrexpresión). La sobreexpresión de los factores de crecimiento en los tumores malignos se asocia por lo general a una mayor agresividad biológica. La sobreexpresión o amplificación génica del gen c-erbB-2 que codifica al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se presenta en 1% de los astrocitomas de bajo grado, 10% de los astrocitomas anaplásicos y 40% de los glioblastomas multiformes (GBM), y se relaciona con un mal pronóstico. La sobreexpresión del gen PCAF (que codifica al factor asociado CBP, una histona acetiltransferasa),⁶ podría representar un nuevo marcador molecular para tumores malignos del sistema nervioso central.
3. Genes supresores tumorales,⁵⁻⁷ cuya afectación implica un peor pronóstico. La pérdida de la función de la proteína p53 es la alteración genética más identificada en los tumores sólidos. La región cromosómica que codifica esta proteína, la 17p13, se encuentra alterada en 30% de los astrocitomas de cualquier grado de malignidad. El gen del retinoblastoma (Rb) se localiza en el cromosoma 13 (13q14) y codifica la proteína pRb1, que regula la transición de G₀/G₁ a S durante el ciclo celular; su inactivación por delección o mutación ocurre en 20% de los astrocitomas anaplásicos y en 35% de los GBM, y se correlaciona inversamente con las mutaciones del gen p16. El gen p16 se localiza en el brazo corto del cromosoma 9 (9p21) y codifica la proteína p16, que ejerce una regulación negativa sobre el ciclo celular al inhibir la acción de las cinasas dependientes de ciclinas CDK4 y CDK6 facilitando la acción reguladora de la pRb1. La delección de 9p21 se puede identificar hasta en 80% de los GBM. El gen PTEN/MMAC1 se localiza en el cromosoma 10 (10q23.3), y la pérdida de heterocigosidad (LOH, por sus siglas en inglés) del cromosoma 10 es la alteración más frecuente de los glioblastomas. La expresión del gen p53 y el índice MIB-1 LI >15% después de una resección completa también han sido descritos como indicadores de agresividad del tumor y pobre pronóstico de la enfermedad.⁸

Otros hallazgos en los tumores intracraneales son las aberraciones en el cromosoma 22, de las cuales la delección 22q es la más frecuente,^{9,10} así como las ganancias en el cromosoma 1q asociadas a un comportamiento más agresivo, y las pérdidas en los cromosomas 6 —asociadas al desarrollo o la progresión, o ambos, de los ependimomas en los niños—,¹¹ 9 y 13. Otros hallazgos son las pérdidas en los cromosomas 4, 10, 11, 16, 17, 19 y 20.¹²

La localización y las alteraciones moleculares de los tumores gliales son diferentes en los niños y los adultos, lo que sugiere estructuras genéticas distintas en ambos tipos de tumores; por ejemplo, los glioblastomas multiformes (grado IV de la Organización Mundial de la Salud) son más frecuentes en los adultos con una localización predominantemente supratentorial vs. los astrocitomas de

bajo grado, que se presentan con más frecuencia en los niños, con predominio infratentorial. Además, es más común la amplificación/sobreexpresión de EGFR y la mutación en PTEN en los adultos; en los niños son más usuales las mutaciones de p53, así como la LOH de los cromosomas 10q, 19q y 22q.^{13,14}

A pesar de los grandes avances de los últimos 15 años en la sobrevida de estos pacientes, el tratamiento de los gliomas permanece como un gran reto. La resección quirúrgica total de estos tumores infiltrantes es prácticamente imposible y su curso clínico está determinado sobre todo por el comportamiento biológico de las células tumorales, que incluye el índice de crecimiento y su respuesta tanto a la quimioterapia como a la radioterapia. Para predecir dicho comportamiento biológico ya no basta el estudio de la morfología tumoral por microscopia de luz, sino que se requiere un panel completo de estudios de inmunohistoquímica, conocidos ahora como el nuevo portafolio de marcadores moleculares para el mejor entendimiento de estos tumores.

Aún más, los progresos en biología y genética moleculares han mostrado ser un método complementario y eficaz para determinar el comportamiento biológico de los tumores cerebrales a través del estudio de la apoptosis.^{15,16}

El estudio del microambiente de las células tumorales es ahora lo más innovador para entender el comportamiento de las células cancerosas, y las citocinas tienen hoy un rol angular en el entendimiento del crecimiento tumoral. Las células tumorales secretan básicamente tres citocinas inmunosupresoras:

1. Proteína 1 similar a la quitinasa 3 (CHI#L1): tiene efecto inmunosupresor y causa daño tisular, promoviendo la promoción de las células cancerosas.³¹
2. Osteopontina (SPP1): con efecto inmunosupresor y promotor de las células cancerosas.³²
3. Lactadherina (MFG8): guarda una relación estrecha con la regulación del ciclo celular, con efecto inmunosupresor y potencial tumorigénico.³³

APOPTOSIS O MUERTE CELULAR PROGRAMADA

La apoptosis, que es una forma de suicidio celular genéticamente definida, ocurre de manera fisiológica durante la morfogénesis, la renovación tisular y la regulación del sistema inmunitario. Se considera que la apoptosis es un mecanismo fisiológico de muerte que se desencadena por diversas señales, las cuales pueden ser fisiológicas o por estímulos exógenos ambientales. Las vías de señalización de la apoptosis son dos: la intrínseca y la extrínseca. La vía intrínseca (mitocondrial) se desarrolla cuando la célula está expuesta a un gran estrés, como ocurre cuando se daña la cadena de DNA; la vía extrínseca (citoplasmática) es activada cuando algún ligando proapoptótico, como Apo2L/TRAIL (familia de los factores de necrosis tumoral), se une a un receptor proapoptótico, como DR4 y DR5.¹⁷ Tanto la vía intrínseca como la extrínseca convergen en la activación de enzimas intracelulares, denominadas caspasas, que finalmente llevan a la destrucción de las proteínas celulares y con esto a la muerte de la célula.^{18,19}

El entendimiento de la apoptosis ha sentado las bases de nuevas terapias que pueden inducir la muerte de las células cancerosas o sensibilizarlas contra los agentes citotóxicos y la radioterapia. Estos nuevos agentes incluyen los de la vía extrínseca, como el ligando del receptor uno del factor de necrosis tumoral, y los de la vía intrínseca, como los de la familia BCL-2 como oligonucleótidos antisentido. El fracaso en la inducción de la apoptosis constituye una de las principales causas de la resistencia a la quimioterapia en los tumores malignos.¹⁹ El interés por el entendimiento de la patofisiología de los gliomas se origina tratando de contestar preguntas que pueden guiar a la investigación y al desarrollo de terapias, como ¿Por qué los tumores de bajo grado se transforman en tumores de alto grado después de un tiempo de latencia? ¿Qué vías genéticas permiten esta transformación? ¿Cuáles son las causas moleculares de la resistencia a la terapia en los gliomas de alto grado? Y muchas otras preguntas más.



El análisis de las alteraciones genéticas de los tumores del sistema nervioso central son de gran ayuda en el diagnóstico, ya que permiten identificar su comportamiento y establecer tratamientos dirigidos de acuerdo con las mutaciones en los componentes del ciclo celular, así como en el proceso de apoptosis que causan alteraciones en la expresividad de los genes supresores de tumores y los oncogenes. Hoy hay múltiples trabajos dirigidos a la patofisiología genómica de los gliomas, que crean oportunidades en el campo de la neurooncología, puesto que continuamente son identificadas mutaciones que afectan el ciclo celular y la apoptosis, conllevando a la expresividad de oncogenes y genes supresores de tumores.^{20,21}

La formación de los tumores humanos es un complejo de procesos que involucra la acumulación de lesiones genéticas en los genes que normalmente regulan las vías de la proliferación celular, la diferenciación y la muerte, requeridos para el desarrollo orgánico. Igual que en los tumores que ocurren en cualquier otro órgano, hay dos tipos de genes identificados en la desregulación mencionada: la activación de oncogenes que son productos proteicos que actúan acelerando el crecimiento celular, típicamente alterados por el incremento del gen (amplificación) o por mutaciones activadas; y los genes supresores de tumores, los cuales actúan a nivel del crecimiento celular con reposos, que están típicamente alterados por eliminación física o por mutaciones inactivadas.

BIOMARCADORES

Entre los diferentes marcadores de pronóstico destacan los genes supresores (p53, Rn, p16/INK4A, MMAC), los oncogenes (ras, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento derivado de plaquetas) y otros marcadores documentados, como el regulador del ciclo celular p27, la expresión de ciclooxigenasa-2, el antígeno de proliferación Ki-67 y el gen PTEN (homólogo de la fosfatasa y tensina), este último identificado en 75 a 90% de los gliomas de alto grado, y otros más, no menos importantes que los mencionados.^{21,22}

PROTEÍNA P53

La proteína p53 juega un papel crucial en el control del ciclo celular. El gen que la codifica se sitúa en el cromosoma 17q y tiene 20 kilobases.^{23,24} La proteína p53 presenta un tiempo de vida media muy corto (entre 6 y 20 min). Básicamente, su función es la de un factor de transcripción capaz de activar a distintos genes fundamentales en el control del ciclo celular. Hasta el momento se conocen seis genes activados por p53: p21 (WAF1/Cip1), MDM2, GADD45, ciclina G1, Bax e IGF-BP3.²⁴

P53 responde a señales de daños en el DNA, ante los cuales detiene la progresión en el ciclo celular de dos maneras:

1. Deteniendo el ciclo celular en la fase G₁, cuando el daño en el DNA es pequeño y puede ser reparado, impidiendo la división celular en presencia de alteraciones en las hebras de DNA que podrían generar células hijas mutantes, que podrían suponer el inicio del desarrollo de un tumor.

Durante esta suspensión del ciclo son activados los sistemas de reparación del DNA, que detectan la alteración y la eliminan, con lo que entonces la célula puede continuar en su ciclo de división.

2. Promoviendo la muerte celular programada, cuando el daño en el genoma es irreversible. Ello se puede realizar induciendo la expresión de dos proteínas: Bax e IGF-3 (*insulin growing factor-binding protein 3*).^{23,24}

El ciclo de división celular consta de cuatro fases sucesivas: fase de síntesis del DNA o fase S; fase de división celular, mitosis o fase M; y dos fases de transición, una fase G₁ entre las fases M y S, y otra G₂ entre S y M.²⁵ La progresión en el ciclo celular responde a señales tanto de regulación positiva como de regulación negativa.

Las moléculas que inducen la progresión en el ciclo se pueden considerar oncogenes, puesto que su sobreexpresión puede llevar a la célula a una proliferación incontrolada y, por tanto, a la formación de un tumor. Estas moléculas son principalmente las ciclinas y las CDK, moléculas que forman complejos que fosforilan otras proteínas de forma que el ciclo de división pueda continuar.²⁵ En cambio, las moléculas que regulan negativamente el ciclo celular pueden ser consideradas genes supresores de tumores, puesto que su déficit en éstas puede tener las mismas consecuencias que la sobreexpresión de un oncogén.^{24,25} Al final de la fase G₁ los factores de transcripción de la familia E2F, que promueven el paso a la fase S del ciclo, permanecen inferiores con la proteína pRb (retinoblastoma, un supresor tumoral), esto es, inactivos.

Estos factores son liberados cuando pRb es fosforilado por el complejo ciclina D₁/CDK₄, la cual activará todos los genes necesarios para la entrada en la fase S y la progresión en el ciclo celular.

La proteína P₂₁ responde a la señal activadora de p53, inhibiendo la actividad de los complejos ciclina/CDK, de manera que pRb no es fosforilado, permanece activo y retiene los factores E2F, impidiendo que prosiga el ciclo celular; P53 activa la expresión de p₂₁ y GADD45 cuando el daño en el DNA es detectado en la fase G₁.^{2,22,25}

La proteína GADD45 es capaz de unir e inhibir la actividad del antígeno nuclear de proliferación celular, que forma parte del complejo proteico implicado en la replicación del DNA. La expresión de GADD45 es inducida por p53. Asimismo, p₂₁ también es capaz de unir antígeno nuclear de proliferación celular e inactivarlo, de forma que ambas contribuyen a la detección del ciclo celular en una fase quiescente, o G₀.^{22,24}

En los adultos se han encontrado alteraciones de p53 en 15% de los astrocitomas de bajo grado y en 38% de los astrocitomas de alto grado. En los niños, en cambio, la frecuencia de alteraciones de p53 es mucho más baja y la proteína está alterada en 1 o 2% del total de astrocitomas. Esto puede corresponder a un mejor pronóstico de este tipo de tumores en los niños.² Los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni desarrollan tumores tempranamente, debido a la transmisión de mutaciones del gen p53. Tal parece que p53 juega un papel tanto en la formación de gliomas de bajo grado como en su progresión acelerada a glioblastomas secundarios; en contraste, la mutación del p53 es rara (10%) en el glioblastoma primario.^{2,4,21,24}

En una cohorte de 35 niños con astrocitomas estudiados en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" se encontró que la sobrevida de acuerdo con el método Kaplan-Meier para los pacientes que no tenían alteración del p53 era de 69.5%, en comparación con los que presentaban sobreexpresión del gen p53, cuya sobrevida disminuía a 40% (prueba de *Mantel-Cox log rank test*; $p = 0.21$).³⁴

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

Los factores de crecimiento pertenecen a una familia de polipéptidos que se unen a sus correspondientes receptores y estimulan la proliferación y diferenciación celular tanto en las células normales como en las malignas. Uno de los receptores de factores de crecimiento, cuya unión a su específico ligando conlleva a la proliferación celular, es el EGFR, que tiene un gen en el cromosoma 7 en la región 7p12.

El gen del EGFR se encuentra amplificado entre 40 y 50% de los glioblastomas.⁵

En la mitad de los casos ocurren reordenamientos del gen amplificado que dan lugar a un transcrito y proteínas aberrantes. Se han descrito un gran número de deleciones del RNA mensajero del EGFR en distintos tipos de neoplasias, entre las que se encuentran los glioblastomas.

Las deleciones descritas ocurren tanto en el dominio extracelular como en el intracelular; sin embargo, no se han descrito deleciones en el dominio transmembrana o en el subdominio tirosinasa. La mayoría de estas deleciones se deben a una alteración del corte y el empalme del RNA mensajero como resultado de reordenamientos génicos.



Los reordenamientos más frecuentes ocurren en la región extracelular del receptor, y se ha detectado la existencia de tres tipos diferentes de deleciones en este dominio extracelular del EGFR.⁵

El EGFRvI consiste en una deleción total y tiene cierta semejanza con la oncoproteína v-erb-B. Está constitutivamente activo y no se puede regular a través del ligando. Este tipo de alteración ha sido observada en una línea celular derivada de un glioma humano maligno.

El EGFRvII se ha descrito en gliomas con genes amplificados o reordenados, o ambos, y se caracteriza por una deleción de 83 aminoácidos en el subdominio IV. Este tipo de EGFR es capaz de transducir la señal de proliferación celular de la misma forma que el EGFR sin alterar.

El EGFRvIII constituye la más común en las neoplasias humanas y por ello es la mejor descrita de las tres. Resulta de un reordenamiento intragénico que lleva a la sobreexpresión de transcritos que carecen de los exones 2 a 7 del gen (801 bp). A este receptor le faltan 267 aminoácidos del dominio externo, del aminoácido 6 al 273, y no es capaz de unirse al ligando, dando lugar a una tirosinasa que está activa constitutivamente, por lo que se estimula la proliferación celular de forma independiente de la unión del ligando.

Este tipo de alteración se ha descrito en 50% de los gliomas de alto y de bajo grado, y en otros tumores, como meduloblastomas, carcinomas de mama, riñones, cérvix, vejiga, ovarios y pulmones. Esta deleción confiere una capacidad tumorigénica a las células de glioma en la que la síntesis de DNA no está estimulada por los factores de crecimiento. Todas las deleciones comienzan en el mismo punto, pero tienen distinta longitud. Este tipo de alteraciones dan lugar a un receptor constitutivamente activo que no es internalizado al perder secuencias necesarias para la regulación negativa tras la unión de ligando, por lo que no resulta difícil que se sobreexpresen en la membrana.

Un amplio número de tumores presentan un EGFR alterado o sobreexpresado que conlleva un crecimiento celular descontrolado y un fenotipo maligno.²⁶ Al parecer, este tipo de alteración es un evento tardío en la progresión de los gliomas, al igual que la pérdida del cromosoma 10.¹⁷ Se ha usado el EGFR como marcador de pronóstico, ya que en algunos tumores se puede correlacionar su sobreexpresión con un mal pronóstico. Actualmente se está estudiando el empleo del EGFR como diana en la terapia génica contra el cáncer, como el uso de oligonucleótidos antisentido de EGFR envueltos en lipofectina para inhibir el crecimiento de las células de glioma.²⁶ En los tumores cerebrales la amplificación del gen EGFR es frecuente en los gliomas, especialmente en los glioblastomas, detectándose con mucha menor frecuencia en los gliomas de grado III.

No hay evidencia de correlación entre la incidencia de alteración del gen PTEN/MMAC1 y la de amplificación de EGFR, a pesar de que cabría esperar que se encontraran a distintos tumores por su efecto contrario.

Esta amplificación, como se mencionó, con frecuencia se encuentra asociada al reordenamiento génico. Esta amplificación del EGFR es menos frecuente en los glioblastomas pediátricos (10%) que en los adultos.²⁶ Esto podría significar que existen diferencias en el patrón de alteraciones genéticas entre adultos y niños. Además, en los adultos rara vez se encuentran el p53 alterado y sobreexpresión de EGFR, pero en los niños sí suelen encontrarse. Todo esto sugiere distintas vías de génesis de este tipo de tumores en los niños y los adultos.

PROTEÍNA P16

La proteína p16 es codificada por el gen MTS1, también llamado CDKN2A, localizado en el cromosoma 9p. Este gen participa en la génesis de los gliomas, los melanomas, las leucemias y el cáncer de pulmón no microcítico.^{2,6} P16 actúa como un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas del ciclo celular, en concreto de CDK4.

La primera diana de los complejos ciclina D/CDK4 en G1 es la proteína Rb, que sufre fosforilación progresiva en sus residuos de serina y treonina mientras las células desarrollan el ciclo celular. P16 regula negativamente el complejo ciclina D/CDK4, inhibiendo la fosforilación de Rb que este com-

plejo lleva a cabo. La inhibición del ciclo celular mediante Rb se debe a que el Rb hipofosforilado (forma activa) se une al factor de transcripción E2F, inhibiendo la actividad de éste como factor de transcripción. El E2F activa los genes necesarios para la división celular. Por el contrario, Rb pasa a estado hiperfosforilado (forma inactiva) gracias a la acción del complejo ciclina D/CDK4, cuando éste no está sometido a inhibición por parte de p16.⁶ Entonces Rb se libera de E2F, y éste activa otros genes necesarios para la división celular.

Por tanto, la pérdida de función de p16 a través de varios posibles mecanismos, como son delección homocigótica, mutación o hipermetilación de su promotor, inhibe la función de Rb al fosforilarse éste y, por tanto, la célula se introduce en un programa de crecimiento celular descontrolado, promoviendo el inicio o progresión tumoral.

La pérdida de función de p16 ha sido ampliamente descrita en los gliomas.^{2,3,6} Entre 30 y 40% de los GBM primarios presentan delecciones de p16, dato que no ocurre en los GBM secundarios.⁷

El grado de malignidad también parece tener relación con la frecuencia de delección de p16, ya que los astrocitomas de bajo grado no presentan delecciones. En los estudios de pacientes pediátricos con astrocitomas de bajo grado no se ha detectado esta mutación.^{3,6}

CROMOSOMA 10, PTEN Y DMBT1

La LOH en el cromosoma 10 es la lesión genética más frecuente en los glioblastomas, pues se presenta entre 56 y 87% de los casos, pero tiene menor expresividad en los astrocitomas anaplásicos, con menos de 40%.⁸

La mayor parte de los glioblastomas han perdido una copia entera del cromosoma 10, pero existen tres *loci* en el cromosoma 10 que sufren delecciones en el resto de los casos, sugiriendo la presencia de genes supresores de tumores.⁹ Estas regiones corresponden a 10p14-pter en 80% de los casos, 10q23-24 en 80% y 10q25-qter en aproximadamente 90% de los casos.

Es posible que las delecciones parciales del cromosoma 10 sean típicas de los glioblastomas secundarios; las grandes delecciones y las delecciones completas del cromosoma 10 son más exclusivas de los glioblastomas primarios. Los hallazgos en diferentes estudios no han encontrado una asociación significativa entre la sobrevida y la pérdida del cromosoma 10.^{8,10}

Sin embargo, otros trabajos sugieren que la pérdida específica del *locus* 10q puede estar asociada a peor pronóstico en los glioblastomas.^{11,12}

PTEN/MMAC1 (PHOSPHATASE AND TENSING HOMOLOGUE DELETED FROM CHROMOSOME TEN/MUTATED IN MULTIPLE ADVANCED CANCERS 1)

La proteína citoplasmática PTEN es observable mediante inmunofluorescencia, y se localiza en el *locus* cromosómico 10q23.^{10,13}

Existen varios estudios que han investigado la frecuencia de mutaciones de PTEN en los gliomas, los cuales muestran que PTEN sufre mutaciones/delecciones en 44, 28 o 27% de los glioblastomas.¹³ Parece que PTEN está mutado sólo en los gliomas de alto grado (grado III: astrocitomas anaplásicos; grado IV: glioblastomas).

Se ha detectado que la frecuencia de mutaciones de PTEN en los glioblastomas que se desarrollaban clínicamente *de novo* (32%) es mayor que en los glioblastomas secundarios (4%) que se forman a partir de astrocitomas grados II y III.^{10,13} Otros informes demostraron que las mutaciones de PTEN ocurren frecuentemente en los glioblastomas de adultos, pero no en los gliomas de bajo grado de adultos o en los gliomas infantiles.²⁷ No obstante, no existe una relación directa entre la presencia de mutaciones de PTEN y el pronóstico.



Las mutaciones de PTEN son más frecuentes en los glioblastomas que en los astrocitomas anaplásicos. Estos datos sugieren que las mutaciones de PTEN constituyen una alteración importante en el desarrollo de gliomas, pudiendo constituir un paso molecular necesario en la transformación de gliomas de bajo a alto grado.

Se ha demostrado también que PTEN tiene una acción supresora tumoral, mediante la transferencia de PTEN en los adenovirus a las células de glioma en cultivo, produciéndose una disminución en el nivel de proliferación y la pérdida de la capacidad tumorigénica de esas células en ratones atímicos. En resumen, PTEN es uno de los genes que sufren alteraciones con más frecuencia en el cáncer humano, la cual se aproxima a la de p53.²⁷

El estudio de PTEN se puede utilizar como prueba diagnóstica para contribuir a la definición del grado de malignidad de los gliomas.¹³

DMBT 1 (DELETED IN MALIGNANT TUMORS)

El gen DMBT1 se localiza en 10q25-26, entre los marcadores D10S209 y D10S587, muy próximo a PTEN.²⁸ Esta región cromosómica presenta deleciones homocigóticas en una línea de meduloblastoma generada a partir de un cultivo primario de un paciente y en dos líneas celulares de GBM. Se observaron pérdida de expresión del gen en 80% de los tumores estudiados y deleciones homocigóticas en 22%. En cambio, no se encontró ninguna alteración en los 10 astrocitomas de bajo grado que estudiaron.²⁸

Las alteraciones de DMBT1 se manifiestan por deleciones homocigóticas de este gen en 38% de los GBM. Se ha propuesto la posibilidad de que las alteraciones en el gen DMBT1 sean aún más decisivas que las de su vecino PTEN/MMAC-1 en el desarrollo tumoral, y que las deleciones en la región terminal del cromosoma 10 (10q25-ter, donde mapean los genes DMBT1 y FGFR2, o receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, otro posible supresor tumoral de función incierta), sean de principal importancia en la progresión de astrocitoma hacia glioblastoma multiforme.^{10,12,13}

ANTÍGENO DE PROLIFERACIÓN CELULAR KI-67

El antígeno de proliferación Ki-67 se expresa durante las fases del ciclo celular G₁, S, G₂ y M, de manera que durante la fase de reposo celular no se observa este antígeno. Esto permite un monitoreo directo y estrecho de la fracción de proliferación de los tejidos normales y neoplásicos. Muchos análisis con el antígeno Ki-67 han sido reportados para predecir el pronóstico de los pacientes con astrocitomas.^{14,15}

El incremento de la inmunoreactividad del Ki-67, usualmente asociada a los astrocitomas de alto grado, ha sido relacionado con poca sobrevida. Esto es, que la expresividad del antígeno Ki-67 está inversamente relacionada con la sobrevida.¹¹ El Ki-67 es considerado como mejor predictor de pronóstico que el grado histológico, aunque la edad del paciente y el grado del tumor permanecen siendo los más importantes predictores de sobrevida.^{14,21,24,29}

GEN DEL RETINOBLASTOMA

El gen del retinoblastoma (RB1) es una fosfoproteína nuclear localizada en el cromosoma 13q14 y es considerado uno de los más importantes reguladores del ciclo celular. En su estado activo pRb actúa como freno en el progreso de la célula desde la fase G₁ a S. Ésta ha sido implicada en la diferenciación celular, aunque el papel directo del Rb en la gliogénesis normal no ha sido identificado. Las mutaciones del gen en la línea germinal se han asociado al desarrollo del retinoblastoma, el más común tumor intraocular pediátrico. Se ha descrito esta mutación en 25% de los astrocitomas de alto grado.^{9,16,17}

P27/KIP 1

El p27 es una CDK que regula la progresión de G₁ a la fase S por unión a un inhibidor del complejo de la ciclina E-CDK. El p27 está presente en las células quiescentes y su nivel disminuye en respuesta a una señal mitógena, como son los factores de crecimiento, y a las citocinas. La expresividad de p27 en los astrocitomas se ha correlacionado con buen pronóstico, de manera que los astrocitomas de alto grado presentan baja expresividad de éste.

Los estudios han reportado una relación inversamente proporcional entre Ki-67 y p27; sin embargo, no determinaron la correlación de la expresividad del p27 y la sobrevida.^{17,18} Los estudios que analizaron la sobrevida y los niveles de expresividad del p27 llegaron a la conclusión de que p27 es un importante factor pronóstico para los astrocitomas.¹⁹

CD-133

Algunos grupos lograron encontrar células madre en los tumores cerebrales, y se han logrado cultivar tanto de tejido cerebral sano como de tejido tumoral, con diferencias en la expresión de los antígenos.

Con el uso de un modelo para la generación de astrocitomas de alto grado fue posible identificar subpoblaciones celulares concretas dentro del tumor, que eran capaces de transmitir este tumor cuando a nivel clonal se trasplantaban en el cerebro de ratones inmunodeficientes. La aportación de los tumores cerebrales ha sido decisiva a la hora de aceptar la existencia de células madre tumorales, porque fueron las primeras que se definieron y porque el avance en la identificación y el seguimiento de estos tumores ha permitido su localización en nichos cerca de los tejidos neovasculares formados con el crecimiento del tumor.

La posibilidad de identificación nace al obtener un anticuerpo monoclonal que reconocía un antígeno de superficie de las células madre, denominado CD-133. Se localizaron células CD-133⁺ en el glioblastoma multiforme, y se encontró que era la fracción CD-133⁺ la que mejor inducía nuevos tumores cerebrales tras su trasplante en nuevos ratones vs. la fracción CD-133⁻. La identificación de células CD-133⁺/nestina⁺ permitió descubrir la proximidad de estas células cerca de los capitales nuevos que se forman con el crecimiento del tumor.

La importancia de este marcador ya fue publicada, y resaltó los hallazgos de una cohorte de 32 niños con astrocitoma de alto grado en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", donde se encontró que el grupo de pacientes que presentaban este biomarcador tenían una sobrevida 22.5% menor respecto a los que no la presentaban ($p = 0.27$). En este mismo estudio se corroboró que 66.6% de los gliomas difusos de alto grado presentaban este biomarcador (+).³⁵

El crecimiento de las células madre tumorales se identifica mediante la formación de neuroesferas, y en algunos estudios se ha demostrado que la formación de éstas en los tumores malignos tiene un gran peso pronóstico, de tal manera que los que tienen mayor formación de neuroesferas indican rápida progresión tumoral y muerte a corto plazo independientemente de la edad, el sexo y la expresión del antígeno Ki-67, p53, BCL-2 y otros marcadores inmunohistoquímicos.

El cultivo de estas células se ha estado empleando de manera reciente con resultados muy alentadores en la identificación de nuevos factores pronósticos y estrategias terapéuticas.

El cultivo de neuroesferas en tumores cerebrales ha sido utilizado, y se han encontrado diferentes patrones de crecimiento en relación con el grado de malignidad del tumor. En los primeros estudios realizados se demostró su capacidad neoplásica al trasplantar estas neuroesferas de células madre tumorales en animales de experimentación, observando crecimiento tumoral de la misma estirpe celular. La interpretación de esta formación de neuroesferas implica una mayor agresividad de las células madre tumorales, así como una mayor capacidad de diseminación. Los trabajos previos han



sugerido que, además del crecimiento, la expresión de algunos genes y proteínas, como nestina y CD-133, asociada a las células madre tumorales se relaciona con un pobre pronóstico clínico.

La correlación entre la formación de neuroesferas y la severidad clínica empieza a tener un peso en el pronóstico de estos pacientes y pareciera ser muy consistente; sin embargo, no explica la hipótesis de que el mal pronóstico esté asociado a la actividad de las células madre tumorales cerebrales.

El crecimiento de neuroesferas se ha estado comparando con algunos antígenos de proliferación celular para determinarlo como factor pronóstico. En este sentido, se ha demostrado que las neuroesferas tienen una mayor asociación con el resultado clínico cuando se asocian al antígeno Ki-67, demostrando la severidad de las células tumorales independientemente del grado tumoral, la edad y la proliferación celular. Se ha informado la asociación que existe entre la evolución clínica tórpida y el crecimiento de neuroesferas renovables en un paciente, pero no así la histología señalada como tumor de bajo grado.

En la bibliografía se ha reportado la asociación de la mala evolución clínica con el crecimiento de neuroesferas. Estos resultados obligan a continuar utilizando estos procedimientos para lograr un mejor conocimiento sobre el comportamiento biológico tumoral. De mayor peso aún, es que este paciente haya demostrado positividad para los marcadores de mal pronóstico, como Ki-67, BCL-2 y CD-133, y la sobreexpresión del oncogén p53, lo que obliga a realizar un estudio integral del comportamiento biológico del tumor de cada caso en particular de manera individualizada, sin conformarse con el solo informe histopatológico para plantear una estrategia terapéutica.³⁶

CONCLUSIONES

Es evidente que el planteamiento de una estrategia terapéutica para un niño con un tumor cerebral va mucho más allá de la simplicidad de una valoración sustentada en elementos radiológicos e histológicos exclusivamente, pues se requiere un estudio integral e individualizado en cada caso, tanto desde el punto de vista clínico como del radiológico, el histológico y el molecular, con el fin de entender a fondo su comportamiento biológico y a partir de este momento poder dirigir de una manera más adecuada un tratamiento específico y personalizado.

El conocimiento de los marcadores tumorales y de las vías de señalización tanto intrínsecas como extrínsecas de la apoptosis ha dado luz al mayor entendimiento del comportamiento biológico de estos tumores, lo cual permite brindar un tratamiento más dirigido con mejores probabilidades de respuesta.

La importancia de la expresión de antígenos de superficie, como CD-133 y Ki67, entre otros, así como el conocimiento de algunos genes involucrados en la vía intrínseca de la apoptosis, como el p53 y el BCL-2, han hecho entender cómo se está comportando cada tumor específicamente en cada niño, lo cual permite planear de manera más adecuada la estrategia terapéutica.

Es clara y contundente la necesidad de desarrollar cultivos celulares de los tumores de nuestros niños, dado que eso brinda la posibilidad de conocer *in vitro* el comportamiento biológico dinámico de cada caso en particular.

El gran acúmulo de conocimiento de cada paciente en particular permitirá obtener el factor predictivo de respuesta, que iniciará dependiendo de que el tumor sea quimiosensible o no con base en la evidencia científica, de la misma manera que si se encuentra una alteración detectada tanto molecular como en los diversos biomarcadores comentados.

Dependiendo de ello, se requiere conocer si existe un fármaco con blanco dirigido a esta alteración molecular o genética y en este punto en particular, y conocer perfectamente el nivel de evidencia documentado en la bibliografía internacional, a partir de los hallazgos de los grandes centros de investigación a nivel mundial que hayan sido publicados en la literatura internacional en revistas de alto impacto (figura II-1), así como la evidencia de los investigadores del Instituto Mexicano del Seguro Social presentan como hallazgos día con día.

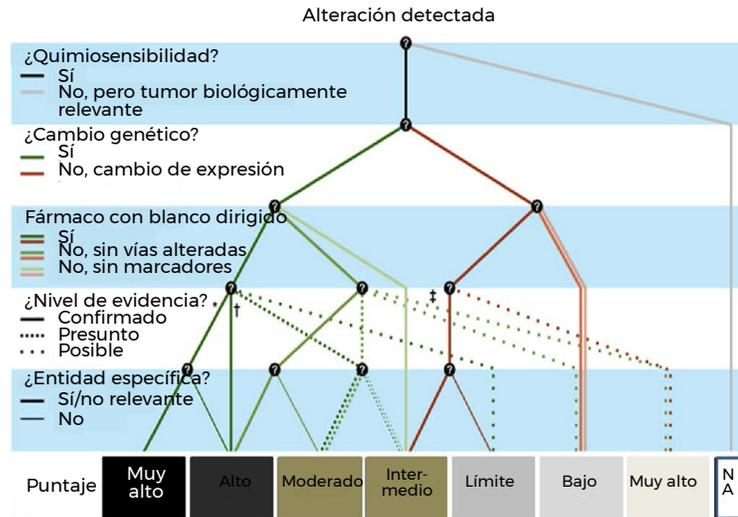


Figura II-1.

En la figura II-1 se describe la conducta que se debe tomar luego de haber razonado de manera adecuada todos los elementos del conocimiento del comportamiento biológico del tumor, así como el arsenal terapéutico disponible, aunado a la evidencia científica presente y publicada.

En conclusión, es necesaria la realización de estudios clínicos siguiendo esta línea de investigación, con la finalidad de establecer nuevos factores de pronóstico y dianas para el tratamiento dirigido de manera integral para cada niño.

Es importante resumir la importancia que tiene la investigación traslacional en la decisión terapéutica y el razonamiento que se debe tener para cuando se tome la decisión de qué modalidades terapéuticas y cuáles fármacos hay que utilizar en cada niño en particular, entendiendo que la posibilidad de ofrecer una mayor sobrevida dependerá de lo que en ese momento el médico determine.

El compromiso con los niños con cáncer en México es permanente y, aunque se ha logrado mucho, aún falta mucho camino por avanzar.

REFERENCIAS

1. **Cunningham J, Kimmel D, Scheithauer B, O'Fallon J, Novotny P et al.**: Analysis of proliferation markers and p53 expression in gliomas of astrocytic origin. Relationship and prognostic value. *J Neurosurg* 1997;86:121-130.
2. **Rao RD, James CD**: Altered molecular pathways in gliomas: an overview of clinically relevant issues. *Semin Oncol* 2004;31(5):595-604.
3. **Hilton D, Penney M, Evans B, Sanders H, Love S**: Evaluation of molecular markers in low-grade diffuse astrocytomas: loss of p16 and retinoblastoma protein expression is associated with short survival. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):472.
4. **Zagzag D, Blanco C, Friedlander D, Miller D, Newcomb E**: Expression of p27KIP1 in human gliomas: relationship between tumor grade, proliferation index, and patient survival. *Human Pathol* 2003;34(1):48-53.
5. **Strommer K, Hamah MF, Diggelman H, de Tribolet N**: Cellular and tumoural heterogeneity of EGFR gene amplification in human malignant gliomas. *Acta Neurochir* 1990;107(3-4):82-87.
6. **Ueki K, Ono Y, Henson J, Efirid J, von Deimling A et al.**: CDKN2/p16 or Rb alterations occur in the

- majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Res* 1996;56:150-153.
7. **Puduvalli VK, Kyritsis A, Hess K, Bondy M, Fuller G et al.:** Patterns of expression of Rb, and p16 in astrocytic gliomas and correlation with survival. *Int J Oncol* 2000;17:963-969.
 8. **Fujisawa H, Kurrer M, Reis R, Yonekawa Y, Kleihues P et al.:** Acquisition of the glioblastoma phenotype during astrocytoma progression is associated with less of heterozygosity on 10q 25-qter. *Am J Pathol* 1999;155:387-394.
 9. **Hilton D, Penney M, Pobereskin L, Sanders H, Love S:** Histological indicators of prognosis in glioblastomas: retinoblastoma protein expression and oligodendroglial differentiation indicate improved survival. *Histopathology* 2004;44:555-556.
 10. **Balesaria S, Broca C, Brower M, Clark J, Nicholson S et al.:** Loss of chromosome 10 is an independent prognostic factor in high-grade gliomas. *Br J Cancer* 1999;81:1371-1377.
 11. **Schmidt M, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A et al.:** Impact of genotype morphology on the prognosis of glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:321-328.
 12. **Tada K, Shiraishi S, Kamiryo T, Nakamura H, Hirano H et al.:** Analysis of loss of heterozygosity of chromosome 10 in patients with malignant astrocytic tumor: correlation with patients age and survival. *J Neurosurg* 2001;95:651-659.
 13. **Abdukkah J, Zainuddin N, Sulong S, Jaafar H, Isa M:** Molecular genetic analysis of phosphatase and tensin homolog and p16 tumor suppressor genes in patients with malignant glioma. *Neurosurg Focus* 2003;14(4):e6.
 14. **Dirven C, Koudstaal J, Mooij J, Molenaar W:** The proliferative potential of the pilocytic astrocytoma: the relation between MIB-1 labeling and clinical and neuro-radiological follow-up. *J Neurooncol* 1998;37(1):9-16.
 15. **Czech T, Slavic I, Aichholzer M, Haberler C, Dietrich W et al.:** Proliferative activity as measured by MIB-1 labeling index and long-term outcome of visual pathway astrocytomas in children. *J Neurooncol* 1999;42(2):143-150.
 16. **Henson J, Schnitker B, Correa K, von Deimling A, Fassbender F et al.:** The retinoblastoma gene is involved in malignant progression of astrocytoma. *Ann Neurol* 1994;36:714-721.
 17. **Piva R, Cancelli I, Cavalla P, Bortolotto S, Dominguez J et al.:** Proteasome-dependent degradation of p27 in gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:691-696.
 18. **Piva R, Cavalla P, Bortolotto S, Cordera S, Richiardi P et al.:** p27 expression in human astrocytic gliomas. *Neurosci Lett* 1997;234:127-130.
 19. **Mizumatsu S, Tamiya T, Ono Y, Abe T, Matsumoto K et al.:** Expression of cell cycle regulator p27 is correlated with survival of patients with astrocytoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:551-557.
 20. **Mischel PS, Vinters HV:** Neuropathology and molecular pathogenesis of primary brain tumors. En: Liau LM et al.: *Brain tumor immunotherapy*. Nueva Jersey, Humana Press, 2001:3-45.
 21. **Turp S:** Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. *Clin Neuropathol* 2002;21(6):252-257.
 22. **Korkolopoulou P, Kouzelis K, Christodoulou P, Papanikolaou A et al.:** Expression of retinoblastoma gene product and p21 (WAF1/Cip 1) protein in gliomas: correlations with proliferation markers, p53 expression and survival. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998;95(6):617-624.
 23. **Shono T, Tofilon P, Bruner J, Owolabi O, Lang F:** Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas. Prognostic significance and molecular correlation. *Cancer Res* 2001;61:4375-4381.
 24. **Kuriyama H, Lamborn K, O'Fallon J, Iturria N, Sebo T et al.:** Prognostic significance of an apoptotic index and apoptosis/proliferation ratio for patients with high-grade astrocytomas. *Neuro Oncol* 2002;4(3):179-186.
 25. **Hunter T, Pones J:** Cyclins and cancer II: cyclin D and CDK inhibitor come of age. *Cell* 1994;79:573-582.
 26. **Huncharek M, Kupelnick B:** Epidermal growth factor receptor gene amplification a prognostic marker in glioblastoma multiforme: results meta-analysis. *Oncol Res* 2000;12(2):107-112.
 27. **Mizoguchi M, Nutt C, Mohapatra G, Luis D:** Genetic alterations of phosphoinositide 3-kinase subunit genes in human glioblastoma. *Brain Pathol* 2004;14(4):372-377.
 28. **Mollenhauer J, Wiemann S, Scheurlen W, Korn B, Hayashi Y et al.:** DMBT1 a new member of the SRCR superfamily on chromosome 10q25.3-26.1 is deleted in malignant brain tumors. *Nat Genet* 1997;17:32-39.

29. **Zuber P, Hamou M. F, de Tribolet N:** Identification of proliferating cell in human gliomas using the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery* 1998;22:364-368.
30. **Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP, Diesel P, With R et al.:** Next-generation personalized medicine for high-risk paediatric cancer patients-the Inform pilot study. *Eur J Cancer* 2016;65:91-101.
31. **Rifat Hamid, Khan A:** Chitinases: an update. *J Pharm Bioallied Sci* 2013;5(1):21-29.
32. **Becerra D, Benedetti I:** Osteopontina, una proteína involucrada en la progresión tumoral. *Rev Ciencias Biomed* 2018;8(21):2018.
33. **Fricker M, Neher J:** MFGE8 mediates primary phagocytosis of viable neurons. *J Neurosci* 2012;32(8):2657-2666.
34. **López AE, Rioscovian SA:** Sobreexpresión de p53 como factor pronóstico en niños con astrocitomas. *GAMO* 2011;10(1):19-23.
35. **López AE, Rioscovian SAP:** CD133 se asocia con el pronóstico en astrocitoma pediátrico. *GAMO* 2011;10(1):13-17.
36. **López AE, Rojas PF, Rioscovian SAP:** CD133 se asocia con el pronóstico en astrocitoma pediátrico. *GAMO* 2011;10(1):51-54.







IMSS

CAPÍTULO III

**Estrategia OncoCREAN en el
Instituto Mexicano del Seguro Social**

Rocío Aburto Mejía



INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de mortalidad en la niñez en el mundo es el cáncer. Desafortunadamente, la sobrevivencia de esta enfermedad depende en gran medida del nivel socioeconómico en cada país y de la capacidad resolutoria de sus sistemas de salud.

“Cada año se espera que aproximadamente 429,000 niños y adolescentes de 0 a 19 años desarrollen cáncer. Las tasas de supervivencia a cinco años superan 80% para los 45,000 niños con cáncer en los países de ingresos altos, pero son menores de 30% para los 384,000 niños en los países de ingresos de medianos a bajos”.¹ La tasa mundial de incidencia del cáncer infantil en niños es de 14.06 por cada 100,000 habitantes.² En México, de acuerdo con el Registro de Cáncer de Niños y Adolescentes, en 2017 fue de 8.96/100,000 (cuadro III-1).

Los estados de la República Mexicana con mayor tasa de incidencia por cáncer en la infancia en el grupo de cero a nueve años son Durango, con una tasa de 18.95 por cada 100,000 habitantes, Colima (18.74), Aguascalientes (16.73), Sinaloa (16.34) y Tabasco (15.89); y para el grupo de 10 a 19 años son Campeche, con una tasa de 14.96 por cada 100,000 habitantes, Colima (11.72), Aguascalientes (10.63), Nuevo León (9.98) y Morelos (9.87).

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) cuenta actualmente con una población derechohabiente de 0 a 18 años de 11'793,120,³ por lo que se estiman cerca de 1,061 casos nuevos al año.

La atención de los niños con cáncer en el IMSS se centralizaba tradicionalmente en siete Unidades Médicas de Alta Especialidad (UMAE): UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, del Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza”; UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk

Cuadro III-1.

Grupo etario	Tasa de Incidencia por 100,000 hab
De 0 a 4 años	13.58
De 5 a 9 años	8.38
De 10 a 14 años	8.68
De 15 a 18 años	5.26



Freund”, del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”; UMAE Hospital de Especialidades N° 25, Monterrey; UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente; UMAE HGP N° 48 del CMN del Bajío, León; UMAE Hospital de Especialidades N° 1 del CMN “Lic. Ignacio García Téllez”, Mérida; y UMAE Hospital de Especialidades N° 71, Torreón (figura III-1).

Si bien estas unidades eran centros de referencia de alta especialidad, la atención oncológica se veía comprometida por los tiempos de espera prolongados derivados de la poca disponibilidad de camas censables y en caso de urgencia, fuera del territorio de estas unidades, era imposible proporcionar atención, diagnóstico y tratamiento oportuno, provocando así una disminución de las tasas de sobrevivencia y calidad de vida.

Ante esta situación, el IMSS tuvo la iniciativa y la visión de implementar Centros de Referencia.

OncoCREAN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, una buena estrategia para mejorar la tasa de sobrevivencia en el cáncer infantil es encaminar los esfuerzos a la oportunidad diagnóstica y terapéutica, así como al apego a los tratamientos; para lograrlo es necesario contar con personal de salud capacitado, medicamentos e insumos, infraestructura, equipamiento y tecnología.

Para cumplir con lo anterior, en 2016 el IMSS, a través de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, se dio a la tarea de implementar cuatro Centros de Referencia Estatal de Atención en Niños con Cáncer, bajo las siglas OncoCREAN, en lugares estratégicos del país. El primero existió en Chiapas, seguido por el OncoCREAN La Paz, Baja California, en 2017, y Tepic, Nayarit, y Coatzacoalcos, Veracruz, en 2018, los cuales fueron insuficientes para cumplir con el objetivo, por lo que a partir de 2020, bajo la dirección del Mtro. Zoé Robledo Aburto, Director General del Instituto Mexicano del Seguro Social, se le dio un mayor impulso a esta estrategia, y para 2021 se logró la concreción de 35 OncoCREAN, logrando una cobertura eficaz en toda la República Mexicana para la población derechohabiente del IMSS.

El manejo oncológico de los niños, desde el punto de vista de la infraestructura y los recursos requeridos para su tratamiento eficiente, se clasifica en:

1. Patologías oncológicas de baja complejidad, como las leucemias y los linfomas, ya que para su atención eficiente se requieren de manera oportuna:
 - Médicos especialistas.
 - Enfermeras capacitadas.
 - Abastecimiento de medicamentos e insumos.
2. Patologías oncológicas de alta complejidad, como tumores del sistema nervioso central (SNC) y osteosarcomas, para cuya atención eficiente se requieren:
 - Médicos especialistas.
 - Médicos con especialidades más específicas, como neurocirujanos pediatras, anestesiólogos pediatras, ortopedistas pediatras, etc.
 - Enfermeras especialistas y capacitadas.
 - Abastecimiento de medicamentos e insumos.
 - Equipamiento de alta tecnología.
 - Quirófanos de alta especialidad.
 - Prótesis de muy alto costo.

Desde ese punto de vista, es afortunado considerar que las patologías oncológicas de baja complejidad son la causa más frecuente del cáncer infantil (aproximadamente 90%). Para ello se crearon 28 OncoCREAN, con el objetivo de brindar la atención de patología oncológica de baja complejidad (cuadro III-2), y siete OncoCREAN, para la atención de patologías oncológicas de baja y de alta complejidad (cuadro III-3).

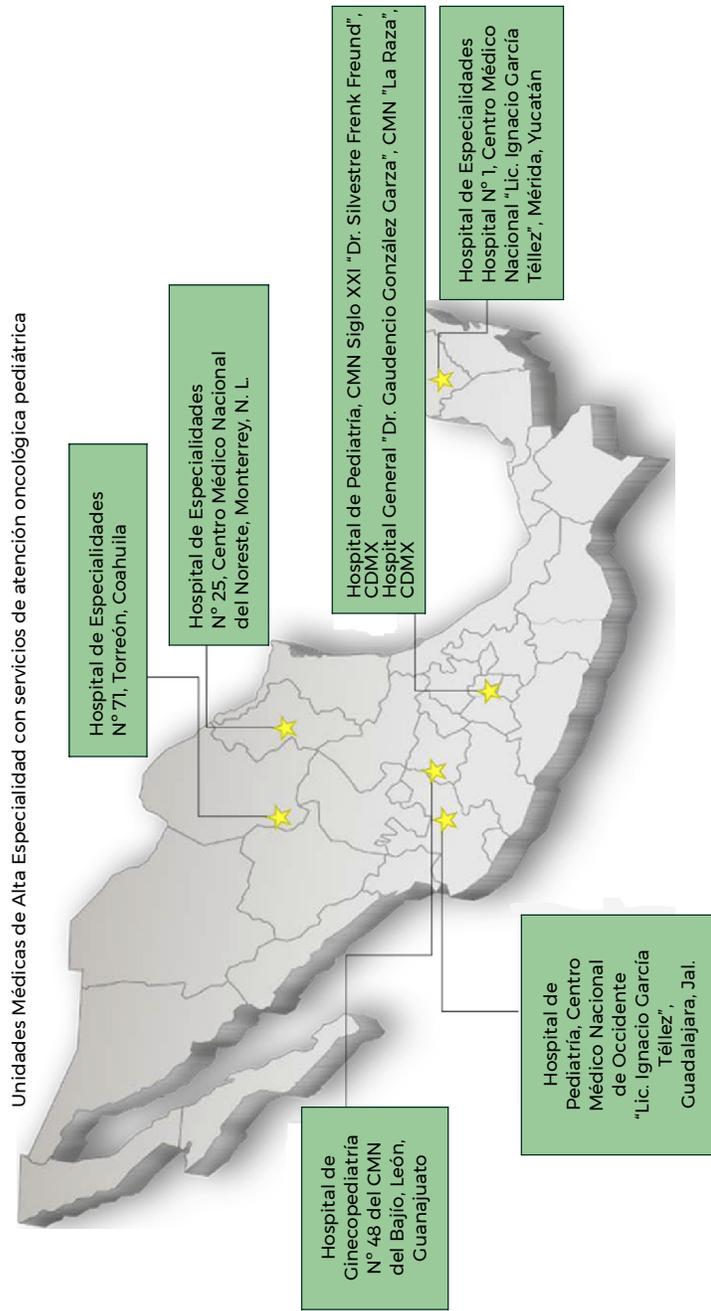


Figura III-1. Ubicación geográfica de las Unidades Médicas de Alta Especialidad. CMN: Centro Médico Nacional



Cuadro III-2.

OOAD	Unidad médica	OOAD	Unidad médica
Aguascalientes	HGZ N° 3 Jesús María	Nayarit	HGZ N° 1 Tepic
Baja California	HGR N° 1 Tijuana	Oaxaca	HGZ-UMAA N° 1 Oaxaca
Baja California Sur	HGZMF N° 1 La Paz	Puebla	HES CMN Puebla
Campeche	HGZMF N° 1 Campeche	Querétaro	HGR N° 2 El Marqués
Chiapas	HGZ N° 1 Nueva Frontera	Quintana Roo	HGR 17 Cancún
Chihuahua	HGR N° 66 Ciudad Juárez	San Luis Potosí	HGZMF N° 1 San Luis Potosí
	HGR N° 1 Chihuahua	Sinaloa	HGR N° 1 Culiacán
Colima	HGZ N° 1 Villa de Álvarez	Sonora	HGR N° 1 Ciudad Obregón
Durango	HGZMF N° 1 Durango		HGP Hermosillo
Guerrero	HGR N° 1 Vicente Guerrero	Tabasco	HGZ N° 46 Villahermosa
Hidalgo	HGZ N° 36 Pachuca	Tamaulipas	HGR N° 270 Reynosa
México Poniente	HGR N° 251 Metepec	Veracruz Norte	HES N° 14 Veracruz
Michoacán	HGR N° 1 Charo	Veracruz Sur	HGZ N° 36 Coatzacoalcos
Morelos	HGRMF N° 1 Cuernavaca	Zacatecas	HGZ N° 1 Zacatecas

Camas censables

Para cada OncoCREAN se realizó un análisis conjunto de los siguientes indicadores:

- Tasa de incidencia y prevalencia.
- Tasa de hospitalización.
- Número de hospitalizaciones esperadas en un año.
- Promedio días/paciente.
- Porcentaje de ocupación.
- Complejidad (entendida como los recursos necesarios para la atención de una patología específica).

El análisis permitió determinar el número de camas censables en cada uno de los OncoCREAN.

Con esta metodología se estableció la meta de 563 camas censables para los 35 OncoCREAN, distribuidas según los cuadros III-4 y III-5.

Recursos humanos

Los recursos humanos necesarios para los OncoCREAN y los Servicios de Urgencias se calcularon de acuerdo con los indicadores de Fuerza de Trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social,⁴ con

Cuadro III-3.

UMAE	Unidad médica
Cd. de México Norte	HG CMN "La Raza"
Cd. de México Sur	HP CMN "Siglo XXI"
Coahuila	HES N° 71 Torreón
Guanajuato	HGP N° 48 CMN del Bajío
Jalisco	HP CMN de Occidente
Nuevo León	HES N° 25 Monterrey
Yucatán	HES CMN Mérida

OOAD: Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada; UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad; HP: Hospital de Pediatría; HG: Hospital General; CMN: Centro Médico Nacional; HGR: Hospital General Regional; HGZMF: Hospital General de Zona con Medicina Familiar; HGZ: Hospital General de Zona; HES: Hospital de Especialidades; UMAA: Unidad Médica de Atención Ambulatoria. HGP: Hospital de Ginecopediatria.

Cuadro III-4.

OOAD	Unidad médica	Camas censables	OOAD	Unidad médica	Camas censables
Aguascalientes	HGZ N° 3 Jesús María	10	Nayarit	HGZ N° 1 Tepic	7
Baja California	HGR N° 1 Tijuana	24	Oaxaca	HGZ-UMAA N° 1 Oaxaca	6
Baja California Sur	HGZMF N° 1 La Paz	7	Puebla	HES CMN Puebla	18
Campeche	HGZMF N° 1 Campeche	5	Querétaro	HGR N° 2 El Marqués	14
Chiapas	HGZ N° 1 Nueva Frontera	11	Quintana Roo	HGR N° 17 Cancún	5
Chihuahua	HGR N° 66 Cd. Juárez	6	San Luis Potosí	HGZMF N° 1 San Luis Potosí	12
	HGR N° 1 Chihuahua	11	Sinaloa	HGR N° 1 Culiacán	14
Colima	HGZ N° 1 Villa de Álvarez	8	Sonora	HGR N° 1 Cd. Obregón	10
Durango	HGZMF N° 1 Durango	8		HGP Hermosillo	6
Guerrero	HGR N° 1 Vicente Guerrero	13	Tabasco	HGZ N° 46 Villahermosa	6
Hidalgo	HGZ N° 36 Pachuca	9	Tamaulipas	HGR N° 270 Reynosa	15
México Poniente	HGR N° 251 Metepec	10	Veracruz Norte	HES N° 14 Veracruz	14
Michoacán	HGR N° 1 Charo	14	Veracruz Sur	HGZ N° 36 Coatzacoalcos	8
Morelos	HGRMF N° 1 Cuernavaca	8	Zacatecas	HGZ N° 1 Zacatecas	8

OOAD: Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada; HG: Hospital General; HGZMF: Hospital General de Zona con Medicina Familiar; HGR: Hospital General Regional; HGZ: Hospital General de Zona; HES: Hospital de Especialidades; UMAA: Unidad Médica de Atención Ambulatoria. HGP: Hospital de Ginecopediatría.

el propósito de otorgar una atención oncológica integral y eficaz que contemple, el diagnóstico, el tratamiento oportuno y el manejo de las complicaciones más frecuentes de estos padecimientos que deben ser atendidas en los Servicios de Urgencias, como la fiebre y la neutropenia.

Los indicadores establecen que por cada 12 camas censables se requieren:

1. Un oncólogo pediatra en el turno matutino.
2. Un oncólogo pediatra en el turno vespertino.
3. Un hematólogo pediatra en el turno matutino.
4. Médicos pediatras para los turnos nocturnos y jornadas acumuladas.

Para las áreas de urgencias o admisión continua se requiere un médico pediatra por turno. De esta manera, para las 563 camas censables de los OncoCREAN se calcularon 318 médicos especialistas: 106 oncólogos pediatras, 53 hematólogos y 159 pediatras, y para los servicios de urgencias o admisión continua son necesarios 175 médicos pediatras.



Cuadro III-5.

UMAE	Unidad médica	Camas censables
Cd. de México Norte	HG CMN "La Raza"	76
Cd. de México Sur	HP CMN "Siglo XXI"	56
Coahuila	HES N° 71 Torreón	20
Guanajuato	HGP N° 48 CMN del Bajío	24
Jalisco	HP CMN de Occidente	38
Nuevo León	HES N° 25 Monterrey	50
Yucatán	HES CMN Mérida	12

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad; HG: Hospital General; CMN: Centro Médico Nacional; HP: Hospital de Pediatría; HES: Hospital de Especialidades; HGP: Hospital de Ginecopediatría.

Equipamiento

Las pruebas especiales de inmunofenotipo y enfermedad mínima residual requieren un citómetro de flujo, equipo altamente especializado y personal calificado con experiencia, ya que el primero permite clasificar el tipo y el riesgo en los pacientes con leucemia aguda y, por ende, establecer tratamientos específicos con un impacto positivo en la supervivencia; el segundo factor es el pronóstico, muy importante en las leucemias, ya que permite reclasificar el riesgo y la intensidad de tratamiento.

Teniendo esto en cuenta, y formando parte de las estrategias del OncoCREAN, se regionalizó y estandarizó a nivel nacional el procesamiento de pruebas en el Centro de Investigación Biomédica de Oriente, mejorando la oportunidad de los resultados (menos de 72 h), con un impacto muy importante en el tratamiento oportuno de los pacientes.

Medicamentos e insumos

Los medicamentos y los insumos necesarios para proporcionar una adecuada atención oncológica están incluidos en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud, el cual se compone de 14,806 claves, disponibles al público a través de la liga www.csg.gob.mx/Compendio/CNIS/cnis.html.

Sin embargo, para garantizar el abastecimiento oportuno es necesaria la planeación de requerimientos con base en:

- Consumos históricos.
- Censo de pacientes por enfermedad.
- Protocolos de atención actualizados.

Capacitación

Con el objetivo de mejorar la tasa de supervivencia de los pacientes pediátricos con cáncer, en 2018 la Organización Mundial de la Salud puso en marcha la iniciativa mundial contra el cáncer infantil, con apoyo del *St. Jude Children's Research Hospital*, en la que se ofrece asistencia técnica para establecer y mantener programas de capacitación contra el cáncer, y que en el IMSS ya se está llevando a cabo.

La capacitación continua es una herramienta disponible en el IMSS que tiene el objetivo de informar, capacitar y actualizar a su personal, por lo que para la atención eficiente y eficaz en cada OncoCREAN se están implementando cursos de capacitación disponibles y accesibles para todo el personal involucrado en la atención del niño con cáncer.

Además, se está trabajando en estrategias para sensibilizar a la población en general acerca de los signos y los síntomas que detonan la sospecha diagnóstica; actualmente en el IMSS se cuenta con infografías y carteles.

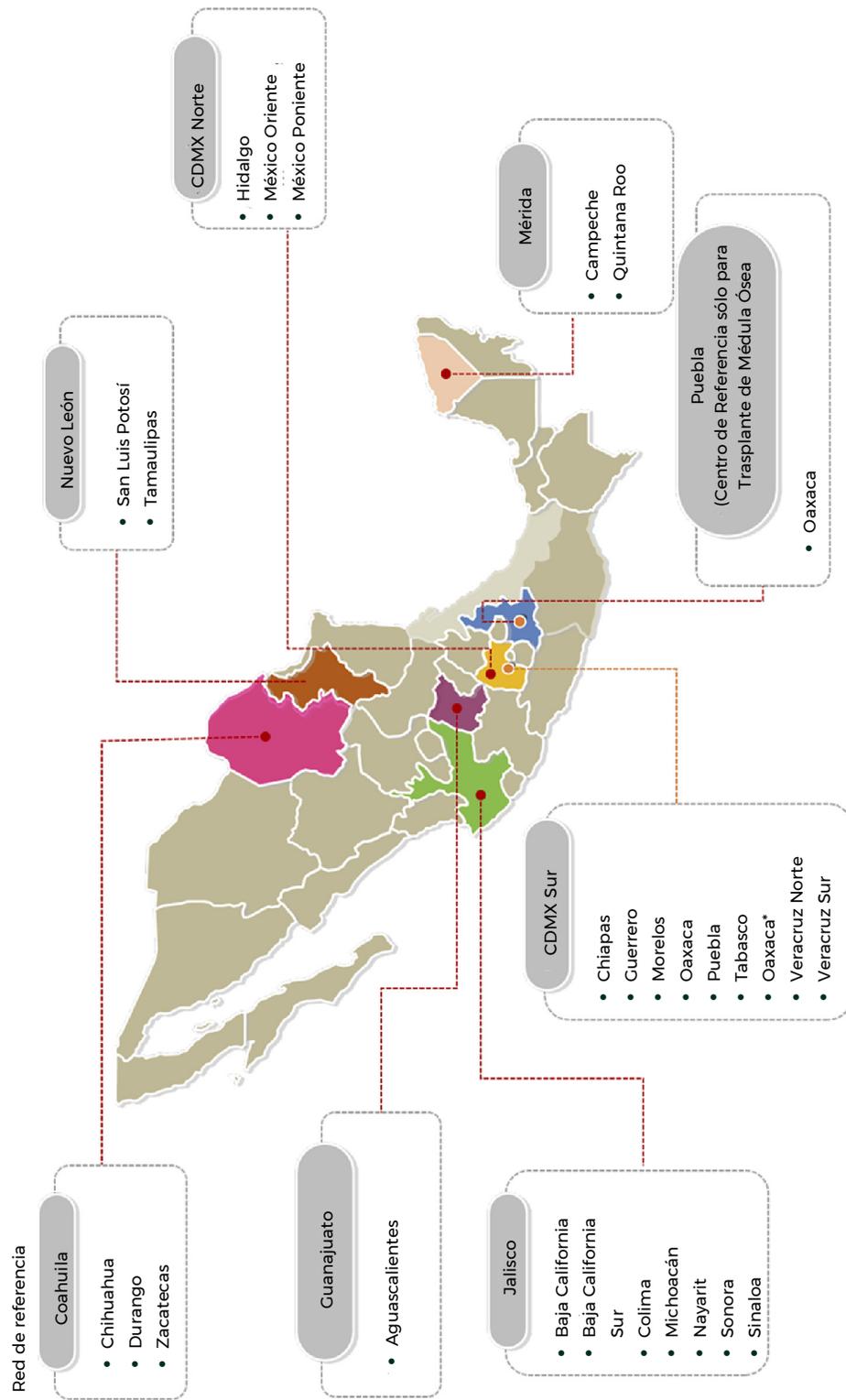


Figura III-2. Centros de Referencia Especializados (patología compleja).

Con lo anterior se cubren los tres componentes que define la Organización Mundial de la Salud⁵ para lograr un diagnóstico oportuno y así aumentar las probabilidades de supervivencia:

1. Conocimiento de los síntomas por parte de las familias y los profesionales de la atención primaria de salud.
2. Precisión y puntualidad en la evaluación clínica, el diagnóstico y la determinación del estadio de la enfermedad.
3. Inicio rápido del tratamiento.

Acompañamiento y cuidados paliativos

Para completar la atención integral de esta enfermedad se han incorporado programas de acompañamiento y cuidados paliativos.

Hasta ahora se sabe que no todos los niños podrán sanar del cáncer, pero sí es obligación de todos mejorar su calidad de vida y la de sus familiares disminuyendo y aliviando su sufrimiento.

CONCLUSIONES

Para mejorar la supervivencia es indispensable:

1. Accesibilidad mediante una red de referencia estructurada (figura III-2).
2. Diagnóstico y tratamiento oportunos con un incremento en infraestructura, equipamiento, medicamentos e insumos.
3. Personal capacitado.
4. Sensibilización y capacitación a la población general acerca de los signos y los síntomas sospechosos de cáncer infantil.
5. Capacitación a todo el personal y a la familia acerca de los cuidados y el manejo del niño con cáncer.

REFERENCIAS

1. **Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard Jones K:** Science and health for all children with cancer. *Science* 2019;363(6432):1182-1186.
2. **Steliarova Foucher E, Colombet M, Ries LAG et al.:** International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):719-731.
3. *Dirección de Incorporación y Recaudación. IMSS, 2022.*
4. Procedimiento 2900-Bo3-002. "Procedimiento para la planeación y definición de plantillas de personal para las unidades médicas sujetas a acción de obra". 2021.
5. World Health Organization: *Childhood cancer*. 2021.



IMSS

CAPÍTULO IV

Leucemia linfoblástica aguda en pediatría

María de los Ángeles del Campo Martínez



INTRODUCCIÓN

La leucemia es una proliferación anormal y descontrolada de glóbulos blancos inmaduros en la médula ósea. Es la neoplasia maligna más común de la infancia y representa cerca de 30% del cáncer infantil. Hay tres subtipos principales de leucemia: leucemia linfoblástica aguda (LLA), que es el subtipo más común y representa aproximadamente 80% de los casos; leucemia mieloide aguda (LMA), que representa 18%; y leucemia mieloide crónica, que es rara y tiende a ocurrir en la adolescencia.¹

Se ha logrado una tasa de curación de hasta 90%,² gracias al desarrollo científico y tecnológico, que ha permitido un diagnóstico oportuno, la detección temprana de clonas malignas para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída, y el desarrollo y la mejora de fármacos antileucémicos más eficaces, con menos efectos tóxicos.³

El tratamiento de la LLA se establece de acuerdo con el riesgo de recaída de los pacientes, el cual se determina principalmente por los factores de riesgo como la edad, el conteo de leucocitos al diagnóstico, la presencia de infiltración a otros órganos, el inmunofenotipo y la presencia de alteraciones citogenéticas y moleculares.^{3,4}

EPIDEMIOLOGÍA

En comparación con las enfermedades neoplásicas en los adultos, el cáncer en la infancia y la adolescencia representa una proporción baja de todos los cánceres (5%).^{5,6} Se estima que aproximadamente 14,000 niños, son diagnosticados con cáncer en EUA cada año. La incidencia de LLA es de alrededor de 30 casos por cada millón de personas, pero varía entre los diferentes grupos étnicos, y es más común en los individuos blancos que en los negros; la LLA de células precursoras B es mucho más común que la LLA de células T.¹

El cáncer continúa siendo la causa más frecuente de muerte relacionada con enfermedades en la niñez.¹ En México el cáncer infantil es la primera causa de muerte por enfermedad en los niños de 5 a 14 años de edad y la sexta en los niños menores de cinco años, y representa casi 70% de la carga total de cáncer en estos grupos etarios.^{5,6} La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas gracias a los nuevos fármacos y al tratamiento adaptado



al riesgo de los pacientes, pasando de una supervivencia de menos de 10% en el decenio de 1960 a una supervivencia libre de enfermedad mayor de 80% en la mayoría de los países de ingresos altos. Chile y Argentina han demostrado avances significativos en la atención de la LLA infantil al lograr una supervivencia de 71.6 y 72.1%, respectivamente; en México las estimaciones de supervivencia global a cinco años varían entre 40 y 60%, y se ha observado una amplia variabilidad de la supervivencia por cáncer pediátrico en distintos estados del país, lo cual podría ser debido a las diferencias en infraestructura y acceso a los servicios de salud.⁷

ETIOLOGÍA

La etiología de la leucemia aguda se desconoce. Los siguientes factores son importantes en la patogenia de la leucemia:

- Radiación ionizante.
- Sustancias químicas (p. ej., benceno en LMA).
- Fármacos (p. ej., el uso de agentes alquilantes solos o en combinación con radioterapia aumenta el riesgo de LMA).
- Gemelos idénticos: si un gemelo desarrolla leucemia durante los primeros cinco años de vida, el riesgo de que el segundo gemelo desarrolle leucemia es de 20%.
- La incidencia de leucemia en los hermanos del paciente con leucemia es cuatro veces mayor que en la población general.
- Anomalías cromosómicas: existe mayor incidencia de desarrollar leucemia con las siguientes enfermedades genéticas:
 - Agammaglobulinemia congénita.
 - Trisomía 21.
 - Síndrome de Shwachman-Diamond.
 - Ataxia-telangiectasia.
 - Síndrome de Li-Fraumeni (mutación p53 de la línea germinal): el síndrome familiar de cánceres múltiples en el que la leucemia aguda es un componente maligno.
 - Neurofibromatosis.
 - Enfermedad de Kostmann.
 - Síndrome de Bloom.

La mayoría de los casos de leucemia no son debidos a la predisposición genética hereditaria sino a alteraciones genéticas somáticas; sin embargo, los estudios recientes indican un posible vínculo genético con polimorfismos heredados en ARID5B y genes IKZF1 para la LLA infantil.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación más comunes de la leucemia resultan de la proliferación clonal de blastos en la médula ósea, impidiendo la producción normal de glóbulos rojos, neutrófilos y plaquetas; el grado de éstos es muy variable.

La presencia de fiebre es común en los pacientes con leucemia y debe ser parte del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido; muchos pacientes pueden tener petequias y equimosis, pero el sangrado grave es raro. Los niños con leucemia tienen una médula ósea que ha sido reemplazada por blastos, lo cual es muy común que cause artralgiás. La leucemia puede infiltrar otros órganos fuera de la médula ósea, lo que lleva a linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia; la infiltración testicular ocurre en aproximadamente 2% de los niños y se presenta generalmente como un aumento de volumen testicular.¹⁹ La infiltración en el sistema nervioso central (SNC) se puede observar tanto en la LLA como en la LMA, pero es más común en la primera; la LLA de células

Cuadro IV-1. Clasificación franco-americana-británica de la leucemia linfoblástica

Características	L1	L2	L3
Tamaño celular	Células predominantemente pequeñas	Grandes y heterogéneas	Grandes y homogéneas
Cromatina nuclear	Homogénea	Heterogénea	Granular fina y homogénea
Núcleo	No visible o pequeño, en forma vesicular	Hendiduras irregulares y muescas comunes	Regular, ovalado a redondo
Nucleolos	Infrecuentes, presencia de hendiduras o muescas ocasionales	Uno o más presentes; a menudo grandes	Uno o más, grandes
Cantidad de citoplasma	Escaso	Variable	Abundante
Basofilia del citoplasma	De ligera a moderada	Variable	Intensa
Vacuolas citoplasmáticas	Raras	Raras	Prominentes

T tiene mayor riesgo de infiltración en el SNC y se puede manifestar como cefalea, alteraciones visuales, anomalías de los nervios craneales y crisis convulsivas.⁹

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico se requiere la sospecha clínica, así como el análisis de la biometría hemática completa de forma adecuada, ya que es el reflejo indirecto del funcionamiento de la médula ósea, por lo que la presencia de citopenias o afecciones de líneas celulares suele presentarse como manifestaciones de leucemia en los niños.¹

Es necesario realizar una aspiración de médula ósea para diagnosticar leucemia. El análisis morfológico y la citometría de flujo se utilizan para evaluar la médula ósea. El primero evalúa la médula y los blastos leucémicos bajo el microscopio; la presencia de más de 25% de blastos hace el diagnóstico de leucemia (cuadro IV-1). La citometría de flujo utiliza características inmunofenotípicas para diferenciar entre los diferentes tipos de leucemia^{8,11} (figura IV-1). Asimismo, la toma de alteraciones citogenéticas es importante para la clasificación y la estadificación de riesgo, así como el pronóstico y las opciones de tratamiento. Todos los pacientes con leucemia aguda requieren una punción lumbar con muestra para un análisis citoquímico cerebroespinal, para descartar enfermedad del SNC. Si existen síntomas neurológicos, como cefalea intensa o parálisis de los nervios craneales en el momento del diagnóstico, la resonancia magnética puede también ser necesaria.^{1,8,11}

GENÉTICA

En cuanto a su genética, la LLA es una entidad compleja y heterogénea. Las aneuploidías (hiperdiploidía alta > 50 cromosomas e hipodiploidía < 44 cromosomas) y las translocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más encontradas en este padecimiento.

En las leucemias pediátricas de linaje de células B las translocaciones t (12;21) (TEL-AML/ETV6-RUNX1), t (1;19) (E2A-PBX1/TCF3-PBX1) y t (9;22) (BCR-ABL), y las fusiones que involucran al gen MLL (principalmente MLL-AF4), son las anomalías genéticas mejor caracterizadas y de mayor frecuencia.

En promedio, ETV6-RUNX1 se ha reportado en 25% (rango de 3-45%) de los casos, seguido por TCF3-PBX1 (13%), BCR-ABL (3-5%) y MLL-AF4 (6.0%).¹⁰ En los pacientes mexicanos las primeras



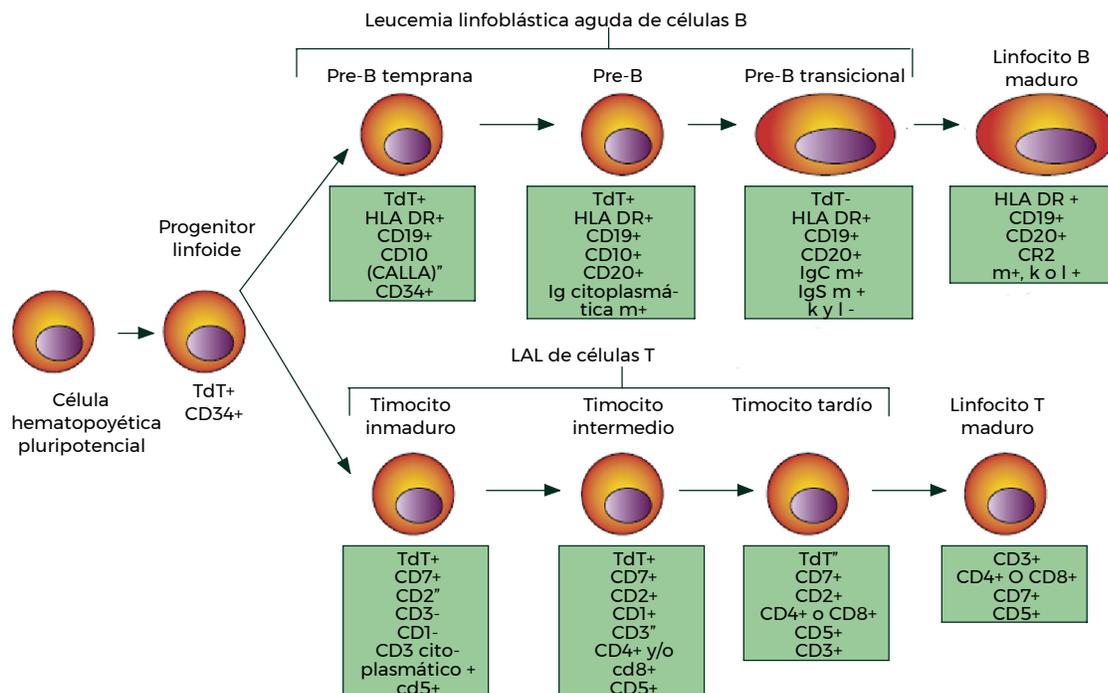


Figura IV-1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular, identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie. Tomada de Lassaletta AA: Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* 2016;XX(6):380-389.

tres alteraciones son las más comunes y constituyen alrededor de 17.7 a 28.8% de las anomalías genéticas. Los rearrreglos en el gen MLL se han reportado en 1.4% de todos los casos y en 23% de los pacientes menores de 26 meses. La LLA de células T se caracteriza por la presencia de mutaciones en NOTCH1 hasta en 60% de los casos.^{10,11}

Factores de riesgo

La edad (<1 año o ≥ 10 años), el conteo de glóbulos blancos al diagnóstico (≥ 50 x 10⁹/L), el compromiso del SNC, el inmunofenotipo de células T, la raza (hispano o negro) y el sexo masculino se han considerado factores clínicos de pronóstico adverso.¹¹

Ciertas alteraciones genéticas somáticas están asociadas al pronóstico, por ejemplo, los pacientes con hiperdiploidía (> 50 cromosomas o índice de DNA ≥ 1.16) y ETV6-RUNX1 tienen un mejor pronóstico y son comúnmente niños pequeños con recuentos bajos de leucocitos en el momento del diagnóstico. Por el contrario, los pacientes con hipodiploidía (< 44 cromosomas), cromosoma Ph-positivo o similar a Ph; reordenamientos ALL, KMT2A, MEF2D o BCL2/MYC, o TCF3-HLF tienen peor pronóstico y comúnmente son adolescentes o adultos con recuentos altos de glóbulos blancos o afectación del SNC, o ambos.¹²

La leucemia infantil está fuertemente asociada a reordenamientos de KMT2A. La respuesta temprana a la quimioterapia en términos de medición de la enfermedad mínima residual (EMR) es el factor pronóstico más importante.^{13,14}

- **Edad:** los mejores resultados corresponden a niños entre 1 y 10 años; los menores de un año tienen peor pronóstico.

- **Recuento de leucocitos:** el valor pronóstico es claro cuando se comparan los recuentos extremos: $<10,000$ y $>100,000/\text{mm}^3$.
- **Fenotipo:** las LLA de precursor B, especialmente “B común”, están asociadas a un mejor pronóstico y las de linaje T a un pronóstico adverso.
- **Citogenético/molecular:** determinadas alteraciones citogenéticas o moleculares tienen impacto y definen los grupos de riesgo.
- **Respuesta a la inducción:** el descenso de blastos en la sangre periférica en el octavo día de tratamiento con esteroide (ventana esteroidea) o en la médula ósea en el día 15 y al final de la inducción definen el riesgo de recaída.
- **Enfermedad mínima residual:** es el factor pronóstico y de riesgo más relevante. En los protocolos de tratamiento pediátrico se contempla la evaluación al día 15 de inducción y al final de la inducción a la remisión. Su resultado da la pauta para modificar el tratamiento del paciente.

Estratificación de riesgo

El tratamiento para LLA con el uso de múltiples combinaciones de fármacos quimioterapéuticos ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad y el pronóstico en estos pacientes; esto se debe a la identificación de grupos de riesgo con variables de pronóstico y la adaptación del tratamiento a cada paciente.⁸ La estratificación de riesgo se basa en las características del paciente, los factores biológicos y el grado de respuesta al tratamiento inicial. En el momento del diagnóstico los pacientes se clasifican como de riesgo estándar o de alto riesgo, con base en los criterios del Instituto Nacional del Cáncer; en general, en el riesgo estándar los pacientes tienen entre 1 y 10 años, tienen menos de $50,000/\text{mL}$ ($< 50 \times 10^9/\text{L}$) de leucocitos en el momento del diagnóstico, se originan de las células B y no tienen enfermedad del SNC o testicular. Para estratificar como de alto riesgo a un paciente sólo se debe tener un criterio discordante⁸ (cuadro IV-2).

TRATAMIENTO

Existen muchos regímenes de tratamiento exitosos para la LLA, y todos se dividen en tres fases principales: inducción a la remisión, consolidación o intensificación y mantenimiento.⁸ Los protocolos de tratamiento se han desarrollado con la combinación de agentes quimioterapéuticos, cuyas dosis y combinaciones se han ajustado de acuerdo con la tolerabilidad, la farmacodinamia y la evaluación de la respuesta con la EMR. El trasplante de células troncales hematopoyéticas alogénico se ha usado para pacientes de muy alto riesgo. En la última década se han desarrollado agentes dirigidos molecularmente e inmunoterapia dirigida, como nuevas estrategias terapéuticas.¹⁵

El tiempo total del tratamiento es de aproximadamente dos a tres años para los niños y de dos años para las niñas. La intensidad de la terapia es individualizada en función de la designación final del grupo de riesgo. Los pacientes de alto riesgo reciben una terapia más intensiva que los pacientes de riesgo estándar.^{1,8}

El objetivo del tratamiento en la leucemia aguda es curar al paciente, e incluye lo siguiente:

- Inducir una remisión clínica y hematológica.
- Consolidar aún más la remisión, con ciclos de periodos de tratamiento más intensivos y sin resistencia cruzada de agentes quimioterapéuticos (p. ej., consolidación, mantenimiento provisional e intensificación tardía).
- Para prevenir la aparición de enfermedades en los sitios santuario del SNC y la administración periódica y profiláctica de quimioterapia intratecal.
- Erradicar la enfermedad residual de bajo nivel, medida a través de la evaluación de EMR mediante la terapia de mantenimiento.
- Prevenir y tratar las complicaciones de la enfermedad y del tratamiento.⁸



Cuadro IV-2. Estratificación de riesgo en leucemia linfoblástica aguda, de acuerdo con factores pronósticos

Factor pronóstico	Bajo riesgo	Riesgo estándar	Alto riesgo
Edad, años	De 1 a 9.9	De 1 a 9.9	≥ 10
Cantidad de leucocitos al diagnóstico	< 50,000	< 50,000	≥ 50,000
Estatus de SNC al diagnóstico	Negativo	Negativo	Positivo
Enfermedad testicular	No	No	Sí
Alteraciones citogenéticas	Hiperdiploidía (buen pronóstico, 51 a 65 cromosomas) ETV6-RUNX1 t (12;21), trisomía 4 o 10, rearrreglos del NUMT1	Sin alteraciones genéticas presentes o sin valor pronóstico	Hipodiploidía (< 44 cromosomas) BCR-ABL1: t (9;22) (q34.1; q11.2) (Ph+) similar a BCR-ABL1 (similar a Ph) TCF3-HLF: t(17;19) (q22;p13) Reordenamiento de MEF2D Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 Reordenamientos BCL2 o MYC
EMR al día 29 de la inducción a la remisión	< 0.01	< 0.01	≥ 0.01

EMR: enfermedad mínima residual. Tomado de la referencia 1.

Terapia de inducción a la remisión

La terapia de inducción a la remisión consta de la combinación de tres a cuatro fármacos (esteroides [prednisona o dexametasona], vincristina y asparaginasa), los tres anteriores más una antraciclina (daunorrubicina o doxorubicina), y la administración de quimioterapia intratecal durante cuatro a seis semanas, logrando la remisión completa en 98% de los pacientes pediátricos.^{8,15,16} Una remisión completa que generalmente se logra después de un mes de tratamiento se define como:

- Ausencia de síntomas atribuibles a la enfermedad (p. ej., fiebre y artralgias).
- No hay hallazgos físicos relacionados con la enfermedad, como hepatoesplenomegalia, linfoadenopatía u otros síntomas clínicos.
- No evidencia de infiltración de tejido leucémico residual.
- Biometría hemática con hemoglobina mayor de 10 g/dL, niveles mínimos de neutrófilos de 500/mm³ y plaquetas mayores de 75,000. No hay evidencia de blastos periféricos.
- Una médula ósea moderadamente celular, un número considerado de precursores granulocíticos y eritroides normales, junto con megacariocitos adecuados y menos de 5% de células blásticas.
- Un examen de líquido cefalorraquídeo normal (incluyendo citología).⁸

Terapia de consolidación (intensificación)

Inducción con el régimen de tres o cuatro fármacos, seguido por la consolidación, con administración de altas dosis de metotrexato intravenoso, combinado con ciclofosfamida, citarabina y mercaptopurina.

A la terapia de consolidación le sigue la reinducción (intensificación tardía), que consiste en la utilización de medicamentos utilizados en la fase de inducción. Constituye un componente crítico en el tratamiento de la LLA, tanto en el riesgo estándar como en los pacientes de alto riesgo.

Terapia de mantenimiento

La terapia de mantenimiento suele durar ≥ 1 año, y consiste en mercaptopurina diaria y metotrexato semanal con o sin vincristina y pulsos de esteroides. Un estudio encontró que completar la terapia de mantenimiento un año después del diagnóstico resultó en una alta tasa de recaída ($38.8 \pm 2.8\%$ a los dos años después del diagnóstico), aunque este enfoque curó a más de la mitad de los niños con LLA y algunos subgrupos genéticos, como TCF3-PBX1 y ETV6-RUNX1, y se asoció a una excelente sobrevida libre de enfermedad.^{17,18}

Existe una variabilidad interpaciente en la tolerancia a la mercaptopurina. La deficiencia heterocigota u homocigota hereditaria de tiopurina metiltransferasa conduce a niveles mayores de metabolitos activos de tiopurina y a aumento de la toxicidad hematológica. La adherencia $< 95\%$ de la dosis de mercaptopurina diaria planificada se asocia a un aumento de 2.7 veces de la incidencia de recaída, en comparación con la observada cuando la adherencia es $\geq 95\%$.¹⁷

Terapia dirigida al sistema nervioso central

Debido al alto riesgo de secuelas neurocognitivas tardías, endocrinopatía y cánceres secundarios, la irradiación craneal ha sido reemplazada en gran medida por la quimioterapia intratecal, además de la quimioterapia sistémica, que tiene efectos en el SNC (p. ej., dexametasona, metotrexato en dosis altas y asparaginasa). En un metaanálisis internacional se apreció que la irradiación craneal disminuyó la incidencia de recaída aislada al SNC, pero las incidencias acumuladas de cualquier evento y la sobrevida general fueron similares a las de los pacientes que no recibieron irradiación craneal.¹⁹ El estudio *St. Jude Total XVI* mostró que el uso de terapia intratecal intensificada durante la terapia de inducción obtuvo a cinco años una notable reducción de recaídas aisladas y combinadas a nivel del SNC.^{20,21} Un estadio 2 del SNC (< 5 leucocitos/mL y blastos) en el momento del diagnóstico se asocia a peores resultados y mayor riesgo de recaída del SNC, por lo que el aumento de quimioterapia intratecal es necesario.²¹ La punción lumbar traumática en el momento del diagnóstico puede introducir los blastos circulantes en el líquido cefalorraquídeo, pero se asocia a peores resultados.²¹

Terapia dirigida molecularmente

Con la mayor comprensión de las alteraciones genéticas en la LLA han emergido tratamientos dirigidos a la mutación genética impulsora y la vía de señalización asociada. Esto resulta atractivo, ya que puede aumentar o reemplazar la quimioterapia convencional.²² En la LLA Ph positiva pediátrica la suma de inhibidor de ABL1, inhibidor de la tirosinasa y mesilato de imatinib ($340 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) dio lugar a resultados similares a los de los pacientes que recibieron trasplante de células troncales hematopoyéticas en la primera remisión.

Actualmente existen nuevas generaciones de tirosinasa disponibles. Un estudio aleatorizado mostró que los pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia con $80 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ de dasatinib, un inhibidor dual de ABL/SRC con actividad más potente contra BCR-ABL1 y mejor penetración del SNC que el imatinib, tuvo una mejor sobrevida libre de enfermedad.^{22,23} Para los pacientes con LLA similar a Ph y fusiones en el gen ABL (ABL1, ABL2, CSF1R, LYN, PDGFRA o PDGFRB) los inhibidores de ABL1 se pueden combinar con quimioterapia.²³

Para los pacientes con alteraciones que activan el JAKSTAT, como reordenamientos o una mutación de CRLF2 (IGH-CRLF2, P2RY8-CRLF2 o CRLF2 F232C), reordenamientos de JAK2, EPOR o TYK2, o mutaciones/delecciones de IL7R, SH2B3, JAK1, JAK3, TYK2 o IL2RB, los ensayos clínicos de un inhibidor de JAK —el ruxolitinib— están en curso.¹¹



El venetoclax inhibe el regulador antiapoptótico BCL-2. Las vías de muerte celular desreguladas contribuyen a la falla del tratamiento en la LLA. Los estudios preclínicos han identificado la actividad del venetoclax contra leucemias de alto riesgo, como el fenotipo precursor de células T con reordenamiento de KMT2A, con TCF3-HLF positivo y LLA hipodiploide.¹¹

Inmunoterapia

La inmunoterapia se puede administrar como terapia basada en anticuerpos (p. ej., blinatumomab o inotuzumab) o células T (terapia basada en receptor de antígeno quimérico T [CAR T, por sus siglas en inglés], como tisagenlecleucel), que han mejorado la tasa de respuesta y los resultados en los pacientes con LLA-B recidivante/refractaria.^{11,24,25}

El blinatumomab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que consta de dos fragmentos monocatenarios diferentes: uno se une al antígeno CD3 y activa la citotoxicidad de las células T y el otro se une al antígeno de células B CD19, que se expresa en la mayoría de las células de la LLA-B. Tiene excelentes resultados en los pacientes con LLA en recaída o refractaria, así como en la negativización y la erradicación de la EMR.

Actualmente se utiliza como terapia puente para llevar a estos pacientes a una consolidación con trasplante de células troncales hematopoyéticas.^{24,25}

El inotuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal conjugado con calicheamicina, un anti-CD22 humanizado. En un grupo pediátrico se utilizó inotuzumab en pacientes con LLA en recaída/refractaria, y hubo remisión completa en 67%.^{26,27}

La terapia basada en el receptor de antígeno quimérico T (célula T-CAR) consiste en un fragmento variante de una sola cadena (scFv), con un dominio dirigido contra un antígeno asociado al linaje B (p. ej., CD19 y CD22) y la señalización intracelular de dominios como 4-1BB o CD28 con CD3ζ.²⁸ Un estudio de células T CD19 CAR en niños y adultos jóvenes con LLA B en recaída/refractaria mostró una remisión completa de 81% con una supervivencia a 12 meses y una supervivencia general de 50 y 76%, respectivamente. Las células CAR T pueden migrar a nivel extramedular y sitios como el SNC y los testículos; por lo tanto, pueden ser considerada no sólo para los pacientes con recaída medular aislada, sino también para aquellos con recaída extramedular aislada.

Aunque las células CAR T pueden ser curativas por sí mismas, algunos las consideran como una terapia puente para posteriores trasplantes de células troncales hematopoyéticas.^{11,28,29}

LEUCEMIA INFANTIL O DEL LACTANTE

La LLA infantil representa de 2 a 5% de las leucemias pediátricas. Los lactantes menores de 12 meses con LLA tienen un mal pronóstico, peor que cualquier otro grupo etario. Los pacientes entran en remisión, pero tienen una alta incidencia de recaída medular o extramedular. En comparación con los niños mayores, los lactantes con leucemia aguda tienden a presentar características más agresivas, incluido el recuento leucocitario alto, la hepatoesplenomegalia masiva, la afectación del SNC y la leucemia *cutis* (infiltración de la piel).^{11,30}

La LLA infantil es biológicamente única. La leucemia surge de una etapa muy temprana de diferenciación de la célula B y tiene las siguientes características:

- Las células leucémicas suelen ser CD10 negativas.
- Una anomalía cromosómica en el cromosoma 11, en particular la banda 11q23 donde se encuentra localizado el gen MLL/ALL1, comúnmente en la LLA infantil y con un mal pronóstico.
- Las células expresan con frecuencia antígenos mieloides.
- Los blastos tienen características fetales y una mayor resistencia a la quimioterapia.

La importancia pronóstica de la edad del lactante difiere entre la LLA y la LMA. La supervivencia libre de eventos (SLE) de cuatro años en Interfant-99, el ensayo más grande hasta la fecha para LLA

infantil, fue de 47%. Cuatro ensayos recientes para la LLA infantil informan tasas de SLE a largo plazo mayores de 85%.³⁰

CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica aguda en pediatría representa la primera causa de cáncer infantil en la edad pediátrica. Actualmente los tratamientos ofrecen una supervivencia libre de enfermedad mayor de 90%; sin embargo, en México aún se cuenta con porcentajes de sobrevida bajos, por lo que es necesaria la concientización de los médicos de primer contacto y los pediatras, así como la creación de la infraestructura necesaria y accesos a servicios de salud para poder aumentar la sobrevida libre de enfermedad en los niños mexicanos.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se creó en junio de 2021 el OncoCREAN (Centro de Referencia Estatal para la Atención de Niñas, Niños y Adolescentes con Cáncer), un modelo de atención originado en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, por el hoy titular de la Coordinación de Atención Oncológica, el Dr. Javier Enrique López Aguilar, en respuesta a la gran demanda de atención de patología oncológica en el niño del estado de Chiapas, como parte de su zona de influencia. Actualmente existen 35 centros, distribuidos uno en cada estado del país, aunque por su extensión territorial en Sonora, Chihuahua y Veracruz hay dos, con el objetivo de ofrecer atención oportuna y de calidad al paciente pediátrico oncológico, a fin de brindar un servicio accesible en su lugar de origen y evitar el abandono del tratamiento; cuando se trate de patología de mayor complejidad hay que referir de inmediato al paciente a centros especializados, atención de complicaciones inherentes al tratamiento y manejo de soporte, rehabilitación integral y acompañamiento con el programa “Tú Eres Magia”, que tiene el objetivo de generar un impacto directo en la adherencia al tratamiento y una mejora de la calidad de vida.

De enero a octubre de 2022 fueron diagnosticados 869 pacientes, de los cuales 432 (50%) tienen leucemias; en las LLA se homologó el tratamiento con el Protocolo Total XV, con una mortalidad de 10%.

REFERENCIAS

1. **Kaplan JA:** Leukemia in children. *Pediatr Rev* 2019;40(7):319-331.
2. **Rivera LR, Correa GC, Altamirano AE, Sánchez ZF, Cárdenas CR et al.:** Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer* 2013;132:1646.
3. **Pui CH, Evans WE:** A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50:185-196.
4. **Hunger S, Lu X, Devidas M 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. Institute for Health Metrics and Evaluation: *GBD compare*. Seattle, IHME, University of Washington, 2019.
6. **Fajardo GA, González MG, Pachuca VA et al.:** Cancer incidence and mortality in children in the Mexican Social Security Institute (1996-2013). *Salud Pùb Méx* 2016;58:162-170.
7. **Muñoz AP, Huerta GR, Zamora S, Mohar A, Vega VL et al.:** Acute lymphoblastic leukaemia survival in children covered by Seguro Popular in Mexico: a national comprehensive analysis 2005-2017. *Health Syst Reform* 2021;7(1):e1914897.
8. **Carroll WL, Teena B:** Acute lymphoblastic leukemia. En: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD: *Lanzkowsky’s manual of pediatric hematology and oncology*. 6ª ed. Academic Press, 2016:367-389.
9. **Clarke RT, van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B et al.:** Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2016;101(10):894-901.



10. **Holmfeldt L, Wei L, Díaz FE et al.:** The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013;45(3):242-252.
11. **Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S et al.:** Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(1):81-112.
12. **Roberts KG, Mullighan CG:** The biology of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(7):a034835.
13. **Pui CH, Pei D, Raimondi SC et al.:** Clinical impact of minimal residual disease in children with different subtypes of acute lymphoblastic leukemia treated with response-adapted therapy. *Leukemia* 2017;31(2):333-339.
14. **O'Connor D, Enshaei A, Bartram J et al.:** Genotype-specific minimal residual disease interpretation improves stratification in pediatric acute lymphoblastic.
15. **Inaba H, Pui CH:** Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1096-1106.
16. **Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK et al.:** The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol* 2019;6(6):e306-e316.
17. **Relling MV, Schwab M, Whirl Carrillo M et al.:** Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(5):1095-1105.
18. **Bhatia S, Landier W, Hageman L et al.:** Systemic exposure to thiopurines and risk of relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *JAMA Oncol* 2015;1(3):287-295.
19. **Vora A, Andreano A, Pui CH et al.:** Influence of cranial radiotherapy on outcome in children with acute lymphoblastic leukemia treated with contemporary therapy. *J Clin Oncol* 2016;34(9):919-926.
20. **Winick N, Devidas M, Chen S et al.:** Impact of initial CSF findings on outcome among patients with National Cancer Institute standard-and high-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2527-2534.
21. **Liu HC, Yeh TC, Hou JY et al.:** Triple intrathecal therapy alone with omission of cranial radiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1825-1829.
22. **Schultz KR, Carroll A, Heerema NA et al.:** Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014;28(7):1467-1471.
23. **Shen S, Chen X, Cai J et al.:** Effect of dasatinib versus imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(3):358-366.
24. **Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al.:** Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018;131(14):1522-1531.
25. **Brown PA, Ji L, Xu X et al.:** A randomized phase 3 trial of blinatumomab versus chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from Children's Oncology Group study AALL1331. *Blood* 2019;134(Suppl LBA-1).
26. **Kantarjian HM, De Angelo DJ, Stelljes M et al.:** Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(8):740-753.
27. **Bhojwani D, Sposto R, Shah NN et al.:** Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019;33(4):884-892.
28. **Shah NN, Fry TJ:** Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(6):372-385.
29. **Gardner RA, Ceppi F, Rivers J et al.:** Preemptive mitigation of CD19 CAR T-cell cytokine release syndrome without attenuation of antileukemic efficacy. *Blood* 2019;134(24):2149-2158.
30. **Brown P, Pieters R, Biondi A:** How I treat infant leukemia. *Blood* 2019;133(3):205-214.



IMSS

CAPÍTULO V

Leucemia mieloblástica aguda en pediatría

María de los Ángeles del Campo Martínez



INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una proliferación y diferenciación anormales de los precursores mieloides en la médula ósea.¹

Abarca una amplia categoría de neoplasia hematológica agresiva, caracterizada por acumulación de blastos mieloides en la médula ósea, la sangre periférica u otros tejidos.² Representa 35% de las neoplasias en pediatría y corresponde a entre 15 y 20% de las leucemias agudas. Hay dos picos de presentación: a los dos años, con 12 casos por millón de personas, y a los 16 años, con cerca de nueve casos por millón, sin diferencia de sexo o raza, a diferencia con la leucemia linfoblástica aguda.³

Hay factores externos que predisponen a los niños a desarrollar LMA. Las exposiciones ambientales incluyen radiación ionizante, quimioterapia y solventes orgánicos. Las condiciones hereditarias que predisponen a LMA incluyen anemia de Fanconi, síndrome de Diamond-Blackfan, síndrome de Li-Fraumeni y síndrome de Down.³

FACTORES DE PRONÓSTICO DEL HOSPEDERO

- **Edad:** los lactantes tienen una supervivencia similar a la de los niños, pero los adolescentes tienen mayor mortalidad por el tratamiento y las recaídas.
- **Raza:** los niños de raza negra tuvieron peores resultados en comparación con los niños de raza blanca.⁴
- **Estado nutricional:** los niños con sobrepeso o bajo peso tienen una mayor mortalidad asociada al tratamiento que los niños eutróficos, de acuerdo con el estudio CCG2961.⁵
- **Síndromes predisponentes:** los pacientes que los padecen, como anemia de Fanconi o mielodisplasia, tienen la capacidad comprometida para recuperar la hematopoyesis normal, por la toxicidad de agentes quimioterapéuticos, por lo que se requiere la atenuación de la quimioterapia.⁶
- **Síndrome de Down:** los pacientes tienen hasta 150 veces más riesgo de desarrollar LMA que la población en general.



PATOGÉNESIS

Resulta de la proliferación, la diferenciación y la apoptosis anormal de las células de estirpe mielóide como resultado de mutaciones genéticas distintas, pero cooperantes. Esto quedó evidenciado en estudios de modelos murinos y gemelos. Se habla de mutaciones de clase I cuando las mutaciones confieren una proliferación y supervivencia para las células, pero no afectan la diferenciación, por ejemplo, FLT3, ALM, Ras oncogénico y PTPN11, y las fusiones de genes BCR/ABL y TEL/PDGFR. Las mutaciones clase II alteran la diferenciación y la apoptosis, e incluyen las fusiones AML/ETO y PML/RAR α , MLL reordenamientos y mutaciones en CEBPA, CBF y miembros de la familia HOX, CBP/P300 y coactivadores de TIF1.

Para el desarrollo de una célula leucémica se necesita que las células precursoras hematopoyéticas adquieran mutaciones clase I y clase II, aunque una sola anomalía citogenética o molecular puede provocar malignidad; además, que la mutación ocurra en la población de células leucémicas inmaduras, como CD34⁺, CD34 y CD38; los resultados son peores si ocurre en poblaciones menos maduras⁷ (cuadro V-1).

Diagnóstico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el diagnóstico de LMA como la presencia de 20% de blastos en la médula ósea. Se considera que los pacientes con anormalidades citogenéticas, incluidas t(8;21) (q22;q22), inv(16) (p13;122) o t(16;16) (p13;q22) y t(15;17) (q22;q12), tienen diagnóstico de LMA, independientemente del número de blastos en la médula ósea.¹

Se deberá realizar una valoración integral sin importar los hallazgos morfológicos, con valoración de líquido cefalorraquídeo y probable infiltración, la cual se presenta entre 5 y 10% al diagnóstico. Los pacientes con LMA son más propensos a desarrollar coagulopatías; se ha reportado una disminución de los niveles séricos de los factores V, IX y X.¹

Enfermedad mínima residual

Predictor resultado de LMA es la respuesta a la inducción. Se debe valorar la remisión por citometría de flujo, que es un estudio con una sensibilidad y una especificidad que permiten distinguir blastos leucémicos de hematogonias. La remisión es altamente predictiva de un mal resultado, incluso si la terapia posterior da como resultado una remisión.⁸ De acuerdo con los estudios COG AAML03P1 y AAML0531, se encontró que la presencia de enfermedad mínima residual en los pacientes con citogenética de bajo riesgo no se asoció a un resultado adverso; por el contrario, los pacientes de alto riesgo tenían resultados adversos a pesar de enfermedad mínima negativa.⁹

Clasificación

La clasificación se basa en el sistema franco-estadounidense-británico, en el que las características morfológicas e inmunofenotípicas de las células blásticas dividen la LMA en ocho subtipos distintos, denominados Mo-M7 (cuadro V-2). La OMS ha creado un esquema de clasificación para la LMA que integra la morfología, el inmunofenotipo, la genética molecular y las características clínicas. Los cuatro subtipos principales de la OMS son la LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes, la LMA con características relacionadas con la mielodisplasia, la LMA relacionada con el tratamiento y los síndromes mielodisplásicos, y la LMA no especificada.⁸

Translocaciones

- **T(6;9):** DEK/CAN presente en LMA M2/LMA M4. La fusión tiene localización nuclear, se presenta en edades tempranas y es de mal pronóstico.
- **T(8;21):** se presenta en 10 a 15% en AML1/ETO, se asocia a LMA M2 y 10% a LMA M1. AML1 es un factor de transcripción de células madre (21q22). ETO tiene un anillo de zinc para el ban-

Cuadro V-1.

Alteración molecular	Frecuencia en niños	Pronóstico
Alteración	Buen pronóstico	
t(8;21) RUNX1-RUNX1T1	De 10 a 12%	5 años SRV de 80 a 90%
inv(16) CBFβ-MYH11	10%	5 años SRV 85%
NPM1 mutación de genes	De 8 a 10% muy poco común en los jóvenes	5 años EFS 80% y OS 85%
CEBPA mutación de genes	De 5 a 10%	5 años SRV 80% para el doble de mutaciones
Alteración	Desfavorable pronóstico	
Monosomía 7, monosomía 5, del(5q)	De 2 a 4%	De 5 a 10 años SRV, de 30 a 40%
FLT3/ITD	De 10 a 20%, la frecuencia incrementa con la edad	5 años SRV de 30 a 40%, pacientes con altos cocientes alélicos. Es importante la diana terapéutica
11q23 (KMT2A) desarreglos	20% ocurren más frecuentemente en lactantes asociados a leucemias por exposición a epidofilotoxinas	El pronóstico depende de la fusión de genes, EFS 90% para t(1:1) a 10% t(6:11)
t(6;9) (DEK-NUP214)	< 1%	5 años SRV 20%
t(7;12) (MNX-ETV6)	Hasta 30% de los niños menores de dos años	3 años EFS de 10 a 24%
t(5;11) (NUP98-NSD1)	10% altamente asociado a FLT3/ITD	4 años EFS 10%
inv. (16) (p13.3q24.3) (CBFA2T3-GLIS2)	2% ocurre sólo en pacientes más jóvenes de tres años	5 años EFS 27%
Alteraciones con t(1;22)	Significado incierto	Resultados contradictorios en la literatura
t(8;16)	< 1% primeramente en niños menores de un año	En los lactantes diagnosticados en los primeros meses de vida, remisión espontánea observada
FLT3/TKD mutaciones	10%	No hay pronóstico en LMA en pediatría
KIT mutaciones genes	7%	Puede tener un impacto negativo en respuesta a terapia, en investigación diana terapéutica

SRV: supervivencia; EFS: supervivencia libre de evento; LMA: leucemia mieloblástica aguda.

daje de DNA en el punto de quiebra (8q22); esta alteración se beneficia de altas dosis de citarabina.

- **T(9:11)**: se presenta en 7%.
- **T(15:17)**: se presenta en 9% (buen pronóstico) de PML/RAR alfa, se asocia a LMA promielocítica, rara vez en la LMA M3. Cr 17 tiene un receptor retinoico alfa.
- **T(8:16)**: se presenta en las LMA M5/LMA M5a, se aprecia en edades tempranas y es de mal pronóstico.
- **Monosomía 5, delección 5q**: se presenta en hasta 7%, es de mal pronóstico, se asocia a cariotipos aberrantes complejos y generalmente no se presenta como aberración única.



Cuadro V-2. Clasificación franco-estadounidense-británica de la leucemia mieloide aguda

Tipo	Morfología	Inmunoquímica	Citogenética
M0 indiferenciada	Mínima diferenciación, blastos grandes y agranulares ≥ 20% blastos	HLA-DR ⁺ , CD13 ⁺ , CD33 ⁺ , CD34 ⁺ , CD7 ⁺ , TdT ⁺ / < 3% MPO ⁺ , PAS y esterasa ⁻	11q13; cambios complejos en 5 o 7; t(9;22) ocasionalmente
M1 sin maduración	90% o más de las células no eritroides son blastos	HLA-DR ⁺ , CD13 ⁺ , CD33 ⁺ , CD34 ⁺ ; CD7 ⁺ TdT ⁺ / CD 15 ⁺ / < 3% MPO ⁺ , PAS y esterasa ⁻	-5, -7, -17, del 3p, +21, +8
M2 con maduración	< 90% de las células no eritroides son blastos, 10% o más son de componente neutrófilo. Menos de 20% son de componente monocítico Bastones de Auer frecuentes	HLA-DR ⁺ , CD13 ⁺ , CD33 ⁺ , CD 34 ⁺ / CD 15 ⁺ > 10% MPO ⁺ , PAS y esterasa ⁻	t(8;21); del 3p o inv (3); -5, -7, t(6;9), +8
M3 promielocítica	> 30% de promielocitos atípicos Múltiples bastones (astillas) Variedad hipogranular o microgranular M3v	HLA-DR ⁻ , CD13 ⁺ , CD15 ⁺ , CD33 ⁺ , CD 34 ⁺ / MPO ⁺⁺ ; PAS y esterasa ⁻	t(15;17)
M4 mielomonocítica	> 30% blastos mieloides > 20% monoblastos y células monocitoides atípicas Variedad con eosinofilia M4Eo	HLA-DR ⁺ , CD14 ⁺ , CD15 ⁺ / CD4 débil ⁺ , CD34 ⁺ / CD 33 > CD13, CD 11b ⁺ , MPO y esterasa ⁺ , PAS ⁻	Inv(16) o -16q; t(8;21), a veces -5, -7, +8
M5- monocítica	> 80% blastos monocíticos Mieloblastos < 20% Monoblastos (M5a), promonocitos (M5b)	HLA-DR ⁺ / CD34 ⁺ , CD33, CD13 ⁺ , CD11b, CD 64 ⁺ , CD15 ⁺ , CD65 ⁺ , CD36 ⁺ , CD68 ⁺ , MPO ⁻ , PAS y esterasa ⁺	t(9;11) (p21;p23), +8
M6 eritroleucemia	> 50% de células nucleadas son eritroblastos ≥ 20% de la celularidad no eritroide son blastos	HLA-DR CD13 ⁺ , CD33 ⁺ / CD71 ⁺ , CD117 ⁺ / glicoforina A ⁺ PAS ⁺ , MPO y esterasa ⁻	-7 o del (7q) o -5 del -3, o ambos, +8
M7 megacariocítica	> 20% blastos > 50% megacarioblastos, mielofibrosis asociada	HLA-DR, CD34 ⁺ , CD33 ⁺ / CD41 ⁺ , CD61 ⁺ , CD 36 ⁺ glu- coproteína plaquetaria ⁺ PAS ⁺ / MPO y esterasa ⁻	t(12;21) en 20-25%, hiperdiploidía +8, +21

Tomado de Kaplan JA: Leukemia in children. *Pediatr Rev* 2019.

- **Monosomía 8:** representa 5%; es la alteración numérica más frecuente y se asocia a cariotipo aberrante.
- **Monosomía 7:** representa 3% (mal pronóstico) (igual que la deleción de 7q), es la alteración numérica más frecuente y se asocia a cariotipos aberrantes.
- **Trisomía 11:** se asocia a LMA M1/LMA M2 (se relaciona con mala respuesta a Qt), es la tercera más común, se presenta en edades mayores y tiene mal pronóstico.
- **Trisomía 13:** se presenta en casi todas las LMA, excepto M6/ M7 en los adultos, se asocia a buen pronóstico y tiene buena respuesta al tratamiento.
- **Trisomía 21:** se presenta en 5% de las LMA.
- **Inv Cr 16:** se presenta en 6%, con t(16:16) CBF beta/MYH11, se asocia generalmente a LMA M4 eosinofílica y se beneficia de altas dosis de citarabina.
- **t(9:22), t(11q23):** la inversión en el cromosoma 3 con t(3:3) es de mal pronóstico, se presenta en todas las LMA, excepto en la LMA M3 y la LMA M4 o eosinofílica.^{1,10-12}

Manifestaciones clínicas

Clínicamente se manifiesta con síntomas y signos asociados a citopenias (p. ej., anemia, infecciones o sangrados, o ambos, o hematomas), que se pueden acompañar de síntomas constitucionales, anomalías metabólicas y diversas complicaciones.

Los niños con LMA desarrollan fiebre (40%), sangrado cutáneo o de las mucosas (33%), palidez (25%), anorexia y pérdida de peso (22%), fatiga (19%) y artralgias (18%). En el examen físico es posible evidenciar palidez (anemia), fiebre o infecciones (neutropenia), petequias o equimosis (trombocitopenia), hepatoesplenomegalia, hiperplasia gingival e infiltración leucémica de la piel (leucemia *cutis*) en los pacientes con los subtipos de LMA monocíticos (M4-M5). Los cloromas son tumores sólidos que consisten en mieloblastos, que a menudo ocurren en el cráneo.

La hiperleucocitosis se observa en las variantes monocíticas, y puede ser una emergencia médica que requiera leucoféresis para prevenir la leucostasis cerebral o pulmonar, o ambas. La coagulación intravascular diseminada se observa en pacientes con leucemia promielocítica aguda o LMA M3. La afectación del sistema nervioso central en la LMA es rara, por lo que se aprecia en cerca de 2% de los pacientes.^{10,11}

La enfermedad extramedular se presenta como sarcomas granulocíticos y cloromas; se aprecia en 10 a 20% y puede haber infiltración a los ganglios, la piel, las órbitas, la masa paraespinal y el sistema nervioso central.¹

Tratamiento

El pronóstico en los niños con LMA durante los últimos 30 años, antes tasas de supervivencia de 60%, actualmente de 80 a 90% con quimioterapias intensivas de inducción seguidas de tratamiento posremisión con antraciclinas adicionales y dosis altas de citarabina con regímenes mieloablativos seguidos de trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH).¹⁰

La intensificación de las fases de inducción y consolidación ha sido el paradigma en el tratamiento de la LMA. Desde 1980 la inducción se basa en la administración de daunorrubicina y citarabina; recientemente múltiples estudios y grupos colaborativos han agregado etopósido al régimen. La inducción busca lograr la remisión de la enfermedad.¹³

La terapia de posremisión se basa en ciclos de altas dosis de citarabina, demostrando hasta el momento que se requieren cinco cursos de citarabina de forma continua para alcanzar mejores tasas de remisión y sobrevida.^{12,13}

El TCTH en la LMA debe ser considerado e individualizado para los pacientes con pobres tasas de curación con uso de quimioterapia convencional. Los pacientes con riesgo favorable son candidatos a TCTH sólo en segunda remisión, debido al riesgo que conlleva de enfermedad de injerto contra huésped, toxicidad multiorgánica y riesgo de infecciones graves.¹³ El objetivo del TCTH está vinculado a un efecto del injerto vs. la leucemia, la reconstitución del sistema inmunitario, que ocurre por parte del donante mediante los linfocitos T, pero también es un riesgo por enfermedad de injerto contra huésped, infección y toxicidad.¹³ En los pacientes de alto riesgo casi siempre se recomienda el TCTH como consolidación en primera remisión, principalmente en los pacientes con citogenética compleja: monosomía del cromosoma 7 y del cromosoma 5, FLT3, duplicación interna en tándem, con pobre respuesta a la terapia de inducción.

Además del tratamiento dirigido, el tratamiento de las complicaciones infecciosas y los cuidados generales son pilares en el manejo de los niños con LMA. Se deben prevenir y tratar complicaciones como eventos hemorrágicos, leucostasis e infecciones; sobre todo en el momento del diagnóstico y en la fase de inducción a la remisión, en la que dichas complicaciones tienen una gran morbimortalidad. Se ha reportado hasta 70% de bacteremia durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes que recibieron tratamiento para la LMA, así como sobreinfecciones con el uso de altas dosis de citarabina con *Streptococcus viridans* (hasta 40%); particularmente los pacientes con LMA



Cuadro V-3.

Medicamentos por modalidad	Comentarios
Anticuerpos monoclonales (gemtuzumab, ozogamicina)	Anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con caliquemicina citotóxica; el gemtuzumab será incorporado en la terapia inicial en el próximo ensayo de fase III del estudio COG
Células CAR T	Células T modificadas genéticamente para atacar antígenos tumorales para la LMA, varios antígenos incluyen CD33, CD38, CD123 y Lewis Y
Inhibidores de la tirosinasa	
Inhibidores de LT3 (p. ej., sorafenib, midostaurina, gilteritinib)	Aumento de la señalización dependiente de FLT3/duplicación interna en tándem de blastos. La primera generación de inhibidores de la multikinasa, midostaurina y sorafenib ha mostrado una eficacia prometedora cuando se usa con quimioterapia estándar y como mantenimiento después de la consolidación. Los inhibidores de FLT3 de segunda generación (gilteritinib) tienen mayor potencia y selectividad para FLT3
Inhibidor KIT dasatinib	Debido a la frecuencia de mutaciones de KIT en la LMA con citogenética de pronóstico favorable, KIT es un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos
Inhibidor de la vía del proteasoma, bortezomib	Los estudios de fase temprana en la LMA recidivante/refractaria sugirieron eficacia y tolerabilidad del bortezomib; en la terapia inicial el ensayo COG completado recientemente no mostró un beneficio con la adición
Inhibidor de EDD8 (p. ej., pevonedistat)	Potencial de un efecto antitumoral significativo al desencadenar apoptosis y autofagia
Orientación epigenética	
Inhibidores de la metiltransferasa (p. ej., azacitidina, decitabina)	Se incorporan al DNA, dando como resultado una variedad de mecanismos con efectos antileucémicos, potencial que incluye, entre otros, inducción de hipometilación global, regulación a la baja de oncogenes, reactivación de supresores de tumores y aumento de la sensibilidad a los agentes citotóxicos
Inhibidores de la histona desacetilasa, vorinostat, panobinostat	Inducen la detección del ciclo celular y la apoptosis. Los ensayos de fase inicial están evaluando la factibilidad de la dosificación con quimioterapia convencional en el entorno recidivante/refractario
Otros agentes novedosos	
Inhibidores de BCL-2 (p. ej., venetoclax) y BCL2	Proteína oncogénica que bloquea la apoptosis y, por lo tanto, es un objetivo prometedor en muchas malignidades hematológicas. Los estudios actuales están probando la combinación de venetoclax con citarabina y antracíclico para recaídas/refractarias

LMA: leucemia mieloblástica aguda. Tomado de la referencia 9.

son más propensos a infecciones fúngicas (hasta 20%). Las estrategias estandarizadas para disminuir la mortalidad y la toxicidad por eventos infecciosos en fase de inducción son:¹

1. Hospitalización durante la fase de inducción a la remisión y vigilancia del nadir de la quimioterapia hasta que la cuenta de neutrófilos se mantenga mayor de 1,000 más de dos días y el paciente se encuentre clínicamente estable y afebril.
2. Iniciar la cobertura antibiótica ante la presencia de fiebre.
3. Iniciar la cobertura antifúngica en los pacientes con fiebre de larga duración sin foco identificado.

El inicio de profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* y de profilaxis antifúngica se ha propuesto en los pacientes con alto riesgo de desarrollar bacteremia.¹

El reciente avance en biología molecular ha permitido el desarrollo de terapias moleculares blanco (cuadro V-3).

CONCLUSIONES

La leucemia mieloblástica aguda constituye de 15 a 20% de las leucemias, con un diagnóstico de 500 nuevos casos en EUA. La supervivencia hace 30 años era baja, pero actualmente es de 80 a 90% gracias a los sistemas de clasificación pronóstica, la citogenética, los factores moleculares y la respuesta por enfermedad mínima residual. La intensidad terapéutica, incluido el papel del TCTH para equilibrar el riesgo y la mortalidad asociada al tratamiento, puede proporcionar una mejor supervivencia. Es probable que la futura estratificación del riesgo incluya factores moleculares/genómicos adicionales, así como factores epigenéticos y pruebas de sensibilidad a los fármacos. Además, las nuevas terapias de base molecular pueden alterar las implicaciones de algunas de estas lesiones junto con la quimioterapia convencional, con mejoras en la supervivencia en caso de recaída y enfermedad refractaria.

REFERENCIAS

1. **Carroll WL, Teena B:** Acute lymphoblastic leukemia. En: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD: *Lanzkowsky's Manual of pediatric hematology and oncology*. 6ª ed. Academic Press, 2016.
2. **Cheng J, Sakamot KM:** Topics in pediatric leukemia —acute myeloid leukemia. *Med Gen Med* 2005;7(1):20.
3. World Health Organization: *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*.
4. **Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S et al.:** Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with *de novo* acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol* 2014;32:3021-3032.
5. **Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J et al.:** Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA* 2005;293:203-211.
6. **Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR et al.:** Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group studies 2861 and 2891. *Blood* 1998;91:608-615.
7. **Rubnitz JE, Gibson, B, Smith FO:** Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24(1):35-63.
8. **Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH et al.:** A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br J Haematol* 1999;107:69-79.
9. **Elgarten CW, Aplenc R:** Pediatric acute myeloid leukemia. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:57-66.
10. **Cheng J, Sakamot KM:** Topics in pediatric leukemia—acute myeloid leukemia. *Med Gen Med* 2005;7(1):20.
11. **Schwartz MW, Bell LM, Bingham PM et al.:** *The 5 minute pediatric consult*. Filadelfia, Williams & Wilkins, 1997;893.
12. **Egan G, Chopra Y, Mourad S, Chiang KY, Hitzler J:** Treatment of acute myeloid leukemia in children: a practical perspective. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(7):e28979.
13. **Elgarten CW, Aplenc R:** Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr* 2020;32(1):57-66.





IMSS

CAPÍTULO VI

Tumores cerebrales en pediatría

Javier Enrique López Aguilar



Los tumores cerebrales representan el tipo de tumor sólido más frecuente en la edad pediátrica, por lo que son los segundos en frecuencia general después del grupo conformado por las leucemias y los linfomas.

A nivel mundial se considera que la incidencia del cáncer se encuentra entre 100 y 182 casos por millón por año; existen diferentes patrones de presentación, y es más frecuente en los hombres, en la raza blanca, en la población menor de cinco años y aparentemente en el medio urbano.^{1,2}

A pesar de ello, es el tipo de cáncer en el que menos se ha avanzado a nivel mundial; sin embargo, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ha sido pionero en cuanto a los tratamientos vanguardistas, así como en la investigación traslacional, logrando una sobrevida mayor incluso que la obtenida en los países desarrollados.

En México actualmente se están haciendo esfuerzos epidemiológicos para poder calcular esta tasa de incidencia, aunque en los últimos estudios realizados en la población de la Ciudad de México se encontró que la tasa de incidencia del cáncer en la edad pediátrica es del orden de 136 por millón por año. En cuanto a los tumores cerebrales se refiere, la frecuencia de presentación es de 12% y la tasa de incidencia de 17 por millón en la población mencionada.

Estos datos son alarmantes por dos razones: existe una tendencia clara hacia el incremento de la incidencia de este tipo de tumores y en general de las otras neoplasias, y que de acuerdo con esta tasa mencionada, en México debieran ser diagnosticados aproximadamente 1,700 casos de tumores del sistema nervioso central por año, pero lo que en realidad se encuentra es que la frecuencia de detección es mucho más baja; de tal forma que los casos que se están atendiendo en todas las instituciones del Sector Salud es mínima, en comparación con los que en realidad se presentan.³

La problemática en este rubro en el país se centra básicamente en dos puntos: la diagnóstica y la terapéutica.

PROBLEMÁTICA DIAGNÓSTICA

Primeramente se debe mencionar que no existen datos epidemiológicos en los estados del país, sino que sólo se cuenta con datos de frecuencia aislados.

En la actualidad se está iniciando un estudio serio en el cual participan los profesionales de diferentes instituciones involucrados en el manejo y el tratamiento de estos pacientes, con el objeto de



formar un registro nacional de los tumores cerebrales. El Aplicativo de Pacientes Oncológicos implementado por la Dirección de Innovación de Desarrollo Tecnológico del IMSS da cuenta de más de 4,000 casos de niños registrados con cáncer, y el Censo Integral establecido en la Coordinación de Atención Oncológica da cuenta de más de 800 casos de enero a octubre de 2022, de los cuales 12% corresponden a tumores cerebrales. Por otro lado, no se tenía la cultura de la detección del cáncer en la edad pediátrica en las unidades de primer contacto, dado que no se cuenta con el conocimiento médico necesario para establecer un diagnóstico de manera oportuna y son muchos los casos de pacientes que fallecen con un tumor cerebral sin haber tenido la oportunidad de ser diagnosticados.

Con la estrategia del Centro de Referencia Estatal para la Atención del Niño, Niña y Adolescente con Cáncer (OncoCREAN), instruida por el Director General del IMSS, el Mtro. Zoé Robledo Aburto en octubre de 2020 e instrumentada por la Coordinación de Atención Oncológica, se ha podido establecer una red perfecta de referencia y contrarreferencia para el envío inmediato de los niños con este tipo de tumor a las unidades médicas con capacidad resolutoria dentro del Instituto en menos de tres días después de establecido el diagnóstico.

PROBLEMÁTICA TERAPÉUTICA

No existen suficientes médicos entrenados para el manejo de estos pacientes. En los hospitales de segundo contacto de atención no se cuenta en la mayoría de los casos con médicos neurocirujanos, que son quienes tienen el primer contacto con estos pacientes y son los que establecen el diagnóstico y la parte inicial y angular del tratamiento de estos niños. Tampoco se cuenta con unidades de radioterapia en todos los centros que atienden a estos pacientes, y en la mayoría de los casos tampoco se dispone de protocolos de tratamiento de quimioterapia que coadyuven a brindar el tratamiento indicado.⁵

Finalmente, se debe mencionar que son muchos los casos en los que no se cuenta con el recurso económico para financiar estos tratamientos. Otro aspecto importante por mencionar en cuanto a los tumores cerebrales es el concerniente a su clasificación.

De hecho, en la primera mitad del siglo XX la mayoría de las publicaciones giraban en torno a cómo clasificar estos tumores; inclusive muchas de estas clasificaciones aún son vigentes, como la de Kernohan para astrocitomas, la cual data de 1949, o la de Bailey y Cushing, publicada en 1926 y que reúne varios aspectos, como son la morfología, la histología y el tipo de células predominantes.⁵

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud tardó mucho en modificarse, dado que durante décadas previas la que se mantenía vigente sólo consideraba los aspectos histopatológicos, que difícilmente hacían posible una correcta estratificación del riesgo. Esta clasificación nunca consideraba la integración de aspectos genéticos y moleculares, y los dividía en:⁶

- 1. Tumores gliales:**
 - Astrocitomas.
 - Oligodendrogliomas.
 - Ependimomas.
 - Carcinoma de los plexos coroides.
 - Gliomas mixtos.
- 2. Tumores neuronales:**
 - Gangliogliomas.
 - Gangliocitomas.
 - Anaplásicos.
- 3. Tumores neuroectodérmicos primitivos:**
 - Meduloblastomas.

Meduloepiteliomas.

4. Tumores de células de la región pineal:

Pineocitoma.

Pineoblastoma.

En 2016 por fin salió la primera clasificación modificada para pediatría basada en varios grados de conceptos histogenéticos, moleculares y morfológicos; en 2021 se publicó la quinta edición de la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud, que permitió estratificar de manera correcta los diversos tipos de tumores cerebrales, encaminada a una decisión terapéutica más razonada y precisa, dado que se integraban los hallazgos de la investigación molecular y se favoreció la continuación de la investigación traslacional (cuadros VI-1 y VI-2).

Algunos de ellos son definitorios para diagnósticos específicos y otros no son definitorios, pero están característicamente alterados o no alterados. Para cada tipo de tumor estas distinciones se especifican en la patología molecular diagnóstica, así como en las secciones “Criterios esenciales y deseables” de los capítulos del *Libro azul*. En esa columna las moléculas definitorias (incluidas las que son de tipo silvestre) se enumeran antes que otras; para los tipos de tumores sin cambios de definición específicos, los genes y moléculas alterados comúnmente se enumeran antes que otros. La mayoría de los tipos tienen patrones de metiloma característicos, pero “(metiloma)” sólo se incluye en los tipos para los que las pruebas de metiloma ofrecen una guía de diagnóstico particular, incluida la designación de subtipos (como para meduloblastoma, meduloblastoma con proteína SHH activada; meduloblastoma no Wnt/no SHH y tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso). H3 es una familia de genes (p. ej., H3F3A, HIST1H3B).

Esta nueva clasificación da relevancia a los biomarcadores y a los numerosos cambios moleculares que los diversos subtipos de tumores presentan.

Por orden de frecuencia de nuestro país, así como en el resto de la literatura se considera que los tumores cerebrales más frecuentes son los que se derivan de las células de la glía hasta en 60% de los casos, siendo los astrocitomas los más frecuentes, seguidos de los meduloblastomas, que son los tumores que predominan en la fosa posterior, con 20% de los casos. Después aparecen los ependimomas y otros.⁷

Un aspecto interesante para considerar en este rubro es el concerniente a los reportados por el registro de *Surveillance, Epidemiology, End Result*, el cual ha determinado que en EUA la expectativa de supervivencia para este grupo de pacientes con un tumor cerebral puede ser de hasta 50% a cinco años; las mejores oportunidades las tienen los pacientes con un astrocitoma de bajo grado en la fosa posterior y el peor pronóstico los que tienen un glioma de tallo.⁸

Se considera que esta estimación publicada era alta respecto a lo que en el país pudiera obtenerse en la actualidad; sin embargo, los esfuerzos deben ser encaminados hacia esta meta.⁹

ASPECTOS CLÍNICOS Y DE DIAGNÓSTICO

Los signos y los síntomas de la disfunción neurológica en un niño con un tumor cerebral varían y dependen tanto de la edad y el desarrollo del niño como de la localización y el origen de la tumoración.

Es importante señalar que no existen signos o síntomas patognomónicos para el diagnóstico de un tumor cerebral en pediatría, sino que de manera inicial se relacionan con el incremento de la presión intracraneana, la cual puede ser debida a una masa que crece y que ocupa espacio, o a la obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo. Los síntomas atribuidos a un lento desarrollo de la presión intracraneal pueden ser irritabilidad, letargo, vómito, anorexia, cefalea y con frecuencia cambios en la conducta.



Cuadro VI-1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores del sistema nervioso central,⁶ quinta edición, 2022

Gliomas, tumores glioneuronales y tumores neuronales	Gliomas difusos de tipo adulto
Astrocitoma, gen IDH-mutante	Oligodendroglioma, IDH-mutante y 1p/19q-codeleciónado
Glioblastoma, gen IDH-silvestre	Gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico
Astrocitoma difuso, alterado por <i>MYB</i> o <i>MYBL1</i>	Glioma angiocéntrico
Tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado	Glioma difuso de bajo grado, alterado en la vía proteincinasa activada por mitógeno
Gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico	Glioma difuso de línea media, H3 K27-alterado
Glioma hemisférico difuso, H3 G34-mutante	Glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico, H3-silvestre e IDH-silvestre
Glioma hemisférico de tipo infantil	Gliomas astrocíticos circunscritos
Astrocitoma pilocítico	Astrocitoma de alto grado con características piloides
Xantoastrocitoma pleomórfico	Astrocitoma subependimario de células gigantes
Glioma coroideo	Astroblastoma, MNI-alterado
Tumores glioneuronales y neuronales	Ganglioglioma
Ganglioglioma infantil desmoplásico/astrocitoma infantil desmoplásico	Tumor neuroepitelial disembrionoplásico
Tumor glioneuronal difuso con características similares a las del oligodendroglioma y grupos nucleares	Tumor glioneuronal papilar
Tumor glioneuronal formador de rosetas	Tumor glioneuronal mixoide
Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso	Gangliocitoma
Tumor neuronal multinodular y vacuolizante	Gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos)
Neurocitoma central	Neurocitoma extraventricular
Liponeurocitoma cerebeloso	Tumores ependimarios
Ependimoma supratentorial	Ependimoma supratentorial, fusión <i>ZFTA</i> positiva
Ependimoma supratentorial, fusión <i>YAP1</i> positiva	Ependimoma de la fosa posterior
Ependimoma de la fosa posterior, grupo PFA	Ependimoma de la fosa posterior, grupo PFB
Ependimoma espinal	Ependimoma espinal, amplificado por <i>MYCN</i>
Ependimoma mixopapilar	Subependimoma
Tumores del plexo coroideo	Papiloma del plexo coroideo
Papiloma de plexo coroideo atípico	Carcinoma del plexo coroideo
Tumores embrionarios	Meduloblastoma
Meduloblastomas definidos molecularmente	Meduloblastoma, activado por WNT
Meduloblastoma, activado por SHH y <i>TP53</i> de tipo salvaje	Meduloblastoma, activado por SHH y mutante en <i>TP53</i>
Meduloblastoma, no WNT/no SHH	Meduloblastomas, definidos histológicamente
Otros tumores embrionarios del SNC	Tumor teratoideo/rabdoide atípico
Tumor neuroepitelial cribiforme	Tumor embrionario con rosetas multicapa
Neuroblastoma del SNC, activado por <i>FOXR2</i>	Tumor del SNC con duplicación interna en tándem de <i>BCOR</i>
Tumor embrionario del SNC	Tumores pineales

Cuadro VI-1 (continuación). Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores del sistema nervioso central,⁶ quinta edición, 2022

Pineocitoma	Tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia
Pineoblastoma	Tumor papilar de la región pineal
Tumor mixoide desmoplásico de la región pineal, mutante <i>SMARCB1</i>	Tumores de los nervios craneales y para espinales
Schwannoma	Neurofibroma
Perineurioma	Tumor híbrido de la vaina nerviosa
Tumor maligno de la vaina del nervio melanótico	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico
Paraganglioma	Meningiomas
Meningioma	Tumores mesenquimales, no meningoteliales
Tumores de tejidos blandos	Tumores fibroblásticos y miofibroblásticos
Tumor fibroso solitario	Tumores vasculares
Hemangiomas y malformaciones vasculares	Hemangioblastoma
Tumores del músculo esquelético	Rabdomiosarcoma
Diferenciación incierta	Tumor mesenquimatoso intracraneal, fusión <i>FET-CREB</i> positiva
Sarcoma reordenado CIC	Sarcoma intracraneal primario, <i>DICER1</i> -mutante
Sarcoma de Ewing	Tumores condroóseos
Tumores condrogénicos	Condrosarcoma mesenquimatoso
Condrosarcoma	Tumores notocordales
Cordoma (incluyendo cordoma pobremente diferenciado)	Tumores melanocíticos
Neoplasias melanocíticas menígeas difusas	Melanocitosis menígea y melanomatosis menígea
Neoplasias melanocíticas menígeas circunscritas	Melanocitoma menígeo y melanoma menígeo
Tumores hematolinfoides	Linfomas
Linfomas del SNC	Linfoma primario difuso de células B grandes del SNC
Linfoma del SNC asociado a inmunodeficiencia	Granulomatosis linfomatoide
Linfoma intravascular de células B grandes	Varios linfomas raros en el SNC
Linfoma MALT de la duramadre	Otros linfomas de células B de bajo grado del SNC
Linfoma anaplásico de células grandes (ALK+/ALK-)	Linfomas de células T y asesinas naturales/células T
Tumores histiocíticos	Enfermedad de Erdheim-Chester
Enfermedad de Rosai-Dorfman	Xantogranuloma juvenil
Histiocitosis de células de Langerhans	Sarcoma histiocítico
Tumores de células germinales	Teratoma maduro
Teratoma inmaduro	Teratoma con malignidad de tipo somático
Germinoma	Carcinoma embrionario
Tumor del saco vitelino	Coriocarcinoma
Tumor mixto de células germinales	Tumores de la región selar
Craneofaringioma adamantinomatoso	Craneofaringioma papilar
Pituicitoma, tumor de células granulares de la región selar y oncocitoma de células fusiformes	Adenoma hipofisario/tumor pituitario neuroendocrino
Blastoma hipofisario	Metástasis al SNC
Metástasis en el cerebro y el parénquima de la médula espinal	Metástasis a las meninges

SNC: sistema nervioso central; IDH: isocitrato deshidrogenasa; SHH: erizo sónico.



Cuadro VI-2. Genes, moléculas, vías y combinaciones de diagnóstico clave en los principales tumores primarios del sistema nervioso central

Tipo de tumor	Genes/perfiles moleculares característicamente alterados
Astrocitoma, mutante de IDH	Astrocitoma con actividad mitótica alterada, IDH-mutante, IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B
Oligodendroglioma, mutante de IDH y codeleción de 1p/19q	IDH1, IDH2, 1p/19q, promotor de TERT, CIC, FUBP1, NOTCH1
Glioblastoma, IDH nativo (sin mutación)	IDH-silvestre, promotor de TERT, cromosomas 7/10, EGFR
Astrocitoma difuso, alteración de MYB o MYBL1	MYB, MYBL1
Glioma angiocéntrico	MYB
Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven	BRAF, familia FGFR
Glioma difuso de bajo grado, alteración de la vía de la MAPK	FGFR1, BRAF
Glioma difuso de la línea media, alteración de H3 K27	H3 K27, TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP
Glioma difuso hemisférico, mutante de H3 G34	H3 G34, TP53, ATRX
Glioma pediátrico difuso de alto grado, H3 nativo, IDH nativo	IDH-silvestre, H3-silvestre, PDGFRA, MYCN, EGFR (metiloma)
Glioma hemisférico infantil	NTRK family, ALK, ROS, MET
Astrocitoma pilocítico	KIAA1549-BRAF, BRAF, NFI
Astrocitoma de alto grado con características piloides	BRAF, NFI, ATRX, CDKN2A/B (metiloma)
Xantastrocitoma pleomorfo	BRAF, CDKN2A/B
Astrocitoma subependimal de células gigantes	TSC1, TSC2
Glioma condroide	PRKCA
Astroblastoma, alteración de MN1	MN1
Tumores de las células ganglionares	BRAF
Tumor neuroepitelial disembrionario	FGFR1
Tumor glioneuronal difuso con características tipo oligodendroglioma y agrupaciones nucleares	Cromosoma 14 (metiloma)
Tumor glioneuronal papilar	PRKCA
Tumor glioneuronal formador de rosetas	FGFR1, PIK3CA, NFI
Tumor glioneuronal mixoide	PDGFRA
Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso	Fusión KIAA1549-BRAF, 1p (metiloma)
Tumor neuronal multinodular vacuolar	Vía de la MAPK
Gangliocitoma displásico cerebelar (enfermedad de Lhermitte-Duclos)	PTEN
Neurocitoma extraventricular	FGFR (FGFR1-TACC1 fusión), IDH-silvestre
Ependimoma supratentorial	ZFTA, RELA, YAP1, MAML2
Ependimoma de la fosa posterior	H3 K27me3, EZHIP (metiloma)
Ependimoma espinal	NF2, MYCN
Meduloblastoma (activado por WNT)	CTNNB1, APC
Meduloblastoma, activado por SHH	TP53, PTCH1, SUFU, SMO, MYCN, GLI2 (metiloma)
Meduloblastoma, no activado por WNT ni SHH	MYC, MYCN, PRDM6, KDM6A (metiloma)
Tumor rabdoide/teratoide atípico	SMARCB1, SMARCA4
Tumor embrionario con rosetas multicapa	C19MC, DICER1

Cuadro VI-2 (continuación). Genes, moléculas, vías y combinaciones de diagnóstico clave en los principales tumores primarios del sistema nervioso central

Tipo de tumor	Genes/perfiles moleculares característicamente alterados
Neuroblastoma del sistema nervioso central, activado por FOXR2	FOXR2
Tumor del SNC con duplicación interna de BCOR en tándem	BCOR
Tumor desmoplásico mixoide de la región pineal, mutante de DMARCB1	SMARCB1
Meningiomas	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF4, SMARCE1, BAP1 en los subtipos; H3K27me3; promotor de TERT, CDKN2A/B en SNC grado 3 de la OMS
Tumor fibroso solitario	NAB2-STAT6
Tumores meníngeos melanocíticos	NRAS (difuso); GNAQ, GNA11, PLCB4, CYSLTR2 (circunscrito)
Meduloblastoma (activado por WNT)	CTNNB1
Meduloblastoma, activado por SHH	BRAF

MAPK: proteincinasa activada por mitógeno; SNC: sistema nervioso central; C19MC: grupo de micro-RNA del cromosoma 19; IDH: isocitrato deshidrogenasa; SHH: erizo sónico; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Muchos de estos tumores se acompañan de alteraciones de la personalidad, y es bien conocido que los signos y los síntomas focalizados no necesariamente van de la mano de una enfermedad focalizada. De manera similar, una cefalea focalizada acompañada de ataxia y los cambios en la conducta pueden reflejar un proceso intracraneal generalizado.

El hallazgo de un edema de papila sugiere un incremento de la presión intracraneal y la causa debe ser determinada con urgencia. En los lactantes el incremento del perímetro cefálico o una separación de las suturas craneales sugiere una lesión ocupante de espacio, y de igual forma se debe definir la causa. Cuando estos datos no se atienden progresan hacia alteraciones visuales, que en los lactantes no se presentan debido a la capacidad de la expansión craneal. Es importante señalar que los tumores que más rápidamente producen edema de papila son los localizados en el cerebelo, dado que de manera más rápida obstruyen la circulación del líquido cefalorraquídeo por obstrucción del cuarto ventrículo y el desarrollo de hidrocefalia obstructiva.

El vómito se puede presentar en cualquier tipo de tumoración, debido al incremento generalizado de la presión intracraneal o a la irritación directa del núcleo vagal o del centro del vómito localizado en el piso del cuarto ventrículo. El vómito puede ser clínico; contrario al conocimiento popular, generalmente no es en proyectil y puede ocurrir diariamente, sobre todo por las mañanas, seguido por un periodo de resolución; aunque ocurre en la etapa inicial de la tumoración, posteriormente pareciera que disminuye por un acomodamiento de las suturas craneales o bien una adaptación al incremento de la hipertensión endocraneal.⁹

La cefalea siempre es común y, dado que no es un síntoma frecuente en los niños, debe ser investigada rápidamente la presencia de una enfermedad orgánica, tal como lo sugirió Bailey desde 1939. La experiencia generalizada indica que la enfermedad es común en los casos de niños con tumor cerebral; sin embargo, como dato aislado, no es orientadora, aunque la mayoría de los tumores se hacen clínicamente más evidentes después de cuatro a seis semanas de iniciada la enfermedad. La localización de la cefalea ayuda, pero tampoco es patognomónica; por ejemplo, un tumor localizado en el cerebelo puede producir cefalea frontal u occipital. Cuando se combinan dos síntomas, como cefalea o vómito, entonces es más sugestivo de una tumoración, sobre todo si se presentan por la mañana después de levantarse.

Algunos datos inespecíficos pero muy importantes, que muchas veces no son considerados de manera adecuada y que son frecuentes en los niños más que en los adultos cuando se desarrolla una tumoración intracraneal, son los cambios presentados en el afecto, así como en los niveles de energía y motivación. De hecho, un signo inicial de disfunción del sistema nervioso central es la pérdida de la motivación en el juego o bien el abandono de éste cuando recién ha comenzado. Otros signos presentes en estos pacientes son también la agitación y la pérdida del estado mental lúcido.

Otros signos, como la anorexia, la bulimia, la pérdida o ganancia de peso, la somnolencia, la precocidad sexual y los signos o síntomas de naturaleza autonómica pueden sugerir disfunción hipotálamica o pituitaria.

El síndrome central se presenta cuando hay involucro de ambos hemisferios o del diencefalo, y se pueden presentar de manera inicial agitación, ansiedad o delirio, seguido de estupor, obnubilación y estado de coma. Es característica en estos pacientes la presencia de respuestas oculomotoras, oculocefálicas y oculo vestibulares.

También existen signos y síntomas específicos que pueden orientar hacia la localización de la lesión. Las crisis convulsivas focalizadas son rara vez un signo inicial de una masa intracraneal, de hecho ocurren en sólo 15% de los casos, y es raro que un niño con epilepsia en cualquiera de sus variantes tenga como su agente causal una tumoración.

Sin embargo, en asociación con algunos de los datos craneohipertensivos mencionados, puede ser altamente sugestivo de una tumoración en el hemisferio cerebral, sobre todo si se acompañan también de hemiparesia, pérdida hemisensorial y defectos hemivisuales.

Por otro lado, la presencia de los signos y los síntomas inespecíficos comentados, además de datos de pérdida del equilibrio de la función del tronco cerebral, como alteraciones en la coordinación de las extremidades superiores y afección de los pares craneales, sugerirán fuertemente la existencia de una tumoración infratentorial. La afección del VI par craneal es común y se hace evidente por la incapacidad en la abducción de uno o ambos globos oculares, sobre todo si también se presenta imposibilidad para la desviación ocular de manera conjugada. Si además se acompaña de alteraciones en otros pares craneales, como V, VII y IX, la posibilidad de una tumoración en el tallo cerebral es alta.

Cuando se conocen los principales signos y síntomas que se presentan en estos pacientes ya es posible hacer un diagnóstico. Cuando la sospecha clínica lo justifica, el estudio de gabinete de elección para establecer el diagnóstico es la imagen de resonancia magnética de cráneo, que es más específica y sensible que la tomografía axial computarizada de cráneo, en la cual pueden no ser evidentes algunas tumoraciones, sobre todo los gliomas de bajo grado del tallo, en el que es difícil la identificación de la tumoración por simple estudio tomográfico. La resonancia magnética es mejor, porque provee una definición anatómica exquisita, diferenciando perfectamente el tejido sano del paciente. Se debe recalcar que en algunos centros no se cuenta con la posibilidad de realizar el primer estudio, por lo que la tomografía axial computarizada sigue siendo una buena opción.¹⁰

Finalmente, el diagnóstico histopatológico se obtiene mediante el estudio por microscopia de luz e inmunohistoquímica del espécimen obtenido mediante biopsia o resección de la tumoración total o subtotal por un neurocirujano capacitado en niños. Es importante señalar que en los casos de tumoración en el tallo cerebral el acceso quirúrgico es difícil, pudiendo producir secuelas; el espécimen se obtiene mediante biopsia por estereotaxia para contar con el diagnóstico histopatológico de certeza, esencial en el futuro manejo multidisciplinario del paciente.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sin duda multidisciplinario, y debe ser orientado de acuerdo con la clasificación referida, con la participación de las diversas áreas involucradas, como son la neurocirugía, la radioterapia y la quimioterapia, sin dejar a un lado el beneficio que otorgan el manejo de la rehabilitación

y el apoyo emocional, así como la participación del pediatra y el endocrinólogo, sobre todo de este último en los casos en los que se desarrollan un cuadro de diabetes insípida o alteraciones neuroendocrinas secundarias al procedimiento quirúrgico y de radioterapia.

Actualmente en el Instituto Mexicano del Seguro Social se estableció una red estratégica perfecta de referencia y contrarreferencia, de tal forma que los niños con un tumor cerebral, considerado un tipo de tumor de alta complejidad, sean diagnosticados oportunamente en su centro de referencia (OncoCREAN) y referidos inmediatamente a la Unidad Médica de Alta Especialidad que corresponda en un lapso no mayor de tres días para que pueda tener la oportunidad de recibir un tratamiento vanguardista y con equipo de alta resolución. El equipo multidisciplinario comprende las siguientes especialidades.

Neurocirugía

Es la piedra angular del tratamiento de los tumores cerebrales y del sistema nervioso central en general. Es del conocimiento general de quienes tratan a estos pacientes que una mayor resección quirúrgica de la tumoración conlleva a una menor expectativa de vida; sin embargo, es difícil cumplir el principal criterio oncológico quirúrgico que implica una resección de la tumoración con márgenes libres de células neoplásicas, y es el tejido adyacente en el cual se origina dicho tejido funcional, de tal manera que es importante realizar un buen procedimiento quirúrgico sin dejar secuelas neurológicas permanentes. Los objetivos que se pretenden mediante la cirugía son tres:

1. Establecer el diagnóstico histopatológico.
2. Reducir el efecto de masa de la tumoración que ocasiona obstrucción, mejorando la circulación del líquido cefalorraquídeo.
3. Buscar la cura del paciente mediante la resección completa; cuando ésta no sea posible, se debe remover la mayor cantidad de tumor posible, logrando una citorreducción quirúrgica.

El establecimiento de un diagnóstico histopatológico es muy importante para saber si se trata de una tumoración de naturaleza benigna o maligna; esto es crucial para planear el tratamiento subsecuente, los fármacos a administrar, el manejo de radioterapia a ofrecer y la consideración del pronóstico. Por ejemplo, se deberá establecer si una tumoración en la región pineal es una lesión benigna, como un teratoma o un quiste dermoide, o si se trata de un pineoblastoma o un germinoma, que requieren un tratamiento médico ulterior.

La reducción del efecto de masa y del volumen de la tumoración es importante porque en un niño mayor de dos años el cráneo es una cavidad rígida que no tiene la posibilidad de expansión, y un crecimiento tumoral puede ser incompatible con la vida. Por otro lado, una resección quirúrgica completa de la tumoración puede por sí sola llevar a la cura del paciente, como en el caso de los craneofaringiomas y los astrocitomas de bajo grado de la fosa posterior.

Los avances recientes en las técnicas quirúrgicas también han contribuido a mejorar la sobrevivencia; el advenimiento del microscopio quirúrgico ha permitido mejorar la habilidad del neurocirujano para desarrollar una microdissección extensa del tumor sin comprometer las estructuras cerebrales funcionales, reduciendo así la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.

Queda claro que estos niños no pueden ni deben ser tratados en cualquier unidad médica, de modo que deben ser referidos a la Unidad Médica de Alta Especialidad que corresponda donde se cuente con personal médico adecuado, así como equipos de neuronavegación que permitan la resección quirúrgica del tumor más completa, dejando en lo posible márgenes libres de neoplasia.

En este rubro se debe mencionar que todos los tumores deben ser al menos biopsiados para poder conocer con exactitud su histología y su comportamiento biológico. Se hace especial énfasis en que el Instituto es de los pocos organismos a nivel mundial que cuentan con experiencia para realizar biopsias por estereotaxia de tumores localizados en el tallo cerebral con mínimas secuelas, lo que permite poder ajustar un tratamiento adecuado y estratificado de acuerdo con los hallazgos.



Radioterapia

Esta modalidad terapéutica es utilizada con frecuencia en el manejo de los niños con tumor cerebral. Durante décadas se consideró que su empleo después de la cirugía mejoraba la supervivencia de estos pacientes; de hecho, en la mayoría de los casos de los pacientes adultos es la única forma de tratamiento después de la cirugía.

Los detalles y las técnicas de la radioterapia (RT) varían dependiendo de la histología del tumor y la localización, así como de la edad del niño. El éxito de la RT estriba en lograr una muerte selectiva de células tumorales. Desde el punto de vista biológico, la radiación ionizante interactúa íntimamente con el DNA celular, el cual es afectado de manera directa e indirecta después de la ionización intracelular, lo cual producirá radicales libres, causando daño al DNA.

Sin embargo, la muerte celular rara vez se produce inmediatamente, sino que ocurre después, al existir una incapacidad celular de reparar el daño inducido por estos radicales libres.

De hecho, el daño celular se puede observar durante los siguientes intentos de duplicación de la célula tumoral, impidiendo la supervivencia de la clona celular, eliminando su potencial de seguir creciendo y ocasionar metástasis.

Después de la exposición a las radiaciones ionizantes hay un decremento exponencial en la supervivencia celular; por ejemplo, una dosis de radiación administrada tendrá la misma producción de muerte celular y un incremento en la dosis resultará en una exponencial muerte celular.

Por ello se debe conocer que las dosis absorbidas por el tejido son expresadas en unidades de Gray (Gy), específicamente definido como un joule de energía absorbida en 1 kg de masa. Un Gy es igual a 100 rad en el sistema anterior, y la práctica común incluye al centigray (cGy), que es igual a un rad. Con la finalidad de disminuir la capacidad de reparación de las células tumorales, se ideó la RT hiperfraccionada, en la cual se divide la dosis diaria de RT en dos hiperfracciones; la dosis no compromete la dosis acumulada tolerable para cada paciente y efectiva para el tumor en particular. En los meduloblastomas se ha probado su utilidad y beneficio. Sin embargo, una de las complicaciones más temidas, aunque rara, secundaria al empleo de RT, es la necrosis cerebral posirradiación, que es muy raro encontrarla en dosis de 54 a 56 Gy, que es lo que frecuentemente se administra; sin embargo, es una posibilidad para considerar si ocurre entre 6 y 24 meses después del tratamiento. Actualmente se están realizando avances para identificar las técnicas ideales de administración, las cuales están orientadas hacia la precisión, el volumen y la cobertura, siendo hoy en día la RT conformacional la forma de administración más atractiva.

Quimioterapia

El desarrollo de nuevos esquemas de quimioterapia para el manejo de los niños con tumor cerebral data de la década de 1980, pero esta forma de tratamiento no ha sido catalogada como útil para estos pacientes, dado que se consideraba a la barrera hematoencefálica como limitante para el paso de fármacos antineoplásicos al cerebro.

Por lo anterior, se creía que únicamente las nitrosoureas eran útiles, por su liposolubilidad, bajo peso molecular y pobre fijación a las proteínas plasmáticas en el tratamiento de los tumores cerebrales. Hasta 1989 Kovnar reportó el cisplatino y el VP-16 como útiles en el manejo de estos pacientes, administrados incluso antes del manejo de la RT y después de la cirugía.

Este trabajo fue realizado sobre la base de que la barrera hematoencefálica es disfuncional en el área adyacente al tumor y que esta disfunción permitiría el paso de la quimioterapia al tejido tumoral, demostrando una reducción drástica del volumen tumoral posquirúrgico. Kovnar fue el primero en utilizar la neoadyuvancia en los tumores cerebrales, después de lo cual se han publicado innumerables artículos.¹²

El conocimiento de la cinética celular es básico para poder entender las actuales teorías del mecanismo de acción de los más modernos agentes quimioterápicos en los tumores cerebrales.

Como se mencionó, la rigidez del cráneo condiciona que un incremento de la presión intracraneal considerable sea incompatible con la vida.

Shapiro ha estimado que para los tumores cerebrales primarios un tumor de 100 g es fatal; 100 g equivalen a 1×10^{11} células. El promedio en el caso de un tumor cerebral que empieza a ser sintomático es de 3 a 6×10^{10} células. Una cirugía completa es pocas veces posible y en la mayoría de los casos quedan residuales posquirúrgicos de 1 a 5×10^9 células.

Las técnicas modernas de RT pueden remover dos logaritmos de células, quedando de 1 a 5×10^7 células; se tienen que remover dos logaritmos más a fin de que el propio sistema inmunitario del niño pueda controlar el residual de 1 a 5×10^5 células, que es lo que en forma general se asume que el sistema inmunitario puede controlar.

Existen varios esquemas para el manejo de los tumores cerebrales. Para los astrocitomas de alto grado actualmente se están empleando esquemas que contienen nitrosoureas y otros tratamientos que incorpora la ifosfamida, el carboplatino y el etopósido.

En los meduloblastomas se ha demostrado la utilidad del carboplatino y el etopósido, así como una mejoría de la sobrevida al incorporar un tercer fármaco: la ifosfamida, en el clásico esquema ICE. En la actualidad se están corriendo diversos estudios que incorporan la temozolamida, que es un agente alquilante oral de segunda generación con amplio espectro de actividad antitumoral, sintetizado en 1984 por Stevens y col., el cual es un derivado imidazol tetrazínico de la dacarbazina que no requiere el metabolismo hepático, dado que en un pH fisiológico se transforma a la forma activa (MTIC); su principal mecanismo de acción es la alquilación de la guanina en la posición O-6.

Este medicamento ha probado su utilidad en algunos casos de astrocitomas de alto grado de malignidad, potenciando su actividad antitumoral cuando se combina con otros agentes quimioterápicos. En pediatría se ha incorporado al esquema ICE para los astrocitomas de alto grado de malignidad, con una mejoría en la sobrevida. Sin embargo, se deben realizar nuevos esfuerzos y estrategias terapéuticas para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

En la actualidad se están llevando a cabo diversos estudios en un intento por mejorar la sobrevida de estos pacientes, mediante nuevas estrategias terapéuticas, como inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales; sin embargo, en los tumores cerebrales se ha avanzado poco a nivel mundial, sobre todo si se los compara con los logros obtenidos en otros tipos de cáncer en la edad pediátrica, como en el caso de las leucemias y los linfomas, y algunos tumores sólidos, como el tumor de Wilms y los sarcomas.

Las nuevas direcciones en el tratamiento de los tumores cerebrales apuntan hacia un manejo multidisciplinario, incorporando varias estrategias terapéuticas e individualizando los casos según la estirpe histológica de la tumoración, la localización, la extensión y la edad del paciente, procurando cada caso en particular, ofreciéndole las mejores técnicas quirúrgicas posibles, así como las mejores formas de radioterapia y los mejores protocolos de quimioterapia.

En este rubro se ha avanzado mucho en las terapias dirigidas, con la finalidad de coadyuvar a elevar la sobrevida en los niños con tumor cerebral.

Las mutaciones génicas también se consideran biomarcadores tumorales. Pueden aparecer en algunos casos y tipos de cáncer, y son proteínas cuyo ensamblaje está codificado en los genes. Estos genes son secuencias de DNA. El gen EGFR codifica para el receptor de crecimiento epidérmico presente en la superficie de la membrana celular, con un rol relevante en el crecimiento y la división celular tumoral. El empleo de bloqueadores de estos receptores, como el bevacizumab, es de utilidad únicamente en los pacientes cuyo tumor muestra positividad para el receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), logrando el bloqueo de la angiogénesis tumoral, así como el nimotuzumab lo es para los tumores que muestren positividad para el receptor del factor de crecimiento epitelial. El larotrectinib es un inhibidor selectivo del receptor de la tropomiosina cinasa que se ha usado igualmente en tumores de la glía de alto y bajo grado que presentan positividad para este



receptor, logrando hacer sinergia con los esquemas de quimioterapia citotóxica y citostática utilizados.¹³ En el meduloblastoma se ha avanzado en el desarrollo de terapias dirigidas, como el sonidegib y el vismodegib, que han mostrado su utilidad en las partículas del subgrupo 2, cuya alteración en las vías de señalización Sonic-Hedgehog predomina.¹⁰

CONCLUSIONES

Lo realmente relevante en el tratamiento de los tumores cerebrales en la edad pediátrica es que el tratamiento debe ser razonado, y debemos cerrar este capítulo con cinco puntos sustanciales.

1. La monoterapia en ningún caso lleva a resultados positivos significativos y el tratamiento debe ser siempre multidisciplinario, incluso la quimioterapia no se debe basar únicamente en monofármacos, dado que las células tumorales tienen varias alternativas de viabilidad.
2. Las células tumorales poseen diversas vías de señalización, lo cual explica claramente el fracaso de las monoterapias.
3. Existe un claro rol antagónico con el uso concomitante de anticonvulsivos, por lo que se debe personalizar cada uno de los tratamientos que se van a establecer.
4. Existe una similitud de las alteraciones moleculares del VEGFR con semejanzas en la señalización celular específica de cada tumor.
5. Hasta 60% de los tumores de alto grado, en especial los glioblastomas multiformes, presentan incremento de la expresión del VEGFR, por lo que resulta razonable su utilidad en el tratamiento concomitante de los niños con este tipo de tumor siempre y cuando haya positividad en la determinación de este biomarcador que justifique el empleo de bevacizumab.

REFERENCIAS

1. **Cohen ME, Duffner P:** *Brain tumors in children*. 2ª ed. Raven Press, 1998.
2. **Sheline G:** Radiation therapy of CNS tumors. *Cancer* 1975;35:957-964.
3. **Pollak I:** Brain tumors in children. *N Engl J Med* 1994;331:1500-1507.
4. **Heldman R, Packer R:** Tumors of the central nervous system. En: Pizzo P, Poplack D: *Principles and practices of pediatric oncology*. 3ª ed. Filadelfia, Lippincott, 1993:633-681.
5. **Kadota R, Allen J, Hartman G, Spruce W:** Brain tumors in children. *J Pediatr* 1989;114:511-517.
6. **Zulch K:** *Histologic typing of tumours of the central nervous system*. International histological classification of tumours, No. 21. Ginebra, WHO, 1979:17-57.
7. **Louis D, Perry A, Brat D:** The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system. A summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231-1251.
8. **Kovnar E, Kellie S, Horowitz M:** Preirradiation cisplatin in the treatment of high grade medulloblastomas: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990;8:330-336.
9. **López AE, Rivera MH, Sepúlveda VA:** Survival of patient with medulloblastoma treated with carboplatin and etoposide before and after radiotherapy. *Arch Med Res* 1998;29:313-319.
10. **López AE, Rivera MH, Sepúlveda VA:** Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for the treatment of high grade astrocytomas: A phase II study. *Arch Med Res* 2000:1-5.
11. **Rivera LR, López AE, Rivera MH, Rivera OF, Altamirano AE:** Survival of children under 3 years old with medulloblastoma: a study from the Mexican Cooperative Group for Childhood Malignancies (AMOHP). *Childs Nerv System* 2002;18:38-42.
12. **Kovnar EH, Kellie SJ, Horowitz M:** Preirradiation cisplatin in the treatment of high risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 1990;8:330.
13. **Drilon TW, Laetsch S, Kummer SG:** Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancer in children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-738.



IMSS

CAPÍTULO VII

Gliomas difusos en pediatría

Javier Enrique López Aguilar



La identificación de los tipos de tumores cerebrales más frecuentes en la niñez y los signos y síntomas que presentan permitirán establecer la posibilidad diagnóstica oportuna, y con ello la referencia inmediata a una unidad médica con capacidad resolutoria para poder tratarlos.

Durante décadas su clasificación se basaba únicamente en el grado de malignidad, pero la más reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2021 separa los gliomas de la edad pediátrica de los de la edad adulta, por su comportamiento diferente; actualmente se clasifican como dos nuevas familias. En pediatría se dividen en gliomas difusos de alto grado y de bajo grado.¹ Aquí se describen las generalidades de estos tumores, para el conocimiento de los médicos generales y pediatras, así como la forma en que ha incidido el Instituto Mexicano del Seguro Social en la mejora de la supervivencia y la calidad de vida de los niños con un tumor cerebral.²

GLIOMAS DIFUSOS DE ALTO GRADO EN PEDIATRÍA

Los astrocitomas son los tumores cerebrales más frecuentes en pediatría, con cifras de incidencia, de acuerdo con la literatura mundial, que van de 50 a 60% en diferentes países. En México la tasa de incidencia calculada es de 17 por millón por año, y constituyen los más frecuentes, con cifras que oscilan en 50%.

Las clasificaciones han dividido a los astrocitomas desde un punto de vista histopatológico; la más antigua y que se sigue utilizando es la de Kernohan, que data de 1949 y los separa en cuatro grados, siendo los grados III (astrocitomas anaplásicos) y IV (glioblastomas multiformes) los de alta malignidad. De acuerdo con la nueva clasificación de la OMS 2021, este tipo de tumores se caracterizan por presentar positividad para los biomarcadores H3 y de isocitrato deshidrogenasa (IDH) silvestres. Es importante mencionar estas clasificaciones porque el grado histológico es el factor pronóstico en estos pacientes; en el pasado los pacientes con glioblastoma multiforme no tenían una supervivencia mayor de un año, aunque hay que considerar que en el pasado sólo se contemplaban la cirugía y la radioterapia como herramientas únicas para el tratamiento de estos pacientes. A inicios del decenio de 1970 los estudios realizados por el *Brain Tumor Study Group*, ahora llamado *Brain Tumor Cooperative Group*, mostraban que la cirugía por sí sola prolongaba la supervivencia de estos pacientes nueve meses, en comparación con el grupo que no recibía tratamiento.³

En los estudios de Walker del decenio de 1980 se observaba el beneficio de la radioterapia (RT) en estos pacientes al administrar dosis de 6,000 a 7,000 cGy; en 1989 Shapiro, como parte del *Brain*



Tumor Study Group, demostró en sus publicaciones que las dosis más reducidas para el cerebro con incrementos en el sitio del primario producían el mismo efecto terapéutico, pero con menor morbilidad, como la que se encontraba al administrar las primeras dosis de RT, que eran poco toleradas por el tejido cerebral humano.

La QT se ha empleado desde la década de 1960, según los reportes de Shapiro, pero no se había demostrado que mejorara la supervivencia de estos pacientes, ya que en un principio se utilizaban la mayoría de las veces monofármacos o combinaciones de ellos con un pobre efecto sinérgico; se consideraba que muchos de estos agentes no cruzaban la barrera hematoencefálica y no tenían una buena difusión intratumoral, como se verá más adelante.⁴

Cuadro clínico y diagnóstico

Más de las dos terceras partes de estos tumores tienen su origen en los hemisferios cerebrales; los restantes se pueden originar en las estructuras diencefálicas o en el cerebro, aunque en este último sitio la mayoría de los astrocitomas que se presentan son de bajo grado de malignidad.

No todos los tumores que se encuentren en los hemisferios cerebrales son astrocitomas, sino que también se pueden originar en este sitio oligodendrogliomas, ependimomas y tumores neuroectodérmicos primitivos. De 1,200 niños reportados por el *Surveillance, Epidemiology, End Results* registrados de 1969 a 1979, 32% tenían astrocitomas supratentoriales, de los cuales 80% fueron de alto grado de malignidad.⁴

Los signos y los síntomas que se presentan en los astrocitomas hemisféricos supratentoriales en los niños revelan el área cortical que están involucrando. La cefalea y el vómito son los síntomas más frecuentes. Aunque la cefalea puede ser generalizada y no focalizada, la persistencia de un dolor focalizado se correlaciona con el sitio de la tumoración en 93% de los casos.

Las crisis convulsivas son muy comunes con estos tumores, con un rango de presentación que va desde 30 hasta 60% de los casos. Los tumores localizados en las regiones sensoriales y motoras del cerebro y en los lóbulos temporales tienden a ser más epileptógenos.

Estas convulsiones guardan una relación inversa con el crecimiento del tumor. Así, las convulsiones son más frecuentes en un astrocitoma de lento crecimiento que en el que invade rápidamente el cerebro. Dohrmann reportó en 1979 que en 35% de los pacientes con glioblastoma multiforme (GM) se presentaban con crisis convulsivas. Lejos de lo que se pudiera pensar, dado que las convulsiones guardan una relación inversa con la velocidad de crecimiento tumoral, pareciera que éstas pudieran considerarse incluso como un factor pronóstico favorable.

Las convulsiones pueden ser generalizadas, parciales o con sintomatología compleja, o parciales con sintomatología elemental con o sin generalización secundaria. Sin embargo, aunque las crisis convulsivas son frecuentes en estos pacientes, la incidencia de tumor en una población epiléptica es baja. Desde 1954 Livingston reportó tres casos presentes en una población de 1,518 niños con convulsiones (0.2%). La presencia de un déficit focal motor con evidencia de disfunción piramidal, anormalidades del campo visual y papiledema son los signos más frecuentes de un astrocitoma supratentorial. También se pueden presentar en algunos casos de ataxia secundaria a una disrupción de las vías frontopontinas, por lo que es importante señalar que en ocasiones pueden confundir al clínico con un tumor cerebelar.

El *lag-time* o tiempo que transcurre desde la aparición de los primeros síntomas hasta que se establece el diagnóstico va de tres a seis meses con un promedio de médicos consultados que va de cinco a ocho. En general la duración de los síntomas antes del diagnóstico es larga en estos casos, pero comparado con los que se presentan en los astrocitomas de bajo grado es corto, dado que en estos últimos pueden pasar años antes de establecer el diagnóstico.^{3,4}

De acuerdo con Dohrman, el promedio de duración de los síntomas en los pacientes con GM antes de llegar al diagnóstico es de 13 semanas. Como es de esperarse, una larga duración de los sín-

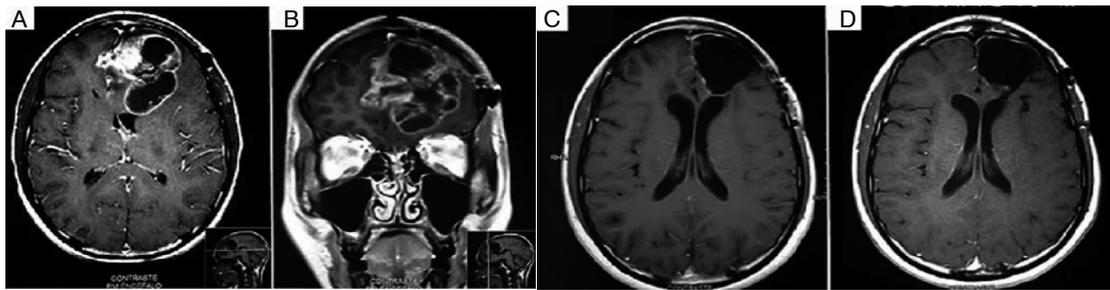


Figura VII-1. Imagen de resonancia magnética que muestra un glioblastoma multiforme en el hemisferio cerebral izquierdo.

tomas antes del diagnóstico se correlaciona con una relativa mayor sobrevida que la encontrada en los casos de corta sintomatología y más agresiva antes de que sea imprescindible el manejo hospitalario del paciente en cuestión. Además de la historia clínica completa, que orienta hacia una tumoración que involucra en la mayoría de los casos a los hemisferios cerebrales, la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo confirma el diagnóstico de una lesión tumoral a este nivel. Ya se han comentado las ventajas que ofrece la imagen de resonancia magnética (IRM) para el diagnóstico de los tumores cerebrales, dado que ofrece una mejor definición anatómica. Por ejemplo, puede ayudar al oncólogo a definir muy bien los límites del tumor y separarlo del edema que éste produce.

La IRM y la TAC pueden sugerir un tipo histológico, como en el caso de los astrocitomas de bajo grado de la figura VII-1, en los que se aprecia un tumor uniforme isodenso en T-1 y en T-2; en contraste, se aprecia una imagen fuertemente anormal con una alta señal que se extiende bien en toda la región del tumor.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece hasta que se realiza la cirugía para resección de la tumoración total o subtotal, o bien se hace una biopsia. La intervención quirúrgica es la primera herramienta a utilizar en cualquier astrocitoma hemisférico supratentorial, independientemente del grado, además de que es la piedra angular en el tratamiento de estos tumores, cuya sobrevida se asocia a una mayor resección quirúrgica, y provee al patólogo material primordial para establecer el diagnóstico histopatológico definitivo.

Desde el punto de vista histopatológico, los astrocitomas anaplásicos se caracterizan por un incremento del número de células con pleomorfismo y mitosis.

La relación núcleo/citoplasma está incrementada, y existe una invasión de la corteza cerebral y una extensión hacia las regiones subpiales. Los GM aparecen como una masa globular bien circunscrita, cuya superficie en el momento del corte revela áreas de necrosis, degeneración de grasa y hemorragia.

La necrosis se puede encontrar hasta en 50% de estos tumores, los cuales son comúnmente sólidos, aunque se pueden presentar áreas quísticas. Los hallazgos microscópicos más frecuentes son el pleomorfismo, la proliferación endotelial, la necrosis y las células gigantes multinucleadas. La mitosis está presente en 70% y la hemorragia en 60%.

Tratamiento

La literatura existente acerca del tratamiento de los astrocitomas de alto grado en los adultos es amplia; sin embargo, no refieren medianas de supervivencia mayores de 15 meses en la mayoría de los casos.

La mayor parte de las series contemplan igualmente el manejo quirúrgico como piedra angular del tratamiento, seguido del manejo de RT, en el cual se ofrecen en promedio de 54 a 56 Gy con un



discreto incremento en la supervivencia de estos pacientes, resaltando el pobre papel que el manejo con quimioterapia puede tener, incluso en algunas series se refuta su beneficio.⁵

La literatura existente en pediatría es limitada y si bien es cierto que el manejo quirúrgico es primordial para la sobrevida de los pacientes con astrocitomas de alto grado, las nuevas estrategias en la RT, como el hiperfraccionamiento de las dosis y el manejo con QT, en la cual se incluyen nuevos agentes con efecto sinérgico y en algunos casos se administra antes del manejo con la RT, con el propósito de lograr una mayor citorreducción y potenciar el subsecuente manejo radioterápico, han incrementado la sobrevida de estos pacientes.

La literatura resulta confusa por la gran cantidad de variables que se incluyen, como son la edad de los pacientes, el grado histopatológico, la clasificación y la localización del tumor, aunque ciertos patrones son claros y la sobrevida de estos pacientes claramente se correlaciona con el grado de anaplasia, el porcentaje de resección quirúrgica y la localización.

Así, los pacientes con resecciones parciales y con localización en el tallo cerebral, y los GM tienen los peores pronósticos.

La intervención quirúrgica es el primer abordaje en cualquier paciente con astrocitoma hemisférico supratentorial, independientemente del grado de malignidad; sin embargo, la resección quirúrgica completa de la tumoración es difícil, dadas las características infiltrativas al tejido cerebral adyacente de ésta, aunque una excepción es el astrocitoma quístico.^{5,6}

Una resección total de la tumoración se acompaña de un excelente pronóstico, independientemente del lugar de localización de la tumoración, aunque esto es más frecuente cuando se encuentra en el cerebelo.

Jelesma y Bucy determinaron desde 1967 este aspecto al revisar su experiencia con 162 GM y determinar que una resección mayor de 75% brindaba una mejor sobrevida que la resección menor: cuando se hizo la biopsia la mediana de sobrevida era de un mes, con la resección parcial fue de 2.5 meses y con la resección completa fue de seis meses.⁷

Por otro lado, hay que recalcar que en pediatría el manejo tradicional de la RT después de la cirugía no ha mejorado de manera significativa la sobrevida de estos pacientes, que en términos generales no era mayor de 26% a 12 meses, debido a que las isodosis intratumorales son frecuentemente subletales para las células neoplásicas, debido al gran tamaño de la tumoración, que persiste en la mayoría de los casos después de la cirugía.

La experiencia previa con estos tumores indica que el efecto de la RT administrada después de la cirugía no controla por completo el tumor residual presentado después de una mayor progresión, lo cual se ha reflejado en varias series publicadas. En 2000 Genc reportó en 75 pacientes que recibieron RT hiperfraccionada para astrocitomas de alto grado supratentoriales una mediana de sobrevida de 11 meses para todos los pacientes, pero al estratificarlos encontró que era de 10 meses para los GM y de 40 meses para los astrocitomas anaplásicos.⁸

Hasta finales del decenio de 1990^{5,8} el rol de la QT en estos pacientes permanecía incierto, aunque los metaanálisis de los pacientes tratados con varios regímenes quimioterapéuticos sugieren que se asocian a un pequeño incremento de la sobrevida, aunque las conclusiones son difíciles de rescatar, dados los múltiples problemas en el diseño y la ejecución de estos trabajos retrospectivos.

Finlay demostró en 1995 que la sobrevida de los pacientes con astrocitomas grados III y IV que fueron tratados con QT adyuvante a base de vincristina, lomustina y prednisona se incrementa a 28 y 16% a cinco años, respectivamente; sin embargo, su muestra de pacientes era pequeña, y una revisión cerrada encontró que estos resultados se presentaban a partir de sólo unos cuantos sobrevivientes a largo plazo, pero eran los primeros que lo lograban.⁹ Bouffet encontró lo mismo en 1998, y reportó un incremento de la sobrevida con este mismo esquema de QT para los pacientes con oligodendrogliomas y oligoastrocitomas, observando una respuesta completa en 2 de 23 pacientes y una respuesta parcial en 14 de ellos.

Sin embargo, durante la historia del tratamiento de estos pacientes se ha considerado que la QT tiene un pobre beneficio en estos pacientes, porque se consideraba que estos agentes debieran ser liposolubles para poder cruzar la barrera hematoencefálica y penetrar en el tumor, y porque el efecto citotóxico encontrado en las células de cultivo *in vitro* era mínimo. Sólo las nitrosoureas habían demostrado algún efecto en el tratamiento de esos tumores, así que la mayoría de los esquemas incluían este fármaco. Como se mencionó, la barrera hematoencefálica es disfuncional en los sitios adyacentes al tumor y permite el paso de varios fármacos, y no sólo los agentes liposolubles pueden alcanzar al tumor y penetrar en él.

Kownar fue pionero en adoptar la política de utilizar QT neoadyuvante en el tratamiento de los astrocitomas. En su serie publicada utilizó en 80% de los casos QT con un esquema con cisplatino y etopósido previo a la RT, y encontró que siete de los 12 pacientes lograban la estabilización de la enfermedad y sólo dos respuestas objetivas (mayor de 50%).¹⁰ Más adelante Bottom publicó sus resultados con el uso de ciclofosfamida antes de la RT en pacientes con GM; aunque encontró una modesta actividad, también sugería que pudiera combinarse con otros fármacos y brindar un manejo más agresivo en estos pacientes.

Un aspecto refutable al empleo de la QT neoadyuvante era que muchos autores pensaban que el retraso del inicio de la RT en estos pacientes pudiera tener un impacto adverso en la sobrevida; sin embargo, Heideman¹¹ se encargó de demostrar lo contrario al publicar su serie de pacientes que demostraba que no tenían una menor sobrevida aquellos en los que se difería el inicio de la RT.

A partir de estos conocimientos, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social se inició un protocolo con el empleo de QT neoadyuvante con tres fármacos: ifosfamida, carboplatino y etopósido durante cuatro cursos, seguido de RT de 56 Gy en 25 pacientes; encontraron una respuesta objetiva (mayor de 50%) en 11 pacientes, los cuales se incrementaron a 14 después del manejo con RT, con una sobrevida reportada de 67% a cinco años, la cual era significativamente mayor que la obtenida en los grandes centros, publicada en la literatura internacional.¹²

Esta buena respuesta se atribuye al logro de una citorreducción importante del tumor y la potenciación del subsecuente manejo con RT, por el empleo de fármacos que han probado su efecto sinérgico *in vitro*, como son el carboplatino y el etopósido, más un tercer fármaco, que ha demostrado su utilidad en el cultivo de tejidos de células de astrocitomas malignos, como la ifosfamida.

Lo relevante de estos resultados, publicados en 2003, es que la modalidad del esquema de QT utilizado fue neoadyuvante, es decir, previo al manejo con RT, lo cual tenía tres objetivos fundamentales:

1. Reducir el volumen tumoral a irradiar y con ello incrementar el efecto de las isodosis.
2. Radiosensibilizar las células tumorales al efecto citotóxico del tumor a la RT.
3. Abrir una ventana para poder evaluar el efecto de la QT previo al efecto de la irradiación, dado que al ya haber recibido esta modalidad terapéutica existe fibrosis en las zonas aledañas al tumor, que impedirán el paso de estos agentes antineoplásicos al interior del él.¹³

Sin embargo, esta respuesta no se observó en los tumores localizados en el tallo cerebral, debido probablemente a que no se cuenta con la posibilidad de un acceso quirúrgico a este nivel y se pierde la herramienta primordial para el tratamiento de los tumores cerebrales en general, y a la pobre penetración y concentración del fármaco dentro del tumor, dado el escaso flujo sanguíneo a nivel del tallo cerebral; sin embargo, esto se discute ampliamente en el capítulo concerniente a tumores del tallo cerebral.

La temozolamida, un derivado imidazol tetrazínico, es un agente alquilante oral de segunda generación con amplio espectro antitumoral, sintetizada en 1984, que ha sido utilizada con éxito en pacientes adultos con gliomas recurrentes, con respuestas objetivas (RC más RP) de hasta 47%;



en los gliomas del tallo recurrentes Lashford reportó una estabilización de la enfermedad en 7 de 21 casos.

Se realizó un estudio prospectivo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, en el que se encontró un efecto selectivo en los astrocitomas de alto grado del tallo cerebral, con una sobrevida de 18 meses en 50% de los pacientes y muy pocos efectos secundarios.¹⁴

En la actualidad se puede concluir que la piedra angular para el tratamiento de los astrocitomas de alto grado sigue siendo la cirugía, pero el advenimiento de la quimioterapia neoadyuvante ha marcado un nuevo giro en el manejo de estos pacientes.

El larotrectinib ha demostrado un efecto relativo como fármaco adyuvante, pero exclusivamente cuando esté expresado el gen de fusión TRK.¹⁹

Conclusiones

Actualmente se han logrado avances en la detección de este tipo de tumores; sin embargo, se debe difundir aún más el conocimiento de estos padecimientos a fin de favorecer una detección temprana y con ello una mejora en el pronóstico de los pacientes.

El advenimiento de la nueva clasificación de la OMS permite ahora poder integrar los hallazgos moleculares y los diversos biomarcadores para estratificar de manera más correcta el riesgo de cada uno de los tipos de astrocitomas y con ello poder razonar de manera adecuada un tratamiento, el cual debe tener un mayor acercamiento a la medicina de precisión y a la personalización de los tratamientos.

Ya se ha hablado del empleo del bevacizumab en los pacientes pediátricos con un astrocitoma de alto grado, pero sólo siempre y cuando exprese el receptor de factor de crecimiento endotelial vascular en el panel de biomarcadores, de lo contrario existirá falla a la respuesta a este intento de terapia dirigida.¹⁵ La misma situación guarda el larotrectinib, que es una molécula bloqueadora del receptor de tropomiosina cinasa A, que sólo será de utilidad en los casos de astrocitomas de alto o de bajo grado que expresen positividad para ese biomarcador.

Es cierto que se ha avanzado en el tratamiento, pero ahora, además de continuar con diversas líneas de investigación para el tratamiento de estos pacientes, se deben crear líneas adecuadas para la capacitación y la referencia de estos niños a instituciones especializadas en su manejo.

Actualmente se está llevando a cabo el Registro Nacional de Tumores Cerebrales en Pediatría en la Coordinación de Atención Oncológica del Instituto Mexicano del Seguro Social, y se ha podido detectar que esta histología es la más frecuente en pediatría; asimismo, se está trabajando para poder protocolizar el manejo de todos estos pacientes, intentando con ello que todos puedan recibir un manejo adecuado, y poder ofrecerles las mejores oportunidades de sobrevida.

GLIOMAS DIFUSOS DE BAJO GRADO EN PEDIATRÍA

Los astrocitomas de bajo grado constituyen un vasto grupo de tumores cerebrales hemisféricos y una parte importante de todos los que se originan en el sistema nervioso central. La mayoría de estos tumores se localizan en el cerebelo o en la región talámica, la región hipotalámica o las vías visuales.

De acuerdo con la nueva clasificación de la OMS 2021, este tipo de tumores se caracterizan por presentar una alterada vía de señalización de la proteincinasa activada por mitógeno y no presentar positividad para H3K27M ni para la expresión silvestre de IDH 1.¹

Los que se localizan en el cerebelo representan de 10 a 20% de todos los tumores del cerebelo y acontecen sobre todo en la primera década de la vida con un promedio entre los seis y los nueve años, y un segundo pico en la primera mitad de la segunda década de la vida.

A nivel supratentorial, los astrocitomas de bajo grado representan hasta 25% de todos los tumores cerebrales, y su presentación ocurre en la primera década.¹⁵

Desde 1926 Bailey describió estos tumores, reconociendo a un paciente con un tumor de cerebelo, el cual tuvo una larga sobrevivida después de la cirugía, en comparación con otros con un astrocitoma en otra localización.

Hacia 1931 Cushing reportó su primera serie con 76 casos de astrocitoma cerebelar, asentando el buen pronóstico de este grupo de pacientes respecto a otros; sin embargo él no realizó un análisis microscópico de estos tumores y el porqué de su buena evolución, sino que hasta 1937 Bergstrand reportó el detalle de la anatomía microscópica de estos tumores y los llamó gliocitomas embrionales, debido a que él pensaba que eran el resultado de una malformación congénita de las leptomeninges cerebrales.

Sin embargo, este pensamiento no pudo ser reforzado en los ulteriores estudios realizados por patólogos, quienes consideraban que estos tumores eran un verdadero tipo de neoplasia.

Los astrocitomas del cerebelo pueden ocurrir en cualquier parte del cerebelo y pueden involucrar el vérxix o los hemisferios, o ambas regiones simultáneamente. Aunque Cushing siempre mencionó que estos tumores partían de la línea media, muchos de sus pacientes presentaban un nódulo en esta zona, pero una gran lesión quística en alguno de los hemisferios laterales. De igual manera, en la serie publicada por Ringertz en 1951 se informó que 50% de los casos presentaban un tumor en la línea media, pero el restante en otras zonas del cerebelo.

De ahí que el concepto común de que los astrocitomas infratentoriales son siempre primarios de un hemisferio cerebeloso no es válido. Aproximadamente 80% de todos los astrocitomas de cerebelo son lesiones quísticas. La mayoría de los autores apoyan esto, así como se considera que la mayoría de los astrocitomas de bajo grado localizados en el vérxix son lesiones sólidas.

Los tumores del tálamo, por otro lado, son tumores que tienden a ser más agresivos incluso que los otros astrocitomas de bajo grado localizados en el tálamo y las vías visuales.¹⁵

Sin embargo, debido a la poca incidencia de estos tumores, poco se ha estudiado de ellos, pero se sabe por varios reportes que la duración de los síntomas previos al diagnóstico es de menos de un año, además de que el tratamiento inicial es quirúrgico y con frecuencia se asocia a un alto porcentaje de morbilidad y mortalidad quirúrgicas.

De manera diferente, los astrocitomas de bajo grado localizados en la línea media y en la región del tercer ventrículo, el hipotálamo y el quiasma óptico generalmente tienen una biología diferente de la de los que ocurren en el tálamo. Gracias a la nueva clasificación de la OMS de 2021, que contempla aspectos moleculares del tumor, se ha podido ver que la mayoría de ellos presentan expresión del gen H3K27 mutado, lo cual confiere un muy mal pronóstico por la alta agresividad con la que se comportan.¹⁶

Los tumores que crecen en esta región pueden hacerlo de manera imperceptible hasta el quiasma óptico; la distinción entre ambos grupos suele ser arbitraria, ya que es difícil diferenciarlos. Al igual que los astrocitomas de bajo grado, principalmente los pilocíticos, también se pueden presentar en esta área los hamartomas, los gangliogliomas, los germinomas y los craneofaringiomas. Pero los gliomas de esta región cumplen todas las características para ser clasificados como astrocitomas pilocíticos juveniles.

La presencia de necrosis o hemorragia no necesariamente indica un comportamiento maligno, aunque se describió que en los astrocitomas de alto grado eran algunas de las características histológicas de malignidad.

Las neoplasias malignas en la edad pediátrica en México tienen una tasa de 132×10^6 , similar a la reportada en los países industrializados, con una relación hombre-mujer de 1.6:1. Ocupan el tercer lugar en frecuencia de las enfermedades malignas y el primer lugar de los tumores sólidos en el país. Representan 23% de la población de menores de 17 años. Las edades más frecuentes van de uno a cuatro años y de 10 a 14 años.

Los astrocitomas representan 56% de este grupo.



Histopatología

Los astrocitomas de bajo grado constituyen un grupo heterogéneo de tumores que han sido sujetos de múltiples clasificaciones en un intento por definir un grupo de tumores con las mismas características y poder asociarlas a su pronóstico.

La designación de astrocitomas fibrilares, gemistocíticos, protoplásmicos, xantomatosos o pilocíticos es frecuentemente utilizada para describir la apariencia de los astrocitos y sus múltiples patrones histológicos.

A pesar de todos los intentos de clasificar a estos tumores, continúa siendo la clasificación de Kernohan, que data de los años 40, la más utilizada. Los grados I y II de esta clasificación son considerados de bajo grado o diferenciados de baja o moderada celularidad y sin mitosis.

Estos tumores tienden a un curso indolente y lento, creciendo a través del tejido adyacente, sin crear una clara demarcación del tejido cerebral normal, y tienden a infiltrar localmente, pero sin posibilidades de una diseminación distante o al neuroeje. Estos tumores son indistinguibles de los que se presentan en el diencefalo y la región ventricular y los que se originan en el cerebelo y las vías visuales.

Los astrocitomas del cerebelo están bien circunscritos y bien delimitados, y no son invasivos. Generalmente son tumores que consisten en un gran quiste con una sólida pared nodular, o bien pueden ser grandes masas con pequeñas lesiones quísticas en su interior. La pared de estos quistes suele ser pobremente celular y contiene tejido reactivo no neoplásico.

Ocasionalmente estos quistes se pueden reventar por el crecimiento tumoral. Las cavidades de estos quistes contienen un material líquido amarillento que es altamente coagulable y tiene un alto contenido proteico. En la serie más grande reportada de astrocitomas de bajo grado se encontró que de 111 tumores 78.6% contenían grandes quistes, de los cuales 51% tenían la apariencia de un gran quiste con un sólido nódulo tumoral. Fue Cushing quien demostró que ese único nódulo sólido contenía las únicas células tumorales.

Estos tumores son generalmente avasculares, aunque al mismo tiempo estas lesiones nodulares pueden ser hemorrágicas. También se pueden encontrar calcificaciones hasta en 25% de los casos.

Rusell y Rebinstein describieron en 1989 dos distintos tipos de astrocitomas cerebelosos. Las formas más comunes consistían en áreas compactas con células fibrilares las cuales con frecuencia tienen una morfología fusiforme, alternando con áreas que son laxas, esponjosas y compuestas de múltiples microquistes. En ocasiones estos microquistes confluyen y forman grandes quistes, y las áreas compactas pueden contener abundantes fibras de Rosenthal. Estas fibras son eosinofílicas y tienden a presentar cambios degenerativos. Las áreas esponjosas están caracterizadas por un tejido no fibrilar con astrocitos esparcidos frecuentemente alrededor de pequeñas cavidades. En estas áreas la degeneración microquística se observa con frecuencia.

El segundo tipo más frecuente de astrocitoma cerebeloso, que corresponde a entre 15 y 20% del total, consiste en una forma difusa de astrocitoma fibrilar, idéntico a su contraparte en el hemisferio cerebral, consistente en una estela fibrilar o células piloides; los microquistes son raros.

Las microcalcificaciones están presentes hasta en 26% de los casos, y se caracterizan por pequeños glóbulos o pequeñas esferas calcificando el endotelio de los capilares, y en ocasiones pueden estar los vasos totalmente calcificados. Sin embargo, esta presencia de calcificaciones no se pudo correlacionar con la sobrevida.

Es importante mencionar que la invasión de las leptomeninges es frecuente y ha sido reportada hasta en 55% de los casos. También se puede apreciar hiperplasia del endotelio vascular en 15% de los casos. Las mitosis son ausentes, y su presencia es un dato de sospecha de malignidad que debe ser considerada en estos tumores.

Gilles ha estudiado a estos tumores de manera detallada, y ha insistido en clasificarlos y asociarlos al pronóstico que estos pacientes presentan:

1. Gliomas tipo A. Gilles encontró que la sobrevida a 10 años de los pacientes con estas características tumorales o al menos una era de 94%. Los tumores contienen cualquiera de los siguientes cuatro hallazgos:
 - Microquistes.
 - Depósitos leptomeníngeos.
 - Fibras de Rosenthal.
 - Oligodendroglía.
2. Gliomas tipo B, tumores con la presencia de:
 - Seudorrosetas perivasculares.
 - Alta densidad celular, necrosis o mitosis.
 - Calcificación, tenían como grupo una sobrevida a 10 años de 29%.

Sin embargo, al paso del tiempo esta clasificación se vio poco exacta y sólida en sus resultados, además de no ser reproducible en otras series. Sin embargo, fue el primer intento para correlacionar las características histológicas con la sobrevida, aunque ya ahora se sabe que también intervienen otros factores en el pronóstico de estos pacientes, como son la localización y la edad del paciente.

Cuadro clínico

Los signos y los síntomas dependen de la localización de la tumoración. La presentación clínica de los astrocitomas cerebelares fue descrita por Cushing en 1931; los mayores datos corresponden a un incremento de la presión intracraneal.

La cefalea y el vómito son los datos más comunes inicialmente presentes. El vómito en estos pacientes por lo general ocurre en la mañana y puede ser asociado o no a náuseas, pero como este síntoma es intermitente, con frecuencia se relaciona con un padecimiento gastrointestinal antes que con uno oncológico.

Más adelante se inician los datos más específicos y dependerán de la localización vermiana o cerebelar. Por ejemplo, cuando el tumor inicia en el vérmix se presenta una ataxia troncal, pero los pacientes con un tumor en un hemisferio presentarán signos apendiculares.

Los pacientes están apáticos, irritables y con dolor de cuello, lo cual puede durar desde días hasta años, incluso hasta 80% de los pacientes pueden presentar signos y síntomas de hasta dos años o menos, pero se considera que la duración de éstos es menor en los pacientes cuyo tumor se origina en el vérmix cerebeloso, en comparación con los hemisféricos (15 vs. 18 meses).

En los pacientes con meduloblastomas, que también son tumores que se originan en la fosa posterior, el inicio de síntomas es en promedio de cinco meses previos al diagnóstico. Los signos físicos subsiguientes más frecuentes son el papiledema, la ataxia y la disimetría. La correlación de la localización de la tumoración con la lateralización de la disimetría al llevar el dedo a la nariz es alta. También puede existir nistagmo y afección al VI par craneal; este último hace sospechar fuertemente la extensión de la tumoración al tallo cerebral.

Los signos y los síntomas de los astrocitomas localizados en el hipotálamo dependen de la localización, así como de la extensión de la tumoración. Un tumor puede iniciar en el hipotálamo, invadir al quiasma óptico anteriormente o extenderse en sentidos inferior y posterior, e invadir la fosa interpeduncular y las cisternas basales.

Dependiendo de la localización, los signos presentes pueden ser hipotalámicos o visuales. Un gran espectro de síntomas pueden caracterizar a los tumores hipotalámicos e incluso confundirlos con los presentes en los craneofaringiomas. Pero generalmente los tumores hipotalámicos presentan emaciación, pérdida del tejido celular subcutáneo, hipoglucemia y crecimiento acelerado de los huesos largos, sugiriendo afección del hipotálamo anterior.

El nistagmo con o sin pérdida visual en un niño pequeño con falla para aumentar peso puede sugerir fuertemente un tumor en esta localización.



Desde 1951 Rusell caracterizó a estos niños como portadores de un síndrome diencefálico típicamente presente en los pacientes menores de 18 meses de edad y su asociación con un astrocitoma del hipotálamo anterior.

Los astrocitomas de la vía óptica se presentan típicamente con una disminución franca de la agudeza visual, pero como muchos niños sufren también una pérdida de la agudeza visual por otras causas, como pudiera ser la miopía, entonces son atendidos de manera tardía en la evolución de su enfermedad.

Este deterioro puede ser descubierto por desatención escolar o bien mediante una evaluación oftalmológica escolar de rutina.

Una proptosis irreducible y no pulsátil puede sugerir la presencia de una masa infraorbitaria que empuja el globo ocular hacia afuera. A diferencia de la proptosis, el nistagmo sugiere involucro del quiasma óptico. Esta forma de nistagmo consiste en una combinación de cortas pero constantes oscilaciones rápidas que alternan con movimientos lentos y arqueados. Como es de esperar con una lesión infiltrativa, los defectos en los campos visuales son variables. La pérdida visual limitada a un ojo sugiere involucro unilateral del nervio óptico.

Es importante mencionar que estos hallazgos en un paciente de 2 a 10 años de edad previamente asintomático, con lesiones dérmicas café con leche y una cabeza larga dolicocefala, orientan fuertemente a una neurofibromatosis, y que estos pacientes se han asociado fuertemente a la presencia de un astrocitoma de bajo grado de malignidad y generalmente con un buen pronóstico para la vida, aunque muchas veces no es así para la función visual, cuando ya fue alterada por la invasión de las vías ópticas.

Diagnóstico

El diagnóstico después del advenimiento de la TAC de cráneo es posible desde que el paciente presenta los primeros síntomas, y en la actualidad ya no es necesaria otra forma de estudio utilizada en el pasado. La metodología actual permite una correcta visualización del nervio óptico dentro de la órbita, así como del trayecto de la vía óptica hasta el quiasma cuando se sospecha un glioma de las vías visuales.

La imagen de IRM permite una visualización desde múltiples planos de la vía óptica y provee imágenes en cortes axiales, sagitales, coronales y oblicuos cuando es necesario.

En el caso de los tumores cerebelosos es igualmente valiosa la utilización de ambos estudios diagnósticos. La presencia de un astrocitoma cerebelar quístico es fácilmente demostrable en un estudio de TAC, dado que los quistes tumorales tienen un alto contenido proteico y eso los diferencia fácilmente de los quistes aracnoideos, así como de algunos defectos posoperatorios. La IRM también es útil para diferenciar estas lesiones quísticas de las que contienen líquido cefalorraquídeo, dadas las diferentes características de la señal; en los gliomas difusos de bajo grado se puede apreciar en muchas ocasiones el reforzamiento anular característico (figura VII-2).

Además, este estudio define claramente en los cortes sagitales las características de estos tumores y evidencia el componente sólido nodular y el componente quístico, típicos de los astrocitomas cerebelares (figura VII-3).

El diagnóstico de certeza se obtiene mediante el estudio histopatológico de la pieza producto de la resección obtenida mediante biopsia, en el caso de los astrocitomas de las vías visuales y el tallo cerebral, o bien de la obtenida mediante la resección parcial o total de los tumores que se originan en el cerebelo o de otra localización, siempre que la resección quirúrgica sea posible.

Tratamiento

El tratamiento de estos tumores en la actualidad es multidisciplinario, a través de un equipo especializado de neurocirujanos, radioterapeutas, oncólogos pediatras y neuropatólogos. De manera

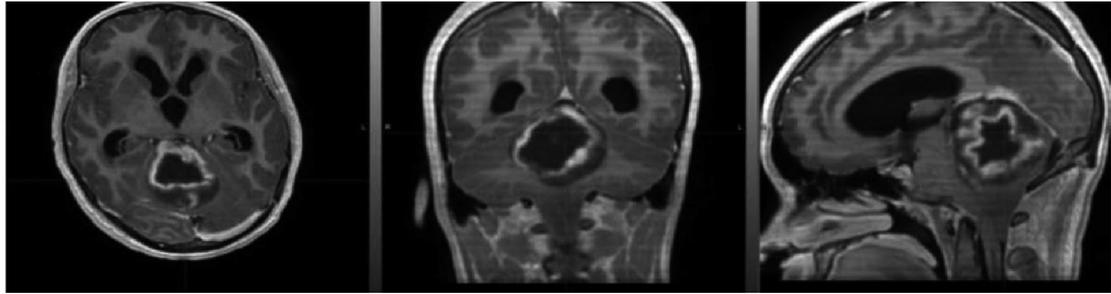


Figura VII-2. Glioma difuso de bajo grado del hemisferio cerebeloso que muestra el anillo típico.

inicial se requiere una máxima resección quirúrgica posible, combinada con QT o RT adyuvante, o ambas, según el caso.¹⁸

En la mayoría de los grandes centros especializados el tratamiento de primera línea es la resección del tumor lo más amplia posible cuando esto sea posible y cuando la neoplasia se encuentre localizada en los hemisferios cerebrales o en el cerebelo.

De hecho, el tratamiento de los astrocitomas cerebelosos es quirúrgico y no requiere ningún manejo complementario cuando la resección de la tumoración es completa, por lo que el empleo de radioterapia se reserva sólo para los pacientes que pudieran presentar recaída y cuando la cirugía de rescate realizada no sea completa, o para el caso en que la resección fue subtotal y se obtiene un beneficio al manejar el residual tumoral con RT.²

Para los tumores localizados en otros sitios anatómicos y en los que la cirugía pueda producir secuelas importantes el procedimiento quirúrgico se limita exclusivamente a una resección parcial o biopsia, como pudiera ser el caso de los que se originan en el tallo cerebral o en las vías ópticas. Anteriormente la RT era utilizada de manera rutinaria, pero su uso está siendo abandonado por la mayoría de los grupos de neurooncología pediátrica.

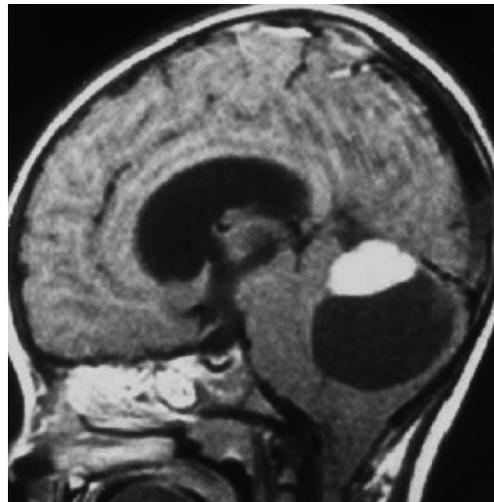


Figura VII-3. Imagen de resonancia magnética que muestra un glioma difuso de bajo grado de cerebelo, en la cual se aprecia el nódulo anular típico.

Las indicaciones para la RT posoperatoria en los pacientes asintomáticos con tumor residual son todavía poco claras, en vista del comportamiento comúnmente benigno de estos tumores. La QT se usa generalmente para tratar una enfermedad progresiva o para demorar el empleo de la RT en los niños menores de tres años que lo requieran, como pudiera ser el caso de aquellos con tumor del tallo cerebral.

Aunque en general se ha convenido que cuando es factible la resección total de la tumoración ya no se requiere ninguna forma de tratamiento adyuvante, es común que la cirugía no sea completa y que los márgenes quirúrgicos no sean libres de tumor y entonces requieran alguna forma de tratamiento adyuvante, como la QT y la RT.

En la actualidad se considera que el riesgo de progresión de la enfermedad en un niño con una cirugía parcial existe y que en promedio un astrocitoma de bajo grado presenta un crecimiento de 3 a 4 mm por año, por lo que estos pacientes deben ser vigilados de manera estrecha a fin de someterlos a un nuevo procedimiento quirúrgico. Por otro lado, se debe considerar que existe la posibilidad de dar algún manejo de QT o RT a estos pacientes y evitar así una eventual reintervención quirúrgica.⁴

Actualmente la mayoría de las grandes instituciones que manejan tumores cerebrales consideran que los astrocitomas de bajo grado que presentan mayor evidencia de progresión de la enfermedad y muerte posterior al manejo quirúrgico son principalmente tres:

1. Los que se originan en el tallo cerebral.
2. Los que se localizan en el hipotálamo.
3. Los de la región quiasmática.

Para estos pacientes se han propuesto esquemas de QT de manera adyuvante, principalmente con carboplatino y vincristina, tal como fue descrito por Packer.⁶

También se ha utilizado de manera exitosa la combinación de vincristina, carboplatino y fluvastatina. Esta última es un agente hipocolesterolemiante utilizado en estudios de fase I en otras neoplasias en adultos, como el cáncer de ovario y de próstata, y también en los astrocitomas, bajo el razonamiento de que los tumores de la glía están ávidos de colesterol, de tal manera que disminuir o eliminar este elemento del sustrato coadyuvaría a inhibir el crecimiento de estas células tumorales. Existen al menos dos publicaciones que avalan la posible utilidad de este fármaco en los pacientes pediátricos con astrocitoma de bajo grado.

La sobrevida encontrada actualmente en los pacientes con astrocitomas de bajo grado del cerebelo es excelente, con reportes de más de 90% a cinco años en la mayoría de las series.

No es así para los pacientes con tumor de la región talámica o del quiasma, en los que se reporta una sobrevida de 76 a 86% en el mismo periodo.

Por último, los astrocitomas de bajo grado del tallo cerebral continúan siendo un reto para el método que maneja estos tumores, dado que a pesar de varias estrategias terapéuticas no se ha logrado una sobrevida significativa para los pacientes; en la mayoría de las series la sobrevida es inferior a 20% a sólo dos años, sobre todo porque los tumores que se originan en esta localización no tienen la posibilidad del beneficio de la resección quirúrgica, limitándose el procedimiento.

CONCLUSIONES

El estado actual del pronóstico y la respuesta al tratamiento de los astrocitomas de bajo grado es bueno, con adecuadas perspectivas de curación. Ya se ha mencionado la excelente sobrevida y calidad de vida con la que pueden contar los pacientes con un astrocitoma de bajo grado de localización en cerebelo.

Sin embargo, considerando a los pacientes con una tumoración alojada en la región talámica e incluso en el quiasma óptico, se ha visto que aún hay mucho por hacer, pues aunque la sobrevida

registrada es buena, la calidad de vida no lo es, sobre todo porque la mayoría de ellos, específicamente los que se localizan en las vías visuales, quedan con secuelas visuales permanentes.

Los astrocitomas del tallo cerebral tienen un mal pronóstico, y en la actualidad no existe una línea de investigación que pudiera ofrecer una mejoría en la sobrevida de estos pacientes, por lo que se deben redoblar esfuerzos a fin de intentar nuevas estrategias terapéuticas.

Como se puede entender, este tipo de tumores deben ser estudiados a partir de varias ópticas: anatómica, histológica, radiológica, clínica y molecular, dado que la integración de todos estos factores es lo que permitirá razonar de manera adecuada el tratamiento. Ese viejo entendimiento de que los tumores gliales cuya histología simple revele un comportamiento de bajo grado, con frecuencia será erróneo si no se integran y contemplan los demás aspectos para poder comprender su comportamiento biológico y así definir el mejor tratamiento y aventurarse a brindar un pronóstico.

Finalmente, se debe ser muy juicioso en los casos de un astrocitoma de bajo grado localizado en el hemisferio cerebral con resección parcial, dado que muchas tendencias orientan hacia la conducta expectante y de vigilancia, con la posibilidad de reintervención quirúrgica en caso de progresión de la enfermedad; sin embargo, es válido el empleo de QT y RT en estos casos.

REFERENCIAS

1. **Davi LA, Perry A, Brat D et al.:** The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231-1251.
2. **AI Mefty o, Al-Rodham HF:** Factors affecting survival of children with malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987;20:416-420.
3. **López AE, Sepúlveda VAC, Rivera MH, Cerecedo DF, Hernández CI et al.:** Preirradiation ifosfamide, carboplatin, and etoposide for the treatment of anaplastic astrocytomas and gliomas and glioblastoma multiforme: a phase II study. *Arch Med Res* 2000;31(2):186-190.
4. **Bottom KS, Ashley DM, Friedman HS, Longee DC:** Evaluation of pre-radiotherapy cyclophosphamide in patients with diagnosed glioblastoma multiforme. Writing Committee for the Brain Tumor Center at Duke. *J Neurooncol* 2000;46(2):151-156.
5. **Bouffet E, Jouvét A, Thiesse P, Sindou M:** Chemotherapy for aggressive or anaplastic high grade oligodendrogliomas and oligoastrocytomas; better than a salvage treatment. *Br J Neurosurg* 1998;12(3):217-222.
6. **Fine HA, Dear KB, Loeffler JS:** Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71:2585-2597.
7. **Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ et al.:** Randomized phase III trial in childhood high grade astrocytomas comparing vincristine, lomustine and prednisone with the eight drugs in one day regimen. *J Clin Oncol* 1995;13:112.
8. **Ganju MB, Jenkins RB, O'Fallon JR, Scheitauer BW, Ransom DT et al.:** Prognostic factors in gliomas. *Cancer* 1994;74(3):920-927.
9. **Genc M, Zorlu AF, Atahan IL:** Accelerated hyperfractionated radiotherapy in supratentorial malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 2000;56(2):233-238.
10. **Finlay JL, Goldman S, Wong MC, Caiso M:** Pilot study of high dose thiothepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children with recurrent CNS tumors. *J Clin Oncol* 1996;14:2495-2505.
11. **Genrer JC, Doz F, Bouffet E, Plantaz D, Roché H et al.:** Carboplatin and VP-16 in medulloblastoma: a phase II study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Med Ped Oncol* 1994;23:422-427.
12. **Heideman RL, Douglas EC, Krance RA:** High dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue in newly diagnosed pediatric malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1458-1465.
13. **Kownar E, Horowitz M, Kun L:** Carboplatin and etoposide in the treatment of childhood malignant glioma. *Neurology* 1991;41:410.
14. **López AE, Sepúlveda VAC, Cerecedo DF:** Preirradiation ifosfamide-carboplatin-etoposide for the treatment of high grade astrocytomas in children. *Child Nerv Syst* 2003;19:818-823.
15. **López AE, Sepúlveda VAC, Rivera MH, Cerecedo DF, Hernández CI et al.:** Malignant astrocytic gliomas in children. *Cancer* 1990;65:2771-2778.



16. **Araneda P, Sujima E, Paredes MP:** Glioma difuso de línea media H3K27m. *Rev Méd Chile* 2019;147:1487-1490.
17. **Pendergrass TW, Milstein JM, Geyer IR:** Eight drugs in one day chemotherapy for brain tumors. *J Clin Oncol* 1987;5(8):122-131.
18. **López AE, Rivera MH, Sepúlveda VA:** Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for the treatment of high grade astrocytomas: a phase II study. *Arch Med Res* 2000:1-5.
19. **Drilon TW, Laetsch S, Kummer SG:** Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancer in children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-738.



CAPÍTULO VIII

Tumores embrionarios y endodermarios en pediatría

Javier Enrique López Aguilar



MEDULOBLASTOMA

El meduloblastoma (MDB) es el tumor sólido más frecuente de la fosa posterior, seguido de los astrocitomas, y representa entre 20 y 30% de todas las neoplasias del sistema nervioso central (SNC). Es un tumor cerebral que se origina de manera predominante en el vérmix cerebeloso y puede crecer hacia el cuarto ventrículo, invadiendo las estructuras encefálicas, condicionando obstrucción en la circulación del líquido cefalorraquídeo y la subsecuente hidrocefalia; o bien diseminarse por el espacio subaracnoideo, provocando siembras en el neuroeje, incluso desde el diagnóstico. Esta neoplasia fue definida por primera vez en 1925 por Bailey y Cushing, cuando reportaron una tumoración en el cerebelo y el cuarto ventrículo, considerada diferente del resto de los tumores del cerebro, ya que provenía de células pluripotenciales que conformaban tejido neuroectodérmico primitivo, recibiendo el nombre de meduloblastoma, aunque en realidad la célula de origen nunca se encontró.¹

De acuerdo con la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2021, este tipo de tumores deben ser considerados tanto clínica como biológicamente heterogéneos en su presentación y comportamiento.

Desde los primeros años después de su identificación hasta 1953 el tratamiento era sólo paliativo, con descompresión quirúrgica; de ahí que los mayores cambios en el tratamiento de todos los tumores cerebrales hayan ocurrido por vez primera en esta neoplasia.

En la serie publicada por Cushing en 1930, sólo uno de 61 pacientes permaneció vivo después de tres años del diagnóstico. En 1968 una serie publicada en Connecticut que abarcó un periodo de 39 años (de 1935 a 1968) reportó una sobrevida a cinco años de 18% en este tipo de pacientes.²

Diez años después, en 1979, una serie publicada por el Hospital de Niños Enfermos de Londres mostró que en 33 niños tratados con cirugía más radioterapia la sobrevida a cinco años fue de 3%; sin embargo, este mismo hospital reportó incrementos en la sobrevida a partir de esta fecha, y la primera serie que reportó mejores resultados fue la publicada por Lefkowitz y Packer en 1988, con una sobrevida de hasta 54%.

Sin lugar a dudas, el punto que motivó el incremento en esta sobrevida fue la identificación de los factores de riesgo, pudiendo estratificar al grupo de pacientes con peor pronóstico con énfasis en las medidas terapéuticas en ellos, de tal suerte que hasta el momento actual se considera que



la sobrevida óptima obtenida en la mayoría de las series va de 50 a 60% a cinco años; cuando se preseleccionan los casos con los mejores factores de riesgo llega a ser de hasta 75% en el mismo intervalo.^{2,3}

Es interesante que los datos reportados por Duffner en 1986, y obtenidos del *Surveillance Epidemiology End Results* consideran que los pacientes manejados en hospitales grandes de referencia tienen mejores posibilidades de curación que los tratados en hospitales pequeños u hospitales no universitarios.

De 1,362 niños identificados con un tumor del SNC en 1985, sólo 595 (44%) fueron tratados en un hospital afiliado al *Children's Cancer Group* o al *Pediatric Oncology Group*, que son las dos mayores instancias regidoras de tratamiento en EUA.⁴ En México esta cifra es menor, de ahí la necesidad de seguir adelante con los programas de detección oportuna y tratamiento protocolizado entre los diversos centros que se dedican al tratamiento de estos tumores.

Patología

La clasificación de la OMS 2021 modificó por completo el ordenamiento de los meduloblastomas en vista de los nuevos conocimientos de su heterogeneidad clínica y biológica.²⁶

Bailey denominó al tumor "meduloblastoma", porque se pensaba que estaba compuesto de células madre embrionarias con una naturaleza pluripotencial. Sin embargo, el meduloblasto, como una célula capaz de diferenciarse en un elemento glial o neuronal, nunca ha sido satisfactoriamente identificado, como en el caso de los espongioblastos, por ejemplo.

Los cultivos de tejido de células tumorales han confirmado la diferenciación del MDB a líneas celulares gliales. Actualmente, de acuerdo con los hallazgos histopatológicos, se ha propuesto que este tumor sea denominado tumor neuroectodérmico primitivo del cerebelo.

El MDB es un tumor altamente celular, de consistencia blanda y friable, compuesto de células pequeñas redondas y azules, con un núcleo hiper cromático en una matriz citoplasmática pobremente definida con abundantes mitosis.

En algunos casos es posible encontrar rosetas de Homer-Wright, que son clásicas de este tumor, así como varios grados de diferenciación glial y neuronal, lo cual sugiere que la célula de origen es una célula primitiva que posee la capacidad de diferenciación biopotencial.

Este tumor, quizá más que cualquier otro, es conocido por su gran capacidad para diseminarse por el espacio subaracnoideo, sea localmente o a distancia. El sitio de primera recurrencia más frecuente es la fosa posterior en 70 a 80% de los casos. El restante porcentaje corresponde al neuroeje. La diseminación de este tumor a nivel supratentorial, aunque es poco común, es otro sitio de recurrencia.^{2,3}

La presencia de metástasis extraneurales también ha sido bien documentada y se ha reportado una incidencia de 5 a 30%, tal vez secundaria al incremento de la sobrevida de estos pacientes, que permiten ahora poder encontrar estos casos; los sitios más comunes son los huesos (80%) y la pelvis (60%).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El MDB tiene un pico máximo de incidencia a los cinco años, aunque algunos autores consideran que la curva de presentación es bimodal, con un primer pico inicial a los tres años y el segundo a los ocho años de edad. Predomina ligeramente en los hombres, con una relación de 1.3:1 a 4.8:1 respecto a las mujeres.

Los signos y los síntomas iniciales más frecuentes en estos pacientes son inespecíficos y secundarios al incremento de la presión intracraneal, como resultado de la obstrucción del cuarto ventrículo.

El papiledema, la cefalea, el letargo y los vómitos están presentes en 70 a 90% de los casos en el momento del diagnóstico; sin embargo, como estos datos se presentan de manera intermitente,

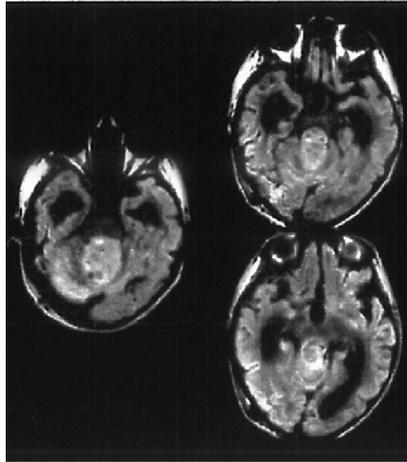


Figura VIII-1. Imagen de resonancia magnética en corte lateral que muestra un meduloblastoma en la fosa posterior con compromiso del tallo cerebral.

muchas veces pueden ser pasados por alto y no prestarse la importancia requerida, por lo que el diagnóstico con frecuencia se retrasa hasta tres o cuatro meses (*lag-time*).

Más adelante, con el incremento del tamaño del tumor y con la invasión de éste a las estructuras adyacentes, pueden aparecer otras manifestaciones y un cuadro clínico más florido, como es la presencia de ataxia, la cual incrementa de forma progresiva.

De igual forma, al continuar el incremento de la presión intracraneal, secundario al aumento del volumen tumoral, puede haber compresión del tallo cerebral que condicione diplopía y afección a otros pares craneales. La hiporreflexia, la hiperreflexia, la hipotonía y otras afecciones motoras se pueden presentar cuando está afectada la médula a nivel cervical²⁻⁴ (figura VIII-1).

Siguiendo la historia natural de la enfermedad, y de no llegar al diagnóstico, al presentarse la extensión del tumor al foramen magno puede surgir la obstrucción del cuarto ventrículo, con un incremento grave de la presión intracraneal, que condiciona herniación de las amígdalas cerebelares y la muerte (figura VIII-2).

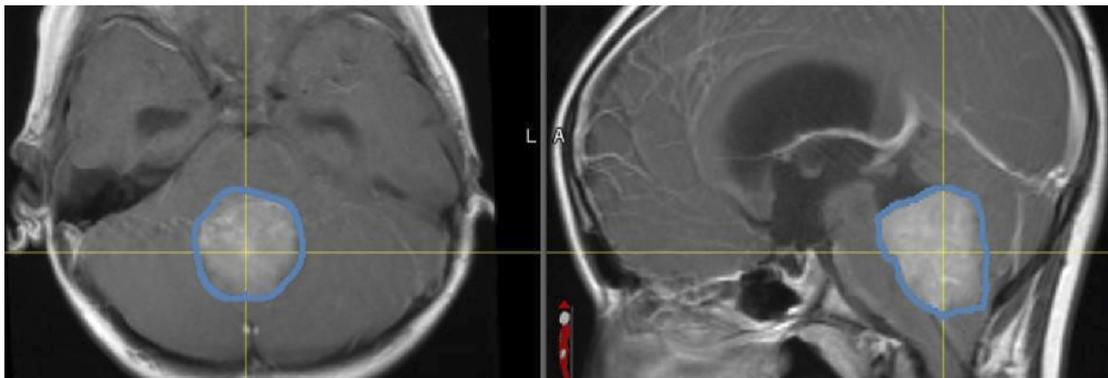


Figura VIII-2. Imagen de resonancia magnética en corte axial que muestra un meduloblastoma obstruyendo el cuarto ventrículo.



Sin embargo, clínicamente se debe realizar un diagnóstico diferencial con otros tumores, como los que se originan en el cerebelo, que incluyen los astrocitomas cerebelares, los ependimomas y hasta los gliomas del tallo cerebral; de igual forma, una encefalitis infecciosa puede producir un síndrome parecido, con náusea, vómito, cefalea, letargo y ataxia, aunque éste se presenta sobre todo de manera aguda, a diferencia del MDB, cuya presentación suele ser inicialmente intermitente, como se mencionó.

Sin embargo, el diagnóstico se orienta con los estudios de imagen, como la tomografía axial computarizada de cráneo simple y contrastada, y específicamente la imagen de resonancia magnética (IRM) de cráneo simple y con gadolinio. Este estudio es de elección e imperativo (MDB), dado que puede definir con detalle la extensión de la enfermedad, sobre todo al neuroeje, en el que se puede encontrar, incluso desde el momento del diagnóstico. Por esta razón, es importante que desde el diagnóstico este estudio se realice tanto en el cráneo como en todo el neuroeje, dado que es la manera más fiel de poder encontrar diseminación de la enfermedad a este nivel, pudiendo así orientar el tratamiento de una manera específica e individualizada (figura VIII-1).

La evaluación del neuroeje es muy importante razón por la que, además de los estudios de imagen, se debe realizar un estudio citomorfológico de líquido cefalorraquídeo, a fin de poder determinar la presencia de células tumorales a este nivel. El estudio del líquido cefalorraquídeo solo no es de valor, dado que en más de 50% de los casos en los que existen lesiones nodulares en el neuroeje puede resultar negativo. Por otro lado, el mejor momento para realizarlo es después de dos semanas de la cirugía, pues si se realiza antes pueden ocurrir falsos positivos por la diseminación de células tumorales secundarias a la manipulación quirúrgica.

El diagnóstico confirmatorio se realiza mediante el estudio histopatológico del espécimen tumoral, obtenido mediante resección quirúrgica de la tumoración parcial o total, o biopsia de la lesión.

Una vez establecido el diagnóstico es importante estadificar al paciente, dado que una mejor sobrevida se obtiene mediante el mejor tratamiento, el cual debe ser planificado según el estadio de la enfermedad o los factores de riesgo.

La estadificación define la extensión del tumor y provee un criterio sobre el cual se basa el pronóstico de estos pacientes; actualmente es fundamental para la selección terapéutica.⁴

La clasificación clínica de Harisiadis y Chang, establecida en 1977, es adecuada, y se basa en la extensión del tumor y el grado de metástasis, y proporciona las bases para establecer el pronóstico (cuadro VIII-1).

Cuadro VIII-1. Clasificación clínica de Harisiadis y Chang

T1	Tumor < 3 cm de diámetro
T2	Tumor ≥ 3 cm
T3a	Tumor > 3 cm con extensión al acueducto de Silvio o al agujero de Luschka, o a ambos
T3b	Tumor > 3 cm con extensión al tallo cerebral
T4	Tumor > 3 cm con extensión más allá del acueducto de Silvio o más allá del foramen magno, o más allá de ambos
M0	Sin evidencia de metástasis al neuroeje
M1	Líquido cefalorraquídeo positivo o enfermedad microscópica
M2	Nódulos macroscópicos demostrados en el espacio subaracnoideo cerebral o cerebelar o en el tercer ventrículo o ventrículos laterales
M3	Nódulos macroscópicos en el espacio subaracnoideo espinal
M4	Metástasis fuera del neuroeje

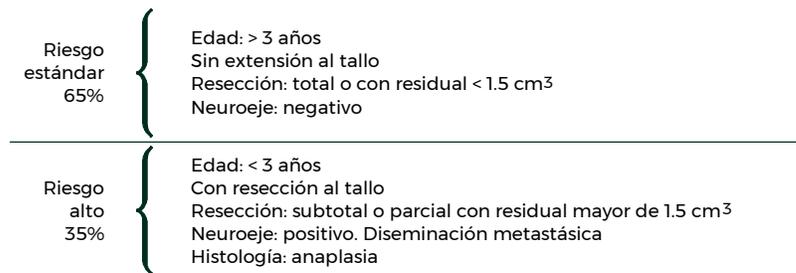


Figura VIII-3.

Por ejemplo, un paciente con estadio T₁, que equivale a un tumor < 3 cm y limitado al vérmix, tiene un rango de supervivencia estimada de 75% a cinco años, en contraste con un tumor clasificado como T₄, que equivale a un tumor con extensión al acueducto, al tercer ventrículo y al cerebro medio, que en el mismo periodo tiene una supervivencia estimada de 0%. Sin embargo, esta clasificación, aunque sencilla, puede ser de difícil interpretación, por lo que también se usa la clasificación de Allen, definida en 1989, la cual divide a los pacientes con MDB en dos grupos de acuerdo con el riesgo.⁴

1. **Riesgo estándar:** resección tumoral completa, sin diseminación al neuroeje y sin afectación del tallo cerebral en pacientes mayores de tres años de edad.
2. **Riesgo alto:** resección parcial de la tumoración o diseminación al neuroeje, o afectación del tallo cerebral en menores de tres años de edad (figura VIII-3).

La clasificación de Boston de 2010 contempla ya los aspectos genéticos y moleculares de la enfermedad, además de los clínicos e histopatológicos comentados, y es una guía también útil para la decisión terapéutica, así como para la determinación del pronóstico, incluso como se muestra más adelante en la experiencia del Instituto (figura VIII-3).

Es muy importante estratificar bien el riesgo, para lo cual se pueden integrar algunos factores y decidir así un tratamiento más razonado (cuadro VIII-2 y figura VIII-4).

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico y estadificado adecuadamente el paciente, se podrá proceder al tratamiento.

Es importante mencionar que la cirugía es la piedra angular del tratamiento de estos tumores. Una mayor resección conlleva a un mejor pronóstico y una mayor supervivencia, tal como comentaba Cushing desde 1930, cuando reconocía que:

“La cirugía radical cuanto más grande es más incrementa la mortalidad quirúrgica..., los que sobreviven incrementan notablemente el periodo libre de síntomas.”

Sin embargo, el manejo debe ser multidisciplinario e involucrar tanto al neurocirujano como al oncólogo, el radioterapeuta, el neurólogo, el pediatra y el psicólogo. El progreso en el tratamiento de estos pacientes no se entendería sin la intervención de todos los servicios involucrados.⁵

La quimioterapia (QT) tiene un papel fundamental en estos pacientes. Se debe entender que, aunque la supervivencia a cinco años ha mejorado drásticamente, gracias a que es el tumor cerebral más estudiado y para el cual se han realizado más protocolos de manejo, la supervivencia a 10 años permanece limitada y la recurrencia del MDB es invariablemente seguida por la muerte del paciente.⁶

Cuadro VIII-2.

Riesgo	Sobrevida	Perfil molecular
Muy alto riesgo	< 50%	SHH, mutación P53, diseminación al neuroeje
Alto riesgo	De 50 a 75%	nMYC simplificado, SHH, diseminación al neuroeje
Riesgo estándar	De 75 a 90%	SHH sin mutación P53, subgrupo 3, sin amplificación del MTC
Bajo riesgo	> 90%	Subgrupo WNT localizado, subgrupo 4 localizado

Es por ello que se han intentado varios regímenes quimioterapéuticos, dado que ha demostrado curar definitivamente a los pacientes portadores de varios tumores sólidos, como el tumor de Wilms, el neuroblastoma y los linfomas, entre otros.

En el MDB la QT ha demostrado su utilidad desde 1960, cuando los primeros reportes aparecieron sobre la base de la alta fracción de crecimiento de estos tumores, el alto índice de mitosis y la cercanía con el espacio ventricular y subaracnoideo, haciendo a estos pacientes buenos candidatos para esta modalidad terapéutica, al poder utilizar el metotrexato por vía intratecal y al demostrar que el empleo de nitrosoureas podía disminuir las siembras/metástasis extraneurales.

Por lo tanto, se han estudiado nuevos protocolos de tratamiento, con el objetivo de incrementar la calidad de vida y los rangos de sobrevida de estos pacientes.

Los mejores resultados se han obtenido después de una buena resección quirúrgica, seguida de radioterapia (RT) y QT con lomustina, cisplatino y vincristina, con una sobrevida a cinco años de hasta 85%, según Packer. Sin embargo, aunque estos resultados son considerados como excelentes, la toxicidad reportada con este régimen terapéutico es alta, incluyendo pérdida permanente de la audición hasta en 30% de los casos, nefropatía por cisplatino y toxicidad hematológica por lomustina, que en muchos casos requirió una disminución en la dosis de este agente citotóxico.

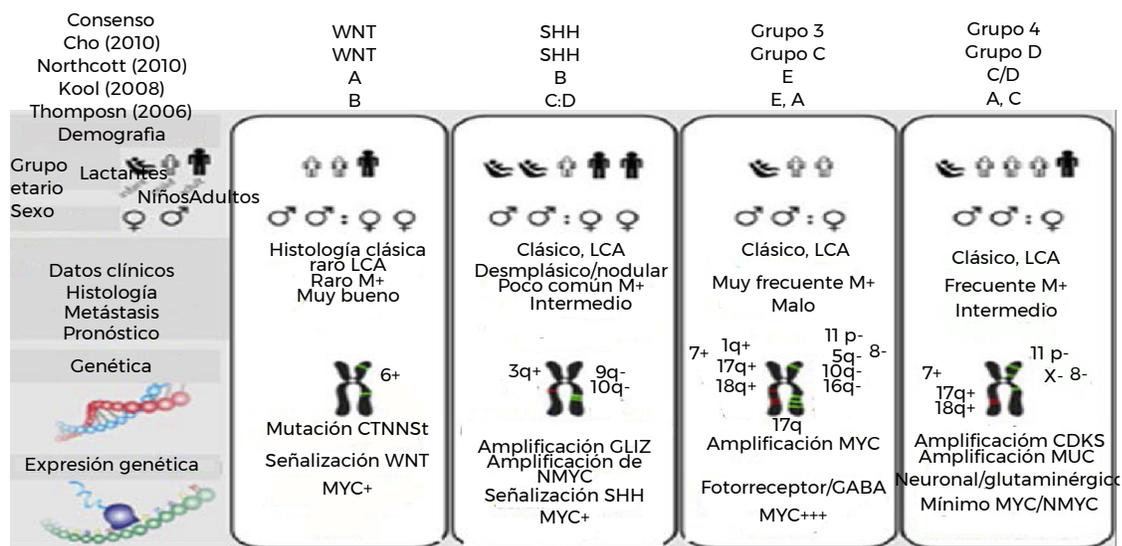


Figura VIII-4. Subgrupos moleculares de meduloblastoma. Tomada de Taylor MD, Northcott PA, Kornshunov A *et al.*: Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012;123:465-472. LCA: linfoma anaplásico de células grandes.

De igual forma, se reportaron tres casos que presentaron una segunda neoplasia. Por último, se debe considerar que este reporte excluye a los pacientes menores de tres años, de lo cual se infiere que, si se hubieran incluido, la sobrevida encontrada sería menor.^{6,7}

Dado lo anterior, continúa la búsqueda de nuevas estrategias. En 1990 Kovnar reportó la primera serie de pacientes en los cuales se comprueba el beneficio de la quimioterapia administrada después de la cirugía, pero antes del manejo de RT, con uso de cisplatino y etopósido (VP-16), reportando una sobrevida a dos años de 70%; no obstante, la toxicidad secundaria continuaba siendo intolerable.

En 1991 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”⁶ se inició un protocolo de manejo para los pacientes con MDB de riesgo alto; es decir, para los pacientes con resección quirúrgica parcial o diseminación al neuroeje, o ambos, en el cual se sustituía el cisplatino por el carboplatino, a fin de no sufrir nefrotoxicidad ni ototoxicidad secundaria al empleo de cisplatino y etopósido, con el cual hace sinergia este agente. Los objetivos primordiales fueron reducir el tumor residual después de la cirugía y potenciar el subsecuente manejo de RT mediante dos mecanismos.

El primero se hizo mediante radiosensibilización del tumor con carboplatino, como se ha observado en los estudios *in vitro*, y el segundo por incremento del efecto de la RT intratumoral, al lograr una reducción del tumor residual. La sobrevida obtenida con este régimen a 10 años fue de 70%, pero sin secuelas importantes. Por otro lado, en este estudio se incluyeron también niños menores de tres años de edad, los cuales se sabe que tienen un pronóstico adverso.

Con el esquema anterior se encontró que la curva de sobrevida se estabilizó a los 30 meses, sin la presencia de recaídas posteriores; sin embargo, se le debe dar un mayor seguimiento a esto, porque las recaídas pueden seguir presentándose.⁶

Actualmente se está llevando a cabo otro protocolo de manejo con la administración de quimioterapia previa a la RT, agregando al esquema carboplatino-etopósido y un tercer agente, que es la ifosfamida, a fin de inducir una respuesta completa más rápida del tumor, con menos riesgo de resistencias e intentando también disminuir el porcentaje de recaídas tardías sin incremento de la toxicidad. Hasta ahora, y después de cinco años de seguimiento, la sobrevida a cinco años obtenida con este protocolo de manejo es de 84%, pero es muy importante mencionar que las recaídas han dejado de presentarse desde los 12 meses; sin embargo, estos pacientes deben contar con un mayor seguimiento⁹ (cuadro VIII-3).

La RT es otra arma elemental para el control de esta enfermedad. Se supo que el MDB es radio-sensible cuando en un estudio realizado en Inglaterra entre 1941 y 1951 Paterson y Farr demostraron que los pacientes que recibían este tratamiento después de la cirugía tenían menos riesgo de recaí-

Cuadro VIII-3.

Año	Autor/lugar	Quimioterapia	Respuesta	Comentario
1980	Allen	Primer estudio de quimioterapia preirradiación con ciclofosfamida y carboplatino	57%	Alto riesgo
1990	Kovnar	Cisplatino más etopósido	70% de SG a dos años	Muy tóxico-no tolerable
2000	López Aguilar, UMAE “SXXI”	ICE	70% de SG a 53 meses	ADB de alto grado

SG: sobrevida global; UMAE “SXXI”: Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”; ICE: ifosfamida, carboplatino y etopósido.



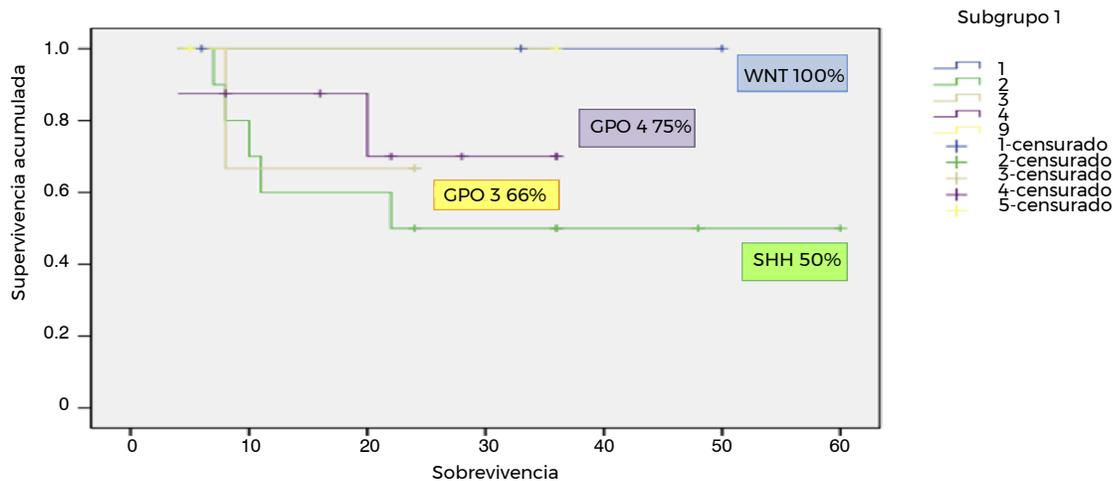


Figura VIII-5.

da. Desde entonces está incluida en todos los protocolos de manejo para estos pacientes y se administra tanto en el sitio primario como en el neuroeje, a fin de disminuir el riesgo de recurrencias.

La RT conformacional se está aplicando en la actualidad en casos específicos, como aquellos con pequeñas recurrencias en el sitio primario, sin evidencia de enfermedad a otros sitios, y que incluso ya hayan recibido radioterapia previa.^{8,9}

De acuerdo con la experiencia, la estratificación del riesgo por grupos moleculares con base en la clasificación de Boston ha logrado reproducir la experiencia reportada en la literatura universal, como se puede ver en la figura VIII-5.

Sin embargo, lo más importante sigue siendo la consideración de los parámetros clínicos y radiológicos como pivote, ya que éstos presentan de manera significativa la pauta a seguir, además del peso que como factor pronóstico tienen (figura VIII-5).

En particular, la diseminación al neuroeje es una condición frecuente en la población, se presenta en hasta 30% de los casos y tiene una clara repercusión en la supervivencia de los niños con meduloblastoma derechohabientes del Instituto (figura VIII-6).

Conclusiones

Como se ha comentado, es innegable que los grandes avances en el tratamiento de los tumores cerebrales han ocurrido precisamente en los meduloblastomas, primordialmente por ser el tumor que más rápida duplicación celular presenta, lo cual condiciona una mejor respuesta tanto a la QT como a la RT; así como por ser el tumor que más interés ha despertado y, por lo tanto, el más estudiado, dado su agresivo comportamiento biológico y su facilidad para diseminarse a las estructuras tanto neurales como extraneurales.

El papel de la QT ha sido firmemente definido; sin embargo, hay suficiente evidencia que obliga a continuar estudiando a los pacientes con estos tumores, sobre todo por la presencia de recaídas tardías incluso después de los 10 años de vigilancia.^{6,10-12}

Es cierto también que las dosis de RT usadas en la actualidad son más altas que los límites de tolerancia, por lo que hoy en día se presentan los efectos inherentes a su uso, como son la talla baja y las secuelas neuroendocrinas, así como el deterioro en el coeficiente intelectual de los pacientes, por lo que se deben desarrollar nuevas tecnologías, para delimitar muy bien el sitio a irradiar y disminuir las secuelas, como es el caso actual de la radioterapia conformacional (3-DRT).

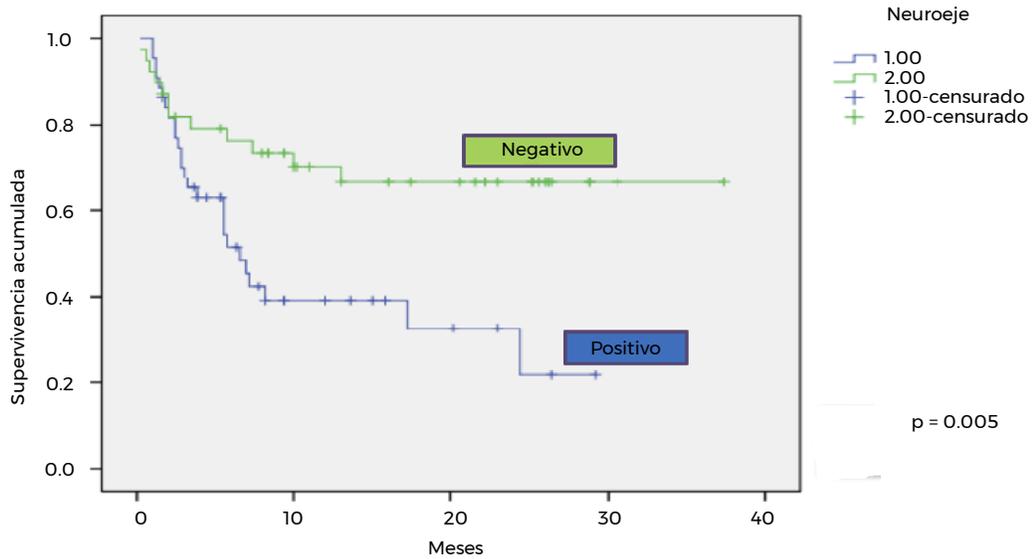


Figura VIII-6. Sobrevida global de los niños con meduloblastoma comparados por diseminación al neuroeje en el momento del diagnóstico.

Por ello, la mejor estratificación del riesgo de estos tumores va a permitir brindar una terapia más dirigida y de precisión, con el ánimo de ocasionar menos toxicidad en los niños cuyo tipo de tumor no amerite una combinación de terapia tan agresiva, en comparación con los niños que reúnan criterios de un mayor riesgo que justifique precisamente un tratamiento más agresivo.^{11,13}

Las terapias dirigidas con vismodegib y sonidegib, que son inhibidores de la proteína transmembrana *smoothed*, con capacidad de inhibición de la vía de señalización para promover la progresión tumoral, se justificarán solamente en los niños en los que se demuestre una alteración en la vía de señalización Sonic-Hedgehog, es decir, a los pertenecientes al subgrupo 2 de la clasificación de Boston.¹⁴

Por lo anterior, es importante continuar con estudios clínicos colaborativos multiinstitucionales, a fin de poder seguir ofreciéndole a estos pacientes el mejor tratamiento basados en la experiencia obtenida de las diversas series de pacientes manejados de manera protocolizada, así como poder instalar programas de detección oportuna e identificación de los pacientes portadores de estos tumores en una etapa inicial de la enfermedad, idealmente con tumores limitados al vérmix cerebeloso o lo menos diseminados posible, pudiendo ofrecer así una mejor cirugía, un mejor tratamiento y una mayor sobrevida.¹⁵⁻¹⁷

La colaboración y la alianza con instituciones extranjeras han permitido conocer a profundidad el comportamiento biológico de los meduloblastomas; un ejemplo es la alianza con la Universidad de Utrecht, en la cual se ha logrado inocular cultivos de células tumorales de meduloblastoma en modelos murinos^{16,17} (figura VIII-7).

EPENDIMOMAS. ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS

Los ependimomas constituyen el tercer tumor más frecuente del SNC en la edad pediátrica, alcanzando entre 8 y 10% en la mayoría de las series internacionales publicadas.

De acuerdo con la nueva clasificación de la OMS 2021, estos tumores deben ser clasificados con base en una combinación de hallazgos histopatológicos, anatómicos y moleculares, y deben ser cla-

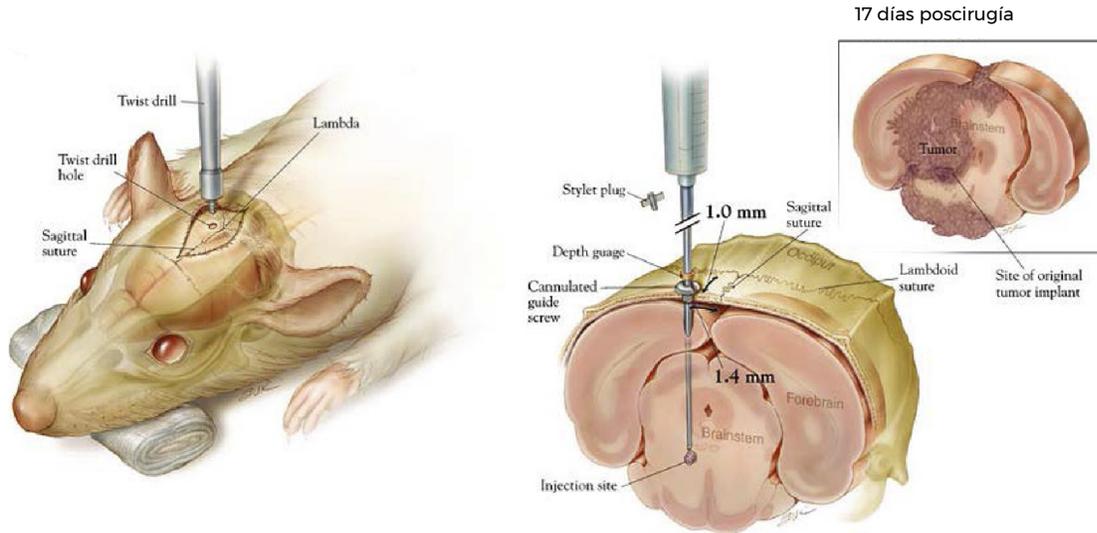


Figura VIII-7.

ramente diferenciados los de localización supratentorial, infratentorial y espinal, así como también los que marquen positividad para el gen *RELA* de aquellos con fusión del gen *YAP1*.^{18,19}

Estos tumores tienen la capacidad de originarse en cualquier lugar del sistema ventricular, aunque el sitio más común es la fosa posterior; se presentan el doble de ocasiones que se presentan a nivel supratentorial y ocupan ambas localizaciones en 90% de los casos reportados. También puede ocurrir en el neuroeje en 10% de los casos restantes. Es común en los niños menores de cinco años hasta en 50% de los casos, en los que se presenta en el neuroeje; es raro encontrarlos en los niños de 6 a 12 años. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1924 por Bailey en una revisión que describía los “gliomas ependimarios”, estratificándolos entonces en ependimomas y ependimoblastomas, según su grado de diferenciación.

Más adelante, en 1937 Kernohan y Fletcher los dividieron con base en su arquitectura histológica en epiteliales, mioepiteliales y celulares. Sin embargo, como esta variabilidad histológica no predecía alguna forma de comportamiento biológico, los ependimomas tuvieron que ser estratificados sobre la base del grado de anaplasia, y fue así, con esta clasificación, como pudieron correlacionarse con el tiempo de supervivencia después de la cirugía.

Como se ha comentado, los ependimomas se pueden originar en cualquier parte del sistema ventricular. En 1976 Dohrman describió una serie de 455 casos, y encontró que 151 (33%) fueron supratentoriales y 304 (67%) fueron infratentoriales.²⁰

Es interesante observar cómo las histologías malignas se localizaron a nivel supratentorial (81%), mientras que los ependimomas de menor grado de malignidad, fueron localizados a nivel infratentorial (61%).

Los ependimomas de localización infratentorial se originan en el piso del cuarto ventrículo o en los recesos laterales, y se extienden y pueden crecer dentro de los ventrículos o bien fuera de ellos, así como crecer de manera extraventricular; sin embargo, se pueden localizar enteramente de cefálica por el acueducto y por el foramen magno a la médula espinal cervical, o a través del foramen al tallo cerebral.

Los ependimomas de localización supratentorial se originan de las células ependimarias del tercer ventrículo y los ventrículos laterales, y pueden crecer dentro de ellos, o bien extenderse fuera,

y crecer de manera extraventricular; sin embargo, se pueden localizar enteramente de manera intraventricular, en cuyo caso se presume que pudieran originarse a partir de células de restos endoteliales, teniendo una predilección por los lóbulos frontales, temporales y parietales.²¹

Las neoplasias malignas en edad pediátrica en México ocupan el tercer lugar en frecuencia de las enfermedades malignas y el primer lugar de los tumores sólidos. Los endotelios representan 14% de ese grupo.

Aspecto histopatológico

Los endotelios son usualmente tumores homogéneos y bien definidos. Pueden ser quísticos, tal como lo reportó Coulon en 1973 en su trabajo de revisión de 43 casos; encontró la formación de grandes quistes intratumorales en los que se localizaban a nivel supratentorial e igualmente reportó la presencia de abundantes microquistes en los localizados a nivel infratentorial.

Estas lesiones quísticas pueden estar presentes en todos los grados de tumor, y la parte sólida del tumor las delimita muy bien. También se ha descrito la presencia de calcificaciones, independientemente del grado de malignidad.

Los endotelios pueden variar en su presentación histológica desde los que son bien diferenciados, sin anaplasia y con discreto pleomorfismo, hasta los que son altamente celulares, con abundante actividad mitótica, anaplasia y necrosis, recordando incluso al glioblastoma multiforme.

Los endotelios son tumores localmente invasivos que se pueden diseminar al tejido cerebral y tienen capacidad de diseminación por el neuroeje hasta en 12% de los casos, de acuerdo con el reporte de Larry Kun y Kovnar en 1982.

A nivel microscópico, en un estado no neoplásico, las células endoteliales pueden adquirir varias morfologías, como las rosetas, que son células agrupadas alrededor de un lumen central, o bien pueden agruparse alternativamente de manera cerrada.

Los endotelios de bajo grado son tumores cuyas células tienen un patrón histológico regular, los núcleos son regulares, redondos o discretamente ovoides, y los cuerpos celulares son poligonales o fusiformes y se pueden agrupar por un patrón fibrilar, pudiendo encontrarse las rosetas endoteliales ya descritas; las pseudorosetas perivasculares también pueden estar presentes y en ocasiones de manera más frecuente que las primeras.^{20,21}

Finalmente, es importante mencionar que los endotelios se pudieron agrupar de acuerdo con criterios microscópicos desde 1949; Mabon los clasificó en cuatro según el grado de malignidad.

En la actualidad la mayoría de los patólogos concuerdan en dividirlos en dos grandes grupos: los endotelios benignos o diferenciados, y los malignos o endotelios anaplásicos.

Los malignos, de alto grado o anaplásicos tienen grados típicos de cualquier endotelio, pero además presentan necrosis, actividad mitótica incrementada, pleomorfismo y celularidad incrementada, y son más comunes a nivel supratentorial; en teoría, tendrían un peor pronóstico, pero esto no ha podido ser bien definido sobre las bases estratégicas en diferentes metaanálisis, aunque según Schiffer los datos histopatológicos que se correlacionan más con el pronóstico son el incremento en la celularidad, así como el incremento de la actividad mitótica.

La última clasificación de la OMS es muy clara al dividirlos en subgrupos moleculares. El perfil de metilación de DNA identifica nueve subgrupos moleculares; YAP1 y RELA caracterizan dos distintos grupos de endotelios supratentoriales. Los pacientes con PFA o RELA (+) muestran un peor pronóstico. La estratificación del riesgo por subgrupos moleculares es superior al grado histológico (figura VIII-8).

Cuadro clínico diagnóstico

Los signos y los síntomas de un niño con un endotelio varían según la localización de éste, sea que se encuentre localizado a nivel supratentorial o infratentorial.

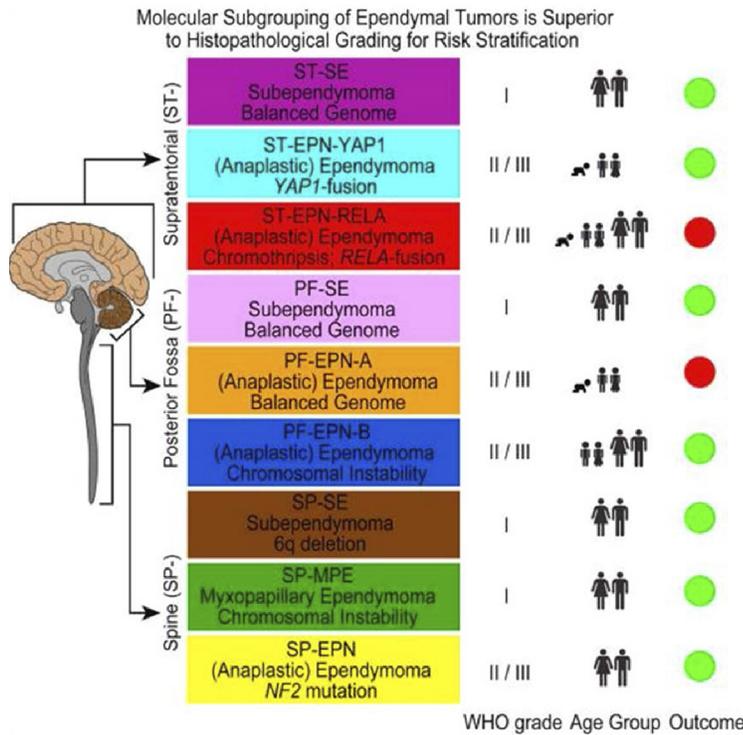


Figura VIII-8. Tomada de Pajtler W, Hendrik W, Jool M et al.: Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades and age group. *Cancer Cell* 2015;27:728-743.

Los síntomas iniciales se correlacionan con incremento de la presión intracraneal y los más observados son la náusea, el vómito y la cefalea, que son inespecíficos. En general, los ependimomas de localización supratentorial se presentan con alteraciones focales motoras y crisis convulsivas, que pueden estar presentes hasta en 25% de los casos.

También son frecuentes la hemiparesia, la hiperreflexia y las anormalidades en el campo visual. Los ependimomas de localización infratentorial inician con síntomas francos de incremento de la presión intracraneal, como náusea y vómito, además es común la presencia de dolor en el cuello, quizá por afeción del tumor a las raíces nerviosas cervicales. Son frecuentes también el nistagmo, el meningismo y la disimetría. Sin embargo, los hallazgos más comunes en los pacientes con ependimoma son el papiledema y la ataxia, que se pueden apreciar tanto en los tumores supratentoriales como en los infratentoriales.

La duración de los síntomas es variable, pero en la serie publicada por Duffner en 1981 puede variar de 1 a 36 meses antes del diagnóstico, con un promedio de 12 meses. Esta duración dependía de la localización del tumor, así como del grado de malignidad, sugiriendo que en los pacientes con localización supratentorial estos síntomas tenían una duración de siete meses, en comparación con los pacientes con localización infratentorial, en los que podían durar un promedio de nueve meses.¹⁸

Por otro lado, en general los tumores con un comportamiento más benigno tienen una mayor duración de los síntomas, en comparación con los de comportamiento maligno, cuya sintomatología se puede controlar rápidamente. De igual forma, esta duración de síntomas es mayor en los pacientes con ependimomas con calcificaciones vs. sin calcificaciones, cuando de localización



Figura VIII-9.

supratentorial se trata; no es así en los de localización infratentorial, en los que la presencia de calcificaciones no influye en la duración de los síntomas.

El diagnóstico se establece mediante estudios de imagen. En la tomografía axial computarizada de cráneo los ependimomas de la fosa posterior aparecen como una masa en la línea media, con frecuencia contigua al cuarto ventrículo, y se asocia a hidrocefalia. La densidad de la tumoración es mayor que la del tejido cerebral, y la formación quística es común y fácilmente identificable con este estudio.

Las calcificaciones se pueden identificar hasta en 44% de los casos, y se pueden encontrar de manera difusa o nodular. Los de localización supratentorial son hiperintensos y al mismo tiempo con estructuras quísticas.

La señal de la IRM no es capaz de distinguir estos tumores de otras histologías, sobre todo gliomas; sin embargo, su localización y extensión pueden ser muy bien delineadas con el estudio del neuroeje mediante esta técnica, que es imprescindible, dada la frecuencia con la que estos tumores se pueden diseminar a este nivel (figura VIII-9).

Es importante señalar que con la IRM²² se puede definir la extensión caudal del tumor e influir en forma importante en la planeación del manejo con radioterapia. Sin embargo, a favor del estudio tomográfico se debe mencionar que es más adecuado para identificar las calcificaciones que estos tumores presentan en ocasiones.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con ependimoma es controversial hasta la fecha. Lo único claro es que la cirugía con una máxima resección es la piedra angular del tratamiento y que tiene definitivamente implicaciones de pronóstico. Sin embargo, el limitado número de pacientes y las diferencias de pronóstico, dependiendo de los hallazgos histopatológicos y la localización, han creado conflicto en cuanto al manejo ulterior con quimioterapia o con radioterapia.

Se debe mencionar que, así como la cirugía debe ser el manejo inicial en los ependimomas localizados en la fosa posterior, rara vez es curativa por sí sola, y que la morbilidad quirúrgica ha sido

alta, de hasta 20 a 36%, en las series recientemente publicadas por Undijian. Esta alta morbilidad quirúrgica encontrada en los tumores de localización infratentorial se debe al frecuente daño al piso del cuarto ventrículo. Ha habido controversia en la literatura en cuanto a la influencia de una amplia resección quirúrgica en el pronóstico, sobre todo cuando se toma en cuenta la morbilidad. De cualquier forma, se considera que el abordaje inicial debe ser con miras a la resección total.

En cuanto a la radioterapia, aunque es clara su indicación en estos pacientes, existen también controversias, sobre todo debido a la cantidad de radiación que debe ser administrada en la fosa posterior y el neuroeje, así como en el lecho tumoral. Aquí es donde la IRM tiene un papel importante a fin de delinear con la mayor precisión posible la extensión de la enfermedad residual posquirúrgica para planear las dosis y la extensión del campo que será irradiado.

Los pacientes con evidencia de diseminación al neuroeje, sea por imagenología o por la presencia de células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo, deben recibir esta forma de manejo, tanto al cráneo como al neuroeje. No ocurre así en los pacientes en quienes no se documente la extensión de la enfermedad a este nivel.^{22,23}

Los endimomas supratentoriales de bajo grado, que tienen un bajo riesgo de diseminación al espacio subaracnoideo, son manejados por la mayoría de los radioterapeutas con dosis dirigidas al lecho tumoral. Sin embargo, es poco clara la necesidad de irradiar todo al neuroeje cuando se identifica la presencia de células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo, no así cuando la evidencia de enfermedad en el neuroeje es sustentada por estudios de imagen, con la presencia de lesiones nodulares en el neuroeje, donde no hay duda de que esta forma de tratamiento debe ser extensa.

Cuando la localización del tumor es en la fosa posterior la mayoría de los radioterapeutas coinciden en brindar esta forma de manejo al lecho tumoral, pero con márgenes amplios, incluso algunos se extienden hasta C5.

La dosis de irradiación también influye en la sobrevida. Varios estudios retrospectivos han demostrado mejoría en la sobrevida de 46 a 70% vs. 10 a 30% en los pacientes que reciben más de 45 a 55 Gy vs. los que reciben menos de 45 Gy. En cuanto a la QT, varios agentes han sido identificados como activos en el tratamiento de los pacientes con endimoma en estudios de fase II.

De ellos los complejos de coordinación del platino son los más activos; sin embargo, hasta ahora no se ha podido demostrar que esta forma de tratamiento tenga un impacto significativo en la sobrevida, debido a que la mayoría de las series en las que se ha utilizado son pequeñas. Los resultados obtenidos con el empleo de nitrosoureas son variables; Edwards no pudo sustentar en 1980 que este agente tuviera un efecto benéfico en estos pacientes.

En cambio, se han utilizado ya varios esquemas que contienen platino y se han encontrado respuestas objetivas en 10 de 29 pacientes, de acuerdo con la serie publicada por Friedman.

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica trató a 37 niños con endimomas de alto grado en un ensayo clínico controlado, y comparó los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con cirugía más RT vs. otro grupo manejado con cirugía más RT más QT de 1975 a 1979, y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.²⁴

Sin embargo, en otra serie realizada por Duffner en 1993, la cual incluyó a un grupo de niños menores de tres años que recibieron, además de cirugía, sólo QT con ciclofosfamida y vincristina, se encontró una respuesta de 48% a los dos años.²³

Se puede concluir que, aunque los resultados de la QT están disponibles sólo en pequeños y limitados grupos de pacientes, existe evidencia de que estos tumores son quimiosensibles, particularmente a los derivados del platino y a la combinación de ciclofosfamida y vincristina, de ahí la necesidad de que existan grupos cooperativos, para poder juntar grupos mayores de pacientes y poder someterlos a diferentes protocolos de investigación.

En la actualidad se considera en el Instituto que es más acertado el manejo de los pacientes con endimomas de menor grado de malignidad, además de la cirugía, con RT y QT, con regímenes

de ciclofosfamida más vincristina. Los pacientes portadores de ependimomas de mayor grado de malignidad, de acuerdo con las especificaciones comentadas, deben ser manejados, además de la cirugía, con RT y QT con el esquema de ifosfamida (que es un alquilante, igual que la ciclofosfamida) más carboplatino más etopósido. Este régimen ha brindado una sobrevida de 67% a cinco años en los niños que fueron tratados en la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", lo cual es relevante cuando se compara con otras instituciones a nivel mundial. Y es significativo, porque siempre se ha considerado que estos tipos de tumores tienen un comportamiento muy diferente según el sitio donde se originaron.²⁴

Conclusiones

Es importante e interesante que en diversas series publicadas se comente el buen pronóstico que se les da a los pacientes portadores de un ependimoma. Desgraciadamente, el escenario que en la realidad se ve no es el mismo. Gran parte de la literatura es confusa, porque incluye grupos de pacientes adultos y niños, y cuando se hace la estratificación se observa claramente que el peor pronóstico corresponde a los niños.

Es importante estudiar extensamente los factores de riesgo de estos pacientes, sea por su localización o por su comportamiento histológico, y así poder ajustar el tratamiento más adecuado, de preferencia individualizando cada caso.

Actualmente en diversos centros se ha intentado, de acuerdo con los lineamientos de manejo de otras neoplasias del SNC y con base en los resultados obtenidos, el cambio en la estrategia terapéutica. El inicio de esquemas de QT, previos al manejo con RT, con el fin de disminuir el volumen tumoral a radiar, más no el campo, pudiera ser de utilidad. De igual forma, el conocimiento de la radiosensibilización del tumor mediante la administración de compuestos del platino ya ha sido documentada y pudiera tener un impacto en la sobrevida de estos pacientes.

Es relevante poder estratificar muy bien este tipo de tumores de acuerdo con lo referido y remarcado en la reciente clasificación de la OMS de 2021, en la que claramente se especificó que los ependimomas tenían diferentes alteraciones genéticas de acuerdo con su localización; así, los originados a nivel supratentorial tenían alteración de los genes ZFTA, RELA, YAP1 y MAML2; los originados en la fosa posterior presentaban alteración del gen H3K27me3 y del MYC; y los localizados en la espina tenían alteración del NF2 y del MYC (estos últimos con un mejor pronóstico).

Sin embargo, una vez más es necesario efectuar estudios cooperativos entre varias instituciones del país, a fin de poder agrupar los tamaños de muestra necesaria para la realización de estos estudios y sobre todo poder reunir resultados con significancia estadística.

Mientras esto no se lleve a cabo, lo que se puede concluir con estos pacientes es que la sobrevida reportada a cinco años es de 27 a 58% y que esta cifra cae drásticamente cuando sólo son incluidos los pacientes pediátricos.²⁵ Por ejemplo, Lyons encontró una sobrevida de sólo 14% a cinco años en la mayoría de los pacientes, presentando recaídas en los primeros 18 meses luego del diagnóstico.

REFERENCIAS

1. **Heidelman RL, Packer RJ, Albright LA:** Tumours of the central nervous system. En: Pizzo PP, Poplack DG: *Principles and practice of pediatric oncology*. Nueva York, 1988:505-553.
2. **Allen JC, Epstein F:** Meduloblastoma and other primary malignant neuroectodermal tumours of the CNS. *J Neurosurg* 1982;57:446-451.
3. **Park TS, Hoffmon HJ, Hendrich EB:** Meduloblastoma. Experience at the Hospital Sick Children, Toronto. *J Neurosurg* 1983;58:543-552.
4. **Evans AE, Jenkin RD, Sposto R:** The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72: 572-582.



5. **Berry MP, Jenkin DT, Keen CW:** Radiation treatment for medulloblastoma. A 21-year review. *J Neurosurg* 1981;55:43-51.
6. **López AE, Rivera MH, Cerecedo DF, Quintana RG:** Survival of patients with medulloblastoma treated with carboplatin and etoposide before and after radiotherapy. *Arch Med Res* 1998;29(4):313-319.
7. **Kovnar EH, Kellie SJ, Horowitz ME:** Pre-irradiation cisplatin in the treatment of high-risk medulloblastoma. A phase II study. *J Clin Oncol* 1990;8:330-336.
8. **Tirelly V, D'Incalci M, Conetta R:** Etoposide in malignant brain tumours. A phase II study. *J Clin Oncol* 1984;2:432-437.
9. **Hughes EN, Shillito J, Sallan JE:** Medulloblastoma at the Joint Center for Radiation Therapy. *Cancer* 1988;61:1992-1998.
10. **Packer JR, Sutton NL, Elterman R, Lange B, Goldwein J et al.:** Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81:690-698.
11. **Double EB, Richmond RC, O'Hara JA:** Carboplatin as a potentiation of radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 1985;12:111-124.
12. **Muggia FM:** Overview of carboplatin: replacing and extending the therapeutic horizons of cisplatin. *Semin Oncol* 1989;16:1-13.
13. **Allen JC, Walker R, Ludes E:** Carboplatin and recurrent childhood brain tumours. *J Clin Oncol* 1987;5:459-463.
14. **Canetta R, Bragman K, Smaldone L:** Carboplatin: current status and future prospects. *Can Treat Rev* 1988;15:17-32.
15. **Allen JC, Bloom J, Ertel I:** Brain tumors in children. *Semin Oncol* 1985;13:110-122.
16. **Miller AB, Hoogstratem B, Staquet M:** Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207.
17. **Dawson Saunders B, Trapp R:** Methods for analyzing survival data. En: *Basic and clinical biostatistics*. Connecticut, Appleton and Lange, 1994.
18. **Dohrmann GL, Farwell JR:** Ependymomas in children. *J Neurosurg* 1976;45:273-283.
19. **Kernohan KW, Fletcher K:** Ependymomas: a study of 109 cases. *Pub Assoc Res Nerv Ment Dis* 1947;16:182-209.
20. **Lyons MK, Kelly PJ:** Posterior fosa ependymomas: report of 30 cases and review of literature. *Neurosurgery* 1991;28:659-665.
21. **Schiffer D, Chio A:** Histologic prognosis factors in ependymomas. *Childs Nerv Syst* 1991;7:177-182.
22. **Wallner CE, Wara WM:** Intracranial ependymomas: results of treatment with partial or whole brain irradiation without spinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1937-1940.
23. **Berolone SJ, Braum ES:** A phase study II of cisplatin therapy in ependymomas. *J Neurooncol* 1989;7:5-11.
24. **Rivera LR, López AE, Rivera MH:** Survival of patients under 3 years old with medulloblastoma: a study from the Mexican Cooperative Group for Childhood Malignancy. *Child's Nerv Syst* 2002;18:1-5.
25. **Rivera LR, López AE, Rivera MH et al.:** Survival of children under 3 years old with medulloblastoma: a study from the Mexican Cooperative Group of Children Malignancies. *Childs Nerv Syst* 2002;18:38-42.
26. **Louis D, Perry A, Brat D et al.:** The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231-1251.



IMSS

CAPÍTULO IX

Tumores del tallo cerebral

Javier Enrique López Aguilar



Sin duda, los tumores del tallo cerebral son el grupo de tumores cerebrales en los que más se ha realizado investigación traslacional, dado que generan menos tasas de supervivencia a nivel mundial, y la investigación traslacional es impostergable.

En la actualidad se considera que los tumores del tallo cerebral son responsables de 10 a 20% de todos los tumores del sistema nervioso central. Por definición estos tumores se ubican en la región del tallo, y pueden ser identificados tanto en niños menores de un año como en adultos, sobre todo en la tercera y la cuarta décadas de la vida. Sin embargo, estos tumores son comunes en los niños durante la segunda mitad de la primera década de la vida, con un ligero predominio en los hombres.¹

El diagnóstico y las manifestaciones clínicas de estos tumores varían significativamente de los que se ubican en la médula espinal y el diencefalo, y aun con los grandes avances en la oncología los tumores del tallo cerebral siguen teniendo el peor pronóstico de todos; los gliomas difusos intrínsecos del puente son los más frecuentes, y tienen un curso relativamente corto de deterioro neurológico que culmina con la muerte. La supervivencia a 12 meses reportada en la mayoría de las series va de 5 a 20%; sin embargo, existe un pequeño subgrupo de pacientes con una supervivencia prolongada, que actualmente se está tratando de definir. Igual que en la mayoría de los tumores, el reconocimiento de los factores de riesgo y la identificación de los subgrupos de pacientes con pronósticos diferentes conllevan a una selección de la terapéutica a seguir.

Esta subcategorización de pacientes ha sido difícil en los tumores del tallo cerebral, habiéndose ya intentado varias variables, como los hallazgos en los estudios de imagen, la edad, el sexo, la histología, la duración de los signos y los síntomas previos al diagnóstico en un esfuerzo por definir el pronóstico.

Existen varios estudios que han sugerido que los niños con signos y síntomas con menos de seis meses de duración previos al diagnóstico, múltiples signos de afección del tallo y múltiples lesiones en el estudio de imagen, así como afección de la región pontina, tienen el peor pronóstico. Por otro lado, los tumores con crecimiento exofítico y lesiones focales que se originan con lesiones quísticas, que pueden ser susceptibles de manejo quirúrgico, tienen el mejor pronóstico.

De manera similar, existen evidencias sustentadas por los estudios de Milstein y Rafael, ambos en 1989, de que los gliomas del tallo cerebral observados en pacientes con neurofibromatosis, independientemente de las características de imagen, tienen una biología diferente y un mejor pronóstico, en comparación con los pacientes que no tienen neurofibromatosis, lo cual se traduciría en un comportamiento más benigno del tumor en los primeros pacientes.

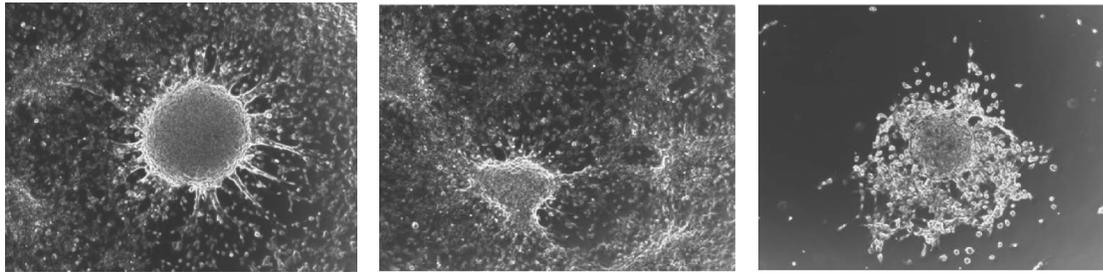


Figura IX-1. Presencia de neuroesferas en los cultivos celulares.

También se ha documentado que los pacientes con hallazgos histopatológicos de mayor anaplasia tienen el peor pronóstico; sin embargo, otros estudios sugieren que los tumores de tallo son todos gliomas mixtos y que, dependiendo del sitio de la toma de biopsia, los hallazgos podrían ser de anaplasia o de un tumor con características histológicas de benignidad, dependiendo del área del tumor de donde fue obtenida la muestra.^{1,2}

Como se comentó, el estudio del inmunoambiente de las células tumorales ha complementado la integración del conocimiento del comportamiento biológico de estos tumores. En el caso de los tumores difusos intrínsecos del puente, el inmunoambiente juega un rol preponderante, dado que por la escasa vascularidad de éstos la permeabilidad de los fármacos citotóxicos y dirigidos se complica más. Estos tumores se consideran “inmunofríos” por tener las siguientes características, que impiden aún más la respuesta terapéutica:²

1. No produce inflamación o edema circundante.
2. Existe ausencia de linfocitos tipo T.
3. Existe en el inmunoambiente de estos tumores la presencia de citocinas inmunosupresoras.
4. No responden a la inmunoterapia.
5. Ausencia de citocinas proinflamatorias.

Desde 2010 en el Laboratorio de Investigación en Oncología “Dr. Diego Julio Arenas”, de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el cual fue trasladado al Centro de Investigación Biomédica de Oriente, localizado en Metepec, Puebla, se realizan cultivos de células tumorales, incluidas las del tallo cerebral, lo cual ha permitido profundizar en el conocimiento del comportamiento biológico de estos tumores con el fin de hacer una verdadera investigación traslacional.³

El conocimiento y el entendimiento del desarrollo de las neuroesferas que se presentan a partir de las células sobrenadantes CD133 (+) que marcan a las células madre han permitido identificar al grupo de niños con desarrollo de ellas en los cultivos provenientes de las células tumorales obtenidas *in vivo* mediante biopsia por estereotaxia (figura IX-1). Se debe mencionar que en un inicio pocas unidades del mundo realizaban ambos procedimientos —biopsias en niños con tumor del tallo cerebral y cultivo de las referidas células tumorales— y que el IMSS fue pionero en esta tecnología, la cual ahora se desarrolla en las unidades médicas de diversos países del mundo desarrollados especializados en la atención de estos pacientes.^{4,5}

PATOLOGÍA

La histología de los tumores del tallo cerebral es muy variable y va desde los astrocitomas fibrilares o pilocíticos hasta los glioblastomas multiformes, que son la variante más agresiva. En el pasado se consideraba que los espongiblastomas eran una entidad diferente, pero en realidad correspon-

den a los astrocitomas fibrilares. Las lesiones quísticas pueden ser encontradas tanto en los astrocitomas de bajo grado como en los más agresivos, aunque con frecuencia se asocian al glioblastoma y generalmente son hemorrágicas y necrosantes.

La distorsión de la estructura anatómica normal con áreas de hemorragia y necrosis caracteriza al glioblastoma multiforme y, por el contrario, los tumores con crecimiento lento, sin destrucción de las estructuras adyacentes, más bien desplazando y comprimiendo los fascículos nerviosos y las estructuras adyacentes, corresponden a los de bajo grado.

En los astrocitomas⁸ de bajo grado el patrón pilocítico se presenta en los tumores que crecen entre los tractos de fibras nerviosas, por lo que esta característica puede estar presente en otras variantes histológicas.

Por otro lado, aunque la mayoría de los tumores en esta zona crecen de manera endofítica, estos es, intrínsecos al tallo cerebral, existe un grupo de ellos que crecen de manera exofítica. Estos tumores se pueden encontrar en el piso del cuarto ventrículo, ocupando el ángulo pontocerebeloso o extendiéndose en los recesos laterales. Esto, a diferencia de los tumores intrínsecos del tallo cerebral por su presentación fúngica, los hace accesibles a un potencial tratamiento.

Desde 1982 Mantravadi sugirió que los astrocitomas de grado más bajo de malignidad con frecuencia se localizan arriba del puente y el cerebro medio, y que los glioblastomas multiformes comúnmente se localizan por debajo del puente y en la médula espinal.⁹

La localización del tumor, tanto como la histología, y la forma de presentación independiente o combinada, hacen que estos factores tengan una implicación en el pronóstico. El autor menciona en un estudio de 25 autopsias de pacientes con tumor del tallo cerebral que los tumores originados en el puente tendían más a invadir las estructuras vecinas que los originados en el cerebro medio.

Actualmente se considera, con base en varios estudios, que 78% de todos los tumores del tallo cerebral se originan en el puente, 14% en la médula espinal y 8% en el cerebro medio. Esto, con sus consecuentes implicaciones de pronóstico comentadas.⁴

Por otro lado, es también considerado que de 16 a 61% de todos los tumores biopsiados son astrocitomas de alto grado de malignidad (III y IV), y que 80% lo son cuando las muestras son obtenidas de autopsias.

Esta última discrepancia probablemente refleja lo inadecuado de las biopsias pequeñas para hacer un diagnóstico certero de un tumor heterogéneo.⁵

CUADRO CLÍNICO

Para poder considerar la posibilidad de un tumor del tallo cerebral es necesario que esté presente la tríada de hallazgos clínicos, consistentes en signos del tracto neurológico largo, afcción a los nervios craneales y ataxia. Los signos y los síntomas consisten en anormalidades motoras, cefalea, vómito, disartrias, parálisis facial, disfasia y pérdida de la audición. Los nervios craneales III, V, VI, VIII, IX, X y XII son afectados con más frecuencia.

La afcción de los pares craneales III y IV resulta en diplopía, paresia oculomotora y nistagmo, lo que sugiere un componente mesencefálico del tumor.

Se han identificado varios tipos de nistagmo en los pacientes con lesiones del tallo cerebral, pero todos sugieren una enfermedad intrínseca del tallo. Se encuentra dilatación ventricular en dos terceras partes de los casos y papiledema en una tercera parte, y en algunos casos durante el curso de la enfermedad.

Como se comentó, se considera que los tumores del tallo cerebral tienen un curso progresivo hasta la muerte del paciente; sin embargo, la duración de estos signos y síntomas puede ser de varias semanas a partir de su presentación a varios años, por eso se ha considerado que el tiempo transcurrido desde la aparición de las manifestaciones clínicas hasta el momento del diagnóstico (*lag-time*) tiene implicaciones en el pronóstico. En 1969 Sarkarién ya había reportado algunos casos de remi-



sión de los síntomas y exacerbación de manera intermitente, lo cual en no pocas veces ha confundido al clínico acerca de que se trate de una patología desmielinizante o de una etiología infecciosa.

En otros casos se presume que existe una resolución del edema peritumoral o una reabsorción de la necrosis del área tumoral. Por otro lado, el drenado de un quiste secundario a un tumor del tallo cerebral se puede acompañar de una mejoría transitoria de la sintomatología, seguida de una recurrencia de ésta algunos meses después.

Por último, se debe considerar que, dado que estos tumores se originan y crecen en un espacio estrecho y cerrado, una resolución espontánea puede ocasionar un efecto de taponamiento secundario o edema, o hemorragia, seguido y asociado a una mejoría de los signos y los síntomas.

Es importante señalar que la mayoría de estos pacientes presentan también cambios en la personalidad, consistentes en apatía, labilidad emocional, pérdida del interés, bajo rendimiento escolar e incluso agresividad; algunos sufren abuso psicológico en la escuela, dado el deterioro de sus habilidades/capacidades para la escritura, la disminución de la fineza en los movimientos de la mano y la lentitud del habla.¹⁰

DIAGNÓSTICO

La suposición clínica de una lesión en el tallo cerebral obliga a la realización de estudios de imagen; la imagen de resonancia magnética de cráneo simple y con gadolinio es mejor que el estudio de tomografía computarizada de cráneo, en la que muchas veces no se puede identificar un tumor del tallo cerebral, sobre todo los de bajo grado, que son lesiones homogéneas sin áreas quísticas ni necrosis, sino más bien lesiones isodensas o ligeramente hipodensas, muy difíciles de identificar.

Inicialmente, incluso antes del advenimiento de la tomografía computarizada, el diagnóstico se sustentaba en la evidencia clínica y en una neumocencefalografía vía lumbar, en la cual se identificaba un agrandamiento del puente, principalmente a la vista sagital. Los otros signos neumocencefalográficos consistían en una obliteración de las cisternas pontinas y una distorsión del cuarto ventrículo.

Más adelante, con el advenimiento de los estudios tomográficos, las técnicas de diagnóstico mencionadas fueron abandonadas y se realizaban únicamente estos estudios de imagen, en los cuales era posible encontrar datos específicos que conducían al diagnóstico certero. Kingsley describió en 1979 los primeros hallazgos y que 30% de estos pacientes tenían una lesión isodensa, 49% una lesión hiperdensa y 52% lesiones hipodensas; el resto eran lesiones mixtas.

En la actualidad la imagen de resonancia magnética es el estudio de elección que identifica en la fase T-1 un decremento de la señal, así como un incremento en la fase T-2 (figura IX-2).

El patrón anular ha sido descrito tras la administración del gadolinio (figura IX-3). Este estudio permite de manera fiel definir la extensión de la enfermedad y su grado de afcción a estructuras vecinas. Además, se ha definido muy bien la manera en que estos tumores rara vez se confinan al puente y que su patrón de crecimiento exofítico es poco común. En 1988 Epstein identificó cuatro categorías para los tumores del tallo cerebral, de acuerdo con su localización anatómica:

1. Difusos.
2. Focales.
3. Quísticos.
4. Ubicados en la unión cervicomedular.

Los tumores difusos son los más comunes y los que tienen peor pronóstico; se caracterizan por áreas hipodensas y se extienden al puente. Los tumores focales se caracterizan por reforzamiento con medio de contraste y ausencia de hipodensidades; los tumores quísticos tienen el mismo potencial limitado de crecimiento y las mismas características de imagen que los astrocitomas cerebelares.



Figura IX-2. Imagen de resonancia magnética de cráneo con gadolinio en corte lateral, que muestra un astrocitoma de alto grado del tallo cerebral. Se aprecian las áreas quísticas y de necrosis.

Se debe considerar que en no pocos casos estos tumores, extrañamente, se pueden expresar también de manera simultánea en el neuroeje, por lo que considerar esta posibilidad es obligado, así como la necesidad de extender el estudio de imagen de resonancia magnética al neuroeje (figura IX-4).

Con los datos clínicos y la corroboración de la sospecha diagnóstica, mediante el estudio de imagen de elección se puede establecer el diagnóstico. Sin embargo, en la actualidad es necesario definir la variante histológica para poder ofrecerle al paciente la mejor opción terapéutica, razón por la cual está indicada la biopsia por estereotaxia.

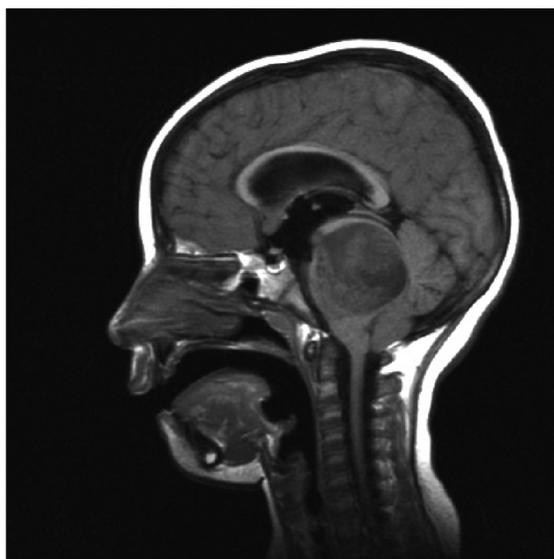


Figura IX-3. Imagen de resonancia magnética de cráneo con gadolinio en fase T-1 corte lateral que muestra un tumor del tallo cerebral. Se aprecia el anillo tumoral.



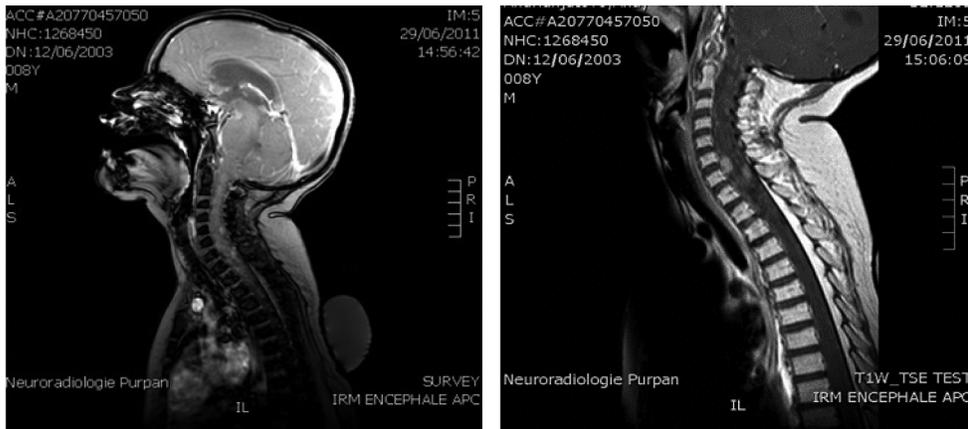


Figura IX-4. Imagen de resonancia magnética del cráneo y el neuroeje que muestra la presencia de diseminación al neuroeje de un tumor difuso intrínseco del puente.

TRATAMIENTO

En muchos centros hospitalarios el tratamiento con o sin confirmación quirúrgica se puede iniciar con radioterapia (RT) o quimioterapia (QT). A diferencia del resto de los tumores cerebrales, la cirugía no es el tratamiento de elección, y su papel se limita exclusivamente a la realización de una biopsia diagnóstica de manera histológica. Esto se debe a la localización de estos tumores y a que intentar un procedimiento quirúrgico en este sitio conllevaría a una morbimortalidad sumamente elevada.

Por tal motivo, la RT es lo que se brinda en la mayoría de los centros de salud; sin embargo, lo que la mayoría de las estadísticas indican es que aun con este tratamiento la sobrevida no se eleva más allá de 20%, a pesar de dosis de 5,000 cGy directamente al lecho tumoral durante un periodo de cinco a seis semanas. En general, la respuesta de estos pacientes a la RT ocurre de manera temprana durante el tratamiento, seguida por un efecto de meseta, con estabilización de los síntomas.¹¹

Se ha observado una remisión duradera en algunos casos, como se mencionó, siempre asociada a una historia de síntomas de larga duración antes de que el diagnóstico se haya establecido. En 1970 Panitch reportó que el promedio de sobrevida para los niños que recibieron RT fue de 47 meses, en comparación con 15 meses en quienes no la recibieron.

Los pacientes que tuvieron una pronta respuesta presentaron un promedio de supervivencia de 60 meses, pero los que no presentaron una respuesta temprana sobrevivieron sólo cinco meses. De igual forma, los pacientes con astrocitomas de bajo grado tuvieron una media de sobrevida de 32 meses vs. los portadores de un glioblastoma multiforme, quienes sobrevivieron seis meses. El empleo del hiperfraccionamiento de la RT ha sido el mayor cambio en el tratamiento de los tumores del tallo cerebral en la pasada década.

El empleo de esta técnica se basa en el conocimiento de que las células neoplásicas son mayormente sensibles a las radiaciones ionizantes mientras se encuentran en fase de proliferación del ciclo celular. La RT afectará tanto a las células proliferativas como a las que se encuentran en fase G₀-o de latencia. Como el volumen tumoral disminuirá, la mayoría de las células no proliferativas tenderán a entrar en el ciclo celular, iniciando su proliferación, lo cual las hará más sensibles al efecto ionizante de la RT.

Sobre esta base se iniciaron varios estudios fase II a nivel mundial, que empezaron a mediados del decenio de 1980.

Es importante comentar las acciones realizadas por Edwards, quien incrementó estas dosis y comprobó que podría existir tolerancia incluso con 7,800 cGy hiperfraccionados, demostrando un incremento de la sobrevida libre de progresión, pero sin significancia estadística respecto a la RT convencional.

En cuanto a la QT, ha sido muy difícil comprobar un efecto benéfico, en comparación con el que tiene la RT, porque la interpretación de un beneficio ha sido complicada por la multiplicidad de agentes usados, las dosis, los diversos esquemas y los efectos secundarios inmediatos.^{11,12}

Craft y Wilson emplearon nitrosoureas en 1978, y encontraron que sólo 5 de 19 pacientes presentaron algún tipo de respuesta. Más adelante, en 1987, Allen incorporó el carboplatino a estos esquemas; sin embargo, tampoco obtuvo un beneficio estadísticamente significativo. En la actualidad se ha intentado también utilizar QT de manera previa al manejo con RT, con el objetivo de disminuir el volumen tumoral a irradiar y radiosensibilizar al tumor.

Para este fin se han utilizado diversos esquemas, sin lograr un incremento en la sobrevida de los pacientes. Lo que se ha podido identificar es que todos los tumores del tallo cerebral se deben manejar de acuerdo con su origen histológico.

Un paciente con un astrocitoma de bajo grado se beneficia si recibe un régimen de QT con carboplatino y vincristina, además del manejo con RT, con una sobrevida a tres años de hasta 40%; por otro lado, en un paciente con un astrocitoma de alto grado de malignidad a nivel del tallo cerebral se ha visto un incremento de la sobrevida global si es manejado con un esquema consistente de ifosfamida-carboplatino-etopósido-temozolamida, de preferencia después del manejo con RT, logrando con esto una sobrevida reportada de hasta 40% a tres años. Recientemente se ha intentado la modalidad de RT concomitante al empleo oral de la temozolamida a razón de 75 mg/m²/día durante el tiempo que el paciente es irradiado, reportándose incrementos de la sobrevida, como lo reportaron Combs y Loh.

El problema radica principalmente en que los tumores del tallo cerebral presentan una baja fracción de crecimiento, lo cual los hace poco sensibles a la QT. Por otro lado, estos tumores son pobremente vascularizados, y se cree que la penetración del agente citotóxico al tumor es también limitada. Esto, aunado a la localización que presentan, en la que un crecimiento moderado compromete la vida del paciente, hace que estos pacientes sean sumamente difíciles de manejar.

El empleo de la QT metronómica, la cual fue implementada en el Servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo "XXI", y fue publicada en 2008, ha sido la que mayores tasas de supervivencia ha dado en el tratamiento de estos niños con tumor del tallo cerebral. Esta QT plantea el empleo de cuatro fármacos con diferente mecanismo de acción en dosis bajas pero permanentes durante un largo periodo, provocando menos efectos secundarios y mejores respuestas. Considera dos agentes citotóxicos, que son el carboplatino y la vincristina, y dos citostáticos, que son la talidomida (con alto efecto antiangiogénico) y la fluvastatina (que detiene a las células en la fase G₁ del ciclo celular y alarga el periodo de la fase G₂); sin embargo, hay que continuar ampliando la muestra para que ésta sea representativa.¹¹

CONCLUSIONES

Se puede concluir que el manejo de los tumores del tallo cerebral de manera multidisciplinaria con cirugía, radioterapia y QT no ha logrado hasta ahora la sobrevida esperada. Se requiere el empleo de nuevas estrategias y sobre todo la individualización de los casos para poder ofrecer un tratamiento más adecuado a cada uno de los pacientes portadores de un tumor del tallo cerebral, dado que de todos los tipos de tumores de la infancia son ellos a quienes menos se les ha podido ayudar.



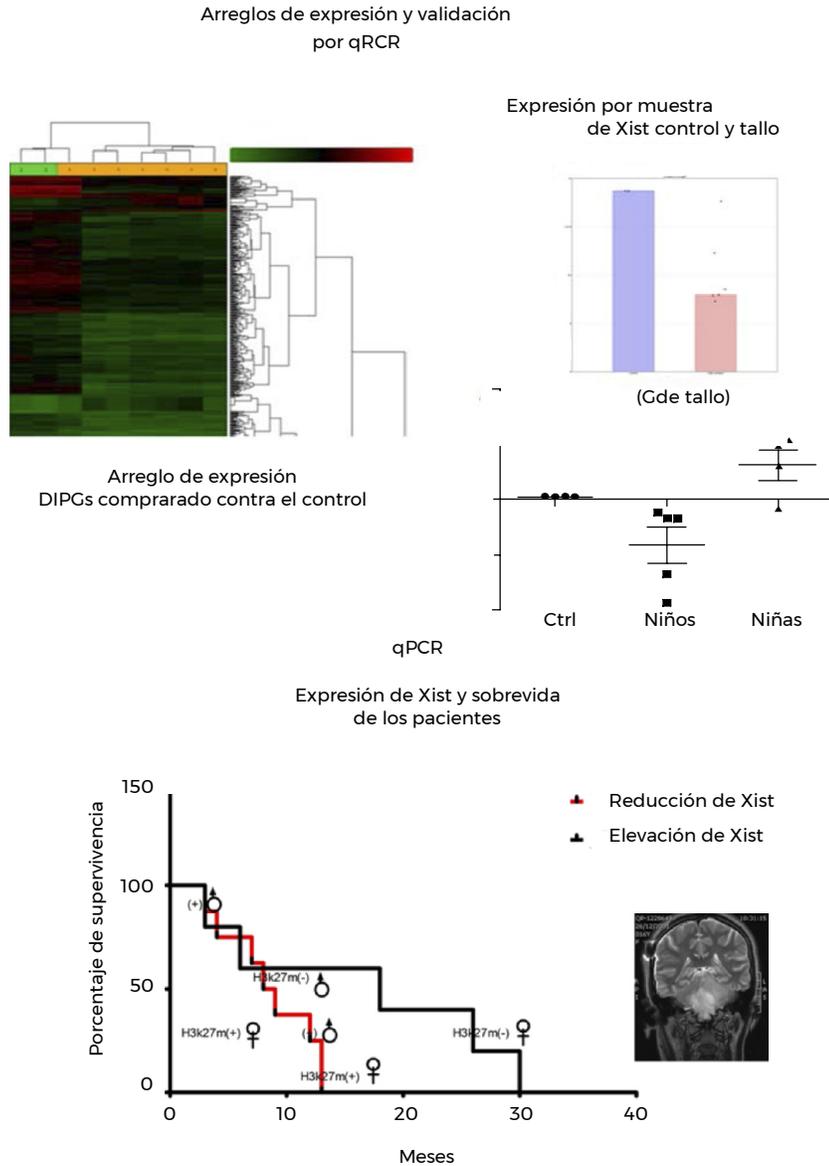


Figura IX-5. Expresión de Xist en los pacientes pediátricos y sobrevida.

Aunque estos tumores están rodeados por líquido cefalorraquídeo, la administración de QT por esta vía no ha logrado beneficios, dado que los fármacos que se pueden administrar por vía intratecal no son específicos para estos tumores y los agentes que sí pudieran lograr un efecto antitumoral no pueden ser administrados por esta vía.

Así es que se deben evaluar la efectividad de nuevos y mejores agentes citotóxicos, así como las diferentes formas de administración y métodos alternativos de tratamiento, como inmunoterapia o DNA recombinante, y en especial las modalidades imaginativas e innovadoras de tratamiento para poder ayudar a estos pacientes.

Con base en que determinados hechos celulares pueden ser explicados por trastornos en la regulación de los genes responsables de la apoptosis, como es el caso de la transformación y progresión tumorales,² se postula que debe existir una relación entre la sobreexpresión en las vías de la apoptosis y la presencia de alteraciones cromosómicas.

El conocimiento actual acerca de la apoptosis como mecanismo regulador y homeostático de los tejidos explica el desarrollo de tejido neoplásico en la mayoría de los casos. Cualquier alteración o desequilibrio en este mecanismo regulador, sea en la vía extrínseca regulada por la familia del factor de necrosis tumoral y la proteína TRAIL o en la vía intrínseca mitocondrial, da como resultado el desarrollo de un tumor.

Recientemente se ha querido canalizar este conocimiento a fin de desarrollar moléculas que intervengan o favorezcan el desarrollo o el estímulo de la apoptosis para tratar varios tipos de cáncer en la edad pediátrica.

Un avance trascendental ha sido el descubrimiento de la molécula Xist, presente en algunas células tumorales provenientes del tallo cerebral y que ha sido identificada de manera preliminar como de factor pronóstico favorable cuando se encuentra sobreexpresada, no así cuando se encuentra subexpresada. Curiosamente, las niñas son las que comúnmente demuestran la sobreexpresión. Estos hallazgos fueron identificados de manera vanguardista en el IMSS, en la Unidad de Investigación en Genética (figura IX-5).¹⁷

Sin duda, hay mucho por trabajar, pero el desarrollo de la investigación traslacional es algo que ha sabido leer bien el IMSS y desde hace años se ha trabajado para poder integrar todas las piezas del rompecabezas que permitan brindar una terapia más dirigida y certera para impactar de manera positiva en la sobrevida de los niños con un tumor cerebral localizado en el tallo cerebral, el cual es el que ha tenido menor sobrevida de todos los tipos de cáncer en la edad pediátrica.

REFERENCIAS

1. **Crafts DC, Wilson CB:** Status of pediatric brain-tumor chemotherapy. En: O'Brien MS: *Pediatric neurological surgery*. Nueva York, Raven Press, 1978:87-100.
2. **Lieberman NAP et al.:** Developing immunotherapeutic strategies to target brain tumors. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2016;16(7):775-788.
3. **López A et al.:** CD133 se asocia con el pronóstico en astrocitoma pediátrico. *GAMO* 2011;10(1):13-18.
4. **Kingsley DPE:** The CT scanner in posterior fossa tumors of childhood. *Br J Radiol* 1979;52: 769-776.
5. **Epstein F:** Intra-axial tumors of the cervicomedullary junction. *J Neurosurg* 1987;7:117-133.
6. **Edwards MSB, Wara WM, Ursatun RC:** Hyperfractionated radiation therapy for brain stem gliomas: a phase I-II trial. *J Neurosurgery* 1989;70:681-700.
7. **Allen JC, Walker R:** Carboplatin and recurrent childhood brain tumors. *J Clin Oncol* 1987;5:459-463.
8. **Allen JC, Hannock C et al.:** PCNU and recurrent childhood brain tumors. *J Neurooncol* 1987;5:241.
9. **Mantravadi RVP:** Brain stem gliomas: an autopsy study of 25 cases. *Cancer* 1982;49:1294-1296.
10. **Milstein JM, Geyer JR:** Favorable prognosis for brain stem gliomas in neurofibromatosis. *J Neurooncol* 1989;7:367-371.
11. **López AE:** Phase II study of metronomic chemotherapy with thalidomide, carboplatin-vincristine-fluvas-tatin in the treatment of brain stem tumors in children. *Arch Med Res* 2008;39:665-662.
12. **López AE, Rivera MH, Cerecedo DF:** Preirradiation chemotherapy in pediatric astrocytomas *Childs Nerv Syst* 2003;19:818-823.
13. **Panitch ES, Berg BO:** Brain stem tumors of childhood and adolescence. *Am J Dis Child* 1970;119:465-472.
14. **López A et al.:** Integración clínica, biológica y molecular en el niño con tumor cerebral. *GAMO* 2011; 10(1):51-54.
15. **Sarkari NBS:** Relapses and remissions in brain stem tumors. *Br Med J* 1969;2:21-23.
16. **Gayon PS:** Carboplatin and childhood brain tumors. *Cancer* 1990;66:2465-2469.
17. **Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP et al.:** Next-generation personalized medicine for high-risk paediatric cancer patients-the inform pilot study. *Eur J Cancer* 2016;65:91-101.





IMSS

CAPÍTULO X

Linfoma de Hodgkin. Revisión de la literatura

Martha Valdés Sánchez



GANGLIOS LINFÁTICOS

El sistema linfático complementa las funciones del sistema vascular sanguíneo mediante la recolección de líquido intersticial por parte de los capilares linfáticos, para reincorporarlo a la circulación sanguínea a través de los conductos linfáticos colectores. De esta manera, el sistema linfático regula el balance de los líquidos tisulares y facilita el transporte de proteínas intersticiales. El tejido linfático o linfoide es constituido por tejido conjuntivo reticular y un conjunto de células en el que la mayor parte de sus componentes celulares funcionales son los linfocitos. El tejido linfático se dispone en el organismo de tres formas:

1. Tejido linfático difuso, especialmente en las mucosas de los aparatos respiratorio, digestivo, genital y urinario.
2. Tejido linfático en forma de cordones en la médula de los ganglios linfáticos o integrando el parénquima de la pulpa blanca del bazo.
3. Tejido linfático folicular, constituido por tejido linfático organizado en estructuras esféricas u ovoides, denominadas nódulos o folículos linfáticos, que se encuentran diseminados o agrupados en las mucosas, en las que pueden constituir acumulaciones linfáticas.

Los ganglios linfáticos son estructuras de forma redondeada u ovoidea. Presentan una ligera concavidad en una de sus superficies, que recibe el nombre de hilio, lugar por donde penetran los vasos arteriales y emergen los vasos venosos y linfáticos (eferentes); por su superficie convexa se introducen varios vasos linfáticos con válvulas, denominados aferentes. Suelen medir desde 3 a 5 mm hasta 2 a 3 cm de longitud.

Se localizan a lo largo de los vasos linfáticos, pero en los lugares de confluencia de estos vasos, como el cuello, las regiones axilares e inguinales, el mediastino y la cavidad abdominal, se reúnen en mayor cantidad. Los ganglios linfáticos desarrollan dos funciones importantes:

1. **Filtración de la linfa:** facilita la acción fagocítica de los macrófagos existentes en las paredes de los senos linfáticos.
2. **Inmunidad:** impide en grado variable la diseminación de infecciones bacterianas y virales agudas, ya que en el parénquima linfático se presentan abundantes neutrófilos que fagocitan rápidamente a los microorganismos.



La respuesta inmunitaria que presentan los linfocitos T es citotóxica (mediada por células) y la de los linfocitos B es humoral (mediada por anticuerpos).

Se ha observado que la ruta de diseminación de células neoplásicas en los tumores sólidos también tiene lugar primordialmente a través de los vasos linfáticos hacia los grupos ganglionares de relevo próximo, y se ha demostrado que una neoplasia es capaz de inducir una red propia de vasos linfáticos que conecta con la red ya existente, siendo la linfangiogénesis un proceso involucrado en la carcinogénesis.

Las adenomegalias cervicales son un hallazgo común en el examen físico en los pacientes pediátricos. La linfadenopatía se define como una anomalía en el tamaño o el carácter, o ambos, de los ganglios linfáticos. En general, los ganglios linfáticos cervicales mayores de 1 cm de diámetro se consideran agrandados y son definidos como adenomegalias.

Comúnmente la linfadenopatía representa una respuesta hiperplásica transitoria de los ganglios linfáticos en respuesta a un proceso inflamatorio benigno local. La linfadenopatía también puede representar otras patologías más graves, incluyendo un proceso neoplásico. Alrededor de 15% de los ganglios linfáticos de los pacientes pediátricos a quienes se les realizó una biopsia son positivos a malignidad. Durante los primeros seis años de vida el neuroblastoma y la leucemia son las neoplasias que se asocian comúnmente a la linfadenopatía cervical, seguidas del rhabdomiocarcinoma y el linfoma no Hodgkin.

Después de los seis años de vida el linfoma de Hodgkin (LH) es el tumor más frecuentemente asociado a adenopatías cervicales, seguido del linfoma no Hodgkin y el rhabdomiocarcinoma.¹⁻⁶

LINFOMA DE HODGKIN

El LH es una neoplasia maligna que se origina de las células linfoides en los ganglios linfáticos y se caracteriza por la presencia de células típicamente binucleadas y multinucleadas conocidas como células de Reed-Sternberg (RS).

EPIDEMIOLOGÍA

En 2018 el LH representó una incidencia estimada de 79,990 diagnósticos y 26,167 muertes por cáncer en todo el mundo. Al igual que el linfoma no Hodgkin, la incidencia de LH en los países con un índice de desarrollo humano (IDH) muy alto (2.1 por 100,000) es más del doble que la de países con otros niveles de IDH. Las regiones con las tasas de incidencia más elevadas incluyen el sur, el norte y el occidente de Europa (2.8, 2.6 y 2.5 por 100,000, respectivamente), Australia y Nueva Zelanda (2.5 por 100,000) y América del Norte (2.4 por 100,000). La incidencia es más baja en Asia Oriental, Asia Meridional y África Subsahariana. Según las estimaciones del Instituto para la Medición de la Salud y la distribución del volumen de la enfermedad, el número de nuevos diagnósticos de LH a nivel mundial disminuyó 6.1% después de tener en cuenta el crecimiento de la población y el cambio en la estructura de la edad.⁷ En 2018 el LH representó en EUA aproximadamente 8,500 nuevos diagnósticos de cáncer y 105 muertes por cáncer, con una incidencia mayor entre la raza blanca que entre otros grupos raciales y étnicos. La distribución por edades de la LH es claramente bimodal, con una incidencia máxima que ocurre primero entre los adultos jóvenes de 20 a 24 años y entre los adultos mayores de 75 a 79 años.⁷⁻¹⁰ El LH representa de 6 a 8% de todas las neoplasias en la edad pediátrica. Su incidencia varía significativamente según la edad, el sexo, el subtipo histológico y la ubicación geográfica. El LH es la neoplasia maligna más frecuente en los adolescentes de 15 a 19 años, y representa 15% de los diagnósticos de cáncer en este grupo etario. Cabe destacar que el *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* utilizó 15 años de datos y observó distintos patrones raciales en la distribución por edades de LH; en las personas negras la incidencia de LH se mantuvo relativamente estable después de alcanzar su punto máximo en los adultos jóvenes.⁷

La tasa de supervivencia relativa a cinco años superó 88% entre 2008 y 2014, y fue aún más alta para las personas menores de 45 años en el momento del diagnóstico (94%), y todavía más alta en los casos pediátricos (97%).^{7,11-14} Los análisis de registros específicos del *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* tienden a mostrar patrones de supervivencia más pobres entre los pacientes negros e hispanos que en los blancos, al considerar la supervivencia específica de la enfermedad frente a la supervivencia general.^{7,11-14} En EUA las características clínicas del LH también varían según la raza y el origen étnico. Varios estudios han demostrado que las poblaciones negra y hispana tienen más probabilidades que la blanca de ser diagnosticadas con LH de celularidad mixta y menos probabilidades de ser diagnosticados con LH de esclerosis nodular. En las personas hispanas el subtipo histológico de celularidad mixta (CM) se asocia al virus de Epstein-Barr (VEB), se observa principalmente en los niños pequeños y representa aproximadamente 20% de los LH; el subtipo de esclerosis nodular se aprecia predominantemente en los adolescentes y los adultos jóvenes, y representa alrededor de 75% de los LH. La incidencia de LH con esclerosis nodular refleja un gradiente socioeconómico, por lo que este tipo de gradiente alto se asocia a un riesgo elevado de LH con esclerosis nodular. En México se han observado cambios epidemiológicos; así, en décadas pasadas la variedad LH subtipo esclerosis nodular representaba la mayor incidencia, pero actualmente el predominio de casos reportados corresponden a CM.⁷⁻¹² La alta concordancia de LH en los gemelos monocigóticos, pero no en los dicigóticos, indica que los factores genéticos juegan un papel etiológico en el desarrollo de algunos casos de LH.^{8,13}

ETIOLOGÍA

La etiología del LH es en gran medida desconocida. Sin embargo, se han reportado riesgos más altos en las personas con enfermedades autoinmunitarias, los hombres (excepto en adolescentes y adultos jóvenes), las personas con un estatus socioeconómico más alto, las familias pequeñas, los sujetos con inmunodeficiencia congénita y adquirida, las personas con antecedentes familiares de LH u otras neoplasias linfoides, así como los mayores títulos de anticuerpos vs. ciertos antígenos del VEB. La patogenia de la LH probablemente implica una interacción compleja entre la susceptibilidad genética, el deterioro inmunitario y las exposiciones ambientales. La respuesta inmunitaria anormal a los agentes infecciosos puede desencadenar procesos oncogénicos que causan LH. Según el modelo de exposición retardada de la etiología de LH, una mayor exposición a la infección a una edad temprana puede proteger contra LH al promover la maduración temprana de la inmunidad celular. Los marcadores de exposición temprana a patógenos infantiles comunes, como asistir a la guardería y tener hermanos mayores, generalmente muestran un efecto protector contra el LH.^{7,13} Los datos que vinculan el VEB con el riesgo de LH también respaldan una etiología infecciosa para algunos LH. La infección por VEB en la adolescencia se manifiesta clínicamente como mononucleosis infecciosa. Los antecedentes de infección por varicela, sarampión, paperas, tos ferina y rubéola han mostrado un efecto protector contra la LH, pero los antecedentes de mononucleosis infecciosa se asocian a un mayor riesgo de LH en los adultos jóvenes. Además, el riesgo relacionado con mononucleosis infecciosa parece específico del LH con VEB positivo.⁷ Los pacientes de los países en vías de desarrollo tienen dos veces más probabilidades de tener LH asociado al VEB que los individuos de los países de primer mundo. El papel exacto del VEB en el desarrollo de LH no está claro.^{7,12,13} Dos genes clave del VEB son involucrados en la etiología del LH: la proteína latente de membrana (PLM) 1, la cual induce la activación del factor nuclear constitutivo-kappa B (NF- κ B), imitando al receptor CD40; y la proteína PLM-2, la cual puede asumir la función de los receptores de las células B.¹⁴ El incremento de la disregulación de la vía del NF- κ B en los pacientes con VEB+, en relación con los pacientes con VEB- es consistente con el rol del VEB en el desarrollo de LH. En los casos de VEB- los eventos de señalización se complementan con mutaciones en la proteína 3 inducidas por el factor de necrosis tumoral alfa, que codifica el inhibidor de NF- κ B 20. A pesar de estos hallaz-



gos, la importancia en el pronóstico de la positividad para el VEB es desconcertante y ha sido poco estudiada en los pacientes pediátricos con LH.^{12,14} La inmunosupresión está asociada al riesgo de LH. En un estudio reciente que evaluó los resultados del cáncer en 448,258 personas infectadas por el VIH y usó registros poblacionales, el riesgo de LH fue 4.6 y 9.4 veces mayor para las personas con VIH solo y SIDA, respectivamente. En los pacientes con SIDA, casi 100% de los LH clásicos son VEB positivos y de histología de celularidad mixta.⁷ En un gran análisis de datos de registros de trasplantes y cáncer de EUA, la incidencia de LH en los receptores de trasplantes pediátricos fue 19 veces mayor que en la población general. Las enfermedades autoinmunitarias caracterizadas por inflamación crónica, como la artritis reumatoide y el lupus sistémico, también se han relacionado con el LH.^{7,12}

HISTOPATOLOGÍA

Thomas Hodgkin realizó en 1832 la descripción anatómica de la enfermedad y presentó su artículo a la sociedad médica y quirúrgica de Londres con ilustraciones a color que describían los “peculiares agrandamientos” y las afecciones de las glándulas absorbentes (ganglios linfáticos) del cuello y otras partes del cuerpo, acompañados por agrandamiento y depósitos en el bazo y algunas veces en el hígado de nódulos semejantes a tubérculos. En 1856 Samuel Wilks describió casos similares que consideraban formas inusuales de larvas, semejando la corteza del tocino o el sebo, que afectaban al mismo tiempo la región cervical y otras “glándulas” y el bazo. Estos trastornos probablemente incluían la tuberculosis y otras afecciones. En 1865 Wilks reconoció que Hodgkin había descrito una nueva enfermedad, a la que llamó enfermedad de Hodgkin. Sternberg en 1898 y, de forma más precisa, Reed en 1902, identificaron la célula gigante multinucleada característica de la enfermedad, conocida como célula de Reed-Sternberg.

La Organización Mundial de la Salud distingue dos tipos de LH con características clínicas y biológicas distintas: el linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y el LH nodular rico en linfocitos.^{14,15} El LHc es un tumor que se caracteriza por las células RS. El origen de las RS fue enigmático durante mucho tiempo, pero en la actualidad se sabe que se originan de células B transformadas. Las células de RS son células gigantes multinucleadas (células Hodgkin/ Reed-Sternberg) en un fondo de células inflamatorias constituidas por pequeños linfocitos, histiocitos, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y fibroblastos. Las células de RS tienen núcleos que pueden ser encontrados dentro de la célula, con una apariencia en espejo. La membrana es gruesa, los nucleolos son muy grandes y prominentes, y hay un halo perinuclear. También se ven células momificadas.^{15,16} Hoy en día es necesario demostrar que esas células son CD15 y CD30 positivas y ALK-1 negativo, antígeno común leucocitario y CD3 negativas. Las células de RS usualmente son positivas a VEB y la proteína latente de membrana, y típicamente expresan EBNA-1 sin EBNA-II.^{15,16} El LHc de predominio linfocítico se presenta en los niños y constituye alrededor de 5% de todos los LH de la edad pediátrica, con predominio en el sexo masculino y una distribución etaria bimodal, como todos los LH en su conjunto. Típicamente involucra a los ganglios linfáticos periféricos y la adenopatía mediastínica es poco común. La mayoría de los pacientes se presentan en estadio I o II, y los síntomas B generalmente no se presentan. En las biopsias por lo general la arquitectura está borrada, pero es nodular. Los nódulos comprimen las zonas de células T y están compuestos principalmente de células del manto, un tipo de linfocito B que muestra coexpresión de inmunoglobulinas M y D. Los eosinófilos y las células plasmáticas usualmente no son vistas. Las células RS son positivas para CD15, CD30 y PLM y negativas para Alk-1, LCA y CD3.

El LHc de CM también se observa en niños, y constituye entre 35 y 60% de todos los LH infantiles. De acuerdo con la ubicación geográfica tiene predominio en el sexo masculino. Se observa con más frecuencia en los niños de los países en desarrollo, y no tiene la distribución de edad bimodal que se describe para todos los LH. Se puede encontrar en pacientes VIH positivos y con infección por

VEB. Por lo general hay adenomegalias periféricas sin ganglios mediastinales. Los síntomas B se ven con frecuencia y en etapa tardía puede haber afectación del bazo, el hígado y la médula ósea. En las biopsias los ganglios linfáticos muestran una población mixta típica de células, incluidos los linfocitos, las células plasmáticas, los eosinófilos, los histiocitos y algunos neutrófilos. Los histiocitos son más prominentes cuando hay infección por VEB, y pueden parecer epitelioides y formar granulomas mal definidos. No hay nódulos, pero en ocasiones la enfermedad puede evolucionar de forma interfolicular con persistencia de restos de centros germinales normales. En el fondo polimórfico son vistas las típicas células mononucleares de RS, con positividad a CD15 y CD30. La expresión de PLM es frecuente. El problema más común en el diagnóstico por biopsia del tipo CM es la distinción con el LH con esclerosis nodular. Ambos tipos muestran la presencia de células RS clásicas con fenotipo positivo CD15 y CD30 clásico. El fondo también tiende a ser similar con las células T, los eosinófilos y las células plasmáticas. Por lo tanto, hay que poner atención en el engrosamiento de la cápsula, la presencia de fibrosis y la afectación del mediastino, ya que todas estas características indican nódulos del tipo de la esclerosis y no se observan en celularidad mixta. El LHc con depleción linfocitaria es el tipo más raro de LH, constituye 1% de todos los LHc y es de mal pronóstico. Con frecuencia es mal diagnosticado, y su comportamiento no está bien descrito. Casi siempre se encuentra en estadios tardíos con presencia de síntomas B, y se presenta en los países en vías de desarrollo en asociación con la infección por VIH y VEB. Es muy raro en la población pediátrica. La médula ósea está involucrada con frecuencia. Las biopsias muestran una profusión de células RS, incluidas las formas bizarras. Algunos casos semejan al tipo CM, pero con un número mucho mayor de células RS. Es difícil diferenciarlo del linfoma difuso de células B grandes sin inmunohistoquímica, y es un importante diagnóstico diferencial del linfoma anaplásico de células grandes.

Las células RS son positivas a CD15, CD30 y PLM. El LHc tipo esclerosis nodular es diagnosticado sobre la base de bandas circulares de colágeno que están presentes y son muy comunes en este tipo de LH. Tiene una distribución de edad bimodal y alrededor de la mitad de los pacientes tienen síntomas B. No hay predominio en el sexo masculino, a diferencia de otros tipos de LH, por lo que la mayoría de las veces que se presenta en las niñas resulta ser del tipo de esclerosis nodular. La característica principal es la presencia de adenopatías mediastínicas, lo que la diferencia de otros tipos de LH. Si bien la mayoría de los pacientes presentan LHc en estadio II, la mitad pueden tener enfermedad voluminosa o estadios avanzados con afectación del bazo y los pulmones en alrededor de 10%. Desde el punto de vista histológico, puede haber dos tipos: grado I (patrón reticular, patrón fibrohistiocítico) y grado II (patrón sincial). La esclerosis nodular muestra una morfología lacunar de las células de RS, que son de menor tamaño. Los nódulos apreciados en la histología son producidos por bandas circulares de fibrosis que son retráctiles y se asocian a engrosamiento de la cápsula. El fondo está compuesto por células T, células plasmáticas y eosinófilos, y es similar al LHc de celularidad mixta.^{15,16}

El segundo tipo principal de LH es de predominio linfocítico nodular. A diferencia del LHc, este tipo está compuesto por una población de células B en el fondo y acompañado de células dendríticas foliculares; grandes células atípicas se intercalan en el medio y tienen una morfología diferente de las células clásicas de RS; actualmente se les llama células de palomitas de maíz, debido a su apariencia nuclear, que se asemeja a las palomitas de maíz. Estas células también son positivas para marcadores de células B, como CD20, y tienen un borde con células T que las rodea, además de que son CD3 y CD57 positivas. Las células en palomitas de maíz son CD15 y CD30 negativas.¹⁶ La escasez de células malignas en el LH ha hecho muy difícil discernir su origen. La evidencia actual señala que se trata de células clonales de estirpe linfocitaria B. En el caso de LH nodular rico en linfocitos, las células se derivan de los linfocitos B del centro germinal o de los estadios poscentro germinal, expresando marcadores de linaje B y conservando alguna capacidad de reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas.¹⁴⁻¹⁷



PRESENTACIÓN CLÍNICA

El linfoma se percibe tradicionalmente como una neoplasia maligna que afecta sobre todo a los ganglios linfáticos. Esto es cierto para la mayoría de los casos, pero hay casos en los que el linfoma se origina en los tejidos linfoides primarios (hueso, médula y timo) o varios tejidos linfoides secundarios que no son ganglios (bazo, tejido linfoide asociado a mucosas) u órganos no linfoides (piel, huesos, cerebro, pulmones, hígado, glándulas salivales, etcétera). Es muy importante recordar que no hay signos o síntomas específicos del linfoma distintos de los relacionados con el crecimiento de la masa tumoral. La linfadenopatía en un niño que parece estar bien siempre es un reto diagnóstico. En la mayoría de los pacientes la linfadenopatía es secundaria a procesos transitorios autolimitados que se resuelven sin intervención alguna. No hay un acuerdo acerca del tamaño que los ganglios linfáticos deben tener para indicar una patología neoplásica. En la práctica clínica pediátrica un ganglio linfático que persiste mayor de 1 cm debería merecer una mayor investigación; sin embargo, también hay que tomar en cuenta la edad del niño y la localización anatómica. Los ganglios inguinales se consideran agrandados si miden más de 1.5 cm. El LH aparece comúnmente con un conglomerado ganglionar, que con frecuencia se localiza en el cuello y la zona supraclavicular; por lo general son indoloros, a menos que la tumoración comprima otras estructuras anatómicas; la consistencia es gomosa y no hay cambios inflamatorios. A nivel del mediastino se pueden presentar molestias en el tórax, síndrome de la vena cava superior, taquipnea y ortopnea. También se puede presentar tos persistente e inexplicable; otros síntomas incluyen dolor, prurito y malestar general. La mayoría de los niños son diagnosticados con base en la presencia de ganglios linfáticos supradiaphragmáticos o infradiaphragmáticos, o ambos, con adenomegalias cervicales indoloras en 80% de los casos. Alrededor de un tercio de los pacientes muestran síntomas sistémicos "B" con fiebre (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$), diaforesis nocturna y pérdida inexplicable de más de 10% del peso corporal en un periodo de seis meses antes del diagnóstico.¹⁸⁻²¹ La manifestación extraganglionar de la enfermedad es definida como la infiltración de las células linfoides malignas en los órganos extralinfáticos, y es clasificada como enfermedad estadio IV.

La afectación de órganos por contigüidad consiste en la diseminación de la enfermedad que se origina directamente del sitio ganglionar afectado, y se considera etapa E, indicando estadios I, II o III. En el linfoma de Hodgkin la mayoría de los sitios comunes a infiltración extraganglionar son la médula ósea, los pulmones y el hígado. Hasta 15% de los niños son diagnosticados con enfermedad extraganglionar en el momento del diagnóstico. La médula ósea está involucrada en 14% de los niños con diagnóstico de LH.

La incidencia de afectación hepática en el momento del diagnóstico es de 3%; en la mayoría de estos casos el bazo también está involucrado. La afectación del parénquima pulmonar ocurre hasta en 12% de los niños con linfoma de Hodgkin, presentándose como masas tumorales pulmonares, ganglios y cavitaciones. La afectación pulmonar es más común en la población pediátrica que en la adulta, y se puede presentar como enfermedad primaria, lesión E o enfermedad en estadio IV. Sorprendentemente, el LH primario de pulmón se puede manifestar de múltiples maneras. Las dos formas más comunes en las que se presenta son como una lesión E pulmonar (una lesión extraganglionar) con extensión a los ganglios linfáticos mediastinales y al hilio. En el caso de enfermedad en estadio IV, la extensión extraganglionar se debe a metástasis hematológicas, no a diseminación linfática. El derrame pleural es relativamente frecuente en el LH. La cantidad de derrame suele ser pequeña, y un derrame pleural solitario no se clasifica como afectación pleural. El LH de pleura se manifiesta como placas o nódulos.

Esta afectación es subestimada debido a la limitada sensibilidad de la tomografía axial computarizada (TAC) para identificar la afectación pleural de las neoplasias malignas. Aunque la afectación esplénica en el LH se clasifica como enfermedad ganglionar, la evaluación del bazo es de gran

importancia para la estadificación del LH, ya que es el sitio más común de la enfermedad ganglionar infradiafragmática.²²

DIAGNÓSTICO

Un enfoque diagnóstico de la linfadenopatía incluye historia clínica de duración, síntomas asociados, contacto con personas enfermas, infecciones, medicamentos, vacunas y sitio de la inoculación de la vacuna, exploración física y ganglios: tamaño, número, localización anatómica, dolor y sensibilidad, si forman conglomerados, movilidad y cambios en la piel subyacente. Exámenes de laboratorio: biometría hemática completa, deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, niveles de ácido úrico, creatinina, nitrógeno ureico, electrolitos séricos, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular imágenes radiológicas (radiografía de tórax), ultrasonido de las regiones con linfadenopatía y TAC simple y contrastada. Si los hallazgos de la historia clínica y el examen físico no requieren biopsia inmediata, los pacientes deberán ser reevaluados en tres a cuatro semanas. Los pacientes con linfadenopatía crónica o generalizada o con síntomas sistémicos de nueva aparición se deben realizar una biopsia sin demora. Los datos que tienen un alto valor predictivo para el diagnóstico de una patología linfoide maligna son la edad mayor de 10 años, la duración de la linfadenopatía mayor de seis semanas, el tamaño del ganglio linfático mayor de 2.5 cm, el sitio supraclavicular (lado izquierdo en particular), la consistencia dura, la motilidad limitada durante la palpación y la presencia de más de una región ganglionar afectada. Los signos constitucionales incluyen fatiga, anorexia y síntomas B: fiebre de al menos 38 °C durante tres días consecutivos, con patrón vespertino-nocturno, ondulante y empeoramiento progresivo (fiebre de Cardarelli-Pel-Ebstein), diaforesis nocturna y pérdida de peso corporal inexplicable de 10% o más en un periodo de seis meses.²³ Los pacientes que presentan afectación ganglionar localizada o adenopatías generalizadas, o lesiones con masa tumoral sin afectación a la médula ósea deben ser sometidos a una evaluación mediante citología por aspiración con aguja fina (PAAF, por sus siglas en inglés), seguida de una biopsia para llegar a un diagnóstico histológico. En los pacientes con cáncer es muy importante el diagnóstico precoz y el perfil inmunohistoquímico y molecular completo del tumor. Los marcadores biológicos moleculares que forman parte de la evaluación estándar se deben realizar en cada paciente para un óptimo tratamiento.

El paradigma diagnóstico para la evaluación del linfoma consiste en realizar una PAAF con base en la sospecha clínica. En el LH la biopsia con aguja fina muestra una población mixta de células linfoides. Las células de Hodgkin mononucleares y las células de RS binucleadas o multinucleadas se pueden identificar en cantidades variables, aunque superadas en gran medida por las células linfoides. Dado que hay una mezcla de estos tipos de células, es posible que, si estas células son escasas, puedan ser pasadas por alto por el citopatólogo. En los pacientes con LH no se debe intentar un diagnóstico definitivo con PAAF, ya que es necesario obtener la confirmación histopatológica y la subtipificación del LH, así como realizar el diagnóstico diferencial con linfoma no Hodgkin de células grandes, por lo que es obligatoria la confirmación diagnóstica por inmunohistoquímica. Si el ganglio linfático es de difícil acceso, en localizaciones mediastínicas o retroperitoneales y el paciente está muy enfermo requiere tratamiento inmediato.

En estos casos la realización de PAAF y el uso de inmunohistoquímica y preparaciones de bloques celulares pueden mejorar en gran medida la fiabilidad diagnóstica de la PAAF para el diagnóstico de LH. La inmunohistoquímica en un contorno clínico correcto ayudará a hacer el diagnóstico de LH al realizar una biopsia de difícil localización o cuando el paciente está demasiado enfermo para ser sometido a una biopsia diagnóstica a cielo abierto o por *tru-cut*.²⁴ El desarrollo de la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) y la integración de la TAC han revolucionado la imagenología en los pacientes pediátricos con linfomas. Durante la estadificación inicial los hallazgos de la PET con FDG pueden mostrar anomalías que no se visualizan con



otros métodos de imagen, aunque su especificidad disminuye en los sitios anatómicos donde hay captación fisiológica de la FDG. Con la utilización de la PET/TAC se pueden mostrar más lesiones ganglionares y extraganglionares en comparación con la TAC con contraste, lo que resulta en un estadio superior de la enfermedad.

La reducción del estadio de la enfermedad se puede presentar cuando la PET con FDG no muestra captación patológica en lugares donde las imágenes convencionales por TAC son indicativas de lesiones por la enfermedad. Cuando se comparó PET FDG con gammagrafía con galio-67 para la estadificación inicial, se encontró un falso negativo en 11% de los pacientes del estudio. Otros estudios no muestran diferencias, excepto que la PET con FDG es superior al galio-67 para la detección de la enfermedad.²⁵ La infiltración a la médula ósea en pacientes con linfoma puede ser devastadora; su diagnóstico rápido es fundamental. En comparación con la biopsia de médula ósea, la PET/TAC FDG es el método de diagnóstico más valioso para diagnosticar la infiltración de la médula ósea en los pacientes pediátricos con linfomas.²⁶

ESTADIFICACIÓN

Es esencial que cada paciente se someta a estudios para la estadificación de la enfermedad antes de comenzar el tratamiento dirigido. La estadificación por etapas utilizada para el LH fue adoptada en Ann Arbor en una conferencia celebrada en 1971 y revisada en 1989. Existe una modificación de la clasificación de Ann Arbor modificada por Cotswolds en la que se integra la importancia pronóstica de la enfermedad voluminosa (X) (> 10 cm en dimensión máxima en la TAC).^{8,14,17}

TRATAMIENTO

El LH es una de las formas más curables del cáncer infantil, con tasas de supervivencia a cinco años mayores de 98%. Pero la supervivencia a largo plazo continúa disminuyendo tanto por las muertes a largo plazo por la enfermedad como por los efectos tardíos del tratamiento. Con una mayor comprensión de la patología del LH y la identificación de nuevos agentes dirigidos existe la oportunidad de perfeccionar aún más el tratamiento para mejorar el índice terapéutico, maximizar la curación y reducir las toxicidades tardías. La Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica (GPOH, por sus siglas en alemán) y ahora la red europea de LH (Euronet-HD) han investigado el esquema OEPA (vincristina, etopósido, doxorubicina, prednisona) para grupos de bajo riesgo, y OEPA con COPDac (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina) para grupos de riesgo intermedio y alto. El *Children's Oncology Group* (COG) ha evaluado principalmente el esquema ABVE-PC (doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida) y sus derivados en los grupos de riesgo. Las ventajas de estos regímenes incluyen una acumulación más baja de antraciclinas, agentes alquilantes y bleomicina, en comparación con los regímenes MOPP y ABVD, y sus variaciones, utilizadas en décadas anteriores, lo que se espera que equivalga en una reducción de las segundas neoplasias malignas y las complicaciones cardiovasculares, pulmonares y de fertilidad a largo plazo. El uso de radioterapia varía considerablemente. El *Children's Oncology Group* ha informado que la radioterapia (RT) se puede omitir de forma segura en los pacientes de riesgo intermedio (incluido 73% con enfermedad masiva en el momento del diagnóstico), que tienen una reducción rápida de las dimensiones del tumor por PET/TAC después de dos ciclos de quimioterapia, lo que da como resultado que la mitad de los pacientes de riesgo intermedio no muestren un beneficio significativo con la RT adyuvante. La GPOH ha omitido la RT en 30% de los pacientes con riesgo bajo que lograron una remisión completa después de dos ciclos de OEPA, pero los pacientes de riesgo intermedio y alto continuaron recibiendo RT, independientemente de la respuesta. En general, los enfoques de la RT pediátrica utilizan dosis más bajas (de 15 a 25 Gy) y tratamiento solo a los campos afectados o los ganglios. El impacto de las mejoras en la planificación de

la RT guiada por PET/TAC y la restricción de la radiación a los sitios de respuesta lenta se evaluó en un ensayo del COG (NCT01026220). El uso de RT con protones se está evaluando en otro ensayo del COG para LH de alto riesgo (NCT02166463), que puede permitir reducciones adicionales en la exposición del tejido sano al minimizar la dosis de RT de salida. El GPOH está probando una nueva combinación (NCT01569204) en la que se sustituye la procarbazona por la dacarbazina. Para los pacientes con enfermedad refractaria primaria o en recaída el potencial de curación continúa siendo de 50% con los tratamientos actuales, que incluyen quimioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TAPH, por sus siglas en inglés). Los factores de riesgo clínico incluyen la primera remisión < 12 meses, el mal estado general, la quimiorresistencia, la enfermedad extranodal en la recaída y la recepción de quimioterapia con protocolos diferentes de ABVD o similares a él como primera línea de pronóstico menor de sobrevida después del TAPH. Por el contrario, los pacientes con recaída tardía de estadios tempranos de la enfermedad tendrán un excelente pronóstico con quimioterapia convencional o quimiorradioterapia, por lo que pueden evitar la toxicidad aguda secundaria al TAPH. En el momento del diagnóstico los pacientes se clasifican en grupos de riesgo, según el estadio y la presencia de factores de riesgo clínicos, biológicos y serológicos. Los factores de pronóstico se utilizan para asignarle a los pacientes una categoría y otorgar un tratamiento adaptado al riesgo. En el LH pediátrico no existe un sistema uniforme de estratificación del pronóstico. Los diferentes grupos han realizado ensayos clínicos y establecido diferentes categorías de riesgo, lo que dificulta la comparación entre los estudios. Los estudios retrospectivos en los pacientes pediátricos han identificado factores de pronóstico clínicos, los cuales no han sido validados en varios regímenes de tratamiento, y hasta la fecha ninguno ha demostrado un beneficio clínico significativo. La respuesta temprana al tratamiento con quimioterapia puede indicar la omisión de la RT, pero no se ha definido el método óptimo para evaluar la respuesta. Los ensayos pediátricos realizados por el COG y Euronet-HD han definido la respuesta temprana y la remisión completa mediante TAC, en función de las reducciones del área bidimensional o del volumen. La variabilidad en la evaluación de las reducciones del tumor y la falta de datos acerca del umbral óptimo han generado dificultades para implementar estas definiciones en la práctica clínica. La PET/TAC con FDG se ha convertido en la técnica establecida para la estadificación inicial del LH, y puede tener un valor pronóstico durante el tratamiento al detectar actividad metabólica para distinguir la enfermedad de la necrosis y la fibrosis, aunque no se ha validado como criterio de valoración predictivo, y su uso en este aspecto continúa en fase de investigación. La normalización de la captación de la PET después de un ciclo de quimioterapia es pronóstica en el LH de bajo riesgo. El COG está haciendo una investigación prospectiva del valor predictivo de los valores de Deauville de 5 a 20 puntos para la determinación de RT, y Euronet-HD está investigando un método similar (qPET), así que se está en espera de los resultados finales de estas estrategias. Mientras tanto, se está realizando un esfuerzo internacional para armonizar los criterios de estadificación y de respuesta. En la actualidad no existen biomarcadores validados que se puedan utilizar para la estratificación de riesgo o como marcadores indirectos de respuesta. La caracterización molecular integral del LH puede ayudar a refinar más la clasificación de la enfermedad y mejorar la evaluación de la respuesta temprana.

La compresión más completa de la biología molecular del LH en el futuro podrá proporcionar datos para el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos dirigidos a las alteraciones moleculares específicas del tumor.

REFERENCIAS

1. **Montalvo C:** *Biología celular e histología médica; tejido linfático y órganos linfáticos*. Facultad de Medicina, UNAM, 2013.
2. **Abbas AK:** *Inmunología celular y molecular*. 9ª ed. Elsevier, 2019.



3. **Grant CN, Aldrink J, Lautz TB:** Lymphadenopathy in children: a streamlined approach for the surgeon. A report from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg* 2020;9(58).
4. **Utrera BM, Castro MM, Gutiérrez RM:** Linfangiogenesis en el cáncer y su papel en la diseminación metastásica. *Gac Méd Méx* 2009;145(1).
5. **Rajasekaran K, Krakovitz P:** Enlarged neck lymph nodes in children. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60:923-936.
6. American Cancer Society: *Cancer. Contact us.*
7. **Baeker JA, Bispo PS:** Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10:a034819.
8. **Nagpal P, Akl MR et al.:** Pediatric Hodgkin lymphoma: biomarkers, drugs, and clinical trials for translational science and medicine. *Oncotarget* 2016;7(41).
9. **Buhtoiarov I:** Pediatric lymphoma. *Pediatr Rev* 2017;38(9):413.
10. **Solans M, Serrae L, Renart G:** Incidence and survival of Hodgkin lymphoma patients in Girona (Spain) over three decades: a population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2017.
11. **Glaser S, Clarke C, Chang E:** Hodgkin lymphoma incidence in California Hispanics: influence of nativity and tumor Epstein-Barr virus. *Cancer Causes Control* 2014;25:709.
12. **Young W, Hyo J, Dok H:** Changing trend of Epstein-Barr virus association in Hodgkin lymphoma in the Republic of Korea. *Ann Hematol* 2013;6.
13. **Kharazm E, Fallah M, Pukkala E:** Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood* 2015;126(17).
14. **Allen C, Bollard C:** Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin N Am* 2015; 62:139-165.
15. **Lynch C, Gratzinger D, Ranjana H:** Clinical impact of the 2016 update to the WHO lymphoma classification. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:45.
16. **Venkateswaran K:** Pediatric lymphoma diagnosis: role of FNAC, biopsy, immunohistochemistry and molecular diagnostics. *Indian J Pediatr* 2013;80(9):756-763.
17. **Strobbel I, Valke L, Diets I:** A 20-year population-based study on the epidemiology, clinical features, treatment, and outcome of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2016;95(3):417-423.
18. **Terezakis S, Metzger M, Hodgson D:** ACR appropriateness criterias: pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1305-1312.
19. **Barbel P, Peterson K:** Recognizing subtle signs and symptoms of pediatric cancer. *Nursing* 2015; 45(4):30-37.
20. **Tanous O, Dujovny T, Hertze G:** Immune thrombocytopenia secondary to Hodgkin's lymphoma in children. *Isr Med Assoc J* 2020;20:224-226.
21. **Buhtoiarov I:** Pediatric lymphoma. *Pediatr Rev* 2017;38(9):410-423.
22. **Spijkers S, Annemieke S:** Imaging features of extranodal involvement in paediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol* 2019;49:266-276.
23. **Fragkandrea I, Nixon J, Paraskeiv P:** Signs and symptoms of childhood cancer: a guide for early recognition. *Am Fam Phys* 2013;88(3).
24. **Venkateswaran K:** Pediatric lymphoma diagnosis: role of FNAC, biopsy, immunohistochemistry and molecular diagnostics. *Indian J Pediatr* 2013;80(9):756-763.
25. **Sioka CH:** The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood. *Eur J Pediatric* 2013;172(6):733-738.
26. **Zhizhuo L, Chengxin L, Bingrong CH:** DG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2021;(16):482.
27. **Yamashiro DJ:** *Hematology, oncology, and stem cell transplantation.* Nueva York, Columbia University, 2015;514-21.



IMSS

CAPÍTULO XI

Osteosarcoma

Ana Paulina Rioscovian Soto, Marco Antonio Rodríguez Florido,
Javier Enrique López Aguilar



En el campo de la medicina existen pocas especialidades que han presentado un avance tan importante como la oncología pediátrica, dado que no sólo se ha incrementado la supervivencia de los pacientes, sino que también se busca mejorar la calidad de vida y disminuir las secuelas asociadas a los tratamientos. Estos logros han ocurrido gracias al desarrollo de nuevos fármacos y sus combinaciones, la mejora de las medidas de soporte y sobre todo la intervención del equipo multidisciplinario implicado en el tratamiento integral de los pacientes. Un ejemplo claro de esos progresos es el osteosarcoma, el tumor óseo más frecuente en la edad pediátrica, en el cual la aplicación de quimioterapia neoadyuvante (administración de quimioterapia antes del tratamiento locorregional) ha permitido mejoras en la supervivencia y en muchos casos la preservación de los miembros afectados.

Por definición, el osteosarcoma es una neoplasia que se deriva de las células mesenquimales primitivas que produce osteoide o hueso inmaduro.

EPIDEMIOLOGÍA

Es el tumor óseo más frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia de dos a tres casos por millón al año, la cual se incrementa de 8 a 11 casos por millón al año en la segunda década de la vida; representa de 4 a 6% del cáncer en la edad pediátrica y ocupa el octavo lugar de frecuencia de las neoplasias malignas.¹⁻⁴

Respecto a la edad de presentación, tiene dos picos de incidencia: el primero en la segunda década de la vida y el segundo en la quinta década. La razón hombre-mujer es de 1:4, y en cuanto a raza se presenta con más frecuencia en la raza negra. Durante la edad pediátrica en las mujeres tiene un pico de presentación a los 13 años y en los hombres entre los 15 y los 17 años.¹⁻³

FACTORES DE PREDISPOSICIÓN

Si bien esta patología es de etiología multifactorial, se han estudiado algunos factores que pueden incrementar el riesgo de presentarla; entre los ambientales el más estudiado es la radiación ionizante, en la cual el riesgo es de 1.8 por cada Gray de exposición.⁵

La incidencia de esta neoplasia se incrementa considerablemente en los pacientes supervivientes de retinoblastoma en relación con la presencia de mutaciones de la línea germinal del gen de retinoblastoma, con un riesgo de 19.8.



Entre los factores hereditarios se encuentran:⁶

- Retinoblastoma hereditario, mutación en la línea germinal Rb (13q14).
- Síndrome de Li-Fraumeni en relación con las mutaciones del gen P53.
- Síndrome de Rothmund-Thomson, con una relación secundaria a la mutación del RECQL4.
- Enfermedad de Paget.
- Síndrome de Werner.
- Síndrome de Bloom.
- Displasia fibrosa.

Se han estudiado algunas aberraciones complejas de cromosomas, como 1p11, 1p13, 1q11, 1q12, 1q21, 1q22, 11p14, 11p15, 14p11, 14p13, 15p11, 15p13, 17p y 19q13.^{4,7}

Relación con el crecimiento

El pico de incidencia del osteosarcoma en la segunda década de la vida coincide con los periodos de crecimiento óseo acelerado de la adolescencia y con la distribución en las metáfisis de los huesos que tienen mayor crecimiento, como el fémur, la tibia, la fíbula y el húmero.

Biología molecular y patogénesis

El osteosarcoma es un tumor biológicamente complejo cuya fisiopatología se relaciona con la desregulación del ciclo celular, principalmente con alteraciones en los genes de supresión tumoral Rb y P53, así como los complejos CDK-ciclina implicados en el punto de restricción y el primer punto de control del ciclo celular.

El P53 (17p13) es un gen supresor de tumores, por lo que entre 50 y 90% de los pacientes con osteosarcoma tienen alteraciones genómicas que inactivan el gen TP53. MDM2 es una proteína ubiquitina que está amplificada en 20% de los pacientes, y puede inactivar al gen supresor de tumores P53. Ambas proteínas regulan el primer punto de control del ciclo celular, en el cual la célula pasa de la fase G1 a la fase S.

Otro de los genes supresores de tumor que se encuentran frecuentemente alterados en el osteosarcoma es el RB (13q14), cuya proteína regula el punto de restricción del ciclo celular; se ha observado con mutaciones en 70% de los casos de osteosarcoma, así como en los complejos citocina cinasa (CDK4-ciclina D) relacionados con esta proteína en este punto del ciclo celular.

Los estudios de la sobreexpresión de HER2 han demostrado una asociación con la disminución de la supervivencia, así como la expresión de la glucoproteína P, una proteína de membrana con función de bomba para la expulsión de sustancias (quimioterapia), disminuyendo su actividad antitumoral.

Se han realizado múltiples estudios genómicos a través de los cuales, y de acuerdo con las alteraciones encontradas, se busca realizar una estratificación molecular de este tumor, lo cual además permitirá buscar blancos terapéuticos.

Patología

A pesar del gran desarrollo de las técnicas moleculares actuales, la prueba estándar de oro para el diagnóstico de osteosarcoma sigue siendo el estudio histopatológico convencional con tinción de hematoxilina-eosina, por lo que la valoración del tejido tiene que ser realizada por patólogos oncólogos, patólogos pediatras o patólogos con amplia experiencia en la evaluación de este tipo de lesiones, debido a que en las biopsias iniciales para el abordaje diagnóstico suelen ser de pequeño tamaño y pueden no ser representativas de la totalidad de la lesión, por lo que la correlación con la placa simple es de vital importancia para considerar una biopsia adecuada e integrar el diagnóstico. En algunos centros, como el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", de acuerdo con la consideración clínica, además de las biopsias incisionales tradicionales se suelen

tomar biopsias por aspiración que permiten obtener de manera sencilla material celular para elaborar citologías o bloques celulares para su posterior corte histológico.

De acuerdo con la quinta edición de la clasificación de los tumores óseos y de partes blandas de la Organización Mundial de la Salud, el osteosarcoma se clasifica dentro del grupo de los tumores osteogénicos como sigue:

- Osteosarcoma (convencional): osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, esclerosante, telangiectásico y de células pequeñas.
- Osteosarcoma central de bajo grado.
- Osteosarcoma parosteal.
- Osteosarcoma periosteal.
- Osteosarcoma superficial de alto grado.
- Osteosarcoma secundario.

Características histopatológicas

El osteosarcoma (convencional) es una neoplasia maligna mesenquimatosa con diferenciación a tejido óseo que está compuesta por dos elementos básicos: la celularidad y el estroma o matriz extracelular. La relación entre ambos puede variar de acuerdo con el osteosarcoma en estudio; en ese sentido, el tumor puede estar compuesto por amplia celularidad y poco estroma, o bien —a la inversa— por amplio estroma y poca celularidad. Las células suelen ir de irregulares a ovoides, algunas con aspecto epitelioide, fusiforme o plasmocitoide con una relación núcleo:citoplasma de 1:1 a 1:3; el citoplasma es eosinófilo y los núcleos pueden mostrar pleomorfismo de leve a severo, con actividad mitótica típica y atípica. El estroma es sintetizado por las células neoplásicas y corresponde a colágena inmadura con grados variables de calcificación, conocida como osteoide, el cual es de suma importancia porque define a la neoplasia y es la característica diagnóstica; es amorfo y va de eosinófilo a basófilo, dependiendo del grado de calcificación. La cantidad de osteoide puede variar de acuerdo con el tumor, por lo que en algunos casos la matriz extracelular puede ser muy abundante, calcificada y con escasa celularidad “atrapada”, que semeja a los osteocitos, lo que puede dificultar el diagnóstico en una biopsia incisional. Los tipos histológicos del osteosarcoma convencional pueden variar de acuerdo con la forma celular y la matriz extracelular; la matriz extracelular es predominantemente osteoide, se conoce como osteoblástico y es la más frecuente (de 76 a 80%); cuando es condroide se conoce como condroblástica (de 10 a 13%), y cuando muestra celularidad ahusada y depósito de colágena se conoce como fibroblástico (10%).¹⁴ Cuando la matriz extracelular es extensa, similar al hueso compacto y con poca celularidad se conoce como esclerosante.

El osteosarcoma telangiectásico muestra característicamente, además de la celularidad y el osteoide, amplios espacios vasculares ectásicos que suelen ser el componente más evidente histológicamente, o bien espacios quísticos limitados por septos fibrosos. El diagnóstico diferencial histológico es el quiste óseo aneurismático, por lo que la búsqueda minuciosa de pleomorfismo y la síntesis de osteoide son importantes para el diagnóstico; la correlación radiológica es de gran utilidad.

El osteosarcoma de células pequeñas suele ser hipercelular; las células suelen ser pequeñas y ovoides, con citoplasma escaso o imperceptible, con núcleos ovoides con pleomorfismo moderado y actividad mitótica que se acompañan de la formación de osteoide. El diagnóstico diferencial es el sarcoma de Ewing, por lo que es necesario complementar con tinción de PAS, que suele ser positiva en el citoplasma de las células del sarcoma de Ewing, e inmunohistoquímica con CD99 y FLI1 en conjunto, que son positivas en la membrana y al núcleo, respectivamente, en el sarcoma de Ewing. También hay que valorar la placa simple para integrar los hallazgos histopatológicos.

La Organización Mundial de la Salud cita criterios “esenciales” y “deseables” para el diagnóstico del osteosarcoma convencional. Los esenciales son imagen radiológica compatible con tumor óseo, producción ósea por parte de las células neoplásicas y patrón de crecimiento destructivo y permea-



tivo con reemplazo de los espacios medulares por parte de las células neoplásicas. En el caso del osteosarcoma telangiectásico se presentan vasos dilatados o espacios quísticos vacíos, separados por septos fibrosos. En el osteosarcoma de células pequeñas se presentan “células pequeñas, redondas y azules” con formación focal de hueso. Las deseables son las células neoplásicas con atipia importante y mitosis atípicas comunes.

El osteosarcoma central de bajo grado está compuesto por células fusiformes de aspecto fibroblástico con pleomorfismo leve y formación de hueso maduro con trabéculas largas y delgadas que representan un reto diagnóstico morfológico, por lo que la correlación radiológica es importante donde muestra una lesión intramedular expansiva lítica o esclerótica y destrucción cortical al menos focal.

El osteosarcoma parosteal afecta predominantemente el tercio distal del fémur; se origina en la superficie cortical ósea, muestra un aspecto histológico de bajo grado con células fusiformes, actividad mitótica baja y pleomorfismo leve con síntesis de trabéculas óseas bien formadas. Esta neoplasia muestra cromosomas en anillo supernumerarios y presenta amplificación del MDM2, lo que permite integrar el diagnóstico; puede ser determinada por FISH o inmunohistoquímica.

El osteosarcoma periosteal es raro (menos de 2% de los osteosarcomas), afecta la superficie del hueso, afecta predominantemente la diáfisis del fémur y la tibia, y es de aspecto condroblástico con características de alto grado y formación de osteoide. El osteosarcoma superficial de alto grado afecta la superficie ósea, predominantemente al fémur, la tibia y el húmero; morfológicamente es similar al osteosarcoma convencional, por lo que la diferencia es la ubicación anatómica con respecto al hueso (superficial), sin componente intraóseo importante.

El osteosarcoma secundario se origina a partir de un hueso con lesiones previas, como la enfermedad de Paget, las radiaciones, la osteomielitis, el infarto o la displasia fibrosa; es morfológicamente similar al osteosarcoma convencional (figura XI-1).

CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica más común es dolor localizado, el cual se puede asociar a traumatismo; incrementa con el tiempo y tiene mayor intensidad en la noche; no disminuye con el reposo ni con la administración de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos; otro signo presente es el aumento de volumen, el cual puede surgir con otros signos asociados a inflamación, como aumento de la temperatura, eritema, red venosa colateral y limitación de los movimientos de la extremidad afectada; en las extremidades inferiores se puede presentar con claudicación.⁶ De 5 a 10% de los casos se diagnostican por una fractura asociada. Los síntomas generales, como pérdida de peso, fiebre, astenia y adinamia, se presentan rara vez al inicio de la enfermedad.

Los sitios frecuentes de presentación son el fémur distal (23%), la tibia proximal (23%) y el húmero proximal (10%).

Respecto a las vías de diseminación en el osteosarcoma, la principal es hematógena al pulmón, presentándose con micrometástasis en 80% de los casos y con metástasis macroscópicas en 20%; los huesos distantes son el segundo sitio de metástasis. Se disemina por contigüidad.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El estudio inicial consiste en la evaluación radiográfica de la región afectada en proyecciones anteroposterior, lateral y comparativa, donde se aprecien las siguientes características: lesión en la metáfisis con destrucción ósea, reacción perióstica, imagen de rayos de sol que implica formación de osteoide y levantamiento discontinuo del periostio con la formación de triángulo de Codman.

Se debe solicitar una resonancia magnética de la extremidad afectada, con la finalidad de establecer la extensión intramedular, la relación con el paquete neurovascular y la afección a las partes

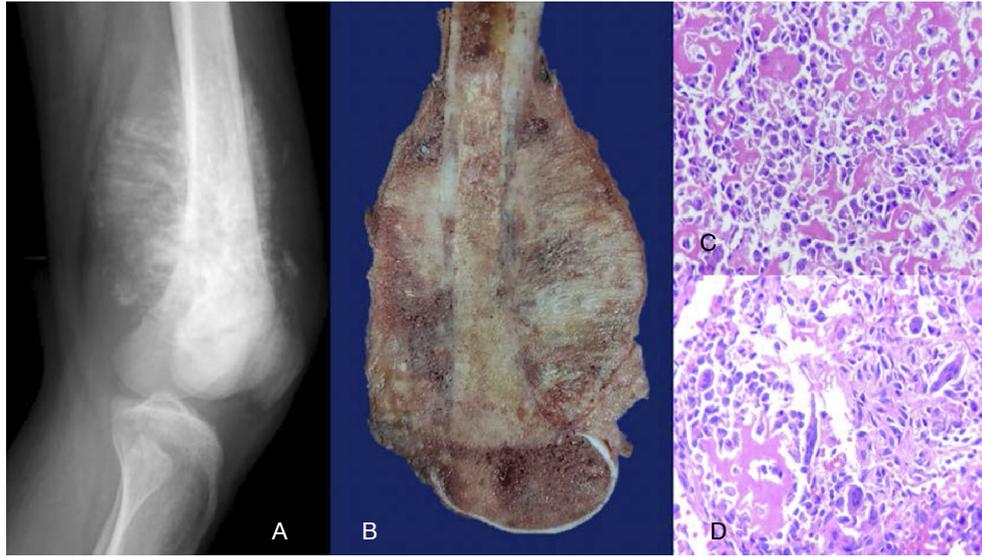


Figura XI-1. A. Placa simple de fémur distal con lesiones intraósea y extraósea radioopaca con aspecto en rayos de sol. B. Aspecto macroscópico de la superficie de corte del fémur distal que muestra lesión neoplásica ósea con afectación cortical y extensión extraósea, color café sólido con tonalidades heterogéneas y áreas blancas. C y D. Fotomicrografía de lesión neoplásica mesenquimatosa con formación de osteoide compuesta por células medianas, ovoides, con citoplasma de escaso a moderado y núcleos ovoides a irregulares de cromatina compacta con pleomorfismo de leve a moderado y formación de células gigantes. Tinción de hematoxilina-eosina.

blandas y las articulaciones para la planeación del tratamiento local, por lo que resulta importante incluir por completo el hueso afectado y las articulaciones adyacentes.^{4,6,7}

Para determinar la extensión tumoral se debe realizar una tomografía de tórax de alta resolución para la búsqueda de metástasis pulmonares, así como un gammagrama óseo, el cual utiliza tecnecio-99 para la localización de lesiones multicéntricas o metástasis solitarias en otros huesos.

Entre los estudios de laboratorio se deben solicitar deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, que si bien no están relacionadas con el diagnóstico, son de importancia pronóstica, ya que los valores elevados se asocian a un mayor riesgo de recurrencia.^{4,6}

La biopsia es el primer procedimiento quirúrgico que busca tener una muestra de tejido adecuada para lograr la confirmación diagnóstica; la debe realizar de preferencia el médico de traumatología y ortopedia que llevará a cabo el tratamiento local después de la neoadyuvancia. Este procedimiento se puede realizar por punción y aspiración o incisiones, bajo las siguientes premisas: se considera que el trayecto de la biopsia es contaminante, por lo que debe ser retirado en el momento del tratamiento local definitivo, que sea suficiente para realizar el diagnóstico histopatológico. Debe ser interpretada por médicos patólogos en conjunto con el médico radiólogo con experiencia. Se deben evitar las incisiones transversales que puedan dificultar la cirugía definitiva, así como evitar la contaminación de los compartimentos adyacentes y la formación de hematomas.^{6,7}

ESTADIFICACIÓN

En 1980 el Dr. William Fisher Enneking desarrolló un sistema de clasificación para neoplasias del sistema musculoesquelético basado en la extensión tumoral y el grado histológico, que posteriormente fue retomado por la *Musculoskeletal Tumor Society*, mediante la siguiente nomenclatura:^{7,8}

- T: T₁ ≤ 8 cm, T₂ > 8 cm, T₃ tumores discontinuos en el hueso primario.

Cuadro XI-1. Clasificación y estadificación de la *Musculoskeletal Tumor Society*

Estadio	T	N	M	Grado
IA	1	0	0	Bajo grado
IB	2	0	0	Bajo grado
IIA	1	0	0	Alto grado
IIB	2	0	0	Alto grado
III	3	0	0	Cualquier grado
IVA	Cualquiera	0	M1a	Cualquier grado
IVB	Cualquiera	1	Cualquiera	Cualquier grado

- N: Nx, No son metástasis ganglionares, N₁ son metástasis linfáticas regionales.
- M: M₁ metástasis a distancia, M_{1a} pulmón, M_{1B} a otros sitios (cuadro XI-1).

Sin embargo, para fines de tratamiento se clasifica en las siguientes categorías:

- Localizado.
- Metastásico.

Tratamiento

Los mayores avances en el tratamiento de estos pacientes ha ocurrido gracias al descubrimiento de nuevos fármacos y la combinación de ellos.⁹ Hasta antes de la era de la quimioterapia el único tratamiento para este tumor consistía en cirugía, con una sobrevida de 20% a dos años. Uno de los primeros esquemas de quimioterapia utilizados para este tumor fue VAC (vincristina, actinomicina y ciclofosfamida), ya que en 1969 había demostrado resultados positivos para sarcomas de partes blandas. Después el Dr. Sutow lo modificó al cambiar la actinomicina por la doxorubicina. A la par se demostraba la actividad de la mostaza nitrogenada en esta neoplasia, surgiendo así el esquema COMPADRI (ciclofosfamida, vincristina, mostaza nitrogenada, cisplatino y adriamicina), con el que se logró una sobrevida libre de enfermedad de 55%. Más adelante se cambió la mostaza nitrogenada por metotrexato, del cual se fueron incrementando las dosis hasta que fueron de 8 a 12 g/m², generándose así los estudios COMPADRI II, III y V, que contribuyeron a la mejora de hasta 60% de la sobrevida de los pacientes. En 1982 se introdujo el término “neoadyuvancia” como la quimioterapia que se administra antes del tratamiento locorregional; luego en el Instituto Rizzoli se realizaron cambios en el tratamiento, mediante la administración de la quimioterapia en esta modalidad con metotrexato, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y bleomicina, la cual más adelante se fue ajustando con cisplatino y doxorubicina, y después de la cirugía con ciclofosfamida y etopósido.⁹ Es así como el descubrimiento de nuevos fármacos dio paso a las mejores combinaciones de ellos y al trabajo con el equipo multidisciplinario para la planeación del tratamiento.

El fundamento de la neoadyuvancia consiste en el control sistémico de las micrometástasis presentes en 80% de los casos, la valoración de la respuesta histológica a la quimioterapia, el aumento de la probabilidad de preservación de las extremidades y la evaluación histológica de la respuesta a la quimioterapia. La respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante se ha descrito como un factor de pronóstico independiente, en el que los buenos respondedores con necrosis mayor de 90% tiene un porcentaje mayor de sobrevida que va de 75 a 85%. Dicha respuesta fue descrita por Huvos y Rosen, que clasificaron la necrosis en cuatro grados:¹⁰⁻¹²

- I. Menos de 50%.
- II. De 51 a 89%.
- III. De 90 a 99%.
- IV. 100%.

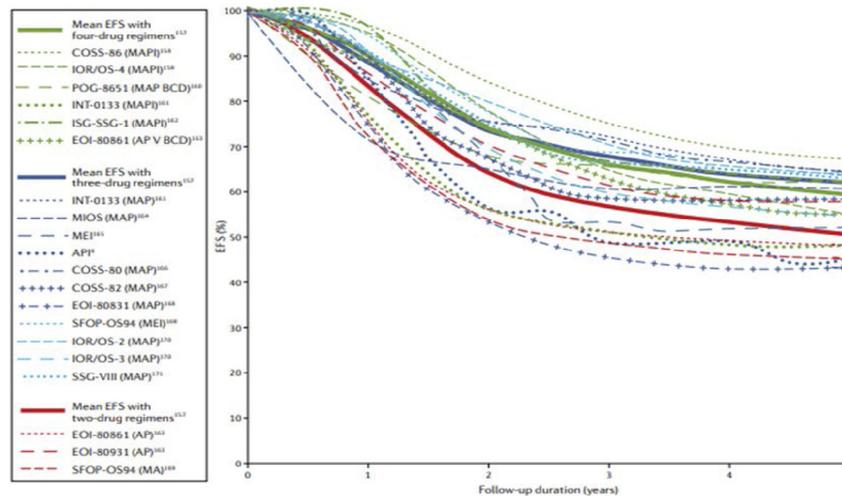


Figura XI-2. Sobrevida de los pacientes con osteosarcoma de acuerdo con los protocolos de dos o tres fármacos. Tomada de la referencia 7.

La quimioterapia estándar consiste en esquemas basados en MAP (cisplatino, adriamicina y metotrexato) con combinaciones de etopósido e ifosfamida. Existen diversos grupos internacionales que han realizado los protocolos de tratamiento más relevantes, entre los que se encuentran el estudio EURASMOS (*European and American Osteosarcoma Studies*) y los del *European Osteosarcoma Intergroup* y el *Childrens Oncology Group*, que han formulado protocolos que buscan incrementar la supervivencia de estos pacientes, los cuales reportan supervivencias que van desde 80% para los pacientes con osteosarcoma no metastásico hasta 30% para el metastásico (figura XI-2).

Inmunoterapia

El muramilo tripéptido (mifamurtida MtP) es un ligando de NOD₂, un receptor que se encuentra en los monocitos macrófagos y las células dendríticas. Este fármaco actúa como activador de estas células, favoreciendo la producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral, e interleucinas.^{1,6,8,12} Está indicado en pacientes con osteosarcoma no metastásico. El *Childrens Oncology Group* reportó un incremento de la supervivencia de 70 vs. 78% de los pacientes que recibieron quimioterapia sola vs. quimioterapia con MTP.

El interferón alfa es una citocina inmunorreguladora de la respuesta inmunitaria celular y antitumoral que además regula la angiogénesis; se ha utilizado en el estudio EURASMOS¹ durante la terapia de mantenimiento en pacientes con buena respuesta histológica a la quimioterapia. El estudio reportó una sobrevida libre de enfermedad de 74 vs. 77% a dos años.

Posibles blancos terapéuticos

El pazopanib es un inhibidor de la tirosinasa de segunda generación que ha demostrado efectividad y buena tolerancia en los estudios fase II. El denosumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor NF- κ B ligando RANKL, utilizado principalmente en los tumores de células gigantes, que ha demostrado actividad antitumoral en el osteosarcoma. Actualmente se están realizando múltiples estudios con el objetivo de buscar diferentes blancos terapéuticos para el manejo de estos pacientes.

En la figura XI-3 se explican los mecanismos de algunos de ellos.

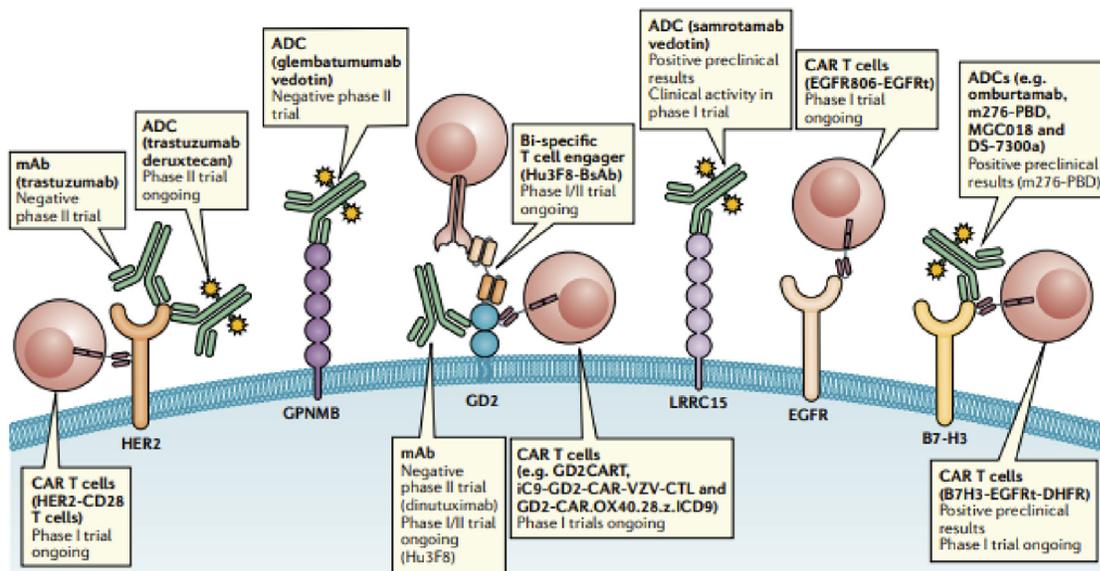


Figura XI-3. Tomada de la referencia 7.

Cirugía

La resección tumoral es la piedra angular del tratamiento del paciente con osteosarcoma, e incluye en un primer tiempo la biopsia requerida para la confirmación del diagnóstico, que debe ser realizada preferentemente por el médico que dará continuidad al tratamiento local; después del tratamiento neoadyuvante se debe realizar la resección de la lesión, la cual debe remover la lesión macroscópica y microscópicamente con márgenes amplios del tumor, con la finalidad de evitar la recurrencia. El tipo de cirugía está determinado por la edad del paciente, el tamaño tumoral, la localización, la extensión y la posibilidad de crecimiento adicional. Las indicaciones para la cirugía de preservación son la ausencia de infiltración del paquete neurovascular, la capacidad para realizar una resección con márgenes negativos (mínimo de 6 a 8 cm desde el tumor hasta el tejido sano), la suficiencia del tejido normal para la colocación del vástago, la remoción en bloque del sitio de la biopsia y el tejido potencialmente contaminado, la adecuada reconstrucción motora y la suficiente cobertura de tejidos blandos. Se emplean técnicas como aloinjerto y endoprótesis, cuyo avance ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes. Si la resección completa no es factible, está indicada la amputación, es decir, cuando no se puedan lograr los márgenes libres adecuados. En el Instituto se está desarrollando un programa de rehabilitación integral para estos pacientes, con el fin de incrementar la independencia funcional de las poblaciones infantil y adolescente con cáncer.

Factores de pronóstico

Los factores de mal pronóstico para osteosarcoma en cuanto a localización son aquellos de presentación axial, de acuerdo con la histología del tipo telangiectásico, y por extensión aquellos que envuelven el periostio con dos o más estructuras adyacentes, los niveles de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina en el momento del diagnóstico y la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante, en la que los buenos respondedores con necrosis (mayor de 90%) tienen mejor pronóstico; sin embargo, el factor pronóstico más importante es la extensión de la enfermedad en el

momento del diagnóstico, con una supervivencia global de 10 a 30% en los pacientes con metástasis vs. una supervivencia de 70 a 80% a dos años en los pacientes sin metástasis.

Tratamiento de recaídas

En esta etapa el tratamiento sigue siendo un reto, pero existen diferentes alternativas, como la cirugía para resección de metástasis pulmonares. Los estudios demuestran las ventajas de la toracoscopia vs. toracotomía. En cuanto a la quimioterapia, la elección del régimen a utilizar depende del tiempo de la recidiva y la resistencia a la quimioterapia; se utilizan esquemas con gemcitabina y docetaxel, ifosfamida como monoterapia o ciclofosfamida más etopósido. Se han empleado dosis de samario para el alivio del dolor en los pacientes con metástasis óseas.

El Instituto Mexicano del Seguro Social cuenta con la infraestructura, los recursos y el personal capacitado en el tratamiento de los pacientes con osteosarcoma, con la primera finalidad de mejorar la supervivencia de los pacientes de las unidades de traumatología y ortopedia. Asimismo, se busca la continuidad del programa de preservación de extremidades, que busca mejorar la calidad de vida de los pacientes que así lo requieren, además de dar tratamiento de rehabilitación a todos los pacientes independientemente de la cirugía que se realice.

REFERENCIAS

1. **Belayed R, Fourman MS, Bhogal S, Weiss K:** Update on osteosarcoma. *Curr Oncol Rep* 2021; 23(6):71.
2. **Fajardo GA, Navarrete MA, Reynoso GM, Zarzosa MME, Mejía AM et al.:** Incidence of malignant neoplasms in children attending Social Security Hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997;29(3):208-212.
3. **Eaton BR, Schwartz R, Vatner R, Yeh B, Claude L et al.:** Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68(Suppl 2):e28352.
4. Consejo de Salubridad General: *Guía de práctica clínica para el diagnóstico oportuno de osteosarcoma en niños y adolescentes en primer y segundo nivel de atención.* 2015.
5. ESMO/European Sarcoma Network Working Group: Bone sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii13-iii123.
6. **López JE, Rioscovian AP, Ponce A, Aguilar, Cortés LB:** Factores pronósticos y supervivencia en niños con sarcoma osteogénico. Experiencia de 10 años en el Hospital de Pediatría CMN SXXI. *Gac Mex Oncol* 2012; 11(5):300-305.
7. **Gill J, Gorlik R:** Advancing therapy for osteosarcoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;10:609-624.
8. **Chen Y, Liu R, Wang W, Wang C, Zhang N et al.:** Advances in targeted therapy for osteosarcoma based on molecular classification. *Pharmacol Res* 2021;169:10568.
9. **Sadykova LR, Ntekim AI, Muyangwa SM, Rutland CS, Jeyapalan JN et al.:** Epidemiology and risk factors of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2020;38(5):259-269.
10. **Ferguson JL, Turner SP:** Bone cancer: diagnosis and treatment principles. *Am Fam Physician* 2018;98(4): 205-213.
11. **Jawad MU, Scully SP:** In brief: classifications in brief: Enneking classification: benign and malignant tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(7):2000-2002.
12. **Douglas MM, Jay KM:** Staging and classification of primary musculoskeletal bone and soft-tissue tumors according to the 2020 WHO Update, from the AJR Special Series on Cancer Staging. *Am J Roentgenol* 2021;217(5):1038-1052.
13. **Jaffe N:** Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience. *Cancer Treat Res* 2009;152:239-262.
14. *WHO classification of tumours: soft tissue and bone tumours.* 5ª ed. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2020.





CAPÍTULO XII

Leucemia mielocítica crónica en pediatría

María de los Ángeles del Campo Martínez, Wendy Elizabeth Flores Delgado



INTRODUCCIÓN

La leucemia mielocítica crónica (LMC) es una enfermedad de las células madre hematopoyéticas que surge de una translocación $t(9;22)(q34;q11)$ con el cromosoma 22 acortado, designado como cromosoma Filadelfia (Ph).

La translocación conduce a una yuxtaposición del gen *ABL1* del cromosoma 9 y el gen *BCR* del cromosoma 22, lo que da como resultado un gen de fusión *BCR-ABL1* que codifica transcritos *BCR-ABL1* y proteínas de fusión con una alta actividad de la tirosincinasa.

La LMC pediátrica rara vez surge durante las primeras décadas de la vida, por lo que representa de 2 a 3% de las leucemias en los niños menores de 15 años y en 9% de las personas entre los 15 y los 19 años.¹

Los datos epidemiológicos muestran una incidencia anual de 1 y 2.2 casos por millón en esos grupos etarios, respectivamente.²

Existen diferencias claras entre la LMC en los niños y los adultos en términos de la presentación y la progresión de la enfermedad, junto con diferencias en la biología subyacente que se deben contemplar en el momento de tratar a los pacientes pediátricos.³

ETIOLOGÍA

Se desconocen los factores de predisposición de la LMC pediátrica. La radiación ionizante se considera un factor de riesgo raro en los adultos. El aumento máximo de la incidencia de LMC se observó en los sobrevivientes de la bomba atómica de Hiroshima, por lo que es probable que sólo la exposición a dosis más altas de radiación cause LMC. Después de la irradiación o la quimioterapia, o ambas, aplicadas en el contexto del tratamiento de una neoplasia maligna (principalmente linfomas de Hodgkin y no Hodgkin), la LMC se ha observado como neoplasia maligna secundaria rara vez en algunos casos de adultos y niños. Dado que la incidencia de LMC pediátrica no aumenta en los hermanos sanos y especialmente en las parejas de gemelos con uno de ellos afectado por LMC, los factores genéticos son de mayor importancia en la etiología de la LMC.

PATOGENIA

Tanto los pacientes pediátricos como los adultos con LMC tienen el gen de fusión *BCR-ABL1*, con las mismas regiones principales del grupo de puntos de ruptura (M-BCR) en el gen *BCR* en el cro-

mosoma 22 y dispersos en una amplia distancia intrónica (que cubre > 200 kb) en el gen ABL1; M-bcr, m-bcr y μ -bcr están asociados a las proteínas de fusión p190, p210 y p230 BCR-ABL1; estas regiones de punto de ruptura bien definidas en el gen BCR pueden producir al menos ocho transcritos de fusión de RNA mensajero diferentes (M-bcr, p210: e14a2, e13a2, e14a3, e13a3; m-bcr, p190: e1a2, e1a3; μ -bcr, p230: e19a2, e19a3), debido al empalme alternativo en el gen ABL1 (empalme al exón 2 o al exón 3) y porque el M-bcr consta de dos regiones intrónicas (intrón 13 e intrón 14 (11)). Los niños con LMC-CP exhiben un patrón de distribución de puntos de ruptura diferente en el *BCR*gen y una mayor proporción de puntos de corte dentro de las regiones de repetición *Alu*, en comparación con los adultos con LMC en su forma crónica (FC).⁵ Los sitios de fusión de DNA dentro de la región del grupo de punto de ruptura principal de *BCR* están significativamente enriquecidos en el centrómero en la LMC de la adultez, pero en la LMC pediátrica exhibe un segundo grupo en los telómeros, que se superponen en gran medida con una región de repetición *Alu* extendida, que se asemeja a la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo, que puede estar correlacionada con una enfermedad más agresiva.^{3,4} Estas diferencias en el panorama genómico pueden contribuir a las características clínicas más agresivas en la LMC pediátrica vs. la LMC en los adultos.

Se han implicado varias mutaciones en la LMC en todas las edades, incluida ASXL1, además de genes desregulados en las vías PI3K/AKT/WNT/beta-catenina, Sonic Hedgehog y MAPK; aproximadamente 60% de los pacientes pediátricos tienen la mutación ASXL1 vs. 15% de los adultos.^{6,7}

Los datos recientes demostraron que las células CD34⁺ de los niños con LMC-FC tienen transcritomas diferentes, en comparación con los adultos. Los resultados de la secuenciación del RNA mostraron que los genes en la vía Rho-GTPasa estaban significativamente regulados a la baja en la LMC pediátrica, pero no en las células CD34⁺ de los pacientes adultos con LMC.⁸

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes pediátricos muestran características más agresivas de la enfermedad que las personas adultas. Además del hiperesplenismo, puede causar fatiga, artralgias, fiebre, infección, anemia normocítica leve, hemorragia fácil y otros síntomas inespecíficos. La proporción de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad en estadio avanzado (fase acelerada o fase blástica) es mayor que la de los pacientes adultos.³ En los niños el tamaño medio del bazo es de 8 cm por debajo del margen costal (rango de 0 a 25 cm); la mediana del recuento inicial de glóbulos blancos en los niños con LMC fue de aproximadamente $250 \times 10^9/L$. En un registro internacional de 200 niños con LMC (mediana de edad 11.6 años) el rango de leucocitos fue mayor en los niños que en los adultos ($80 \times 10^9/L$ vs. $150 \times 10^9/L$).³

En contraste con las leucemias agudas, el recuento de plaquetas es normal en la LMC en fase crónica, e incluso se eleva por encima de $500 \times 10^9/L$ en la mitad de los pacientes pediátricos; durante la fase acelerada de la LMC la proporción de células inmaduras aumenta y generalmente se desarrolla trombocitopenia.

La enfermedad mantiene estas características clínicas agresivas después de la infancia; los adultos jóvenes presentan una enfermedad más agresiva que los adultos mayores diagnosticados; además, los adultos jóvenes tienen una respuesta citogenética completa y tasas de respuesta molecular mayor (RMM) más bajas, en comparación con los adultos mayores⁹ (cuadro XII-1).

No existe una definición o consenso universalmente aceptado sobre la LMC en fase acelerada o blástica. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la fase acelerada por la presencia de 20% o más de células blásticas en la sangre periférica o la médula ósea; en los adultos la mayoría de los blastos son de linaje mielóide y entre 20 y 30% son linfoblastos; en la población pediátrica la fase blástica es predominantemente linfoblástica. Se pueden ver láminas de blastos en las áreas focales de la médula ósea, lo que puede constituir evidencia de una fase acelerada, incluso si el resto de la médula muestra fase crónica.⁸ Además, la presencia de linfoblastos, incluso

Cuadro XII-1. Diferencias entre la leucemia mielocítica crónica en los niños y los adultos

	Pediatría	Adultez
Presentación	Recuento de glóbulos blancos más alto Diagnosticada con frecuencia en etapa avanzada Esplenomegalia más significativa Anemia más pronunciada	Recuento de glóbulos blancos más bajo Diagnóstico más frecuente en la fase crónica
Genómica	Mayor proporción de puntos de corte BCR-ABL dentro de las regiones ALU y los telómeros	Mayor proporción de sitios de fusión de DNA dentro de los centrómeros
Tratamiento	No hay pautas de tratamiento basadas en la evidencia	Múltiples sistemas de puntuación de pronóstico Directrices de NCCN y ELN

NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer; ELN: Red Europea de la Leucemia. Tomado de la referencia 8.

en un número menor, puede presagiar una transformación blástica y requiere una evaluación adicional.

ESTADIFICACIÓN

Históricamente la LMC se clasifica en tres fases progresivas que impulsan la agresividad de la enfermedad.

Las directrices publicadas recientemente por el Grupo de Oncología Infantil de América del Norte¹ utilizan los criterios de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) que se derivan de los criterios de la OMS.¹

Los criterios clínicos y hematológicos para la definición de fase crónica, fase acelerada y crisis blástica (FB) según la clasificación de la OMS¹⁰ se incluyen en el cuadro XII-2.

En la era de los inhibidores de la tirosinasa (TKI, por sus siglas en inglés) la respuesta al tratamiento también se puede utilizar para clasificar la LMC en fase acelerada, definición de la OMS como:^{11,12}

- Resistencia hematológica al primer TKI (o incapacidad para lograr una respuesta hematológica completa al primer TKI).
- Cualquier indicación hematológica, citogenética o molecular de resistencia a dos TKI secuenciales.
- Aparición de dos o más mutaciones en BCR-ABL₁ durante la terapia de TKI.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La determinación de la proporción de células blásticas por morfología evaluará la etapa correcta (crónica, acelerada o blástica); la citogenética mediante ensayo de bandas completo de células en metafase teñidas con Giemsa identifica el cromosoma Ph+.¹¹ Si en un ensayo molecular demuestra BCL-ABL₁, pero el cromosoma Ph₁ no puede ser identificado por citogenética, se requerirá un análisis por hibridación fluorescente *in situ*.

Es obligatorio realizar un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) con transcriptasa inversa en las células de sangre periférica para identificar el tipo transcrito BCR-ABL₁ como marcador para el control molecular en respuesta al tratamiento con TKI.¹³

La evaluación inicial comprende exploración física; hemograma completo, incluyendo diferenciales y perfil metabólico completo; mediciones del tamaño del bazo y el hígado (se debe medir por



Cuadro XII-2. Criterios clínicos

Fase crónica

Menos de 10% de blastos en la sangre periférica y la médula ósea

No cumple con ningún criterio para fase acelerada o blástica

Fase acelerada

Presencia de alguno o todos los siguientes criterios:

Blastos en sangre periférica o médula ósea (de 10 a 19%) (criterios de la ELN: blastos en sangre periférica o médula ósea de 15 a 29%, o blastos más promielocitos en sangre periférica o médula ósea > 30% con blastos < 30%)

Recuento de glóbulos blancos persistente o en aumento que no responde a terapia

Trombocitosis persistente > 1,000 x 10⁹/L no relacionada con la terapia (los criterios de la ELN usan sólo trombocitopenia descrita por la Organización Mundial de la Salud)

Basófilos en sangre periférica ≥ 20% (igual que en la ELN)

Esplenomegalia persistente o creciente

Cualquier anomalía nueva o anomalías clonales adicionales. En las células Ph⁺ en el momento del diagnóstico (segundo clon Ph, trisomía 8 o 19, isocromía 17q), anomalías de 3q26.2 o cariotipo complejo (igual que en la ELN)

Fase blástica

Presencia de alguno o todos los siguientes criterios:

Blastos en sangre periférica o en la médula ósea ≥ 20% de los glóbulos blancos en sangre periférica o células de médula ósea nucleadas (criterios de la ELN: blastos en sangre o médula ósea ≥ 30%)

Proliferación blástica extramedular (igual que en la ELN)

Focos más grandes o grupos de blastos en la biopsia de médula ósea

ELN: Red Europea de la Leucemia.

debajo del margen costal); aspirado y biopsia de médula ósea (diferenciales y cariotipo); genética molecular inicial (qRT-PCR para BCR-ABL_i) con tipo de transcripción; categorización del estadio de la enfermedad (crónica, acelerada o blástica); e identificación de los factores de riesgo adicionales (aberraciones cromosómicas complementarias).⁴

La evaluación en la visita de seguimiento comprende exploración física; hemograma completo, incluyendo diferenciales y perfil metabólico completo; tamaño del bazo y el hígado; médula ósea cada seis meses hasta la respuesta citogenética completa; monitoreo molecular de sangre periférica por qRT-PCR (mensual en los primeros tres meses y cada tres meses a partir de entonces); clasificación de la respuesta según el tiempo recomendado por la Red Europea de la Leucemia o la NCCN (cuadro XII-2) en fases avanzadas de la LMC; y monitoreo de la citogenética de la médula ósea para detectar la evolución clonal.⁴

La citoquímica ya no es importante en el diagnóstico de la LMC, ya que los análisis citogenéticos y genéticos moleculares permiten un diagnóstico mucho más preciso. En el diagnóstico de rutina el inmunofenotipo no tiene un papel útil durante la LMC-FC.

Sin embargo, en la LMC-FB los blastos de linaje linfóide, ya sea al inicio del diagnóstico de LMC o durante el desarrollo del tratamiento con imatinib, se encuentran con más frecuencia que en los adultos.¹¹

La LMC-FB linfóide suele ser del linaje B, que expresa antígenos linfoblásticos precursores B (CD10⁺, CD19⁺, CD34⁺, TdT⁺, sIg⁻), pero también se han descrito casos de origen de células T precursoras (CD3⁺, CD7⁺, TdT⁺). La coexpresión de antígenos mieloides en los blastos linfoides es frecuente. En raras ocasiones los blastos de la LMC-FB de linaje linfóide y mielóide están presentes de manera simultánea¹¹ (cuadro XII-3).

Los sistemas de puntuación se utilizan comúnmente para pronosticar y manejar la LMC en adultos, pero la mayoría de ellos (SOKAL, Hasford y EUTOS) no son aplicables a la pediatría.

Cuadro XII-3. Definición de respuesta molecular basada en la escala internacional

Mes	Respuesta óptima	Advertencia	Falla
3	BCR - ABL1 < 10% IS	BCR - ABL1 = 10% IS	
6	BCR - ABL1 < 1% IS	BCR - ABL1 - 10 1% ES	BCR - ABL1 = 10% IS
9	BCR - ABL1 < 0.1% IS	BCR - ABL1 < 0.1 a 1% ES	BCR - ABL1 = 1% IS

Con base en las pautas de la Red Europea de la Leucemia y la Red Nacional Integral del Cáncer, que se adaptan en niños.⁴ IS: escala internacional.

TRATAMIENTO

Hay tres TKI aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el uso de terapia de primera línea para la LMC en pediatría: imatinib, dasatinib y nilotinib. El TKI elegido para el tratamiento se debe basar en la suma de múltiples factores que conducen al mejor cumplimiento y resultado. Hasta hace poco tiempo el imatinib¹⁴ era el único TKI aprobado por la FDA para la terapia de primera línea en niños; el dasatinib¹⁵ fue aprobado por la FDA como terapia de primera y segunda líneas para los pacientes pediátricos con LMC-FC en 2017; el nilotinib también fue aprobado por la FDA en 2018 como terapia de primera y segunda líneas para los pacientes pediátricos con LMC de un año o más.¹⁶ Los otros TKI aprobados para pacientes adultos, como el bosutinib de segunda generación y el ponatinib de tercera generación, se encuentran en ensayos clínicos para su uso en niños.¹⁷

En un estudio fase II, realizado por el *Children's Oncology Group* en 2011, se eligió una dosis de imatinib de 340 mg/m² para niños con LMC-FC recién diagnosticada, y mostró resultados favorables en los adultos en fase acelerada o crisis blástica; la dosis fue bien tolerada, y 72% (n = 33) de los 51 niños lograron una respuesta citogenética completa en una mediana de tiempo de 5.6 meses.¹⁸ En un ensayo fase III, realizado por Suttorp y col., 146 niños con LMC-FC sin tratamiento previo recibieron imatinib en dosis de 260 a 300 mg/m² por vía oral una vez al día; la supervivencia libre de evento a los 18 meses fue de 97% (intervalo de confianza 95% de 94.2 a 99.9). En total, 80% de los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética mayor, 63% lograron una respuesta citogenética completa a los 12 meses de tratamiento y en 69% se observó una RMM con un tiempo promedio de 10.8 meses.¹⁹

En cuanto al dasatinib, su aprobación ocurrió en un estudio fase II que incluyó pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, en tres cohortes: LMC-FC resistente/intolerante al imatinib, LMC resistente/intolerante al imatinib en fase blástica o leucemia linfoblástica aguda Ph+ y LMC-FC recién diagnosticada.¹⁵ La respuesta citogenética completa y la RMM a los 12 meses se lograron en 76 y 41% del grupo resistente/intolerante y en 92 y 52% del grupo recién diagnosticado; la supervivencia libre de progresión a los 48 meses fue de 78% y de 93% en las cohortes resistentes/intolerantes y recién diagnosticadas, respectivamente.¹⁵ La FDA lo aprobó en 2017 para su empleo en niños.

El nilotinib fue evaluado en un estudio fase II en niños con LMC-FC resistente/intolerante al imatinib o al dasatinib (n = 33) o LMC-FC recién diagnosticada (n = 25). En el grupo de LMC refractaria/intolerante la tasa de RMM en el ciclo 6 (punto principal) fue de 39.4%; en 57.6% se logró o mantuvo la RMM a los 24 ciclos y en 81.8% se logró una respuesta citogenética completa o mantenida durante 24 ciclos (el tiempo mínimo de seguimiento; 1 ciclo = 28 días). En el grupo de reciente diagnóstico la RMM y la respuesta citogenética completa al ciclo 12 fueron en cada uno de 64.0% (punto principal) y las tasas acumulativas de RMM y respuesta citogenética completa fueron de 68.0 y 84.5%, respectivamente, en el ciclo 24. En 2018 la FDA aprobó el uso de nilotinib en los niños con LMC recién diagnosticada o resistente/intolerante.¹⁶

En general, varios factores se deben considerar, como la eficacia, la morbilidad, el costo-disponibilidad de los medicamentos y los objetivos del tratamiento a elegir para un niño con LMC recién diagnosticada. Existe mayor experiencia con la eficacia y la toxicidad del imatinib, ya que ha estado en el mercado durante más tiempo. El cumplimiento es un factor importante para considerar; el imatinib y el dasatinib se administran una vez al día con alimentos, pero el nilotinib se administra dos veces al día, y es necesario evitar los alimentos dos horas antes y una hora después de la administración, por lo que la administración puede ser difícil para los niños pequeños y adolescentes con problemas de cumplimiento.¹⁷

Los TKI de segunda generación produjeron respuestas moleculares significativamente más rápidas y profundas que el imatinib en los estudios aleatorizados con adultos, aunque no hubo diferencias en la supervivencia. No existen ensayos aleatorizados en niños, pero las tasas de respuesta molecular en los que reciben dasatinib o nilotinib son comparables con las de los pacientes adultos.

El incumplimiento es la causa más común de resistencia al tratamiento con TKI, por lo que se debe conformar el cumplimiento en pacientes con resistencia antes de realizar pruebas costosas o cambiar el tratamiento.

Cuando se descarta el incumplimiento se debe examinar la mutación del dominio cinasa BCR-ABL1; para las mutaciones específicas se recomiendan el nilotinib, el bosutinib o el ponatinib para

Cuadro XII-4.

Tipo de respuesta		Duración prevista de la respuesta
Respuesta hematológica completa		Ausencia de signos y síntomas de enfermedad con desaparición del bazo palpable +++. Normalización completa del recuento de sangre periférica con recuento de leucocitos dentro de los valores normales apropiados para la edad +++. Ausencia de células inmaduras como mielocitos, promielocitos o blastos en sangre periférica +++. Recuento de plaquetas dentro del rango normal 150 - 450 x 10 ⁹ /L
Respuesta citogenética (se deben analizar por lo menos 20 metafases)	Completa (CCyR)	Sin metafases Ph positivas
	Parcial (PCyR)	De 1 a 35% metafases Ph positivas
	Mayor (completa más parcial)	De 0 a 35% metafases Ph positivas
Respuesta molecular	Menor	> 35 a 65% metafases Ph positivas
	Respuesta molecular completa	Sin RNAm de BCR-ABL1 detectable mediante Q-RT-PCR (IS) utilizando un ensayo con una sensibilidad de al menos 4.5 logs por debajo de la línea de base estandarizada
	RMM	BCR-ABL1 transcribe 0.1% por Q-RT-PCR (IS) o más de una reducción de 3 log en el RNAm de BCR-ABL1 desde la línea base estandarizada, si Q-PCR según el IS no está disponible
Recaída		Cualquier signo de pérdida de respuesta (definida como recaída hematológica o citogenética), 1 log de aumento en los niveles de transcripción de BCR-ABL1 con pérdida de RMM debe impulsar la evaluación de la médula para la pérdida de CCyR y el análisis mutacional, pero no se define como recaída

RNAm: RNA mensajero; IS: escala internacional; RMM: respuesta molecular mayor.

F317/V/I/C, T315A; el nilotinib o el ponatinib para V299L; y el dasatinib, el bosutinib o el ponatinib para Y253H, E255V/K y F359V/I/C.

Cabe destacar que puede ocurrir resistencia independiente de BCR-ABL₁, en cuyo caso se debe cambiar el TKI; si el paciente está recibiendo imatinib, se recomienda cambiar a un TKI de segunda generación si es posible (dasatinib o nilotinib, o bosutinib). Los pacientes con falla a un TKI de segunda generación pueden ser tratados con un TKI de segunda generación alternativo.¹⁷ Una mutación importante en la LMC —la mutación de treonina a isoleucina en la posición 315 (T315I)— ha resultado en el desarrollo de ponatinib, que actualmente es el único TKI eficaz contra la LMC T315I; el ponatinib puede ser una opción de tratamiento adicional razonable para los niños con leucemias Ph+ que fracasaron en varias líneas de terapia.²⁰

Hasta el momento no hay datos que demuestren la viabilidad de suspender los TKI en la población pediátrica con LMC. Los datos limitados disponibles se basan principalmente en informes de casos de pacientes pediátricos que no cumplen.

Las pautas actuales para la suspensión de los TKI en los pacientes adultos no se pueden aplicar a la niñez y la adolescencia sin ensayos clínicos.

Actualmente no hay datos comparables para correlacionar la respuesta citogenética o molecular con el resultado en los pacientes pediátricos con LMC. Por lo tanto, se recomienda seguir las definiciones y los criterios de respuesta basados en las recomendaciones para adultos de la Red Europea de la Leucemia y la NCCN, así como en algunas opiniones de pediatras expertos^{4,21} (cuadro XII-4).

Trasplante de células troncales hematopoyéticas

Aunque históricamente el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) ha sido el único tratamiento curativo para la LMC, en la era de los TKI esto se ha modificado, de modo que la morbilidad y la mortalidad tempranas asociadas al TCTH pueden ser significativas, lo que hace que el tratamiento con TKI sea más ventajoso.¹⁷

Los criterios aceptados para TCTH son:

- Fase acelerada en el momento del diagnóstico.
- Progresión a fase acelerada o FB una vez en fase crónica.
- Fracaso de múltiples TKI (no ha cumplido los criterios de respuesta o está progresando).
- Presencia de toxicidad inaceptable o intolerable a TKI.
- El papel del TCTH es discutible en los pacientes con un cumplimiento deficiente.
- Preferencia del paciente.

REFERENCIAS

1. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR *et al.*: Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from the Children's Oncology Group CML. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(9):e27827.
2. Ries LAG, Smith M, Gurney JG *et al.*: *Cancer incidence and survival among children and adolescents*. Bethesda, National Cancer Institute, 1999:46-49.
3. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M: Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016;127(4):392-399.
4. Hijiya N, Suttorp M: How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood* 2019;133(22):2374-2384.
5. Krumbholz M, Karl M, Tauer JT *et al.*: Genomic BCR-ABL₁ breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(11):1045-1053.
6. De Cássia Carrara R, Fontes AM, Abraham KJ *et al.*: Expression differences of genes in the PI3K/AKT, WNT/b-catenin, SHH, NOTCH and MAPK signaling pathways in CD34+ hematopoietic cells obtained from chronic phase patients with chronic myeloid leukemia and from healthy controls. *Clin Transl Oncol* 2018;20(4):542-549.



7. **Ernst T, Busch M, Rinke J et al.:** Frequent ASXL1 mutations in children and young adults with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32:2046-2049.
8. **Ford M, Mauro M, Aftandilian C, Sakamoto KM:** Management of chronic myeloid leukemia in children and young adults. *Curr Hematol Malig Rep* 2022;17:121-126.
9. **Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M et al.,** GIMEMA CML Working Party: Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 2015;26:1185-192.
10. **Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Radich JP, Kvasnicka HM:** Chronic myeloid leukemia, BCR-ABL1-positive. En: Swerdlow SH, Campo E et al.: *WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, World Health Organization, 2017:30-36.
11. **Suttorp M, Millot F, Sembill S, Deutsch H, Metzler M:** Definition, epidemiology, pathophysiology, and essential criteria for diagnosis of pediatric chronic myeloid leukemia. *Cancers* 2021;13(4):798.
12. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J et al.:** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.
13. **Luu MH, Press RD:** BCR-ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: molecular diagnosis for targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Rev Mol Diagn* 2013;13:749-762.
14. **De la Fuente J, Baruchel A, Biondi A et al.:** Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol* 2014;167:33-34.
15. **Gore L, Kearns PR, de Martino ML et al.:** Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1330-1338.
16. **Hijiya N, Maschan A, Rizzar C et al.:** Efficacy and safety of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive (PH+) chronic myeloid leukemia (CML): results from a phase 2 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2017:22-23.
17. **Phillips L, Hijiya N:** Tyrosine kinase inhibitors and beyond for chronic myeloid leukemia in children. *Pediatr Drugs* 2021;23:241-251.
18. **Champagne MA, Fu CH, Chang M, Chen H, Gerbing RB et al.:** Higher dose imatinib for children with *de novo* chronic phase chronic myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):56-62.
19. **Suttorp M, Schulze P, Glauche I, Gohring G, von Neuhof N et al.:** Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia* 2018;32(7):1657-1669.
20. **Millot F, Suttorp M, de Bont E, Kalwak K, Nelken B et al.:** Ponatinib in childhood Philadelphia chromosome-positive leukaemias: an international registry of childhood chronic myeloid leukaemia study. *Eur J Cancer* 2019;3:161-162.
21. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic myelogenous leukemia.** Versión 1.2023. National Comprehensive Cancer Network.



CAPÍTULO XIII

Morfología en padecimientos oncológicos

María de los Ángeles del Campo Martínez



INTRODUCCIÓN

Las neoplasias hematopoyéticas se clasifican con base en su morfología, inmunofenotipo, citológica, cariotipo y biología molecular. Un importante y rápido método de diagnóstico es el reconocimiento de la morfología de las células que puede orientar principalmente cuando se encuentra afectada la estirpe linfocítica o mieloide, a las neoplasias linfocíticas o mieloides. La clasificación morfológica se basa en la creada por un grupo de expertos franceses, estadounidenses y británicos (FAB, por sus siglas en inglés) en el decenio de 1970, con el objetivo de clasificar la leucemia aguda en varios subtipos en función de la célula que originaban y el grado de madurez.¹

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Se describen tres tipos: L1, L2 y L3, definidos de acuerdo con sus características: tamaño celular, cromatina nuclear, forma nuclear, nucleolos y basofilia del citoplasma¹⁻⁵ (cuadro XIII-1).

Cuadro XIII-1.

Características citológicas	L1	L2	L3
Tamaño de la célula	Pequeñas, predominantes	Grandes, heterogéneas en tamaño	Largas y homogéneas
Cromatina nuclear	Homogénea	Variable, heterogénea en algunos casos	Homogénea con punteado fino
Forma del núcleo	Hendidura regular, ocasional	Irregular, hendidura e indentación común	Ovalado, regular a redondo
Nucleolos	No es visible, o es pequeño y discreto	Presente uno o más, a menudo grande	Predominante uno o más vesicular
Cantidad de citoplasma	Escaso	Variable, a menudo moderado	Moderadamente abundante
Citoplasma basófilo	Ligero o moderado, rara vez intenso	Variable, en algunos profundos	Muy profundo
Vacuolización citoplasmática	Variable	Variable	Predominante



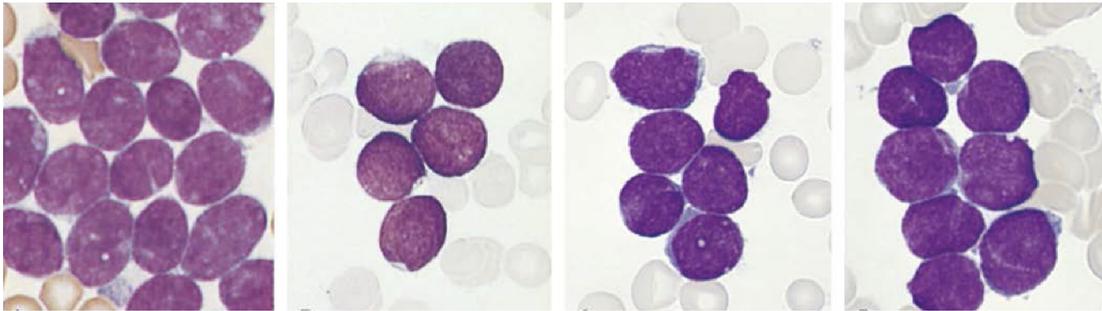


Figura XIII-1.

L1 FAB

Se aprecian células pequeñas. La cromatina nuclear es variable y homogénea, y suele estar finamente dispersa, pero puede aparecer agrupada en las células más pequeñas. La forma nuclear es regular, aunque algunos muestran hendidura o plegamiento. Los nucleolos a menudo no son visibles; el nucleolo suele ser pequeño y no prominente. El citoplasma es generalmente escaso en proporción nucleocitoplasmática alta. La basofilia citoplasmática profunda es poco común. El blasto L1 es homogéneo^{1,2} (figura XIII-1).

L2 FAB

La mayoría de las células son más del doble de grandes que los linfocitos, y en muchos casos existe una marcada heterogeneidad en el tamaño de las células. La cromatina nuclear varía de finamente dispersa a gruesa condensada, y es característicamente heterogénea en cualquier caso. La fisura nuclear y el plegamiento son irregularidades características. Los nucleolos casi siempre están presentes y son variables en tamaño y número, a menudo grande. La cantidad de citoplasma en las células de cualquier caso es variable y a menudo abundante. La basofilia citoplasmática también es variable y puede ser marcada en algunos casos. Una de sus características es la heterogeneidad^{1,2} (figura XIII-2).

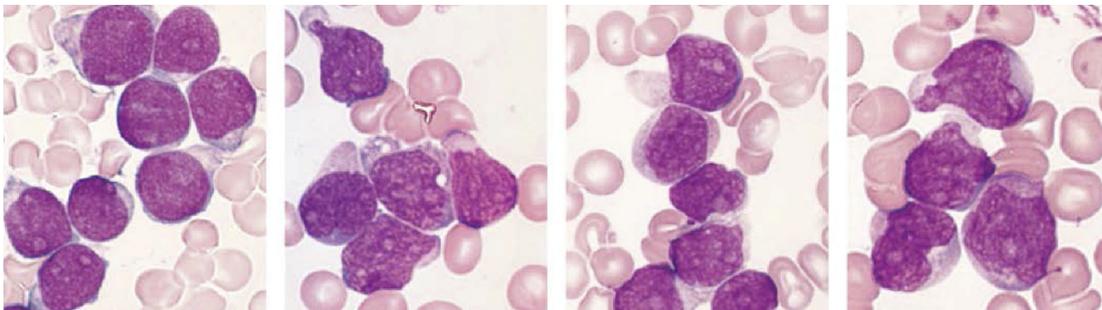


Figura XIII-2.

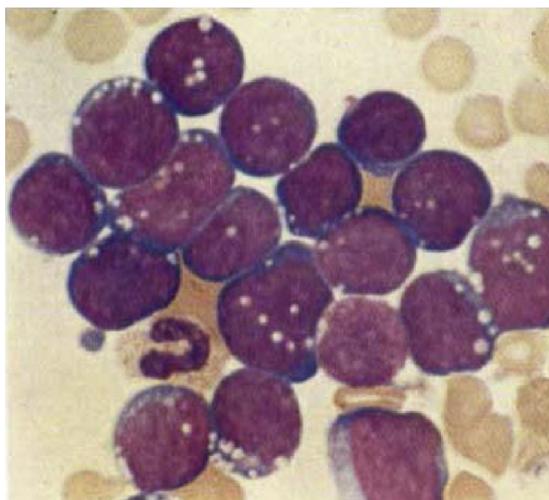


Figura XIII-3.

L3 FAB

Las células son grandes y característicamente homogéneas. La cromatina nuclear es densa, pero finamente punteada. El núcleo va de ovalado a redondo y regular. Uno o más nucleolos vesiculares prominentes están presentes en la mayoría de las células. El citoplasma es moderadamente abundante y rodea por completo el núcleo. La basofilia está presente en todas las células. Una de sus características es la homogeneidad.

La vacuolización citoplasmática prominente a menudo está presente en la mayoría de las células^{1,2} (figura XIII-3).

La leucemia linfoblástica más común en pediatría es la de tipo L₁; la menos frecuente es la de tipo L₂. En una minoría de los casos, los linfoblastos son difíciles de clasificar como L₁ o L₂ basándose únicamente en las características morfológicas. Debido a la heterogeneidad de L₂, no siempre es posible distinguir entre los blastos leucémicos y las células mieloides normales residuales. La presencia de hasta 3% de células blásticas positivas para mieloperoxidasa todavía se considera compatible con L₂.^{3,5}

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

La clasificación FAB diferencia entre nueve subtipos diferentes que van de la M₀ a la M₇ (cuadro XIII-2).¹⁻⁶

M₀ Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada

La constituyen blastos grandes agranulares de tipo mielóide, sin maduración del resto de las células^{1,2} (figura XIII-4).

Citoquímica

- Mieloperoxidasa negativa.
- Sudán negro negativa.
- Esterasa no específica negativa.



Cuadro XIII-2.

Subtipo FAB	Nombre
M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada
M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima
M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M4eos	Leucemia mielomonocítica aguda variante eosinofílica
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Leucemia eritroide aguda
M7	Leucemia megacarioblástica aguda

Inmunofenotipo

- CD13⁺, CD33⁺, CD117⁺, HLA-DR^{+/-}, CD34^{+/-}, CD38⁺.

M1 Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima

Consiste en blastos mieloides grandes; algunos pueden contener bastones de Auer; 90% o más de las células no eritroides son blastos y 10% células maduras^{1,2} (figura XIII-5).

Citoquímica

- Mieloperoxidasa positiva.
- Sudán negro positiva.
- Esterasa no específica negativa.

Inmunofenotipo

- CD13⁺, CD33⁺, HLA-DR^{+/-}, CD34^{+/-}, CD117⁺.

M2 Leucemia mieloblástica con maduración

La característica definitoria de este tipo de leucemia es la presencia de maduración más allá de la etapa de promielocitos; más de 50% de las células de la médula ósea son mieloblastos y promielocitos. Las células leucémicas a menudo presentan nucleolos y cantidades variables de citoplasma, generalmente con muchos gránulos azurófilos, células que contienen bastones de Auer, casi siem-

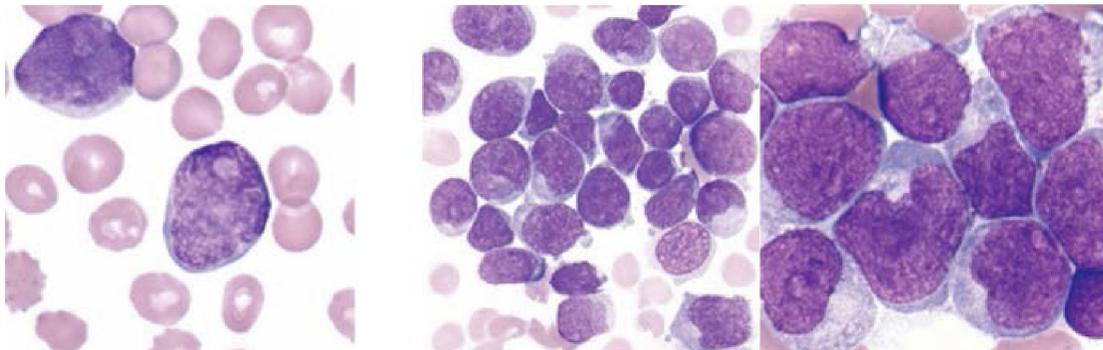


Figura XIII-4.

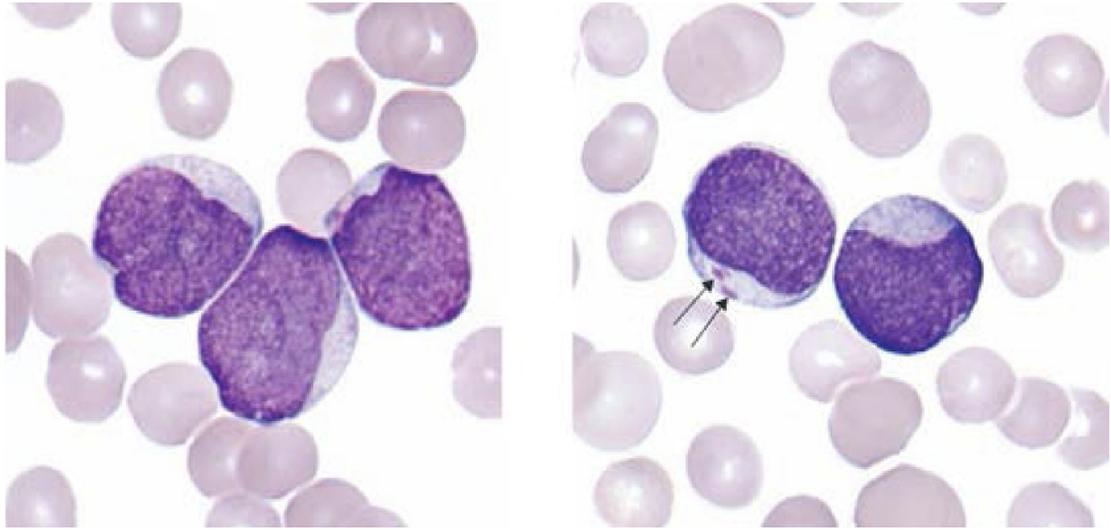


Figura XIII-5.

pre simples. En algunos casos el porcentaje combinado de mieloblastos y promielocitos en la médula ósea puede ayudar a distinguir M2 de los síndromes mielodisplásicos.^{5,6} Algunos blastos con gránulos grandes azurófilos y bastones de Auer perinucleares, menos de 90% de las células son blastos, 10 o más tienen componente neutrofílico y menos de 20% componente monocítico⁴ (figura XIII-6).

Citoquímica

- Mieloperoxidasa positiva.
- Sudán negro positiva.

Inmunofenotipo

- CD13⁺, CD33⁺, HLA-DR^{+/-}, CD65⁺, CD11b⁺, CD15⁺.
- Genética t(8;22) (figura XIII-7).

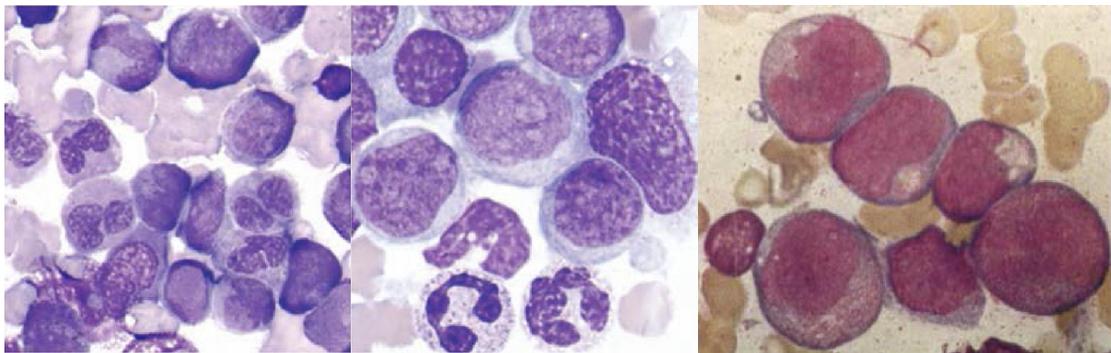


Figura XIII-6.

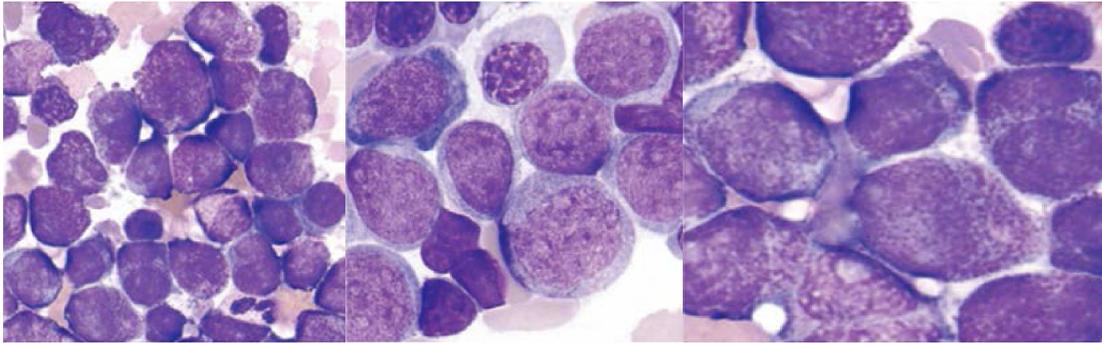


Figura XIII-7.

M3 Leucemia promielocítica aguda

La mayoría de las células son promielocitos anormales; el núcleo varía mucho en cuanto a tamaño y forma, a menudo bilobulada. El citoplasma es ocupado por gránulos grandes; algunos contienen bastones de Auer-célula de Faggot.^{1,2}

Citoquímica

- Mieloperoxidasa positiva fuerte.
- Sudán negro positiva fuerte.

Inmunofenotipo

- CD13⁺/-, CD33⁺, HLA-DR⁻, CD34⁻.
- Genética t(15;17).

M3v Leucemia promielocítica variante microgranular

Blastos mieloides con núcleos grandes con muescas profundas; el citoplasma parece agranular debido a los gránulos pequeños^{1,2} (figura XIII-8).

Citoquímica

- Mieloperoxidasa positiva fuerte.
- Sudán negro positiva fuerte.

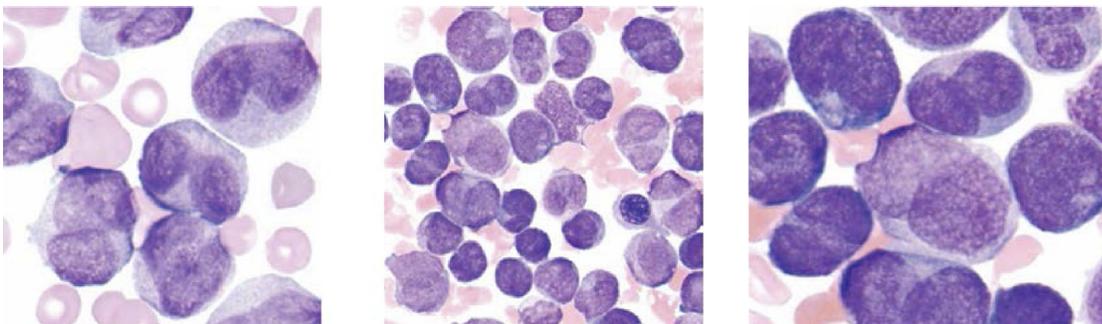


Figura XIII-8.

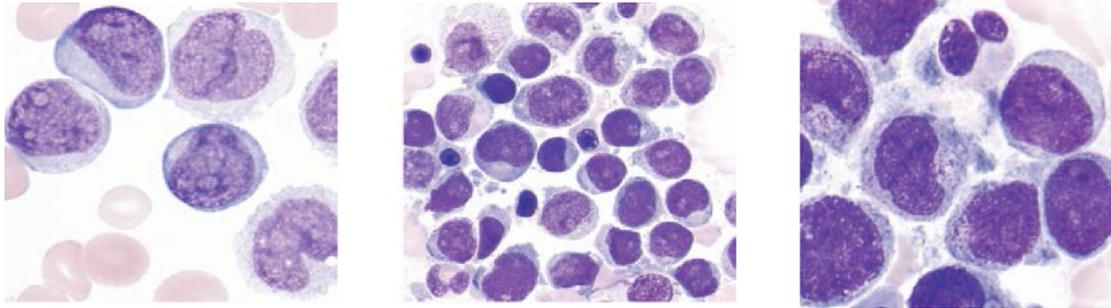


Figura XIII-9.

Inmunofenotipo

- CD13⁺/-, CD33⁺, HLA-DR⁻, CD34⁻, CD64⁺, CD117⁺.
- Genética t(15;17).

M4 Leucemia mielomonocítica aguda

Consiste en blastos de tipo monoblastos grandes, con citoplasma abundante y basofilia moderada en el citoplasma; algunos con núcleos plegados, uno o más nucleolos prominentes, ocasionales bastones de Auer y vacuolas. Los granulocitos y sus precursores, y los monocitos y sus precursores comprenden 20% o más^{1,3,5} (figura XIII-9).

Citoquímica

- Mieloperoxidasa positiva.
- Esterasa específica positiva en las células granulocíticas y débil en las células monocíticas.
- Esterasa no específica positiva en las células monocíticas.

Inmunofenotipo

- CD13⁺, CD33⁺, CD14⁺, CD4⁺, CD11b⁺, CD64⁺, CD15⁺, CD36⁺.
- Genética inv 16 o t(16;16).

M4eos Leucemia mielomonocítica aguda variante eosinofílica

Implica monoblastos grandes con abundante citoplasma basófilo, núcleo plegado y uno o más nucleolos prominentes. Los eosinófilos están aumentados y displásicos con abundantes gránulos grandes, algunos basófilos y bastones de Auer^{1,3,5} (figura XIII-10).

M5 Leucemia monocítica aguda

Monoblastos grandes, con citoplasma abundante, basofilia moderada, con núcleos plegados y uno o más nucleolos prominentes; 80% o más presentan morfología monocítica y componente granulocítico en menos de 20%^{1,2} (figura XIII-11).

Citoquímica

- Mieloperoxidasa negativa.
- Esterasa no específica positiva en células monocíticas.

Inmunofenotipo

- CD33⁺, CD13⁺, CD14⁺, CD11b⁺, CD64⁺, CD15⁺, CD65⁺, CD11c, CD36⁺, CD68⁺, HLA-DR⁺.



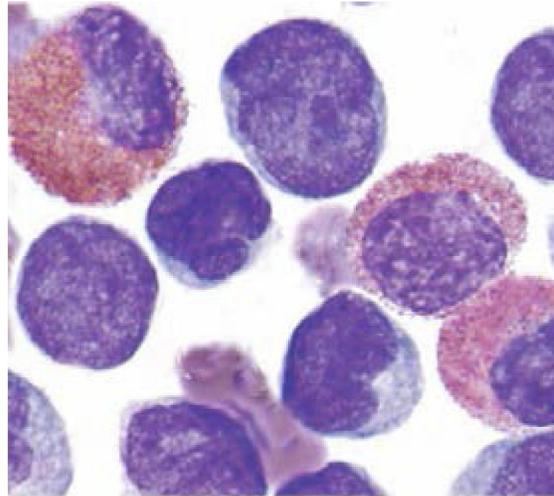


Figura XIII-10.

- Genética t(9;11).

M6 Leucemia eritroide aguda

Veinte por ciento o más de las células no eritroides son mieloblastos con bastones de Auer, 50% o más de todas las células nucleadas son precursores eritroides displásicos, con núcleos megaloblásticos y redondos, cromatina fina, nucleolos múltiples y citoplasma profundamente basófilo; a menudo contiene vacuolas que se pueden fusionar, neutrófilos con cambios displásicos y megacariocitos con cambios displásicos^{1,2} (figura XIII-12).

Citoquímica

- Mieloperoxidasa positiva en los mieloblastos.
- Sudán negro positiva en los mieloblastos.
- Ácido peryódico de Schiff positivo en los eritroblastos.

Inmunofenotipo

- Hemoglobina⁺, glicoforina⁺, CD33⁺, CD117^{+/-}.

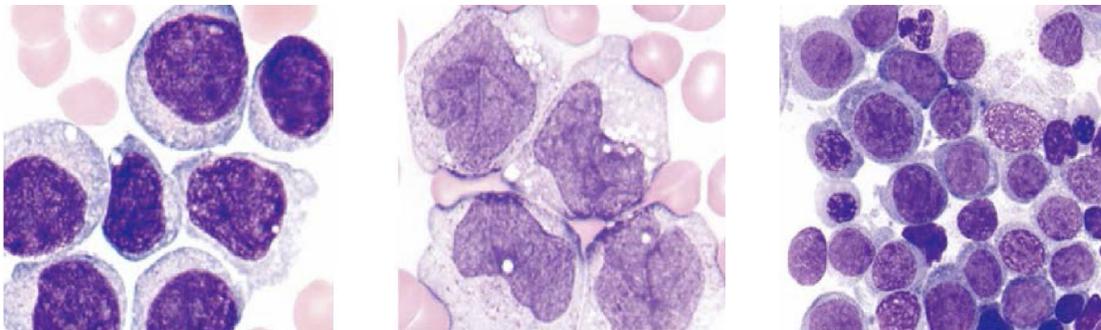


Figura XIII-11.

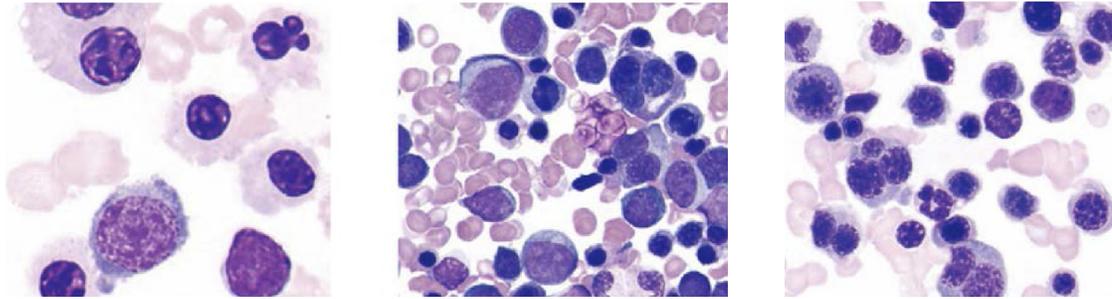


Figura XIII-12.

M6 B Leucemia mieloblástica pura eritroide

Implica 80% o más de los precursores eritroides, sin evidencia de componente mieloide, células eritroides inmaduras, citoplasma profundo basófilo, núcleos redondos, uno o más nucleolos, y vacuolas fusionadas.^{1,2}

Inmunofenotipo

- CD71⁺, glicoforina⁺, hemoglobina⁺, CD13⁻, CD33⁻, CD117⁺.

M7 Leucemia megacarioblástica aguda

Médula seca, blastos con citoplasma con gemación, micromegacariocitos; 50% o más de los blastos son megacarioblastos con citoplasma abundante y basofilia, agranulares y con seudópodos^{1,2} (figura XIII-13).

Citoquímica

- Mieloperoxidasa negativa.
- Sudán negro negativa.
- Esterasa específica negativa.
- Ácido peryódico de Schiff positivo o negativo.

Inmunofenotipo

- CD41⁺, CD61⁺, CD36⁺.

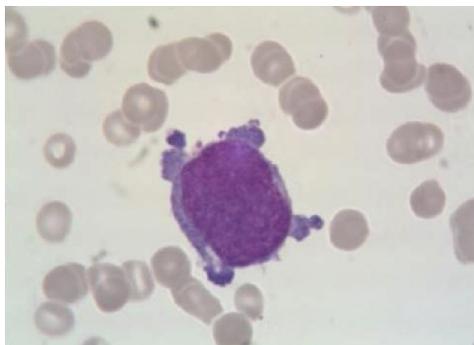


Figura XIII-13.

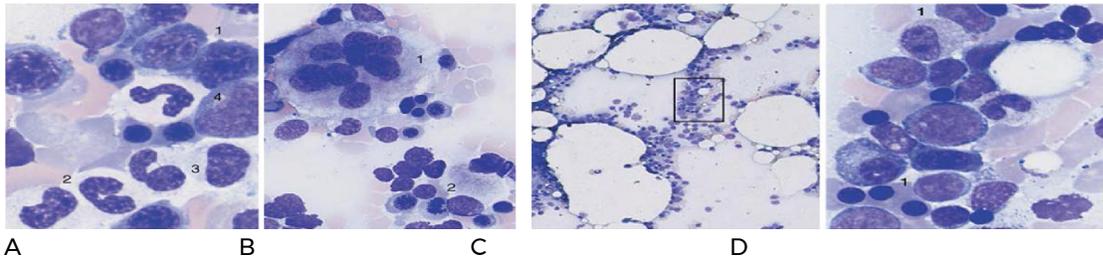


Figura XIII-14. **A.** Displasia megaloblástica. **1.** Eritropoyesis displásica. **2.** Granulopoyesis displásica. **3.** Ausencia de gránulos en mielocitos. **4.** Mieloblasto. **B.** **1.** Múltiples núcleos de megacariocito separados. **2.** Cariorrexis y diseritropoyesis. **C.** Médula con celularidad baja con sustitución grasa. **D.** **1.** Evidencia de blastos indiferenciados.

Leucemia mieloide con displasia e hipoplasia (figura XIII-14)

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Son enfermedades clonales de las células troncales hematopoyéticas con producción y expansión excesiva, y sobreacumulación de eritrocitos, granulocitos y plaquetas (cuadro XIII-3). Según la Organización Mundial de la Salud, se clasifican en cuatro categorías:

1. Leucemia mieloide crónica BCR-ABL₁.
2. Policitemia vera.
3. Trombocitopenia esencial.
4. Mielofibrosis primaria.

Categorías

1. **Leucemia mieloide crónica BCR-ABL₁ positiva** (figura XIII-15). Médula ósea hipercelular, con predominio de serie granulocítica, incremento de la relación mieloide y eritroide, menos de 5% de mieloblastos y megacariocitos normales o incrementados, algunos inmaduros o atípicos.
2. **Policitemia vera** (figura XIII-16). Médula ósea hipercelular, con panmielosis, relación mieloide y eritroide normal, recuento de eritrocitos aumentados; los megacariocitos pueden ser anormales en cuanto a tamaño y morfología.

Cuadro XIII-3.

Conteo de glóbulos rojos	Normal o disminuido	Incrementado	Normal o disminuido	Normal o disminuido
Parámetros	Leucemia mieloide crónica	Policitemia vera	Trombocitopenia esencial	Mielofibrosis primaria
Conteo de glóbulos blancos	Incrementado	Normal o incrementado	Normal o incrementado	Normal, incrementado o disminuido
Plaquetas	Normal o incrementado	Normal o incrementado	Incrementado	Normal, incrementado o disminuido
Anormalidades moleculares	BCR-ABL1	JAK2 V617F u otra mutación JAK	+/- JAK2	+/- JAK2

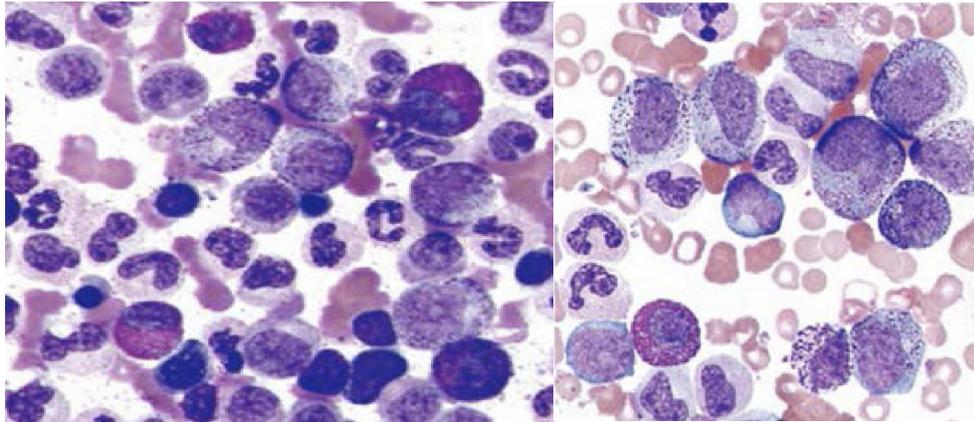


Figura XIII-15.

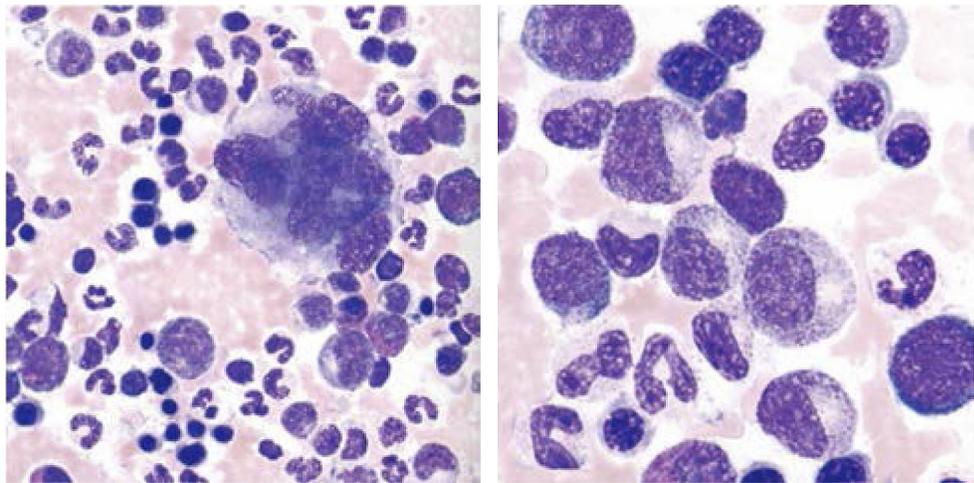


Figura XIII-16.

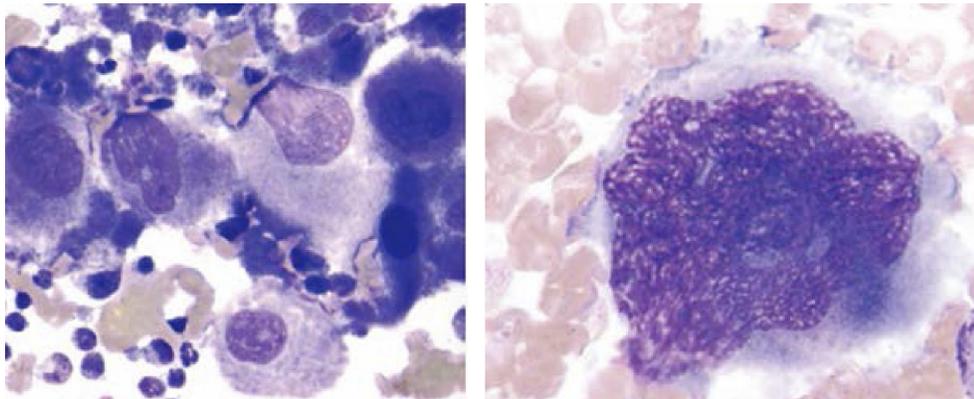


Figura XIII-17.

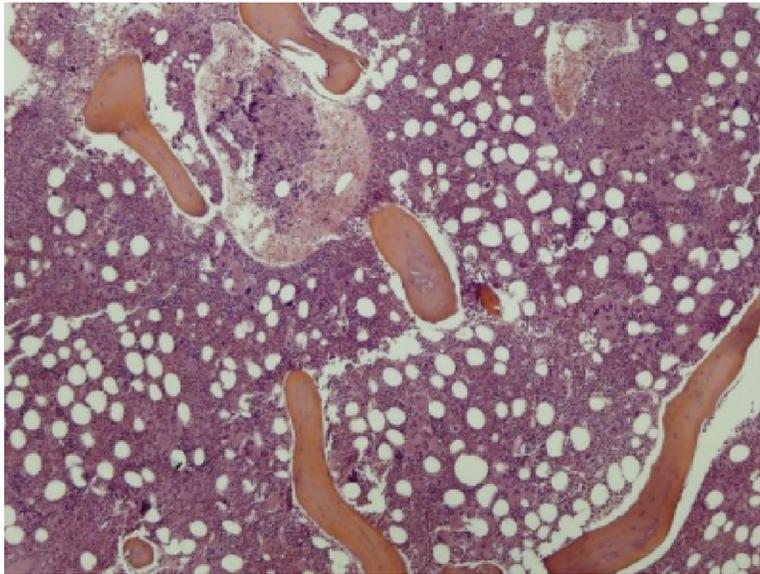


Figura XIII-18.

3. **Trombocitemia esencial** (figura XIII-17). Médula ósea hiper celular, con predominio de megacariocitos, que son largos y con citoplasma abundante; pueden existir hiperlobulación e hiperplasia de la serie eritroide y granulocítica.
4. **Mielofibrosis primaria** (figura XIII-18). Aspirado seco; en la biopsia se evidencian marcadores de fibrosis, fibrosis con islas de actividad hematopoyética y megacariocitos agrupados.^{2,6}

Mieloptosis

Infiltración de la médula ósea por parte de células no hematopoyéticas, secundarias a tumores, como cáncer de tiroides, pulmón, mama, y carcinoma de células claras de riñón. En la médula ósea se evidencia la formación de sincicios de células ajenas² (figura XIII-19).

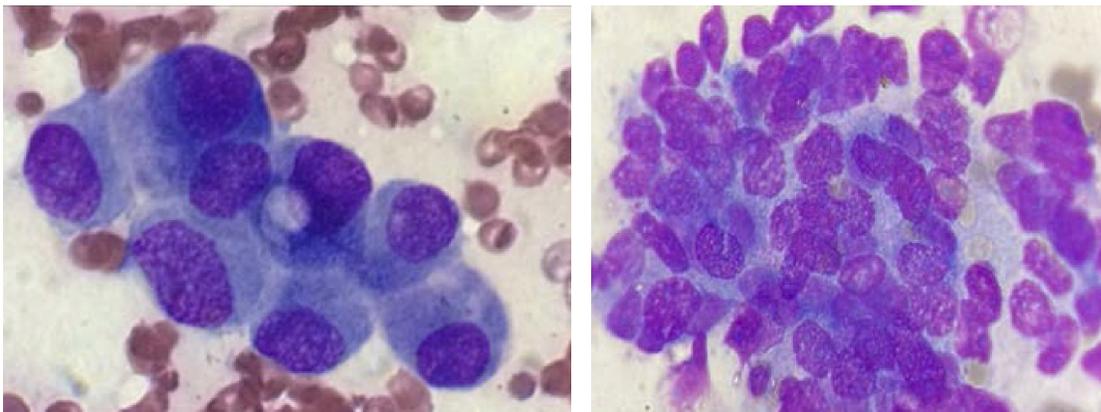


Figura XIII-19.

REFERENCIAS

1. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG et al.:** Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) Co-Operative Group. *Br J Haematol* 1976;33(4):451-458.
2. **Hoffbrand AV, Haferlach T, Vyas P, Campo E, Gómez K:** *Color atlas of clinical hematology: molecular and cellular basis of disease*. Wiley-Blackwell, 2019:600.
3. **Gorczyca W:** *Atlas of differential diagnosis in neoplastic hematopathology*. 2ª ed. Londres, Informa Healthcare, 2008:680.
4. **Carr JH:** *Clinical hematology atlas*. Filadelfia, Saunders, 1999:217.
5. **Heilmeyer L, Begemann H, Rastetter J, Löffler H, Rastetter J:** *Atlas of clinical hematology*. 5ª ed. Springer, 2000:415.
6. **Theml H, Diem H, Haferlach T:** *Color atlas of hematology: practical microscopic & clinical diagnosis*. Thieme, 2006:200.





CAPÍTULO XIV

Cultivos celulares. Asociación de la presencia de neuroesferas con el tratamiento y la sobrevivencia en pacientes pediátricos con astrocitoma

Javier Enrique López Aguilar, Ruth Ruiz Esparza Garrido,
Karen Amalinalli Ayala Contreras, Miguel Ángel Velázquez Flores



INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central representan el segundo tipo más común de cáncer infantil (de 0 a 14 años), por lo que es la principal causa de muerte relacionada con los tumores sólidos en la niñez.^{1,3} Entre los tumores del sistema nervioso central el más común corresponde a los tumores de origen astrocítico. Estos tumores se pueden presentar en cualquier rango de edad, con preferencia en las poblaciones infantil y adolescente; asimismo, son más comunes en las mujeres que en los hombres.² La incidencia anual de estos tumores en México es de 17 casos por millón (560 nuevos casos).^{1,2} Generalmente se localizan en el cerebelo (25%), seguido de los hemisferios cerebrales y la línea media, y con menor frecuencia en el nervio óptico y el tallo cerebral.³

En 2016 la Organización Mundial de la Salud propuso una nueva clasificación de los tumores cerebrales que abarca tanto a niños como a adultos y está basada en la presencia de alteraciones moleculares, como isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 y 2, y algunas aberraciones cromosómicas que se han descrito como determinantes tanto para el tratamiento como para el pronóstico y la supervivencia de los pacientes (cuadro XIV-1). En esta clasificación los astrocitomas (Ast) difusos y los astrocitomas anaplásicos se catalogan como *IDH*-mutante, *IDH*-silvestre e *IDH*-NOS (no especificado).⁴

Cuadro XIV-1. Clasificación de los gliomas del sistema nervioso central, Organización Mundial de la Salud, 2016

Grado	Tumor
I	Astrocitoma pilocítico Astrocitoma subependimal de células gigantes
II	Astrocitoma difuso, <i>IDH</i> -mutante Oligodendroglioma, <i>IDH</i> -mutante y codeleción 1p/19q Xantastrocitoma pleomórfico
III	Astrocitoma anaplásico, <i>IDH</i> -mutante
IV	Glioblastoma, <i>IDH</i> -silvestre Glioblastoma, <i>IDH</i> -mutante Glioma difuso de la línea media, <i>H3 K27M</i> mutante



El grupo *IDH*-mutante se divide a su vez en pérdida de *ATRX* (helicasa *ATRX* dependiente de adenosín trifosfato) o mutación en *TP53* para Ast difusos y en presencia o ausencia de codeleciones 1p/19q para los oligodendrogliomas. Cabe mencionar que esta clasificación describe mejor los tumores de la adultez, ya que estos cambios genéticos son raros en los tumores pediátricos. La mutación H3K27M está presente en los pacientes pediátricos con tumores de la línea media (pontinos) y en algunos gliomas de alto grado.^{4,5} De igual manera, para los glioblastomas se describen los subgrupos *IDH*-mutante, *IDH*-silvestre e *IDH*-NOS (no especificado).⁴

A pesar de los esfuerzos que se han realizado para mejorar el manejo y el tratamiento de estos tumores, la sobrevida no ha mejorado significativamente, sobre todo para los tumores de alto grado.³⁻⁵ El principal factor de pronóstico del glioma sigue siendo el grado del tumor; sin embargo, los estudios recientes han demostrado que incluso en los tumores del mismo grado existen subgrupos moleculares, y en ellos se encuentran los que responden a las terapias y los que crean una resistencia.^{6,7} Por lo tanto, continúa la búsqueda de más factores moleculares o clínico-patológicos que predigan con mayor precisión el pronóstico de estos pacientes y que permitan dirigir de manera más adecuada los tratamientos.

Es interesante mencionar que entre las células que conforman el tumor se han reportado células madre capaces de generar agregados celulares, denominados neuroesferas; específicamente, estas células se han denominado células madre de glioma (GSC: *glioma stem cells*).^{8,9} Estas células se caracterizaron por la capacidad que tienen de formar agregados celulares esféricos (glioma esferas) y tumores *in vivo*.⁸⁻¹⁰ Poseen características de células madre, como son la autorrenovación, la expresión de diversos marcadores como la CD133 (prominina) y un alto potencial carcinogénico. Diversos estudios muestran que las neuroesferas le otorgan al tumor un alto potencial de malignidad, así como radiorresistencia y quimiorresistencia.¹¹⁻¹² Asimismo, estas células pueden proliferar indefinidamente y diferenciarse en linajes neuronales y gliales. Diversos estudios han demostrado que la presencia de estas células se asocia a recurrencia del tumor, progresión y falta de respuesta a las terapias.¹¹⁻¹⁵

Los tumores cerebrales son un grupo de neoplasias muy diversas cuya genética y heterogeneidad celular representan un enorme reto en lo que respecta a su tratamiento. Debido a que los estudios histopatológicos no parecen ser suficientes para comprender de forma más profunda el comportamiento tumoral, es importante utilizar otras herramientas, como son los cultivos celulares, la formación de neuroesferas y su asociación con la sobrevida, y la respuesta al tratamiento, lo cual permite identificar características adicionales útiles para estratificar el riesgo.

Desde hace varios años la presencia de estos agregados celulares (neuroesferas) se ha utilizado como indicador de la presencia de las GSC, lo cual se asocia a mal pronóstico y agresividad del tumor.^{7-10,12} Sin embargo, cabe destacar que el análisis de formación de neuroesferas, el cual sirve para caracterizar a las GSC, es complicado y requiere entrenamiento para realizar los procesos de aislamiento, cultivo y caracterización de ellas.

El mantenimiento de las condiciones de cultivo para preservar las características genéticas y fenotípicas de estas células hace que tales estudios sean un desafío.

Esta técnica supone complicaciones en cuanto al contenido de las células que pueden estar formando esas estructuras, ya que las GSC se pueden confundir con las células madre neuronales, las cuales no son oncogénicas y comparten muchos de los marcadores que expresan las GSC.^{6-7,10}

Laks y col.⁷ demostraron en una cohorte de 32 pacientes adultos con gliomas que la formación de neuroesferas es un potente predictor del desenlace clínico y que éste es independiente del grado del tumor, la edad y la expresión de Ki67. Por su parte, Panosyan y col.¹⁶ reportaron en 56 muestras de pacientes pediátricos con tumores cerebrales astrocíticos y de origen embrionario que los pacientes más jóvenes tienden a presentar un número mayor de neuroesferas y que la formación de ellas predice el desenlace clínico de estos pacientes. El grupo de pacientes con formación de neu-

roesferas mostró una sobrevida libre de la enfermedad a tres años de 13%, y los pacientes que no mostraron formación de neuroesferas tuvieron una sobrevida libre de enfermedad a tres años de 86%.¹⁶

Jayakrishnan y col.⁶ probaron que, dado que ya se ha demostrado que la presencia de neuroesferas en el cultivo es un indicador directo de la agresividad del tumor, de manera independiente del grado tumoral, la sobrevida libre de la enfermedad también es un factor importante para tener en cuenta. El estudio de este grupo se basó en el análisis de 140 pacientes con tumores gliales de alto y bajo grados, en los cuales probaron marcadores celulares para células madre, y esto lo relacionaron con la progresión libre de la enfermedad. Los resultados mostraron que, independientemente del grado tumoral, la habilidad de formar neuroesferas es un buen factor predictivo para identificar a los pacientes con esta enfermedad que están libres de progresión.⁶

En relación con lo anterior, el grupo de investigación de los autores del presente capítulo realizó un análisis de la capacidad que tienen los cultivos celulares establecidos a partir de biopsias de pacientes con Ast pediátricos de diferente grado histopatológico para formar neuroesferas; esto último se correlacionó con las características clínicas de los pacientes. Para el análisis se incluyeron 24 muestras de Ast pediátricos (las cuales se tomaron durante la cirugía), que se colectaron durante el periodo de tiempo comprendido entre 2014 y 2016 en pacientes pediátricos de entre 0 y 17 años (con un promedio de edad de 10 años). Todos los pacientes fueron del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social. Quince pacientes fueron mujeres (62.5) y nueve hombres (37%) (cuadro XIV-2). Las muestras fueron procesadas inmediatamente después de su colecta.

El análisis confirmó que los tumores localizados en el tronco encefálico y el mesencéfalo representan un factor de riesgo, ya que todos los pacientes con tumores en estos sitios fallecieron durante el primer año de tratamiento ($p = 0.0035$); otros factores, como el sexo, la edad y la histología no fueron estadísticamente significativos. Asimismo, en este estudio se asociaron la supervivencia y la respuesta al tratamiento con la formación de neuroesferas autorrenovables en pasajes consecutivos de cultivos celulares de pacientes pediátricos con Ast. Los resultados mostraron la formación de neuroesferas en 11 de 24 pacientes (46%) con Ast, y esto no se relacionó 100% con la histología, ya que la formación de neuroesferas no se observó en dos pacientes con glioblastoma. Es importante

Cuadro XIV-2. Características de los pacientes

Característica		Resultado
Sexo	Mujer	15(62.5%)
	Hombre	9 (37.5%)
Edad	Promedio	10 años (de 2 a 16)
Histología	Pilocítico	6 (25%)
	Difuso	14 (58.3%)
	Anaplásico	2 (8.3%)
Localización	Glioblastoma	2 (8.3%)
	Cerebelo	7 (29.2%)
	Tálamo	4 (16.7%)
	Hemisferios cerebrales	4 (16.7%)
	Tallo	3 (12.5%)
	Vía óptica	2 (8.3%)
	Neuroeje	2 (8.3%)
	Cerebro medio	2 (8.3%)

resaltar que los Ast difusos (grado II) del adulto tienen una formación de neuroesferas más alta que los grados más avanzados.

También se encuentra una clara asociación entre el desarrollo de neuroesferas y la evolución de los pacientes, aunque esto no fue estadísticamente significativo. Esto se debió a que el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño y a que cuatro de seis pacientes que fallecieron mostraron una formación basal de neuroesferas en el cultivo celular. Con base en estos resultados, los autores concluyeron que la presencia de tres o más neuroesferas basales en los cultivos celulares aumenta hasta 10 veces el riesgo de morir. Finalmente, en cuanto a la tasa de supervivencia, los pacientes con neuroesferas basales y en el primer pase celular tuvieron una tasa de supervivencia mucho más baja que los pacientes que no mostraron neuroesferas. La tasa de supervivencia global, con neuroesferas basales en el cultivo celular fue de 40 vs. 81% ($p = 0.5780$) observado en los pacientes sin neuroesferas. Durante el primer pase se observó que los pacientes con cultivos sin formación de neuroesferas tuvieron una sobrevida de 86% y que todos los pacientes con cultivos que formaron neuroesferas murieron a los 12 meses ($p = 0.0797$).

En conclusión, la presencia de neuroesferas en el primer pase celular es estadísticamente significativa para la tasa de supervivencia, en comparación con los pacientes que mostraron neuroesferas en el cultivo inicial (neuroesferas basales) y en los pases subsecuentes; sin embargo, es necesario aumentar el tamaño de la muestra.

CONCLUSIÓN

La detección de neuroesferas en los cultivos celulares a partir de tumores primarios tiene un impacto directo en el pronóstico de los pacientes. Es crucial mejorar el sistema de estratificación de riesgo en los tumores cerebrales pediátricos, de modo que se pueda brindar a los pacientes un tratamiento específico más personalizado para cada tumor.

Una terapia dirigida al comportamiento biológico de cada tumor permitirá mejorar la sobrevida de los pacientes adultos y pediátricos.

REFERENCIAS

1. Fajardo GA, Juárez OS, González MG *et al.*: General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security. *Rev Med IMSS* 2007;45:579-592.
2. Pizzo A, Poplack D: *Principles and practice of pediatric oncology*. 6ª ed. 2006;771-792.
3. Louis D, Ohgaki H, Wiestler OD *et al.*: The 2007 WHO Classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109.
4. Wesseling P, Capper D: WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:139-150.
5. Villa C, Miquel C, Mosses D, Bernier M, Di Stefano AL: The 2016 World Health Organization Classification of tumours of the central nervous system. *Presse Med* 2018;47(11-12 Pt 2):e187-e200.
6. Jayakrishnan PC, Venkat EH, Ramachandran GM, Kesavapisharady KK, Nair SN *et al.*: *In vitro* neurosphere formation correlates with poor survival in glioma. *IUBMB Life* 2019;71:244-253.
7. Laks DR, Masterman Smith M, Visnyei K, Angenieux B, Orozco NM *et al.*: Neurosphere formation is an independent predictor of clinical outcome in malignant glioma. *Stem Cells* 2009;27:980-987.
8. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C *et al.*: Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003;63:5821-5828.
9. Gimple RC, Bhargava S, Dixit D, Rich JN: Glioblastoma stem cells: lessons from the tumor hierarchy in a lethal cancer. *Genes Dev* 2019;33:591-609.
10. Ludwig K, Kornblum HI: Molecular markers in glioma. *J Neurooncol* 2017;134:505-512.
11. Zhang M, Song T, Yang L *et al.*: Nestin and CD133: valuable stem cell-specific markers for determining clinical outcome of glioma patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:85.
12. Yao Y, Tang X, Li S *et al.*: Brain tumor stem cells: view from cell proliferation. *Surg Neurol* 2009;71:274-279.

13. **Ignatova TN, Kukekov VG, Laywell ED et al.:** Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers *in vitro*. *Glia* 2002;39:193-206.
14. **Hemmati HD, Nakano I, Lazareff JA et al.:** Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15178-15183.
15. **Uchida N, Buck DW, He D et al.:** Direct isolation of human central nervous system stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14720-14725.
16. **Panosyan EH, Laks DR, Masterman Smith M et al.:** Clinical outcome in pediatric glial and embryonal brain tumors correlates with *in vitro* multi-passageable neurosphere formation. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:644-9651.







CAPÍTULO XV

Estudio genómico funcional de los astrocitomas pediátricos

Ruth Ruiz Esparza Garrido, Javier Enrique López Aguilar,
Miguel Ángel Velázquez Flores



INTRODUCCIÓN

Historia

La búsqueda constante por entender el proceso mediante el cual se forma un organismo y las características fenotípicas son heredadas de una generación a otra ha producido una ardua búsqueda desde que a principios de 1900 se redescubrieron las leyes de la herencia propuestas por F. Mendel;¹ asimismo, los trabajos de Miescher de 1869,² en los cuales se demostró la presencia de una molécula alta en fósforo muy distinta de las proteínas en el núcleo de las células, y finalmente la confirmación de que el DNA era la molécula que porta la información genética realizada por el grupo de Avery en 1944, catapultaron a la comunidad científica a la búsqueda del entendimiento de los mecanismos moleculares que median todos los procesos relacionados con la regulación de la información contenida en el DNA.³ Desde la descripción de su estructura como una doble hélice, la propuesta y la confirmación de que el RNA es una molécula intermediaria hasta la secuenciación completa de esta molécula en diversos organismos, incluido el humano, se ha pasado por un largo camino —más de 100 años—, en el cual muchos científicos de distintas áreas han realizado descubrimientos y aportaciones importantes.⁴⁻⁶ Con la secuenciación del genoma humano se pensó que se encontraría la clave de muchas enfermedades humanas; no obstante, “complicó” aún más el “entendimiento” acerca de la biología celular y la fisiología humana.^{7,8} ¿Por qué fue así? Por ejemplo, se pensaba que un organismo “más complejo”, como el humano, tendría más genes codificantes para proteínas que un organismo “menos complejo”, como es un gusano.

Para sorpresa de la comunidad científica, el genoma humano tiene aproximadamente 20,000 genes que codifican para proteínas, lo cual corresponde apenas a ~ 1% del tamaño total del genoma;^{7,8} por el contrario, el *Caenorhabditis elegans* (gusano) tiene 19,099 genes codificantes para proteínas.^{4,7,8}

Entonces, ~ 99% del genoma humano no codifica para proteínas, y estas regiones se conocen como regiones no codificantes. Estas regiones no codifican para proteínas, pero sí generan transcritos que son clave para la regulación de la expresión génica, por lo que la “complejidad” del genoma no parece estar determinada por el número de genes codificantes para proteínas y más bien parece estar condicionada por la regulación de la expresión génica.^{4,9-11}

Todo el conocimiento acumulado a lo largo de todos estos años ha permitido abordar distintas patologías humanas a nivel molecular y dilucidar los cambios en la regulación de ciertos mecanis-



mos involucrados en el cáncer. Se sabe que en este grupo de enfermedades hay cambios en la expresión génica, los cuales pueden estar relacionados con alteraciones en la secuencia de DNA o con cambios en los mecanismos de regulación de los RNA mensajeros (RNAm) o con alteraciones a nivel proteico.^{4,12} En conjunto, esto ha derivado en la búsqueda de biomarcadores útiles para el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento de pacientes con distintas patologías.¹²⁻¹⁵

Astrocitomas pediátricos

Los astrocitomas (Ast) se generan a partir de células especializadas, llamadas astrocitos. Estos tumores son los tumores más comunes del sistema nervioso central en la edad pediátrica y representan la principal causa de muerte en este rango etario para los tumores sólidos. A pesar de que esta patología se presenta en cualquier rango de edad y que en los adultos y los niños se origina a partir del mismo tipo de células, los rasgos moleculares, la progresión clínica y la respuesta a los tratamientos no son los mismos.^{16,17} Debido a esto, los Ast del adulto y los pediátricos (Ast-p) se consideran como tumores diferentes, y los hallazgos moleculares dilucidados en unos no se pueden trasladar a los otros.^{17,18} Asimismo, el manejo clínico y los tratamientos no funcionan de la misma manera.¹⁸

Clasificación

La nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016 está basada en los astrocitomas de la persona adulta y sólo incluye algunos subtipos pediátricos (cuadro XV-1). Una de las modificaciones es la inclusión de todos los gliomas difusos, independientemente de que se originen a partir de los oligodendrocitos o de los astrocitos, y se basa principalmente en las mutaciones de los genes *IDH1* e *IDH2* (isocitrato deshidrogenasa 1 y 2).¹⁹

El Ast difuso (AstD), el Ast anaplásico y el glioblastoma multiforme (GBM) ahora se dividen en las siguientes categorías: isocitrato deshidrogenasa (IDH) mutante; IDH silvestre e IDH no especificado. También los AstD protoplásmicos y fibrilares se han eliminado de la nueva clasificación, debido a que esta subclasificación resulta ambigua; en la nueva clasificación se mantuvo la variante AstD gemistocítico, la cual es diferente de la AstD IDH mutante. El IDH mutante se divide en los tumores que tienen una pérdida de la ATRX (helicasa ATRX dependiente de adenosín trifosfato), los que tienen la mutación TP53 y los AstD con presencia o ausencia de una codeleción 1p/19q (origen: oligodendroglioma). Esta clasificación solamente aplica a los tumores de la adultez, ya que estas alteraciones genéticas son raras en los Ast-p. En este sentido, la nueva clasificación hace una

Cuadro XV-1. Clasificación de los gliomas del sistema nervioso central (Organización Mundial de la Salud, 2016)

Grado OMS	Tumor
Grado I	Astrocitoma pilocítico Astrocitoma subependimal de células gigantes
Astrocitomas difusos	
Grado II	Astrocitoma difuso, <i>IDH1</i> mutante Oligodendroglioma, <i>IDH</i> mutante y codeleción 1p/19q Xantoastrocitoma pleomórfico
Grado III	Astrocitoma anaplásico, <i>IDH</i> mutante
Grado IV	Glioblastoma, <i>IDH</i> silvestre Glioblastoma, <i>IDH</i> mutante Glioma difuso de la línea media, <i>H3 K27M</i> mutante

OMS: Organización Mundial de la Salud. IDH: isocitrato deshidrogenasa.

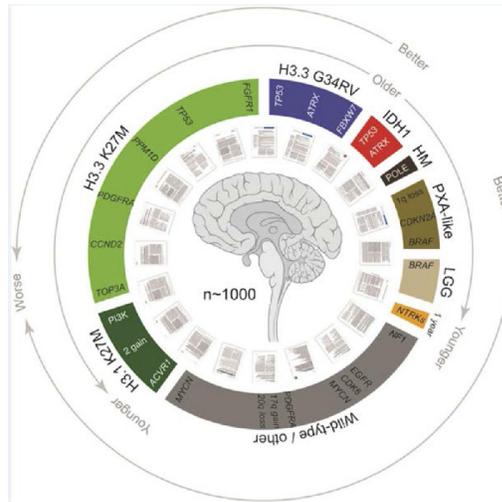


Figura XV-1. Clasificación de los astrocitomas pediátricos de alto grado. Se observa que los astrocitomas se encuentran clasificados por su mutación principal (y los genes alterados relacionados), la etapa en la que se presentan y su pronóstico una vez diagnosticado. Tomado de la referencia 21.

distinción molecular de los Ast de la adultez y los Ast-p. Por ejemplo, el glioma pontino intrínseco difuso y el GBM talámico con la mutación H3K27M se consideran de mal pronóstico.^{17,20}

Los GBM se clasifican con base en la presencia o la ausencia de mutaciones del gen IDH, y también se incluyó una variante denominada epitelioides, la cual tiene células epitelioides alargadas, con un citoplasma eosinófilo abundante, cromatina vesicular y nucleolos prominentes; ocasionalmente presentan células rabdoideas. Esta variante es común en los niños y los adultos jóvenes, se presenta como una masa cerebral superficial o diencefálica, y usualmente tiene la mutación *BRAF V600*.^{16,17}

Es importante destacar que en un estudio realizado por Mackay y col. (2017)²¹ se sugiere una nueva clasificación para Ast-p de alto grado: OMS grado III y grado IV, la cual se basa en la presencia o la ausencia de las mutaciones de la histona H3.3: *H3.3G34R/V*, *H3.3K27M*, *H3.1/3.2H27M*, y las mutaciones *BRAFV600E* e *IDH1R132*, así como en presencia o ausencia de ciertos rasgos epigenéticos, como la metilación y los cambios en el número de copias del DNA. De igual forma, se encontraron diferentes genes relacionados con cada una de las mutaciones, los cuales podrían ser de gran utilidad para que la clasificación sea más exacta (figura XV-1).

Estudios genómicos

La genómica es la ciencia que estudia los genomas, su evolución, su expresión y su regulación por medio de las ciencias “ómicas”, lo cual permite analizar de forma masiva la expresión de diversas biomoléculas y metabolitos en un tejido, en un momento dado y en circunstancias específicas.^{4,22,23} Debido al establecimiento y al avance de las ciencias “ómicas”, actualmente se han establecido diversas “huellas” moleculares que permiten mejorar el diagnóstico, establecer el pronóstico y generar tratamientos útiles para diversas enfermedades, como el cáncer.^{22,23}

Si bien ha habido un avance considerable en la identificación de biomarcadores para el manejo de los Ast-p,^{21,24-26} estos tumores representan la principal causa de muerte pediátrica asociada a cáncer.¹⁷⁻²³ Por ende, aún es necesario establecer biomarcadores que mejoren el diagnóstico y el pronóstico de los Ast-p y que sean la base para la generación de tratamientos personalizados. Relacionado con esto, desde hace 14 años nuestro grupo de investigación se ha dado a la tarea de identificar bio-

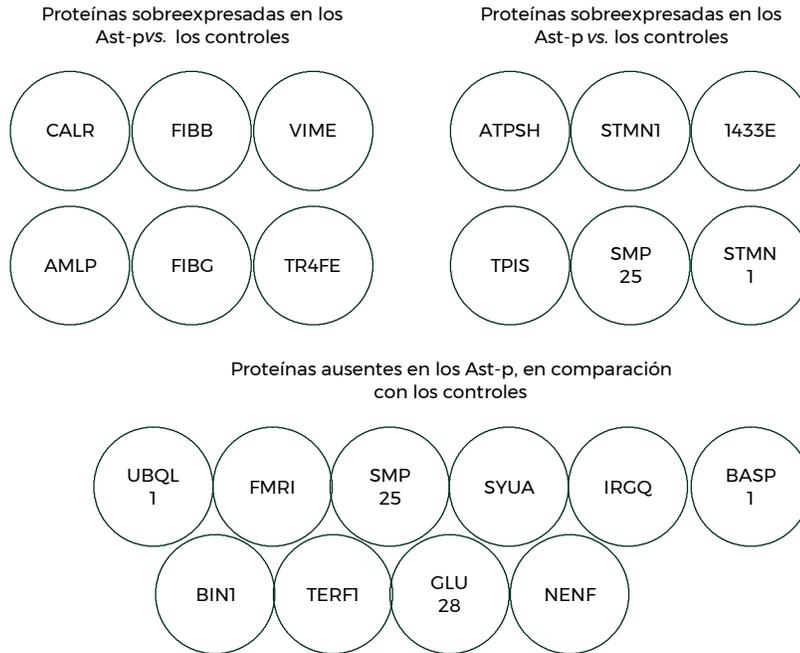


Figura XV-2. Estudios proteómicos. El análisis proteómico mostró que ciertas proteínas se expresan de forma específica en los Ast-p, en comparación con el tejido control (no neoplásico). Varias proteínas que se expresan en el tejido control no se detectaron en los astrocitomas pediátricos. Con base en lo anterior, estas proteínas se proponen como biomarcadores para mejorar el diagnóstico de estos tumores.

marcadores tisulares y circulantes, y con base en esto se han propuesto huellas moleculares para los diferentes subtipos de Ast-p.²⁷⁻³⁰

Proteómica

La proteómica es la ciencia que estudia la expresión proteica global de una célula o un tejido en un momento determinado.^{4,31} Con base en este tipo de estudios se han identificado perfiles de expresión característicos que se asocian a diferentes estados celulares/tisulares o enfermedades.^{4,31}

Identificación de biomarcadores proteicos tisulares

Inicialmente en el laboratorio se demostró que los Ast-p tienen una expresión que es diferente de la del tejido no neoplásico y que también permite diferenciar los distintos subtipos de Ast-p: Ast pilocítico, AstD, Ast anaplásico y GBM (figura XV-2).²⁷ Es interesante mencionar que varias proteínas que se expresan en el tejido control no se detectan en los Ast-p, lo cual sugiere su uso para diferenciar un Ast-p de un tejido no neoplásico (figura XV-2).²⁷

TRANSCRIPTÓMICA

Identificación de RNA como biomarcadores tisulares

RNA mensajero

En ~ 1% el genoma humano se transcribe en RNA mensajero (mRNA) y el resto en RNA que no necesariamente se traduce en proteínas.⁴ El arreglo de la expresión de HTA 2.0 (*human transcrip-*

tome array) detecta aproximadamente > 285,000 transcritos codificantes y no codificantes. El estudio de los mRNA que se expresan en los Ast-p en un momento determinado reveló mRNA diferencialmente expresados relacionados con la tumorigénesis, la agresividad y la progresión del cáncer. De manera específica, el mRNA de la ciclina dependiente de cinasa 4 y de la metaloproteasa de matriz 2 mostró cambios drásticos en sus niveles de expresión.²⁸

miRNoma

Los micro-RNA (miRNA) son RNA pequeños no codificantes de 18 a 22 nt y de 80 a 100 nt de longitud, que canónicamente reducen la traducción proteica al interactuar físicamente con sus mRNA blanco;²⁹ es importante mencionar que un solo miRNA puede tener hasta 200 mRNA blanco en una célula.^{4,29} Esto es fisiológicamente crítico, ya que los cambios en la expresión y la función de un miRNA pueden afectar diversas vías de señalización y procesos celulares.²⁹ Asimismo, existe evidencia que indica la participación de los miRNA en el control de la expresión génica a nivel nuclear^{4,29} y su función atípica como ligandos de los receptores TLR8 y TLR9.²⁹

Mediante arreglos de qPCR inicialmente se identificaron los miRNA diferencialmente expresados en los tumores de pacientes con Ast-p, en comparación con el tejido de pacientes pediátricos con epilepsia. El estudio de los autores reveló que los miRNA con cambios en su expresión están involucrados en la regulación de vías de señalización, tales como Wnt2, Sonic Hedgehog y factor de crecimiento transformante beta. Asimismo, las vías involucradas en la biosíntesis de glucosaminoglicanos y en el establecimiento de las uniones adherentes también resultaron altamente reguladas por estos miRNA.

De forma muy interesante, estos miRNA tienen como blancos de regulación a muchos de los mRNA mensajeros que codifican para las proteínas que tuvieron un cambio en su expresión en los Ast-p,^{27,30} lo cual sugiere fuertemente una asociación entre estos miRNA y las proteínas diferencialmente expresadas. Los estudios posteriores son necesarios para demostrar que efectivamente estos miRNA regulan la expresión de las proteínas mencionadas.

RNA largos no codificantes

Los RNA largos no codificantes (lncRNA) son RNA que, a diferencia de los mRNA, no codifican para un producto proteico.⁴ Estos RNA han surgido en los últimos años como moléculas clave en la regulación génica y han sido catalogados como “potentes reguladores de la expresión génica”, ya que tienen funciones relacionadas con una infinidad de procesos celulares,^{4,32} por lo que la identificación de este tipo de RNA con cambios en su expresión y función en diversas enfermedades no es un fenómeno inesperado.²³⁻³⁴

En un total de 26 tejidos tumorales de todos los grados histológicos y en tejidos control se analizó el transcriptoma por medio de los arreglos de expresión HTA 2.0. Los resultados mostraron cambios en la expresión de 156 lncRNA en los tumores relativos a los pacientes control y 207 lncRNA en los tumores de alto grado, en comparación con los tumores de bajo grado.³⁰ De estos lncRNA, XIST y su variante XIST-210 mostraron cambios en su expresión muy drásticos en los Ast-p en relación con los pacientes control. XIST es el regulador maestro de la inactivación del cromosoma X (XCI), lo cual resulta en el silenciamiento estable y eficiente de uno de los cromosomas X de las células somáticas de las hembras de los mamíferos.³⁵ No obstante, este lncRNA se ha reportado en diversos tipos de cáncer como supresor u oncogén, y tiene funciones centrales y duales en la progresión y la metástasis del cáncer.³⁶ En el estudio de los autores la expresión de XIST y la de su variante XIST-210 se redujo notablemente en las biopsias de todos los niños con glioma pontino intrínseco difuso y en algunas de las niñas estudiadas. Un grupo de niñas mostró un incremento de la expresión de estos lncRNA, lo cual se relacionó con una mayor sobrevivida. De manera interesante, la expresión de XIST y XIST-210 se redujo en todos los Ast-p de otras regiones cerebrales diferentes del tallo cerebral, independientemente del sexo, la edad y la ubicación cerebral.³⁰

Identificación de RNA como biomarcadores circulantes

La comunicación celular paracrina involucra la secreción de diversas biomoléculas hacia el medio extracelular, en el cual éstas se dirigen hacia sus células o el tejido blanco, o a ambos, para ejercer funciones determinadas.³⁷⁻⁴¹ Para propósitos clínicos, la presencia de biomoléculas diversas en diferentes fluidos corporales ha permitido establecer biomarcadores de manera menos invasiva, lo cual representa una estrategia óptima para detectar y pronosticar diversas enfermedades.³⁷⁻⁴¹

miRnoma circulante

La mayoría de los estudios relacionados con la búsqueda de ncRNA como biomarcadores circulantes se han enfocado en la búsqueda de miRNA;⁴² no obstante, en la actualidad existen diversos estudios que postulan a varios ncRNA como biomarcadores circulantes para diversos tipos de cáncer.^{30,27,42}

Con base en el miRnoma determinado en las biopsias de Ast-p^{27,30} se eligen cuatro miRNA que mostraron cambios estadísticamente significativos y se determina su expresión por qPCR. Los resultados mostraron que los miR 103a y 145 están sobreexpresados en los Ast pilocíticos y en los GBM en relación con el control, y que los miR 335 y 1303 tienen una disminución en su expresión en los AstD y en los GBM, en comparación con el control.³⁰

Para intentar conocer más acerca de las funciones que pudieran tener estos miRNA circulantes se realizó un análisis *in silico*, el cual permitió conocer las vías y los procesos celulares en los que probablemente estos miRNA están involucrados. Los resultados indicaron su probable participación en la regulación de las interacciones extracelulares, los receptores de la matriz extracelular y los proteoglicanos.

RNA largos no codificantes

Un estudio reciente demostró la expresión circulante de XIST en pacientes con cáncer de mama y su participación en la metástasis de las células tumorales hacia el cerebro.⁴³ Los pacientes pediátricos con Ast (datos no publicados) demostraron un incremento drástico en la expresión circulante de XIST, lo cual indica que estos RNA largos no codificantes pueden funcionar como un biomarcador para identificar a los pacientes con Ast-p de los controles, así como los gliomas pontinos intrínsecos difusos de los Ast-p de otras regiones cerebrales.

CONCLUSIONES

La búsqueda y el establecimiento de biomarcadores útiles clínicamente para mejorar el diagnóstico y el pronóstico de los Ast-p, así como para generar tratamientos específicos para el tratamiento de estos tumores, es una tarea urgente. Los estudios han identificado diversas moléculas que tienen un gran potencial para funcionar como biomarcadores para los Ast-p; sin embargo, es necesario profundizar aún más en su estudio para poder “trasladar” su uso a la parte clínica. Existe la seguridad de que el establecimiento y el uso en la clínica de estas moléculas como biomarcadores permitirá en un futuro no muy lejano tener un mejor diagnóstico para los pacientes y conocer mejor su pronóstico. Asimismo, la identificación de las vías y los procesos celulares que regulan estas moléculas permitirá identificar los blancos terapéuticos y con base en ello diseñar los tratamientos más específicos.

REFERENCIAS

1. **Mendel G:** *Versuche über Pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen, 1866:3-47.*
2. **Dahm R:** Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol* 2005;278:274-288.

3. **Avery OT, MacLeod CM, McCarty M:** Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. *J Exp Med* 1944;79:137-158.
4. **Jarroux J, Morillon A:** History, discovery, and classification of lncRNAs. *Adv Exp Med Biol* 2017;1008:1-46.
5. **Cobb M:** Who discovered messenger RNA? *Curr Biol* 2015;25:R526-R532.
6. **Crick FHC:** The origin of the genetic code. *J Mol Biol* 1968;38:367-379.
7. International Human Genome Sequencing Consortium: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
8. **Gonzaga JC, Lupski JR, Gibbs RA:** Human genome sequencing in health and disease. *Annu Rev Med* 2012;63:35-61.
9. **Inouye M, Delihast N:** Small RNAs in the prokaryotes: a growing list of diverse roles. *Cell* 1988; 53:5-7.
10. **Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V:** The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense. *Cell* 1993;75:843-54.
11. **Delihast N:** Discovery and characterization of the first non-coding RNA that regulates gene expression, micF RNA: a historical perspective. *World J Biol Chem* 2015;6:272.
12. **Pardini B, Sabo AA, Birolo G, Calin GA:** Noncoding RNAs in extracellular fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies. *Cancers (Basel)* 2019;11(8):1170.
13. **Guo Y, Xie Y, Luo Y:** The role of long non-coding RNAs in the tumor immune microenvironment. *Front Immunol* 2022;13:851004.
14. **Ling H, Fabbri M, Calin GA:** MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12:847-865.
15. **Kunej T, Godnic I, Horvat S, Zorc M, Calin GA:** Cross talk between microRNA and coding cancer genes. *Cancer J* 2012;18(3):223-31.
16. **Kleihues P CWK:** Pathology and genetics of tumors of nervous system. En: Pathology and genetics of the tumors of the nervous system. *Br J Cancer* 2001;84:148.
17. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC et al.:** *The WHO classification of tumours of the central nervous system*. 4ª ed. Francia, IARC Press, 2007.
18. **Jones C, Perryman L, Hargrave D:** Pediatric and adult malignant glioma: close relatives or distant cousins? *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:400-413.
19. **Wesseling P, Capper D:** WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:139-150.
20. **Villa C, Miquel C, Mosses D, Bernier M, Di Stefano AL:** The 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. *Presse Med Internet* 2018;47:e187-200.
21. **Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal SJ et al.:** Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell Internet* 2017;32:520-537.
22. **Cervantes PA:** Genómica, medicina y sociedad. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2003;66:224-234.
23. **Ruiz EGR, Velázquez FMA, Arenas ADJ, Salamanca GF:** La genómica en la medicina. *Rev Méd Inst Mex Seg Soc* 2014;52:566-573.
24. **Zhao G, Newbury P, Ishi Y, Chekalin E, Zeng B et al.:** Reversal of cancer gene expression identifies repurposed drugs for diffuse intrinsic pontine glioma. *Acta Neuropathol Commun* 2022;10(1):150.
25. **Grasso CS, Tang Y, Truffaux N, Berlow NE, Liu L et al.:** Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma. *Nat Med* 2015;21:555-559.
26. **Feraco P, Franciosi R, Picori L, Scalorbi F, Gagliardo C:** Conventional MRI-derived biomarkers of adult-type diffuse glioma molecular subtypes: a comprehensive review. *Biomedicines* 2022;10(10):2490.
27. **Ruiz EGR, Velázquez FMÁ, Diegopérez RJ, López AE, Siordia RG et al.:** A proteomic approach of pediatric astrocytomas: MiRNAs and network insight. *J Proteomics* 2013;94:162-175.
28. **Ruiz EGR, Rodríguez CJM, López AJE, Rodríguez FMA, Velázquez WAC et al.:** Differentially expressed long non-coding RNAs were predicted to be involved in the control of signaling pathways in pediatric astrocytoma. *Mol Neurobiol* 2017;54:6598-6608.
29. **Viridiana CA, Ángel VM, Ruth RE:** MicroRNAs: beyond post-transcriptional regulation of mRNAs. *MicroRNA* 2021;10:229-239.
30. **López AJE, Velázquez FMA, Simón MLA, Ávila MR, Rodríguez FMA et al.:** Circulating microRNAs as biomarkers for pediatric astrocytomas. *Arch Med Res* 2017;48(4):323-332.

31. **Velázquez FMÁ, Rodríguez CJM, López AJE, Siordia RG, Ramírez RG et al.:** Noncoding RNAs as potential biomarkers for DIPG diagnosis and prognosis: XIST and XIST-210 involvement. *Clin Transl Oncol* 2021;23:501-513.
32. **Castrejón GB, Ruiz EGR:** Anexo IV. Genómica y proteómica del cáncer. En: Del Castillo RV et al.: *Genética clínica*. El Manual Moderno, 2012:353-355.
33. **DiStefano JK:** The emerging role of long noncoding RNAs in human disease. *Methods Mol Biol* 2018;1706:91-110.
34. **Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA:** Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research. *Oncogene* 2012;31:4577-4587.
35. **Cerase A, Pintacuda G, Tattermusch A, Avner P:** Xist localization and function: new insights from multiple levels. *Genome Biol* 2015;16:166.
36. **Penny GD, Kay GF, Sheardown SA, Rastan S, Brockdorff N:** Requirement for Xist in X chromosome inactivation. *Nature* 1996;379:131-137.
37. **Alberts B, Johnson A, Lewis J et al.:** *Molecular biology of the cell: studying gene expression and function*. 4ª ed. Garland Science, 2002:401.
38. **Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, Qasim M, Kim JH:** Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. *Cells* 2019;8(4):307.
39. **Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, Cantaluppi V, Biancone L:** Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication. *Kidney Int Internet* 2010;78:838-848.
40. **Morhayim J, Rudjito R, van Leeuwen JP, van Driel M:** Paracrine signaling by extracellular vesicles via osteoblasts. *Curr Mol Biol Reports* 2016;2:48-55.
41. **Mulcahy LA, Pink RC, Carter DRF:** Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles* 2014;4:3.
42. **Sufianov A, Begliarzade S, Ilyasova T, Xu X, Beylerli O:** MicroRNAs as potential diagnostic markers of glial brain tumors. *Noncoding RNA Res* 2022;7:242-247.
43. **Xing F, Liu Y, Wu SY, Wu K, Sharma S et al.:** Loss of XIST in breast cancer activates MSN-c-Met and reprograms microglia via exosomal miRNA to promote brain metastasis. *Cancer Res* 2018;78:4316-4330.



CAPÍTULO XVI

De la investigación a la atención del cáncer infantil: combate disruptivo del nuevo Instituto Mexicano del Seguro Social

Rosana Pelayo Camacho



RESUMEN

El cáncer infantil ha merecido el interés global y es una prioridad de salud institucional y nacional por su alta incidencia, el creciente número de casos de pronóstico desfavorable y la sumatoria de años de vida perdidos por discapacidad o desenlaces fatales.

Ya que la modificación de los indicadores epidemiológicos sólo resultará de acciones en red que instrumenten nuevos enfoques de atención integral, este flagelo es uno de los principales desafíos para la investigación traslacional.

Las estrategias de combate disruptivo, como los Centros de Referencia Estatales para la Atención del Niño, la Niña y el Adolescente con Cáncer (OncoCREAN), han consolidado sin precedente la alianza entre la investigación científica y la asistencia médica, garantizando no sólo el diagnóstico y el pronóstico de alta precisión, sino el conocimiento profundo del ecosistema tumoral en el contexto inmunitario y ambiental de cada paciente para orientar su manejo personalizado e instrumentar intervenciones de prevención.

Este nuevo paradigma es un referente nacional que ha iniciado el cambio de rumbo de las leucemias en la niñez y la adolescencia, y reafirma la misión de la ciencia y la tecnología de vanguardia en la salud humana.

CÁNCER EN LA NIÑEZ Y LA ADOLESCENCIA: UNA PRIORIDAD GLOBAL

A partir de la consagración de los derechos de la infancia a la atención a la salud y la protección especial por parte de la Organización de las Naciones Unidas en 1959, un número creciente de países y organismos comprometidos han trabajado sin tregua en torno a la prevención, el tratamiento y el control de múltiples enfermedades, así como en la procuración de entornos saludables que garanticen el buen crecimiento de los niños y los adolescentes, y reduzcan los riesgos de morbimortalidad.¹

Las patologías complejas, como el cáncer, han emergido como unas de las principales preocupaciones de las regiones de economías menos desarrolladas, en las que residen 90% de los niños del mundo y ocurren 94% de los decesos asociados a cáncer.

De acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, en 2020 se calcularon más de 19 millones de nuevos casos, de los cuales cerca de 300,000 ocurrieron en los niños en edad



escolar, con valores mayores de 100,000 muertes. El crecimiento proyectado para 2040 es mayor de 50%, con un comportamiento potencialmente facilitado por las crisis humanitarias, ecológicas, ambientales y socioeconómicas, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.²

Aunque la frecuencia de presentación del cáncer en la infancia y la adolescencia es mucho menor que en la edad adulta, constituye un problema de salud pública, ya que a pesar de los extraordinarios avances en la medicina es la principal causa de muerte por enfermedad en la niñez, después de los accidentes, y representa uno de los diagnósticos más alarmantes que una familia puede recibir, de inmenso agravo fisiológico, psicológico, social y económico. En los países de menores ingresos los niños que desarrollan cáncer son cuatro veces más vulnerables a morir por la enfermedad que en los países del mundo desarrollado, en donde la sobrevivencia es de alrededor de 90%.

El limitado acceso a los servicios de salud, la carencia de diagnóstico preciso y oportuno, la toxicidad asociada al tratamiento, el abandono del tratamiento, la ausencia de condiciones favorables de alimentación, la vivienda y la higiene de las zonas marginales, y la potencial exposición a riesgos ambientales son algunos de los factores que acompañan las altas tasas de recaídas tempranas y de mortalidad en las poblaciones vulnerables.³⁻⁵

LAS LEUCEMIAS AGUDAS EN PRIMER LUGAR

Cerca de 30% de los diagnósticos y los fallecimientos por cáncer en los niños de 0 a 19 años de edad en todo el mundo corresponden a leucemias agudas, enfermedad que genera el mayor número de años perdidos. En los niños mexicanos las leucemias agudas representan 51% de todos los casos de cáncer, seguidas por linfomas y tumores del cerebro, de acuerdo con el Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes de 2019. Su incidencia ha estado permanentemente elevada en los últimos 25 años, en comparación con los países que constituyen la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (IHME GBD Compare, 2020), con un comportamiento de especial preocupación en la población residente en EUA y algunas áreas del territorio nacional. Uno de cada dos pacientes diagnosticados en México es clasificado durante el debut de la enfermedad como de alto riesgo de evolución desfavorable y desenlaces de recaídas y muerte en fases tempranas del tratamiento, lo que subraya la necesidad de identificar y predecir las variables de riesgo para generar recomendaciones preventivas más adecuadas para la población.^{6,7}

Las leucemias agudas comienzan y progresan en la médula ósea (MO), el tejido encargado de abastecer normalmente al organismo de todos los tipos celulares que conforman la sangre (eritrocitos, plaquetas y leucocitos). La proliferación descontrolada de células precursoras hematopoyéticas de linaje linfóide o mielóide en la MO caracteriza a las leucemias linfoblásticas agudas (de 80 a 85% de los casos) y las leucemias mieloides agudas (de 15 a 20% de los casos), respectivamente. Dichas células inmaduras reemplazan progresivamente a las células normales, llegando a ocupar hasta 95% del espacio y los recursos de la MO, con consecuencias críticas para la producción sanguínea y a expensas de las funciones normales de oxigenación, reparación e inmunovigilancia. Su diseminación a los órganos y los tejidos extramedulares, como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central y las gónadas, incrementa el riesgo de falla al tratamiento.

Además de la implicación de oncogenes y genes supresores de tumores en su etiología, cada vez es más documentada la cooperación de múltiples factores para su manifestación clínico-biológica, lo que ha propiciado nuevos paradigmas en su abordaje. De acuerdo con el modelo jerárquico de la evolución tumoral, una población de células troncales leucémicas, dotada de atributos especiales de autorreplicación, es potencialmente la corresponsable del origen y el crecimiento del tumor dentro de la MO, así como de la recaída de la enfermedad después de la remisión. Sin embargo, varias señales intrínsecas y extrínsecas cooperan con el daño durante su especialización y promueven la transformación celular. Adicionalmente, la participación de microambientes inflamatorios anormales, como elementos oncopromotores, y de estados inmunitarios comprometidos, han cobrado

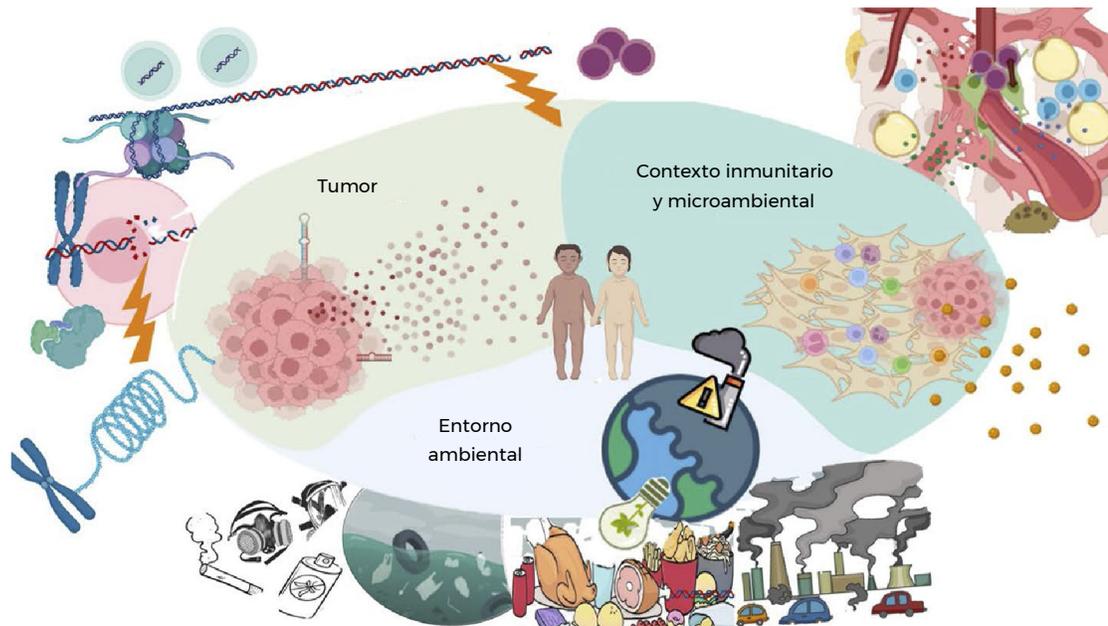


Figura XVI-1.

una importancia única en la comprensión de los mecanismos que operan en la leucemogénesis y en el diseño de estrategias terapéuticas y de prevención.^{8,9}

La exposición a radiación ionizante *in utero* y algunos síndromes genéticos, como el síndrome de Down, constituyen factores de riesgo fundamentales, que sólo explican un porcentaje minoritario de casos, reforzando la noción de que la combinación entre los factores de susceptibilidad genética y la exposición a carcinógenos u onco-promotores ambientales puede resultar indispensable para la presentación clínica. Sin embargo, hasta el momento la evidencia científica es limitada, especialmente en las poblaciones de zonas vulnerables, por lo que en las últimas décadas varios estudios epidemiológicos han sido encaminados a investigar elementos ambientales, infecciosos o de predisposición genética asociados al desarrollo de esta neoplasia. Se ha prestado una atención especial a la exposición a plaguicidas organoclorados y organofosforados como potenciales agentes carcinógenos (*in utero* a través de la placenta y a partir del nacimiento por vía de la lactancia y la dieta), debido a que producen estrés oxidativo y genotoxicidad, metales pesados, benceno e hidrocarburos aromáticos policíclicos, y la exposición a campos magnéticos y entornos contaminados (figura XVI-1). Ante la importancia de identificar exhaustivamente las propiedades genotípicas, fenotípicas y funcionales de las células iniciadoras de la leucemia y de la recaída, así como del entorno microambiental y macroambiental e inmunitario en el que se expanden, el uso de las nuevas tecnologías ómicas con enfoques de alto rendimiento ha iniciado pasos cuánticos en la estratificación y el manejo integral de entidades especiales. Su complementación con informática médica e inteligencia artificial marca una nueva era en la generación de algoritmos de predicción y prevención a favor de la salud infantil.

Planteamientos globales, decisiones colectivas y estrategias de cambio

La crisis global de salud generada por el cáncer ha inspirado diversas medidas urgentes para su registro, prevención, detección temprana, tratamientos y servicios paliativos. Con el propósito de

disminuir las tasas de mortalidad asociadas, la guerra contra el cáncer fue declarada formalmente en diciembre de 1971, con la firma de la *National Cancer Act* por parte del presidente de EUA, Richard Nixon, acompañada de una sustancial inversión financiera a la investigación médica y el desarrollo tecnológico, y de *Surveillance, Epidemiology and End Results* (1973) y el *National Program of Cancer Registries* (1992). Con el nuevo siglo nacieron la *International Agency for Research on Cancer*, la *International Union against Cancer* y la *National Comprehensive Cancer Network*, entre otras.

Debido a que cualquier tipo de cáncer en niños y adolescentes es fundamentalmente diferente de los observados en los adultos, para mejorar la calidad de la información en la recopilación de datos y los enfoques analíticos en 1988 se inició el registro independiente a través de la *International Incidence of Childhood Cancer* con especial énfasis. En 2001 tuvo lugar en Luxemburgo la declaración del 15 de febrero como el Día Internacional del Cáncer Infantil, por parte de la Organización Internacional de Cáncer Infantil y una red de organizaciones en 90 países de los cinco continentes. Como resultado, los hospitales del mundo, las universidades, las fundaciones, las instituciones de investigación, las sociedades científicas y la población en general refrendan el compromiso en la lucha contra el cáncer infantil a través de la concientización de la importancia de los desafíos a los que se enfrentan los niños y sus familiares, y sobre la necesidad de la investigación interdisciplinaria en busca de nuevas políticas públicas para cambiar el curso de esta enfermedad. De todas estas iniciativas, más las basadas en la investigación científica, como *Pediatric Blood Cancer Research Initiative*, *Europe Connect for Children (C4C)* y *Childhood leukemia overcoming distance between South America and European Regions (CLOSER)*, se espera en el futuro mediano el entendimiento de la patobiología del cáncer infantil y su intervención.

La Organización Mundial de la Salud lanzó recientemente un nuevo esfuerzo: la Iniciativa Global para el Cáncer Infantil (*Global Initiative for Childhood Cancer*), con la meta de incrementar las tasas de curación en los niños con cáncer a 60% (el doble del promedio actual) para 2030, a través de la priorización en su financiamiento y la elaboración de programas gubernamentales para su diagnóstico y tratamiento, disponibilidad de medicamentos y tecnologías, y compromiso político para desarrollar centros de cáncer de alta calidad, implementar intervenciones para la supervivencia y ayudar a la protección de las familias de niños con cáncer de la ruina financiera y el aislamiento social. Dicha Iniciativa es parte de la implementación de la resolución de la Asamblea Mundial de la Salud acerca de “Prevención y Control del Cáncer a través de un Enfoque Integrado” (WHA70.12), en torno al Plan de Acción Mundial y Agenda 2030 de la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Sostenible.

México también ha emprendido en los últimos años acciones poderosas de planeación y definición de políticas públicas para el combate del cáncer infantil. “Cada niño que no sobrevive al cáncer pierde en promedio 70 años de vida productiva”. La Secretaría de Salud, en el marco de programas de acción que permitieran gradualmente la contención y la reducción de las enfermedades no transmisibles, implementó en 2013 el Programa de Acción Específico Cáncer en la Infancia y la Adolescencia, así como la conformación del Consejo Nacional para la Prevención y Tratamiento de Cáncer en la Infancia y la Adolescencia, la creación del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, y la instalación de Unidades Médicas Acreditadas para la atención de los menores de 18 años con cáncer. Desafortunadamente, ninguna de estas iniciativas se acompañó de estrategias de investigación fundamentada en el paciente para la generación de conocimiento riguroso que facilitara el manejo clínico orientado y la intervención fundamentada en el conocimiento.

Programa nacional estratégico para la investigación de la leucemia infantil en México

El papel de la investigación en la medicina moderna en atención a las prioridades de salud es más relevante que nunca. Sin duda, en cada avance que ha definido las historias de éxito en la pediatría

oncológica, la investigación científica y la medicina traslacional han sido el binomio que cambia el rumbo de la enfermedad.

La combinación mejorada de agentes citotóxicos, la terapia con trasplante hematopoyético, la implementación de pruebas de diagnóstico de alta precisión, la identificación de las células troncales/iniciadoras de la leucemia como blanco terapéutico y la nueva generación de anticuerpos biespecíficos, como inmunoterapia, entre otros avances, han resultado de rutas críticas de investigación científica combinadas con manejo clínico orientado. Sin embargo, a pesar del gran desarrollo que, sin duda, ha mejorado el comportamiento epidemiológico del cáncer infantil, éste continúa siendo un desafío global para la investigación de precisión.

La leucemia en la niñez y la adolescencia, igual que la pandemia, ha subrayado la drástica vulnerabilidad de la humanidad y la urgente necesidad de acciones integrativas. Como referente y paradigma, de cara a la emergencia de salud pública derivada de la infección por SARS-CoV-2, que ha creado la crisis más grande de la historia contemporánea de la humanidad y ha puesto en riesgo muchos aspectos de la civilización, se ha hecho manifiesta la capacidad de la educación e investigación multiinstitucional y el ejercicio de un nuevo orden de cooperación transdisciplinaria como el motor que puede cambiar el rumbo de las patologías. Lograr avances de forma sostenible implica desentrañar las causas biológicas y socioambientales de las condiciones (preexistentes o emergentes) que impiden los desenlaces favorables.

El Programa Nacional Estratégico de Salud, lanzado en 2019 por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), en alianza con la Secretaría de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), constituye un nuevo orden de investigación especializada, la ciencia de incidencia, una visión exhaustiva y prospectiva para la aplicación directa en la resolución de problemas de salud, que por el comportamiento de su epidemiología o patología ponen en riesgo a las poblaciones más vulnerables y requieren atención urgente. La leucemia infantil, el primero de ellos.

El Proyecto Nacional de Investigación e Incidencia integra enfoques interdisciplinarios para abordar la complejidad de la leucemia y lograr medidas de prevención y control alrededor de cuatro ejes estratégicos: epidemiología ambiental, ciencia básica y asistencial, educación e innovación terapéutica. La participación del IMSS, el sistema de salud nacional con mayor cobertura de atención a la población pediátrica y distinguido por el prestigio y liderazgo mundial de sus investigadores en leucemia, ha sido crucial como institución coordinadora general del proyecto y como motor en todos los ejes. Por un lado, tiene a su cargo el estudio epidemiológico en zonas marginales, investigando las potenciales causas por cooperación ambiental, los factores de riesgo para su aparición, los factores pronósticos de su supervivencia y las determinaciones sociodemográficas de la mortalidad en las poblaciones más vulnerables, para ofrecer recomendaciones preventivas basadas en el cese de exposición a esos factores.

Por otro lado, la identificación del origen y la evolución de las células troncales leucémicas, raíz de la leucemogénesis, y su uso como blanco terapéutico tanto en el debut como en la recaída de los pacientes pediátricos, son responsables, a través de estrategias biotecnológicas innovadoras para la terapia celular y la medicina regenerativa, de la expansión *ex vivo* a escala clínica de las células troncales y progenitoras hematopoyéticas de la sangre de cordón umbilical para trasplante. Además, lidera la armonización nacional de los sistemas de registro y diagnóstico por citometría de flujo, así como la educación continua a los profesionales de la salud involucrados para la implementación de la estandarización interinstitucional y los procedimientos de operación acorde a los criterios internacionales y los hallazgos de identidad nacional.

La creación del primer Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil en América Latina, establecido en el Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Delegación Puebla, como insignia de este proyecto intersectorial y transversal, ha revolucionado los abordajes diagnósticos y pronósticos para la estratificación certera de los pacientes mexicanos con leucemia linfoblástica aguda a través



Figura XVI-2.

de la construcción de paneles basados en firmas tumorales, inmunofenotípicas y microambientales. Este laboratorio del IMSS es pionero en enfoques para la medicina de precisión, la predicción y la prevención, y —tal como será abordado en breve— constituye el referente para las estrategias institucionales de atención integral (figura XVI-2).

Como resultado, la sustantiva interacción multidisciplinaria de la clínica con los abordajes traslacionales de la citómica, la genómica, la epidemiología ambiental, la patobiología integrativa y la educación está marcando en el nuevo IMSS un parteaguas en la planeación intervencionista ante situaciones de pronósticos desfavorables.

Investigación asistencial al servicio de las estrategias nacionales para el cáncer infantil

La mayor expectativa de la investigación es contribuir, a través del conocimiento científico y su transferencia educativa y tecnológica, al abordaje temprano y efectivo de una de las enfermedades más devastadoras que enfrenta el país: el cáncer en la niñez y la adolescencia. Con la misión de hacer ciencia en torno al paciente y a la atención fundamentada en el conocimiento, la meta inmediata y sostenible es reducir las tasas de mortalidad temprana.

El Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil constituye un nuevo modelo de investigación de incidencia y asistencial para la atención médica orientada. Por el tipo de su equipamiento vanguardista y de alto rendimiento es el primero en América Latina. Cuenta con citometría e imagenología de masas de última generación, citometría de flujo multiparamétrica, clínica y biomédica, y una unidad de oncoinformática de alto rendimiento para el uso de herramientas computacionales en la predicción y la prevención de recaídas y desenlaces fatales.

Mediante paneles estandarizados de inmunofenotipificación diagnóstica y pronóstica de alta precisión, incluyendo el estudio de enfermedad mínima/medible residual para la predicción de riesgo de recaída y el monitoreo de respuesta al tratamiento, este laboratorio inició sus servicios para todos los hospitales de concentración de la región de Puebla, Tlaxcala y Oaxaca. Además, es experto en análisis especiales del tumor y el contexto microambiental e inmunitario para la estratificación integral de los pacientes y la orientación clínica. Para lograr un estudio integrativo del eco-

sistema leucémico de la niñez y la adolescencias mexicanas se aplican formularios multinivel, que consideran variables clínicas, de identidad biológica, factores de exposición ambiental de riesgo y factores socioeconómicos.

Por primera vez en el país se genera de forma continua un acervo celular de todo el ecosistema: tumor, nicho tumoral y componentes del sistema inmunitario, así como la alimentación de bases de datos para la ulterior creación de repositorios oficiales y su utilización en la identificación de los perfiles patogénicos bioclínico-ambientales de leucemias atípicas de las poblaciones mexicanas vulnerables. De forma inédita, se ha establecido un esquema de comunicación directa para los especialistas clínicos y el seguimiento personalizado de casos.

Modelo de trabajo colaborativo, coordinado, accesible y disruptivo del nuevo Instituto Mexicano del Seguro Social

Los OncoCREAN, creados para brindar atención integral de alta calidad a toda la población pediátrica y adolescente a lo largo del territorio nacional, constituyen una insignia del nuevo IMSS y un paradigma de atención sostenible.

Mejorar las expectativas de vida de quienes hoy se enfrentan a esta devastadora enfermedad sólo es posible mediante trabajo transdisciplinario, colaborativo, coordinado y con enfoques disruptivos que faciliten su total accesibilidad a los servicios médicos especializados y a las estrategias para su abordaje integral y trazable. A través del modelo OncoCREAN, y en virtud de la ubicación de sus centros, la atención es llevada al paciente para lograr la detección y el tratamiento tempranos, oportunos y asertivos. Con una visión de alta especialización y vanguardia tecnológica, se ha sumado la participación del Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil como laboratorio de referencia para el diagnóstico de leucemias, catalizando con ello la atención homologada desde el diagnóstico a la presentación y la identificación inmediata de casos de mayor complejidad. Con esta estrategia sin precedente, todo paciente en cualquier lugar del país será identificado y tratado de forma personalizada con los mayores estándares de calidad de atención oncológica.

Como se ha mencionado, el Laboratorio de Citómica del Cáncer Infantil nació como un nuevo orden de investigación impulsado por el CONACYT para cambiar el rumbo de las enfermedades de preocupación nacional, y se fortaleció como resultado del esfuerzo y la colaboración entre el CONACYT, la Secretaría de Salud y el IMSS a través de su Dirección General, el Organo de Operación Administrativa Desconcentrada en Puebla, la Coordinación de Investigación en Salud y el Centro de Investigación Biomédica de Oriente.

A partir de la invitación por la Coordinación de Atención Oncológica del IMSS a constituirse como laboratorio de referencia para la estrategia nacional OncoCREAN se ha consolidado la alianza entre la investigación científica para la atención y la asistencia médica integral.

Este laboratorio recibe casos de las entidades federativas a lo largo del territorio nacional, para el diagnóstico y el pronóstico de todos los subtipos de leucemias linfoblásticas agudas de linaje B, linfoblásticas de linaje T y mieloides agudas.

Cuenta con una de las infraestructuras más importantes en citometría clínica y análisis de datos, aunada al servicio institucional y la contribución directa a la estandarización y la armonización nacionales del diagnóstico y el pronóstico. Entre los estudios de precisión para las poblaciones de alto riesgo se incluyen la caracterización del microambiente tumoral y el perfil inmunitario como factores de pronóstico y blancos terapéuticos, con lo que se garantiza el conocimiento profundo del ecosistema individual. Con ello es posible avanzar en la implementación de bancos de datos a gran escala para facilitar la creación de un atlas de la leucemia “mexicana”.

Como es de creciente reconocimiento, la citometría de flujo se ha convertido en una herramienta estándar en la práctica clínica; la calidad y la precisión de los datos citométricos influyen en el desenlace de los pacientes. Para reducir al máximo los riesgos se requieren la estandarización, la cali-



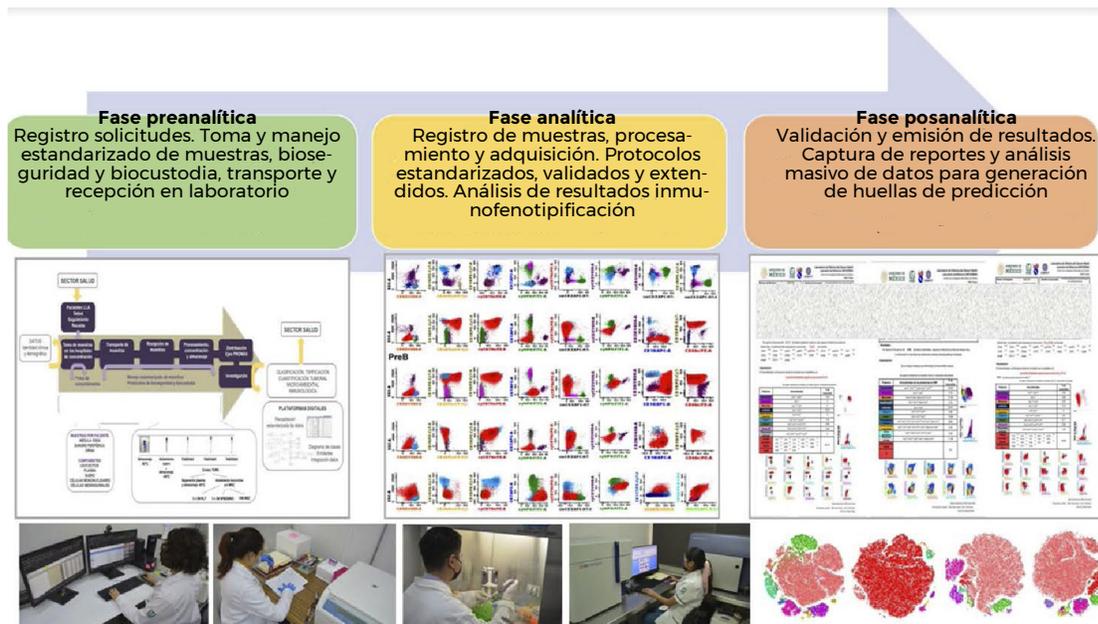


Figura XVI-3.

bración, las guías de control de calidad y la armonización, en lo cual el laboratorio de referencia pone especial énfasis.

Se calcula que en las zonas marginadas del país menos de 25% de los casos cuentan con diagnóstico integral y pruebas especializadas para enfermedad residual medible, fundamentales para el éxito del tratamiento o la identificación de pacientes que requieren ajustes que tengan un impacto en los riesgos de eventos adversos agudos y crónicos.¹⁰ La medición de la enfermedad residual y la respuesta al tratamiento es el factor pronóstico más potente descrito hasta el momento. Por tanto, la implementación de la detección temprana y la predicción del riesgo con cobertura de todo el territorio nacional con pruebas homologadas y monitoreo de respuesta al tratamiento son, sin duda, el camino a la reducción de las tasas de mortalidad infantil y una realidad actual en el nuevo IMSS.

De forma paralela al diagnóstico y el pronóstico por enfermedad residual medible, conocer la supervivencia, las tasas de recaídas tempranas y la mortalidad y los factores clínicos y socioambientales que influyeron en estas variables abrirá la oportunidad de identificar las áreas de mayor número de casos y factores socioambientales determinantes, además de establecer el primer registro activo prospectivo de leucemias, creado sobre la base de diagnóstico, el seguimiento y los tratamientos homologados. Finalmente, en el OncoCREAN la estandarización del diagnóstico se acompaña de estrategias educativas y de discusión continua para el personal de salud y toda la red implicada en el manejo técnico integral de las muestras y los pacientes, lo que es de indudable relevancia para clasificar la enfermedad, evaluar la carga tumoral, estratificar el riesgo del paciente, elegir los tratamientos adecuados y hacer las recomendaciones de seguimiento acordes a su evolución biológica, siempre fundamentados en el paciente (figura XVI-3).

CONCLUSIONES, TAREAS Y COMPROMISOS

La promoción de agendas comunes para responder juntos a los principales desafíos y prevenir las crisis de salud, evitando con todo el rigor las desigualdades en el acceso a la atención y a los benefi-

cios de la ciencia, ha marcado una nueva era en el IMSS. La solidaridad asistencial de todos los sectores y los niveles del Instituto, una impecable planeación estratégica y su acompañamiento científico han determinado el adecuado manejo de algunos flagelos de la población y logrado avances importantes para la salud de México que hoy son un referente, como es el caso del OncoCREAN.

Al tiempo que esta estrategia mejora de forma creciente las expectativas de vida y bienestar para la niñez y la adolescencia con cáncer, se van presentando grandes desafíos para consumir su misión. Algunos de ellos incluyen la educación exhaustiva para los profesionales de la salud, los investigadores y todo aquel que participa en el manejo técnico de los pacientes, así como la creación de una red de laboratorios escuela y grupos de referencia, la generación de guías, los protocolos, los manuales de consulta y los libros electrónicos acerca del diagnóstico temprano dirigidos a los tres niveles de atención y la comunicación científica y médica a la población en lenguaje ciudadano, racional, sensible e incluyente. Otros retos son el seguimiento a largo plazo de los pacientes, el inmunomonitorio prospectivo y la identificación de biomarcadores de respuesta a la terapia, la identificación de firmas citómicas para tamizaje, los pronósticos tempranos y la estratificación integrativa, la armonización de los estudios multicéntricos basados en la citometría clínica, los consensos y los consorcios nacionales para un registro nacional; la certificación y la regulación de todos los procesos, y la intensificación de la investigación y de las políticas públicas fundamentadas en el conocimiento y enfocadas en el bienestar y la seguridad sociales.

REFERENCIAS

1. Organización de las Naciones Unidas: *Declaración de los derechos del niño*. Asamblea General, 20 de noviembre de 1959.
2. **Steliarova FE, Colombet M, Ries LAG et al.**: International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):719-731.
3. Union for iNternational Cancer Control: *GLOBOCAN 2020. New global cancer data*.
4. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia: *Cáncer infantil en México*. 2019.
5. *Programa de Acción Específico Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018*. Programa Sectorial de Salud.
6. **Zapata TM, Balandrán JC, Rivera LR, Pelayo R**: Childhood acute leukemias in developing nations: successes and challenges. *Curr Oncol Rep* 2021;23(5):56.
7. **Juárez AG, Luna SNC, Chargoy VE, Juárez MLA, Martínez RMN et al.**: Poor prognosis biomolecular factors are highly frequent in childhood acute leukemias from Oaxaca, Mexico. *Technol Cancer Res Treat* 2020;19:1533033820928436.
8. **Balandrán JC, Dávila VJ, Sandoval CA, Zamora HG, Terán CV et al.**: Patient-derived bone marrow spheroids reveal leukemia-initiating cells supported by mesenchymal hypoxic niches in pediatric B-ALL. *Front Immunol* 2021.
9. **Vilchis OA, Ramírez RD, Pelayo R**: The triad inflammation-microenvironment-tumor initiating cells in leukemia progression. *Curr Opinion Physiol* 2021;19:211-218.
10. **Juárez AG, Méndez RN, Luna SNC, Gómez AD, Pelayo R et al.**: Molecular and cellular markers for measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2021;78(3):159-170.







IMSS

CAPÍTULO XVII

Radioterapia en la edad pediátrica

Jesús Armando Félix Leyva



Durante las últimas dos décadas los rápidos avances tecnológicos han cambiado drásticamente la administración de radiación en los niños con cáncer, lo que ha permitido mejorar la preservación del tejido normal. Los avances recientes en las tecnologías de terapia de fotones y protones, el posicionamiento del paciente a través de la radioterapia guiada por imagen, el control del movimiento y la terapia adaptativa son relevantes para los pacientes pediátricos con cáncer.

Para los radiooncólogos y los físicos médicos que están a la vanguardia de la tecnología siguen existiendo desafíos respecto a la garantía de la seguridad del paciente a medida que se implementan nuevas tecnologías con una complejidad de tratamiento cada vez mayor. Destacan las contribuciones del grupo médico y de física para enfrentar estos desafíos en la práctica diaria, en la realización de ensayos clínicos y en los grupos cooperativos de oncología pediátrica. En representación de la perspectiva del Grupo de Oncología Infantil y la Sociedad Europea de Oncología Pediátrica, se emiten recomendaciones acerca de la administración segura de radioterapia pediátrica. Destacan las innovaciones emergentes para fomentar las aplicaciones pediátricas, con el fin de maximizar la relación terapéutica.

Las tecnologías de vanguardia en radioterapia han evolucionado de las experimentales a las ampliamente adoptadas en el tratamiento de los cánceres pediátricos. Estas tecnologías permiten una orientación más precisa y exacta del volumen blanco, con una mejor preservación de los tejidos sanos, que a menudo se encuentran cerca del tumor, de lo que era posible con las modalidades más antiguas. Esta preservación de los tejidos normales es particularmente relevante en los pacientes pediátricos; como resultado de la mejora de las tasas de supervivencia en esa población, los pacientes pueden vivir décadas después de recibir tratamiento y, por lo tanto, es cada vez más probable que experimenten los efectos tardíos de las toxicidades del tratamiento.

Hay que tomar en cuenta que la población pediátrica es altamente sensible y que, desde el punto de vista emocional, el propio paciente a veces no es comprendido por la familia ni por el personal de salud.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

1. Formular recomendaciones de tratamiento de los tumores pediátricos comunes.

2. Desarrollar planes de tratamiento de radiación, utilizando la dosis, el volumen y los parámetros de planificación apropiados.
3. Reconocer la potencial toxicidad aguda y tardía asociada a la radioterapia en la población pediátrica.

En este texto se incluyen dos tumores representativos de la edad pediátrica:

1. Tumor extracranial: rhabdomioma.
2. Tumor del sistema nervioso central: meduloblastoma.

Para un radiooncólogo es necesario en todos los casos:

1. Realizar una historia completa y un examen físico.
2. Fusionar las imágenes iniciales (se prefieren la resonancia magnética, la tomografía computarizada o la tomografía por emisión de positrones) para la planificación del tratamiento (tanto en el diagnóstico inicial como después de la quimioterapia o después de la cirugía).

RABDOMIOSARCOMA

Los sitios favorables incluyen:

- Órbita del ojo.
- Cabeza y cuello (excluyendo las estructuras parameningeas).
- Zona genitourinaria (excluyendo vejiga/próstata).
- Tracto biliar/hepático.

Los sitios desfavorables son:

- Vejiga/próstata.

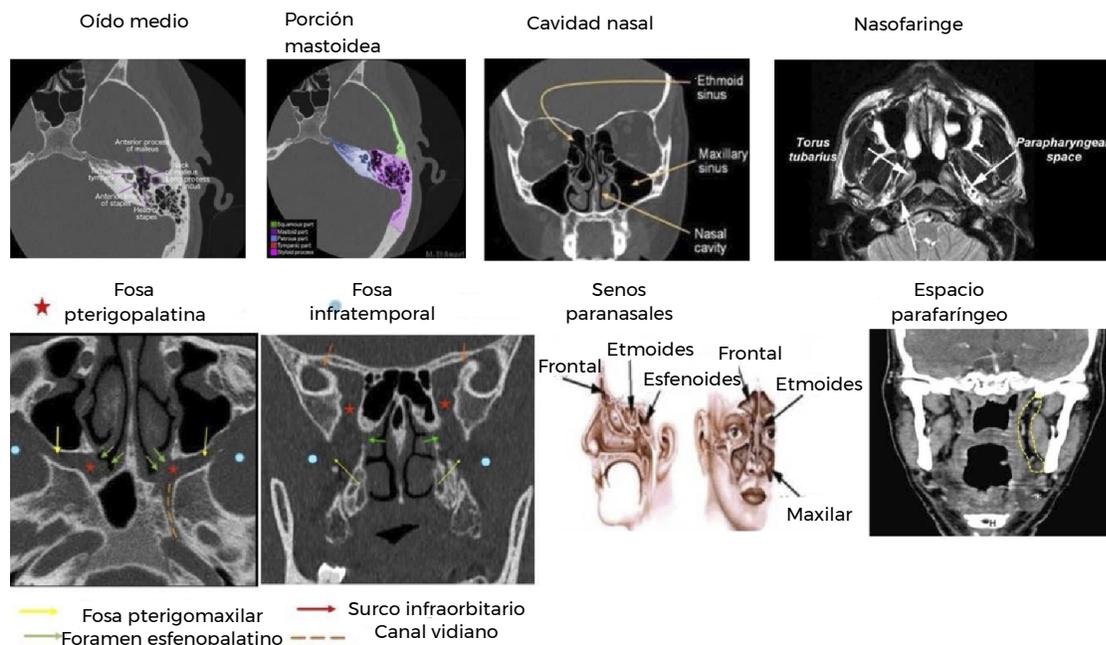


Figura XVII-1. Sitios parameningeos. Tomada de la referencia 1.

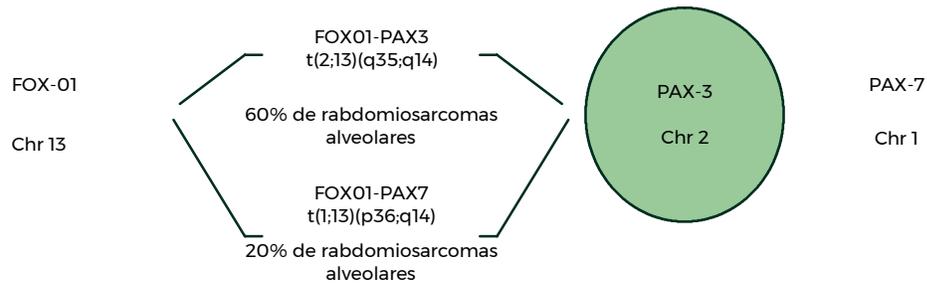


Figura XVII-2. Tomada de la referencia 2.

- Extremidades.
- Estructuras parameningeas (figura XVII-1).
- Tronco, tumor intratorácico.
- Retroperitoneo.
- Pelvis, perineal/perianal.
- Región gastrointestinal.

PARADIGMA GENERAL DE TRATAMIENTO

- Biopsia:
 - Biopsia con aguja gruesa.
 - Histología, fusión de genes PAX-FOX.
- Diagnóstico:
 - Biopsia de médula ósea
 - Tomografía computarizada por emisión de positrones o gammagrafía ósea.
 - Tomografía computarizada, ecocardiograma.

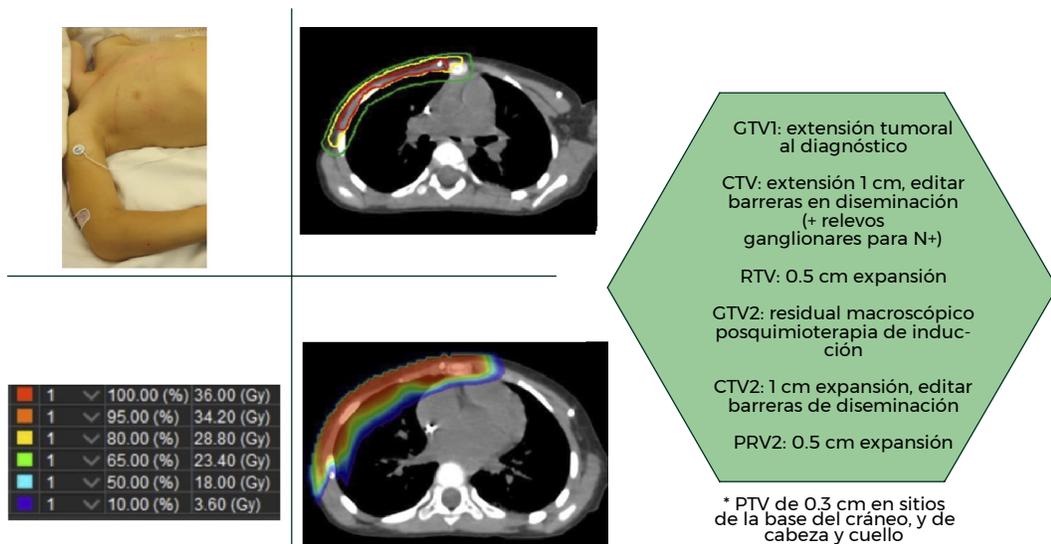


Figura XVII-3. Técnicas de radioterapia. Tomada de la referencia 2.

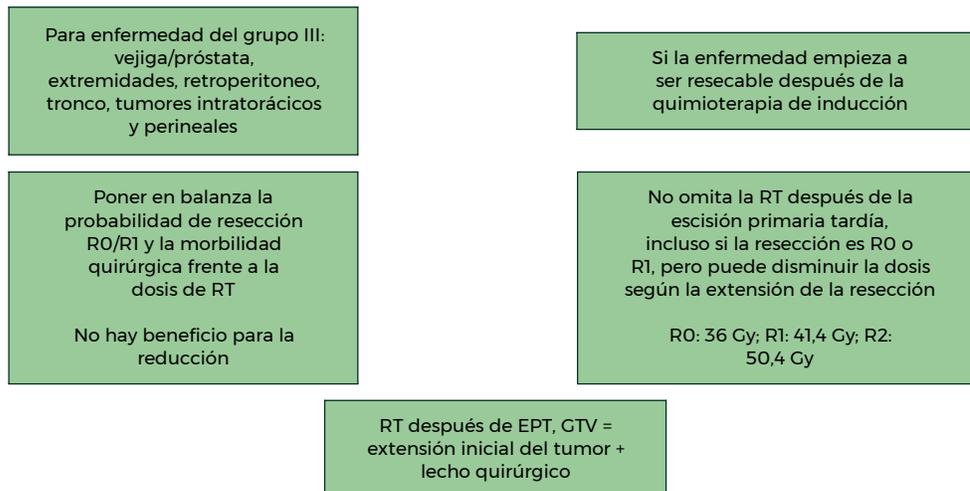


Figura XVII-4. Toma de decisiones ante un rhabdomyosarcoma. RT: radioterapia; EPT: sólo tratamiento farmacológico. Tomada de la referencia 4.

- Si es parameningeo, resonancia magnética cerebral y punción lumbar.
- Establecer la etapa clínica.
- Cirugía:
 - Si es resecable, mantener la forma y la función.
 - Determinar el grupo y el grupo de riesgo.
- Quimioterapia de inducción:
 - Vincristina, actinomicina +/- ciclofosfamida o esquema VAC/VI (vincristina, adriamicina, ciclofosfamida más vincristina/irinotecán).
 - Doce semanas para riesgo bajo e intermedio, 20 semanas para riesgo alto (inducción).
- Radioterapia:
 - Sí se indica. Dosis 36 Gy, 41.4 o 50.4 Gy a 1.8 Gy por fracción.
 - Comienza en la semana 12, administrado simultáneamente con quimioterapia (suspender la actinomicina).
- Quimioterapia adyuvante:
 - Vincristina, actinomicina +/- ciclofosfamida o VAC/VI.
 - Durante 24 a 66 semanas (consolidación y mantenimiento).

Translocaciones en el rhabdomyosarcoma

- Codifica proteínas de fusión con actividad oncogénica.
- > 95% de rhabdomyosarcoma embrionario no contienen una fusión FOXO1 (figuras XVII-2 y XVII-3).

Cuadro XVII-1. Dosis de radiación para el rhabdomyosarcoma

	Fusión negativa	Fusión positiva
Grupo I	Sin radioterapia	36 Gy
Grupo II	36 Gy	36 Gy
Grupo III	50.4 Gy	50.4 Gy

Tomado de la referencia 3.

Cuadro XVII-2. Toxicidad

Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis • Fatiga
Tardía	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonitis • Fibrosis pulmonar • Enfermedad cardíaca • Hipoplasia ósea y de partes blandas • Hipoplasia de mama • Tumores malignos secundarios • Realizar un ultrasonido anual

Tomado de la referencia 6.

¿Cuál es la dosis para la órbita? 45 vs. 50.4 Gy, tiempo de inicio de radioterapia para rhabdomyosarcoma parameningeo con ICE (ifosfamida-carboplatino-etopósido)?

La evaluación adicional incluye examen de oftalmología, examen de audiología, pruebas de laboratorio, estudios endocrinos de referencia (de referencia y anuales) y pruebas neurocognitivas (de referencia y cada dos o tres años).

Análisis del factor de riesgo clínico-molecular

Tres grupos de bajo riesgo:

- WNT, bajo riesgo SHH (Sonic Hedgehog) y grupos combinados de bajo riesgo 3 y 4.

Dos grupos de muy alto riesgo:

- Alto riesgo SHH y alto riesgo combinado de los grupos 3 y 4.
- Sobrevida global pobre; supervivencia libre de progresión < 70% a cinco años (figura XVII-9).

Meduloblastoma de células grandes/anaplásico. Wingless [WNT], Sonic Hedgehog [SHH], grupos 3 y 4. Receptor tirosincinasa ERBB2 (HER2) (figura XVII-10).

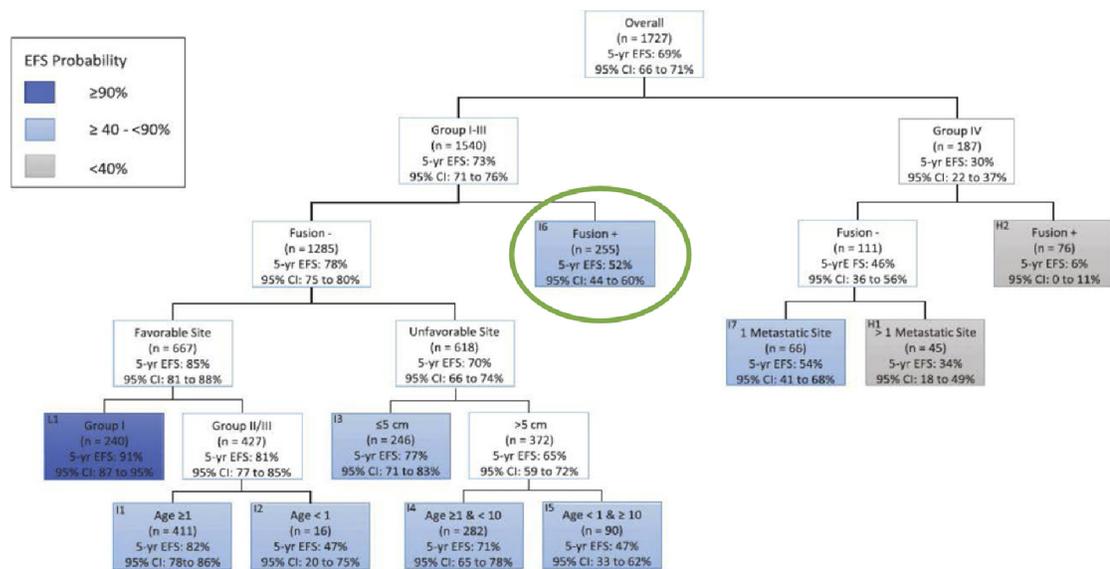


Figura 17-5. Resultados. Tomada de la referencia 5.

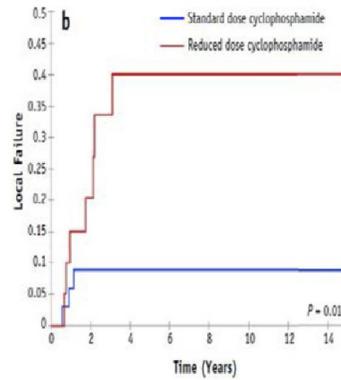
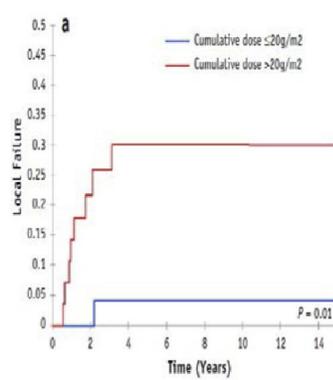
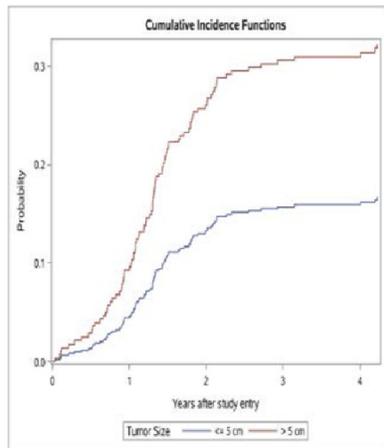


Figura XVII-6. Consideraciones en curso de rhabdomyosarcoma. Tomada de la referencia 7.

Cirugía	<ul style="list-style-type: none"> • Máxima resección • Histología, subtipo molecular
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Resonancia magnética de médula espinal y posoperatoria dentro de 1 o 2 días, punción lumbar posoperatoria (de 10 a 14 días), carboplatino (semanalmente durante RT) • Determinar la etapa
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • CSI (irradiación craneoespinal) 23.4-36 Gy; incremento [±] lecho tumoral. Dosis total de 54 Gy • Evite interrupciones en el tratamiento (resultados si > 45 días de radioterapia
Quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • +/- VCR semanal concurrente • Adyuvancia x 4-6 ciclos, cisplatino/VCR y CPM/VCR
<p>CSI no recomendada para niños < 3 años (en su lugar, quimioterapia intensiva como el protocolo HeadStart +/- RT focal)</p>	

Figura XVII-7. Meduloblastoma: paradigma general de tratamiento. RT: radioterapia; VCR: vincristina; CSI: irradiación craneoespinal; CPM: ciclofosfamida. Tomada de la referencia 7.

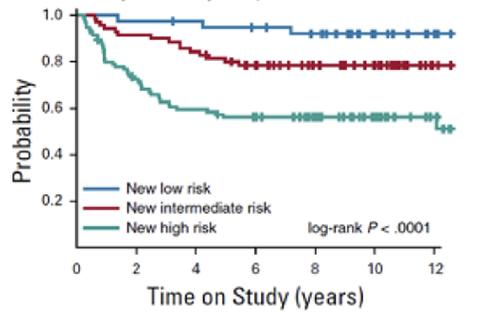
	WNT	SHH	Grupo 3	Grupo 4
Porcentaje	10	30	25	35
Edad				
Relación hombre:mujer	1:1	1:1	2:1	2.5:1
Lugar	 Ángulo CP/CPA	 Hemisferios cerebelosos	 Línea media - mejoría	 Línea media + mejoría
Metástasis en el momento del diagnóstico	De 5 a 10%	De 15 a 20%	De 40 a 50%	De 35 a 40%
Alteración genética	CTNNB1, DDX3X, SMARCA4, TP53	PTCH1, SMO, SUFU, TP53, GLI2, MYCN	GLI1, GFL1B, MYC, OTX2, SMARCA4	KDM6A, SNCAIP, CDK6, MYCN
Aberraciones citogenéticas	Monosomía 6	3q gain, 9q, 10q, 17p loss	i17q, 1q, 7, 18 gain, 10q, 11, 17p loss	i17q, 7q, 18q gain, 8p, 11p, X loss
Potenciales agentes blanco	Desescalación de la terapia, inhibidores axón, PARPi	SMOi, GLI1/2i, PI3Ki, Aurora kinase and PLKi	BETi, CDKi, HDACi, PI3Ki, MTORi, WEE1i	CDKi, MYCNI, HDACi

Figura XVII-8. Grupos de riesgo de base molecular. WNT; SHH: Sonic Hedgehog. Tomada de la referencia 8.

	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Low risk (> 90% survival)	All*			Ch11 loss and non-metastatic
Standard risk (75-90% survival)		Non metastatic TP53 wildtype MYCN non-amp	Non metastatic and non-MYC-amp	Non metastatic and no Ch11 loss
High risk (50-75% survival)		Metastatic (TP53 wildtype) MYCN amp		Metastatic
Very high risk (< 50% survival)		TP53 mutated	Metastatic MYC-amp**	

Figura XVII-9. Esquema de estratificación de riesgo actual. * Los tumores WNT metastásicos son raros y tienen una historia natural desconocida. ** Los tumores amplificados por MYC no metastásicos son probablemente de muy alto riesgo y a menudo recurrentes de manera metastásica, pero su pronóstico inicial no es clara. Ch11: cromosoma 11.

PFS in Group 3/Group 4 by New Risk Classification



PFS by ERBB2 Status

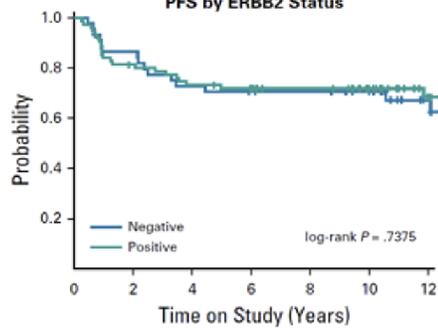


Figura XVII-10.

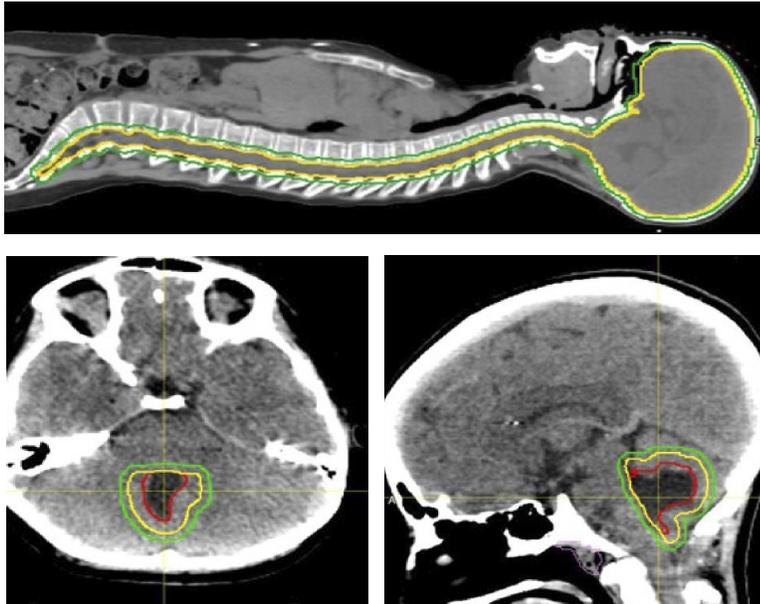


Figura XVII-11. Tomada de las referencias 2 y 10.

- Volumen blanco clínico (CTV, por sus siglas en inglés) cerebro más CTV columna = CTV irradiación craneoespinal.
- Volumen blanco de planificación (PTV, por sus siglas en inglés) cerebro: + 3 mm.
- PTV columna: + 5 mm.
- PTV cerebro más PTV columna = PTV irradiación craneoespinal.
- GTV: enfermedad residual más lecho tumoral.
- CTV: + 5 a 10 mm.
- PTV: + 3 mm.

REFERENCIAS

1. **Arya et al.:** Allemeersch, European Society of Radiology. *Int J Otorhinol Clin* 2012.
2. *ASTRO Annual Refresher Course*. 2021.
3. ARST1431: *A randomized phase 3 study of vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide (VAC) alternating with vincristine and irinotecan*.
4. **Lautz T, Chi Y, Li M et al.:** Benefit of delayed primary excision in rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group (COG). *Cancer* 2021;127(2):275-283.
5. **Hibbitts E, Chi Y, Hawkins DS, Barr FG et al.:** Refinement of risk stratification for childhood rhabdomyosarcoma using FOXO1 fusion status in addition to established clinical outcome predictors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2019;8(14):6437-6448.
6. **Leiser D, Calaminus G, Malyapa R, Bojaxhiu B et al.:** Tumour control and quality of life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol* 2016;120:163-168.
7. **Casey DL, Chi Y, Donaldson SS, Hawkins DS et al.:** Increased local failure for patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma on ARST0531: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2019;125(18):3242-3248.
8. **Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, Walterhouse DO et al.:** *Cancer* 2019;125(15):2602-2609.
9. **Kram DE, Henderson JJ, Baig M, Chakraborty D et al.:** Embryonal tumors of the central nervous system in children: the era of targeted therapeutics. *Bioengineering* 2018;5(4):78.
10. **Gajjar A, Robinson GW, Smith KS, Lin T, Merchant TE et al.:** Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk-adapted therapy: results of an international phase III trial (SJMB03). *J Clin Oncol* 2021;39(7):822-835.





CAPÍTULO XVIII

Rehabilitación oncológica pediátrica

Catalina Valencia Hernández, Ana Paulina Rioscovian Soto,
María de los Ángeles del Campo Martínez



INTRODUCCIÓN

El Observatorio Global contra el Cáncer (GLOBOCAN) mostró que en 2020 los principales tres tipos de cáncer que afectaron a la población infantil de 0 a 19 años fueron la leucemia (28.9%), los tumores del cerebro (11%) y el linfoma no Hodgkin (9%).¹ Según los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, en México durante 2017 los tres principales tumores en la población de 0 a 19 años de edad fueron los de tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados, los del sistema nervioso y los de hueso o cartílago.² Durante 2021 en los Servicios de Rehabilitación de los Hospitales de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” y el Centro Médico Nacional de Occidente los tres principales motivos de atención fueron el tumor de los huesos maligno y de los cartílagos articulares de los miembros, el tumor del encéfalo maligno y la leucemia linfóide.³

El Foro Nacional de Políticas sobre el Cáncer de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina aborda temas de alta prioridad en la investigación y atención del cáncer, y genera informes que impulsan cambios en las vías de atención clínica, los estándares de prestación de atención del cáncer, y crea conciencia acerca de las necesidades de atención de la población con cáncer. El informe *From cancer patient to cancer survivor: lost in transition* (2006) fue el primero en identificar que la rehabilitación es parte de la atención de supervivencia al cáncer; el informe *Delivering high quality cancer care* (2013) enfatizó el papel que tiene la rehabilitación como parte de un equipo coordinado de atención oncológica para optimizar la recuperación del paciente del tratamiento; y el informe *Long-term survivorship care after cancer treatment: proceedings of a workshop* (2018) ofrece las recomendaciones relacionadas con la rehabilitación del cáncer para mejorar el manejo de los síntomas relacionados con el tratamiento del cáncer, y destaca el papel fundamental de la prehabilitación y la rehabilitación.⁴ La patología oncológica en la población pediátrica representa una condición de salud con un gran impacto en todas las esferas de la vida del paciente y su familia, y conlleva a discapacidad temporal o permanente.⁵ La ciencia ha logrado importantes avances en las acciones terapéuticas, como quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia, cirugía y trasplante de células troncales hematopoyéticas, que han permitido mejorar la expectativa de vida de las poblaciones infantil y adolescente con cáncer.⁶ Estos avances y el aumento en la esperanza de vida han hecho visible un gran número de secuelas, de distinto grado, con un impacto en la calidad de vida relacionada con la salud.⁷

Los efectos del cáncer propios del padecimiento oncológico o de su tratamiento pueden ocurrir a corto y largo plazos, e incluir desacondicionamiento, dolor y otras secuelas físicas, emocionales, cognitivas y psicosociales que deben ser abordados de manera oportuna y transdisciplinaria. Diversos efectos se pueden manifestar años después de la intervención y ser irreversibles, por lo que la rehabilitación es una prioridad que debe ser llevada a cabo y ser tomada en cuenta como parte del tratamiento oncológico, ya que se ha demostrado que hay beneficios inmediatos y a largo plazo en la función, la autonomía y la calidad de vida relacionada con la salud de los niños que reciben rehabilitación. Inclusive se reporta en la bibliografía que los pacientes mayores de cinco años y sus padres reportan resultados positivos en las funciones física, escolar y psicosocial, y una mejoría significativa en la calidad de vida relacionada con la salud (PedsQL Cancer Module) en el transcurso de la intervención de rehabilitación oncológica pediátrica.⁸ Los protocolos de rehabilitación se deben iniciar lo más pronto posible después del diagnóstico y estar en todas las fases de la enfermedad; es decir, incluir la prehabilitación antes del tratamiento médico-quirúrgico y durante el tratamiento oncológico hasta la situación de curación o cuidados paliativos.⁵

IMPORTANCIA Y BENEFICIOS DE LA REHABILITACIÓN EN LA NIÑEZ Y LA ADOLESCENCIA CON CÁNCER

La Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad y Protocolo Facultativo define en el artículo 25 que “los Estados parte proporcionarán los servicios de salud que necesiten las personas con discapacidad específicamente como consecuencia de su discapacidad, incluidas la pronta detección e intervención, cuando proceda, y servicios destinados a prevenir y reducir al máximo la aparición de nuevas discapacidades, incluidos los niños y los adolescentes”.⁹

La Convención sobre los Derechos del Niño en su artículo 6 refiere que “los Estados parte garantizarán en la máxima medida posible la supervivencia y el desarrollo del niño”. En el artículo 23 se establece que los niños con discapacidad tienen derecho a cuidados especiales, apoyo y un acceso efectivo para recibir los servicios de rehabilitación, con el objeto de que el niño logre la integración social y el desarrollo individual en la máxima medida posible.¹⁰

La rehabilitación es considerada una estrategia fundamental para lograr el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3, que es “Garantizar una vida sana y promover el bienestar de todos a todas las edades”, y como elemento esencial de la cobertura universal, en conjunto con la promoción de la salud, la prevención de enfermedades, el tratamiento y los cuidados paliativos.¹¹

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2021), la rehabilitación es una inversión que aporta beneficios en términos de costos tanto a quien la precisa como a la sociedad, al reducir los efectos o las complicaciones propias de enfermedades como el cáncer, complementar otras intervenciones médicas o quirúrgicas y contribuir a conseguir el mejor resultado posible. Para materializar los beneficios de la rehabilitación es necesario que los pacientes tengan acceso a intervenciones de rehabilitación oportunas, de calidad y accesibles, lo que implica iniciar con la rehabilitación en cuanto se identifica el problema de salud y continuarla mientras se llevan a cabo otras intervenciones sanitarias.¹²

El Foro Nacional de Políticas sobre el Cáncer genera reportes a partir de reuniones de expertos que analizan las estrategias necesarias para abordar temas de alta prioridad en la investigación y la atención del cáncer. El informe *From cancer patient to cancer survivor: lost in transition* (2006) identificó a la rehabilitación como parte de la atención de supervivencia al cáncer; el informe *Delivering high quality cancer care* (2013) enfatizó el papel de la rehabilitación como parte de un equipo coordinado de atención oncológica para optimizar la recuperación del paciente del tratamiento; y el informe *Long-term survivorship care after cancer treatment: proceedings of a workshop* (2018) ofrece las siguientes recomendaciones relacionadas con los servicios de rehabilitación del cáncer:⁴

- Difundir las guías prácticas basadas en evidencia para manejar los síntomas del cáncer y los efectos secundarios del tratamiento.
- Integrar los servicios psicosociales basados en evidencia en la atención de los sobrevivientes de cáncer y los cuidadores, y mejorar el acceso a los servicios de salud mental y del comportamiento.
- Brindar intervenciones basadas en evidencia a los sobrevivientes de cáncer con fatiga persistente o problemas para dormir (ejercicio, medidas de higiene del sueño, psicoeducación).
- Usar la rehabilitación del cáncer para mantener y restaurar la función, reducir la carga de síntomas, maximizar la independencia y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.
- Ofrecer servicios de rehabilitación del cáncer a ciertos pacientes antes de iniciar el tratamiento del cáncer para minimizar la toxicidad y la morbilidad.

REHABILITACIÓN DE LAS POBLACIONES INFANTIL Y ADOLESCENTE

La rehabilitación es definida por la Organización Mundial de la Salud (2021) como un conjunto de intervenciones encaminadas a optimizar el funcionamiento y reducir la discapacidad de las personas con afecciones de salud en la interacción con su entorno. Es decir, la rehabilitación ayuda a la persona a ser lo más autónoma posible y le permite participar en actividades que dan sentido a la vida.¹²

La rehabilitación en el cáncer no es diferente de la de otros padecimientos; sin embargo, en los pacientes con cáncer se anteponen otras situaciones, lo que hace que estos pacientes tengan características especiales, como disminución de la expectativa de vida, gran comorbilidad, dolor, lesiones dinámicas en el curso de la enfermedad, rápido potencial de progresión, necesidad de tratamiento antineoplásico, aceptación del diagnóstico por parte del paciente y su familiar o persona legalmente responsable, condición del paciente terminal, necesidades nutricionales, situación socioeconómica y estado psicológico.¹³

Dietz (1969) introdujo clasificaciones para la rehabilitación del cáncer, que incluyen enfoques preventivos, restauradores, de apoyo y paliativos. En 2015 Colombo y Wilson introdujeron el concepto de “Modelo de prevención, intervención y bienestar sostenible” (PRISM, por sus siglas en inglés) como un medio para educar a los proveedores de atención médica, los terapeutas de rehabilitación y los pacientes acerca del papel de la rehabilitación como parte de la atención del cáncer, incluso con pacientes con cáncer avanzado. El Modelo de prevención, intervención y bienestar sostenible presenta las acciones preventivas y de bienestar que los terapeutas del equipo de rehabilitación pueden brindar a lo largo de la continuidad de la atención del cáncer.¹⁴

La rehabilitación al intervenir a lo largo del desarrollo de la niñez y la adolescencia con cáncer tiene la finalidad de restaurar, mejorar o mantener el máximo nivel posible de función, autonomía y calidad de vida relacionada con la salud para disminuir la limitación de la actividad y mejorar la participación del niño en su entorno^{5,15,16} en los siguientes momentos del cáncer:

- Prehabilitación.
- Rehabilitación restaurativa.
- Rehabilitación en condición crónica:
 - Rehabilitación de soporte.
 - Rehabilitación paliativa.
- Rehabilitación de supervivientes.

PREHABILITACIÓN

La prehabilitación se define como un proceso en la continuidad de la atención que ocurre entre el momento del diagnóstico del cáncer y el comienzo del tratamiento agudo. Incluye evaluaciones

físicas y psicológicas que establecen un nivel funcional de referencia, identifica deficiencias y proporciona intervenciones específicas que mejoran la salud del paciente para reducir la incidencia y la gravedad de las deficiencias actuales y futuras.

La atención temprana implica la suposición fundamental de que si el organismo tiene mejores fuerza y resistencia antes del evento quirúrgico estas ganancias favorecerán el periodo posoperatorio. Para lograr estos beneficios se deberá implementar un programa de rehabilitación que incluye la prescripción de terapia física o terapia ocupacional, y un plan de manejo alimentario y psicológico para desarrollar antes de la cirugía y así optimizar el estado funcional del paciente durante el tratamiento oncológico.^{14,17,18}

El estado físico preoperatorio deficiente es un factor de riesgo de complicaciones posoperatorias graves en los pacientes con cáncer.

A pesar de esta situación, a muy pocos pacientes con cáncer se les prescriben servicios de rehabilitación, por lo que el diagnóstico y la evaluación funcional del paciente oncológico, así como la prescripción de la intervención de rehabilitación deben ser realizados por el médico especialista de medicina física y rehabilitación como parte de un plan integral de la atención del cáncer, para abordar los efectos secundarios del cáncer y su tratamiento.¹⁹

REHABILITACIÓN RESTAURATIVA

La rehabilitación restaurativa tiene la finalidad de regresar al paciente a su estado funcional premórbido cuando la deficiencia es pequeña o no fue a largo plazo y se puede anticipar a través de la vigilancia prospectiva.⁵

La vigilancia prospectiva se define como un enfoque proactivo para examinar periódicamente a los pacientes y proporcionar una evaluación continua durante y después del tratamiento de la enfermedad, aun en ausencia de deterioro, en un esfuerzo por permitir la detección temprana y la intervención de las deficiencias físicas que están asociadas al tratamiento del cáncer. Al identificar en los niños estos problemas de manera oportuna e iniciar la atención de rehabilitación intrahospitalaria durante este periodo se obtendrán como resultado beneficios inmediatos y a largo plazo, en lugar de esperar a que éstos se incrementen y resulten en una disfunción sustancial del paciente con cáncer que aumente el riesgo de retrasar o interrumpir el tratamiento del cáncer. Es decir, la vigilancia prospectiva tiene el potencial de mejorar la evolución clínica del cáncer, acortar la duración de la estancia hospitalaria y contener los costos de atención médica.²⁰

Se deben determinar las deficiencias durante la hospitalización después de la resección tumoral, o durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia, para determinar en qué áreas se puede tener una limitación de la actividad y restricción en la participación de acuerdo con la edad del paciente. Asimismo, la valoración del estado funcional se utiliza para determinar el impacto de la enfermedad en el paciente. Actualmente existen instrumentos para desarrollar evaluaciones del funcionamiento como indicador de la calidad de vida relacionada con la salud. La Organización Mundial de la Salud recomienda la puntuación de Lansky para las personas menores de 16 años y la escala de Karnofsky para los pacientes de 16 años de edad o mayores. El estado funcional del paciente pediátrico con enfermedad oncológica ha demostrado ser útil para cuantificar el impacto de la enfermedad y su tratamiento.⁶

REHABILITACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER COMO CONDICIÓN CRÓNICA

Los programas de seguimiento son esenciales por el alto riesgo que el paciente pediátrico sobreviviente de cáncer tiene de cursar con alguna complicación a largo plazo. El programa de rehabilitación de soporte busca maximizar la función después de una alteración permanente causada por el

cáncer y su tratamiento. La fase de rehabilitación paliativa se establece en caso de que el tumor y sus comorbilidades avancen, con el objetivo principal de controlar los síntomas como el dolor. Las metas están centradas en la reducción de la dependencia de movilidad y autocuidado; es decir, en maximizar la autonomía del paciente en las actividades de la vida diaria de acuerdo con la edad. Se debe proporcionar ayuda técnica para la movilidad, se plantean estrategias compensatorias y orientación para la modificación del entorno. Las intervenciones deben ser cortas y se debe trabajar más con la familia o persona legalmente responsable, así como valorar si están de acuerdo con el proceso de rehabilitación en esta etapa en asociación con el ofrecimiento de soporte emocional.⁵

REHABILITACIÓN EN LAS PERSONAS SUPERVIVIENTES CON SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

El programa de rehabilitación en las personas supervivientes con seguimiento a largo plazo tiene la finalidad de detectar y tratar los efectos tardíos del cáncer o del tratamiento oncológico, continuar con la recuperación de su máxima capacidad funcional y lograr una óptima reintegración social, educativa y productiva.²¹

El protocolo de seguimiento⁴ a largo plazo consiste en:

- Mantener la condición física general mediante la reeducación del paciente y su familiar o persona legalmente responsable acerca de los ejercicios previamente aprendidos.
- Brindar educación en relación con el fortalecimiento de los grupos musculares y el trabajo de la resistencia muscular.
- Ante pérdida de sensibilidad y propiocepción se recomienda enseñar o volver a demostrar las técnicas propias para restaurar la función o mantenerla.
- Intervención del dolor, para que el paciente se muestre más colaborador. En caso de tener un dolor refractario es necesario pensar en la posibilidad de metástasis.
- Las sesiones de terapia pueden ser más frecuentes, intensas y mayores en duración, excepto si el paciente aún se mantiene en quimioterapia.
- Promover la flexibilidad articular.
- Llevar a cabo el manejo de la cicatriz.
- Trabajar en la capacidad aeróbica.
- Preservar la calidad de vida relacionada con la salud.
- Promover que el paciente se encuentre en forma óptima en su espacio educativo y social.

EQUIPOS MULTIDISCIPLINARIO E INTERDISCIPLINARIO

El equipo multidisciplinario que interviene en la atención de los niños y los adolescentes con cáncer se conforma en general por las especialidades médicas de pediatría, hematología, oncología, ortopedia, neurología, neurocirugía, radiología y radiooncología; asimismo, el personal de rehabilitación, enfermería, terapia, nutrición, trabajo social y psicología es fundamentales dentro del equipo de trabajo en la unidad médica. Es importante que los distintos protocolos de tratamiento sean conocidos por todo el equipo y que se establezca claramente cuáles son las complicaciones de ellos y su manejo.⁵

El equipo interdisciplinario de rehabilitación debe ser coordinado por un médico especialista en medicina física y rehabilitación, así como contar con terapeutas físicos y terapeutas ocupacionales. La asistencia de psicología dentro del equipo interdisciplinario es deseable para la evaluación del daño cognitivo, el control del estrés y los periodos de adaptación emocional del paciente con cáncer y su familia, ante la variedad de necesidades de salud emocional, social, cognitiva, conductual y físicas.²²



El plan de rehabilitación debe ser individualizado con base en la evaluación del paciente, con el establecimiento de objetivos de tratamiento para mejorar el nivel funcional, la autonomía del paciente pediátrico y la calidad de vida relacionada con la salud.⁵

ATENCIÓN HOSPITALARIA POR EL SERVICIO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN

La solicitud de atención del paciente con cáncer durante su estancia hospitalaria por parte del equipo de rehabilitación^{5,7,23} ocurre ante las siguientes condiciones:

- Retraso en el neurodesarrollo.
- Signos de alarma de daño neurológico.
- Alteraciones de la postura.
- Afección del patrón de la marcha.
- Amputación de algún miembro.
- Síndrome de inmovilización prolongada.
- Deterioro funcional.
- Dolor leve.
- Pacientes que vayan a entrar a protocolo quirúrgico, o previo y posterior a tratamiento si se encuentran metabólica y hemodinámicamente estables.

Durante la hospitalización, idealmente el médico especialista en medicina física y rehabilitación integra el diagnóstico funcional, los objetivos de la rehabilitación, el plan de terapia física o terapia ocupacional, y el pronóstico funcional a partir de la valoración clínica antes, durante y después del tratamiento oncológico, en la que se reconozcan, anticipen e identifiquen las alteraciones del neurodesarrollo y los signos de alarma de daño neurológico, complicaciones o secuelas derivadas del padecimiento; se califique la capacidad funcional del paciente, la tolerancia a las actividades o el ejercicio, y el nivel de independencia; y se identifique la necesidad de estudios complementarios y la prescripción de ortesis, prótesis o ayudas técnicas para la movilidad, como el equipo adaptado.^{15,17,18,23,24} El uso de escalas validadas para la evaluación del estado funcional o nivel de actividad que puede realizar un paciente y su capacidad de autocuidado²⁵ cobra especial relevancia en los pacientes con cáncer, porque contribuyen a determinar el estado general del paciente con el grado de autonomía frente a las actividades cotidianas.⁶

El médico realizará la interpretación de los estudios de diagnóstico y en su caso le dará cita al paciente para realizarle estudios de electroneuromiografía o potenciales evocados.^{26,27} Después especificará los objetivos de la intervención del personal de rehabilitación para la definición de un plan terapéutico individualizado, con intervenciones de rehabilitación, para ser desarrolladas de forma segura por el personal de enfermería con educación y cuidados²⁸ (cambios de posición, movilización precoz, alineación de segmentos, cuidados de la piel y protección de las salientes óseas), así como por el personal de terapia física o terapia ocupacional^{17,18,29} (movilizaciones, cambios posturales y, de acuerdo con la evolución, la sedestación gradual del paciente, la bipedestación y la marcha, así como el uso de ayudas funcionales).

En el seguimiento anual del progreso clínico del paciente se deben incluir de manera oportuna la evaluación del estado funcional y las intervenciones y los cuidados a largo plazo por parte de las áreas de rehabilitación, psicología y nutrición.^{30,31}

CONSULTA DE PRIMERA VEZ EN EL SERVICIO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN

En la nota médica se incluyen los factores que impactarán de manera directa en el proceso de rehabilitación, como la fecha de diagnóstico, la edad en el momento del diagnóstico, el tipo de cáncer,

el estadio del tumor, la evolución clínica, el pronóstico, el lugar de residencia, la red de apoyo y el tratamiento que va a iniciar, que está recibiendo o que ya concluyó (quimioterapia, cirugía, radioterapia e inmunoterapia, o la combinación y trasplante de células troncales hematopoyéticas).²⁸

La valoración de rehabilitación oncológica implica una visión biopsicosocial del funcionamiento, la discapacidad y la salud, que incluye aspectos de la funcionalidad, limitaciones en la actividad, restricciones en la participación, habilidades psicomotoras y comorbilidades; con la finalidad de lograr la inclusión del paciente pediátrico en las diferentes etapas de su diagnóstico y tratamiento, así como el retorno a las actividades de la vida diaria de acuerdo con la edad del paciente y con el impacto positivo en la calidad de vida relacionada con la salud.³²

El médico de rehabilitación debe formular un plan terapéutico^{23,29} individualizado, progresivo y alcanzable, con la finalidad de:

- Favorecer el neurodesarrollo acorde a la edad.
- Mejorar la función cardiorrespiratoria.
- Prevenir o corregir las alteraciones posturales.
- Incrementar o mantener los arcos de movimiento.
- Recuperar o mantener la resistencia, la fuerza, el equilibrio y la movilidad.
- Mejorar la función de la vejiga y el intestino neurogénicos.
- Entrenar o reeducar las actividades de la vida diaria y de cuidado personal.
- Prescribir y adiestrar en el uso de ortesis, prótesis y ayudas funcionales en su caso.
- Reducir la fatiga a través de técnicas de ahorro de energía.
- Derivar al paciente y su familia al área de psicología.
- Asesorar al personal de salud.
- Educar al cuidador primario.

INTERVENCIÓN DE TERAPIA FÍSICA Y TERAPIA OCUPACIONAL DEL SERVICIO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN

Durante la convalecencia los pacientes se pueden beneficiar de las intervenciones de rehabilitación orientada a deficiencias físicas, con una combinación de ejercicios graduados, educación, actividades cotidianas y apoyo psicosocial. Después del alta se podría extender el apoyo a distancia a través de las tecnologías de información y comunicación, para la implementación de estrategias de intervención prescritas y vigiladas por el médico especialista en medicina de rehabilitación. El diseño del programa de enseñanza de terapia ocupacional o terapia física^{17,18,23} debe considerar la edad de neurodesarrollo del paciente, las actividades propias de dicha edad, la movilidad y la interacción con otros factores.

TERAPIA FÍSICA

La terapia física es un componente del equipo de rehabilitación que proporciona atención a través de movimiento, ejercicio terapéutico de equilibrio, coordinación, resistencia y fortalecimiento. El objetivo es lograr una mejoría en la fuerza, el equilibrio, la flexibilidad y la coordinación, así como reducir el dolor leve.^{15,17,18}

En el caso de las poblaciones infantil y adolescente con cáncer, la terapia física^{17,29} prescrita está dirigida a los siguientes aspectos:

- Síntomas físicos, como edema, dolor leve y circulación.
- Retraso del desarrollo y logro de los hitos.
- Limitación del movimiento y la funcionalidad.
- Alteraciones del tono muscular.
- Descondicionamiento y fatiga relacionada con cáncer.



- Asistencia para la movilidad a través del uso de ortesis, prótesis y ayudas funcionales.

El personal de terapia física,^{7,17,18} de acuerdo con la prescripción médica, realiza:

- Manejo de las alteraciones del tono muscular.
- Ejercicio terapéutico enfocado la mejora de la movilidad, la elasticidad, la fuerza, la coordinación y el equilibrio.
- Corrección de la postura.
- Entrenamiento o reeducación de marcha.
- Estimulación múltiple temprana de acuerdo con la edad de desarrollo.

TERAPIA OCUPACIONAL

La terapia ocupacional es un componente del equipo de rehabilitación que promueve las capacidades y las habilidades para el desarrollo de las actividades de la vida diaria, tanto en el hogar como en el juego y en la escuela. Es esencial para facilitar la exploración del sentido de sí mismo en la fase de supervivencia, para mantener el desempeño ocupacional en autocuidado, productividad, tiempo libre y participación social y escolar del paciente oncológico. En el caso de la niñez y la adolescencia, esto puede significar alcanzar los hitos del desarrollo o poder realizar las actividades^{17,18,23} adecuadas para la edad.

El terapeuta ocupacional participa mediante la evaluación, el cuidado y las actividades para restaurar, mantener o evitar pérdidas motoras y sensoriales que puedan resultar de la enfermedad o los tratamientos oncológicos. Apoya a los niños y los adolescentes con cáncer en la participación en actividades de la infancia y la adolescencia, como aprender, jugar y ganar independencia. Las actividades lúdicas son especialmente relevantes en la población pediátrica, pues tienen un impacto en las habilidades físicas, sociales, cognitivas y psicológicas. La atención indirecta-trabajo con cuidadores incluye orientación a la familia, fortalecimiento de las redes de apoyo y orientación en el rol de facilitadores ante los sentimientos de incertidumbre y desconocimiento de los procesos.¹⁶

En el caso de dichas poblaciones con cáncer, la terapia ocupacional^{17,23} favorece:

- Habilidades de motricidad fina para tomar objetos.
- El mantenimiento de las funciones de sensibilidad.
- Coordinación mano-ojo.
- El desarrollo psicomotor de acuerdo con la edad.
- La alimentación y la función oral.
- El desempeño de las actividades de la vida diaria.
- El uso de aditamentos.

De acuerdo con la prescripción médica, el personal de terapia ocupacional^{17,18} lleva a cabo:

- La estimulación múltiple temprana de acuerdo con la edad de desarrollo.
- La enseñanza de acciones para minimizar la fatiga.
- La educación de las actividades de la vida diaria.
- La corrección de postura.
- La elaboración de férulas y aditamentos.

ALTA TEMPORAL O PERMANENTE DEL SERVICIO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN

Al otorgar el alta temporal o permanente del paciente el médico de rehabilitación evalúa al paciente y elabora el resumen clínico de las intervenciones de rehabilitación aplicadas, la mejoría o no de los síntomas, el nivel de funcionalidad y la calidad de vida relacionada con la salud, mediante la

calificación de la evaluación de Lansky en los pacientes menores de 16 años y la de Karnofsky en los mayores de 16 años de edad.⁶

El personal de salud deberá explicar al paciente y los familiares o persona legalmente responsable, con un lenguaje claro, accesible y de fácil comprensión, la importancia y los beneficios de continuar rigurosamente las indicaciones emitidas en el momento del alta por el médico tratante.

Una vez recibidas las intervenciones por parte del personal del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, el médico especialista en medicina física y rehabilitación evalúa al paciente para determinar su alta cuando cumpla con los siguientes criterios:

- El logro de los objetivos de la medicina física y la rehabilitación establecidos.
- La mejoría de la capacidad funcional.

Aun con una adecuada adherencia a la terapia física o terapia ocupacional⁵ el paciente es valorado para su envío a Hematología, Oncología o Pediatría ante las siguientes situaciones:

- No alcanza los objetivos de medicina física y rehabilitación derivados de las secuelas propias de la enfermedad oncológica o su tratamiento.
- Identificación de complicaciones no resueltas o evolución tórpida.

CONCLUSIONES

La detección oportuna del cáncer en el paciente pediátrico es indispensable para aumentar la supervivencia y su referencia oportuna al Servicio de Rehabilitación Pediátrica para elevar la funcionalidad y la calidad de vida relacionadas con la salud. Asimismo, durante todas las etapas del proceso oncológico se deberá llevar el seguimiento del paciente con cáncer por parte del médico especialista en medicina física y rehabilitación, con la finalidad de detectar nuevas alteraciones en la función, complicaciones no resueltas o evolución tórpida para contrarreferirlo al médico tratante hematólogo, oncólogo o pediatra, y realizar ajustes en la prescripción de terapia física o terapia ocupacional.

La descripción de la rehabilitación oncológica en la población pediátrica tiene la finalidad de fortalecer la toma de conciencia relativa a la importancia de la referencia oportuna a los Servicios de Medicina Física y Rehabilitación en beneficio del paciente y la familia.

Se sale del alcance del presente capítulo el seguimiento de la rehabilitación oncológica para los sobrevivientes de cáncer en la transición a la edad adulta; sin embargo, será necesario incluirlo en un futuro, para fomentar la toma de conciencia por parte del equipo multidisciplinario en la continuidad de la atención de la población con cáncer en el paso de la adolescencia a la edad adulta.

En OncoCREAN se lleva a cabo actualmente el desarrollo del Programa de Rehabilitación Oncológica Integral.

REFERENCIAS

1. **Huang J, Chan S, Ngai C:** Global incidence, mortality and temporal trends of cancer in children: a joint-point regression analysis. *Cancer Med* 2022.
2. Dirección General de Información en Salud: *Egresos hospitalarios sectoriales 2017*. Base de datos. Consejo Nacional de Población, 2020.
3. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Información en salud*. 2021.
4. **Stout N, Binkley J, Schmitz K:** Long-term survivorship care after cancer treatment. *Phys Ther* 2019;99(1):10-13.
5. **Varela AL, Uclés VV:** Generalidades de rehabilitación oncológica pediátrica. *Rev Facultad Med UNIBE* 2022;2(2):16-33.
6. **Arias GJ:** Un instrumento para medir la calidad de vida por medio del desempeño diario en pacientes pediátricos con leucemia. *Gac Méd Méx* 1996;132(1):19-28.



7. **Bernabeu J:** Atención interdisciplinaria a las secuelas de la enfermedad y/o tratamientos en oncología pediátrica. *Psicooncología* 2009;6(2-3):381-411.
8. **Fischmeister G, Riedl D, Sanio G, Bogendorfer T, Holzner B:** Rehabilitation for children and adolescents after cancer: importance and implementation in Austria. *MEMO* 2021;(14):278-283.
9. Organización de las Naciones Unidas: *La Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad y su Protocolo Facultativo*. 2008.
10. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia: *Convención sobre los Derechos del Niño*. 2002.
11. Organización de las Naciones Unidas: *Objetivos de desarrollo sostenible*. 2015.
12. Organización Mundial de la Salud.
13. **Uclés V, Segura C, Espinoza R:** Rehabilitación del paciente con tumor cerebral. *Rev Clin Esc Med* 2018;8(5):1-18.
14. **Wilson C, Stromberg J:** Integrating prehabilitation, rehabilitation, and prospective surveillance into cancer interdisciplinary teams. 2021.
15. **Conejeros CJ, Fernández GA:** Rehabilitación infantil en la práctica clínica. *Adolescere* 2019; VII(2).
16. **Peñas FO, Parra EE, Gómez GA:** Terapia ocupacional en oncología: experiencias en prácticas académicas y revisión de literatura. *Rev Salud Pú* 2018;20(1):45-52.
17. **Riedl D, Licht T, Nickels A:** Large improvements in health-related quality of life and physical fitness during multidisciplinary inpatient rehabilitation for pediatric cancer survivors. *Cancers* 2022;14(4855).
18. **Tay M, Seah J, Chua K:** Long-term outcomes of patients with primary brain tumors after acute rehabilitation: a retrospective analyses of factors. *Life* 2022;12(1208).
19. **Carli F, Gillis C, C SB:** Promoting a culture of prehabilitation for the surgical cancer patient. *Acta Oncol* 2017;56(2):128-133.
20. **Stout N, Binkley J, Schmitz K:** A prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 2012;118(8):2191-200.
21. Ministerio de Salud: *Guía clínica linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años*. Guía Clínica. Santiago, Subsecretaría de Salud Pública, Departamento Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores, 2015.
22. **González HY:** Depresión en niños y niñas con cáncer. *Act Psic* 2006;20(107):22-44.
23. **Uribe EML, Madrid VB, Picand SK:** Caracterización del desarrollo psicomotor de niños y niñas con cáncer. *Rev Chil Ter Ocup* 2015;15(1).
24. **Sánchez ZM, Pérez MG, Martín LM:** Factores de riesgo y signos de alarma para daño neurológico en niños menores de un año de edad. Reporte de 307 casos. *Rev Mex Neuroci* 2009;10(4):259-263.
25. **Pérez CP, Acevedo F:** Escalas de estado funcional (o *performance status*) en cáncer. *Gastroenterol Latinoam* 2014;25(3):219-226.
26. **López RO, Camacho LC, Gerson CR:** Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Hosp Juárez Méx* 2016;83(1 y 2):31-40.
27. **Díaz JE, Peñaloza OL, Parada OP:** Cambios electrofisiológicos de la neuropatía periférica por vincristina posteriores a un programa de terapia física en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2009;66(6):529-536.
28. **Menezes M, Camargo T, Guedes M:** Cáncer, pobreza y desarrollo humano: desafíos para la atención en enfermería oncológica. *Rev Latinoam Enfermagem* 2007;15 (número especial).
29. **Mendoza Martínez C, Coutiño León B, Medina SA:** Programa de rehabilitación pre y posoperatorio para pacientes pediátricos con tumores óseos malignos primarios en extremidades, manejados con cirugía de salvamento. *Rev Mex Med Fis Rehab* 2001;13:44-49.
30. **Jiménez GR, Valdez MJ, Rosell E:** Complejidades de la nutrición oncológica pediátrica. *Rev Gastrohnutp* 2010;12(1):15-23.
31. **Ormeño B, Vargas A, Ormeño M:** Perfil clínico-funcional de niños que ingresan a un programa de rehabilitación oncológica en una ONG chilena. *Rehab Integral* 2019;14(2):71-80.
32. **Hernández RA, Moreno M, Suárez MA:** Perfil de función y discapacidad en pacientes pediátricos ambulatorios con cáncer. *Rev Col Med Fis Rehab* 2022;32(1):68-89.



CAPÍTULO XIX

Trasplante de células troncales hematopoyéticas

María de los Ángeles del Campo Martínez, Ángel García Soto



INTRODUCCIÓN

El trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) es un grupo de modalidades terapéuticas utilizado para regenerar el tejido hematopoyético que constituye una terapia útil, en ocasiones única, para una gran variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas. En el *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) están registrados 462 centros de trasplante en 50 países, de los cuales nueve son latinoamericanos.^{1,2} En América Latina el primer trasplante se realizó en 1970 y en México en 1980, en el Instituto Nacional de la Nutrición; actualmente se cuenta con 37 centros de trasplante, distribuidos en nueve estados, con una cifra histórica acumulada de 6,043 procedimientos realizados. Es posible que con los centros no incluidos en este cálculo se hayan hecho alrededor de 6,500 trasplantes hasta octubre de 2017. De 1979 a 2003 se realizaban un promedio anual poco mayor de 60 procedimientos, pero en los últimos años se incrementó más de 10 veces la actividad en trasplante; sin embargo, las cifras obtenidas ubican a México en el subdesarrollo en el ámbito del trasplante hematopoyético, considerando la población de 123.5 millones de habitantes en 2017 y la gran cantidad de pacientes con indicación de trasplante que no lo reciben (90%) por diversos motivos.¹ El *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) publicó en 1996 la primera versión de indicaciones europeas de trasplante en niños y adultos con hemopatías, tumores sólidos y trastornos inmunitarios,³ las cuales se han actualizado periódicamente según el surgimiento de mejores y nuevas terapias en las diferentes enfermedades, las fuentes de células troncales hematopoyéticas, las nuevas técnicas y los resultados de este procedimiento.^{4,5} Las indicaciones de trasplante se basan en estudios prospectivos, registros de resultados y opiniones de los expertos del EBMT en los últimos decenios; en la actualidad se realizan y registran casi 35,000 trasplantes anualmente por este grupo.^{5,6} Las recomendaciones deben ser adaptadas según la realidad de cada país, la disponibilidad del donante y la representatividad de grupos étnicos en registros de donantes voluntarios de sangre de cordón umbilical o médula ósea, siguiendo los estándares internacionales de calidad (FACT-JACIE). El pronóstico y el éxito del trasplante actualmente están siendo evaluados por los factores de riesgo, como la edad del paciente, el estado de la enfermedad subyacente, el intervalo entre el diagnóstico y el trasplante, el trasplante alogénico, la compatibilidad y la combinación del sexo del receptor-donante; los factores de riesgo más importantes en el niño son la edad mayor de 10 años, los estados avanzados de la enfermedad y el donante alternativo.^{7,8}



Cuadro XIX-1. Clasificación del trasplante según el donante

Tipo de donante	Definición
Autólogo	El paciente es su mismo donante
Singénico	Gemelos univitelinos idénticos
Alogénico	Donante relacionado Donante no relacionado Antígeno leucocitario humano no idéntico relacionado

CLASIFICACIÓN

Todo trasplante persigue uno de los siguientes objetivos:

1. Sustituir la hematopoyesis del paciente, por ser parcial o totalmente defectuosa, insuficiente o neoplásica, por una normal, procedente de un donante sano, y beneficiarse de la actividad del injerto contra el tumor.
2. Permitir la administración de quimioterapia en dosis elevadas, evitando la mielosupresión prolongada o irreversible mediante la administración de células troncales hematopoyéticas de rescate del propio paciente (autólogo o alogénico).

Cuando se habla de TCTH es necesario especificar el tipo de donante, las características del acondicionamiento y el origen de las células troncales² (cuadros XIX-1 y XIX-2).

INDICACIONES

Las principales indicaciones de un trasplante se encuentran a continuación y se puede visualizar la utilidad del procedimiento en una amplia variedad de enfermedades. Cada una de ellas posee, sin embargo, criterios relativamente específicos y necesarios en el momento de decidir si el paciente cumple con los criterios de trasplante.⁹

Los trasplantes se han categorizado, según la evidencia en la literatura, en:

1. Estándar (E): resultado obtenido en los estudios comparativos; debe ser superior al tratamiento de la enfermedad sin trasplante.
2. Opción clínica (OC): es la definición más compleja de todas, y está basada en los estudios de cohortes, con evidencia de efectividad y niveles de toxicidad aceptables.
3. Experimental (EXP): experiencia limitada, procedimientos que se realizan dentro de un ensayo clínico aceptado por las autoridades sanitarias competentes.
4. No recomendado (NR): incluye etapas en las que no se justifica el procedimiento, como en las etapas iniciales de la enfermedad cuyo tratamiento convencional no justifica el riesgo de

Cuadro XIX-2. Clasificación del trasplante según el acondicionamiento

Tipo	Manejo
Mieloablatoivo	Quimioterapia de alta intensidad, ablativo con la hematopoyesis. Es letal si no se mide la infusión de células troncales hematopoyéticas
No mieloablatoivo	Las citopenias son moderadas y se espera que se puedan recuperar incluso sin necesidad de células troncales
Intensidad reducida	Quimioterapia intermedia; la intención es disminuir el riesgo de toxicidad y la mortalidad relacionada con el trasplante

muerte relacionado con el trasplante, o en la enfermedad avanzada con una probabilidad de éxito mínima.

Hemopatías malignas

- **Leucemia mieloblástica aguda.** El pronóstico se ha modificado de manera significativa en los últimos tres decenios; con la quimioterapia intensiva se logra una remisión de 80 a 90% y una curación de 30 a 70%. El trasplante representa una opción terapéutica atractiva en los pacientes de alto riesgo y en segunda remisión; el trasplante es la única arma terapéutica que ha logrado curaciones prolongadas.⁹⁻¹¹
- **Leucemia linfoblástica aguda.** Es el cáncer más frecuente en la infancia, en el que la piedra angular del tratamiento es la quimioterapia. La supervivencia libre de enfermedad ha mejorado de manera considerable, por lo que la indicación en una remisión completa (RC) está en constante evolución y se recomienda en un grupo reducido de pacientes (de 8 a 10%) de alto riesgo, que consiste en alteraciones citogenéticas definidas, respuesta al tratamiento (prednisona), remisión al término de la inducción y enfermedad mínima residual (EMR) positiva persistente. De 20 a 25% de las leucemias linfoblásticas tienen recaídas; las tempranas son las de peor pronóstico, pese a lograr una segunda RC en 90%; muchas presentan enfermedad progresiva a corto plazo, por lo que se están implementando diversas estrategias terapéuticas.¹²⁻¹⁹
- **Leucemia mieloide crónica.** A diferencia de las personas adultas, en la población infantil los inhibidores de la tirosinasa no constituyen la terapia más adecuada, ya que no hay certeza de que erradiquen el clon maligno a largo plazo. El trasplante alogénico sigue siendo el único tratamiento curativo; con donante familiar idéntico la supervivencia oscila entre 70 y 80%, y con donante no relacionado va de 40 a 60%. Después del año de diagnóstico no tiene los mismos resultados en ninguna de las tres fases de presentación. La recomendación actual es iniciar el tratamiento con imatinib y realizar el trasplante antes de los seis meses del diagnóstico.^{9,20,21}
- **Linfomas.** En los niños el pronóstico del linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin es favorable aun en etapas avanzadas. En quienes falla el tratamiento de quimioterapia y radioterapia está indicado el trasplante autólogo, el cual ha sido históricamente elegido antes que el alogénico por su rápida disponibilidad y la ausencia de complicaciones inmunitarias. La introducción de regímenes de intensidad reducida y disminución de la muerte relacionada con el trasplante ha permitido revalorar el trasplante alogénico en etapas avanzadas, considerando el efecto de injerto contra tumor.^{9,22}
- **Síndrome mielodisplásico.** En la niñez el pronóstico es desfavorable. El trasplante es la terapia más adecuada para las citopenias rebeldes (alteraciones del cromosoma 8, cariotipos complejos, monosomía 7 o 7q-), las mielodisplasias de alto grado (anemia refractaria con exceso de blastos y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación) y las mielodisplasias secundarias (asociadas a leucemia mieloide aguda progresan rápidamente). En la leucemia mielomonocítica juvenil el trasplante es el único tratamiento curativo.^{9,22,23}
- **Tumores sólidos.** En este grupo de enfermedades oncológicas el trasplante autólogo ha demostrado ser útil en el neuroblastoma, con supervivencia en primera remisión de 50% y en tándem de 60%, y en segunda remisión de 27%. En otros tumores sólidos no hay indicaciones estándar; no se ha demostrado un claro beneficio entre los tratamientos comunes y el trasplante autólogo o alogénico; la recaída sigue siendo la causa de fracaso de esta arma terapéutica, por lo que se requieren estudios prospectivos.^{23,24}

Hemopatías no malignas

- **Inmunodeficiencia combinada grave.** El trasplante constituye una urgencia, el éxito es óptimo si se efectúa de manera temprana (90%); no sólo considerar la edad, sino el estado



clínico en el momento del procedimiento y la paridad del antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés). No se requiere acondicionamiento en el caso de donante familiar idéntico (MSD, por sus siglas en inglés) (de 5 a 20%).^{9,24}

- **Hemoglobinopatías (talasemia y anemia drepanocítica).** La indicación de trasplante es compleja y depende de la evolución y el avance de la enfermedad, por lo que no constituye una indicación de primera línea. En la alfafalasemia o la betatalasemia con MSD se indica en caso de dependencia de transfusiones, con receptor y donante mayor de dos años; el uso de donante alternativo no ha tenido los resultados esperados; en ausencia de daño hepático y con terapia quelante la sobrevida global es de 90% y ante mayor riesgo es de 56 a 82%. En la anemia drepanocítica con MSD se indica en presencia de deficiencia neurológica atribuible a la misma anemia recurrente, crisis vasooclusivas sin respuesta a terapia, sobrevida global de 90% y supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 82 a 86%. En el donante alternativo no ha demostrado ser una alternativa; la sangre de cordón umbilical emparentado ha demostrado buenos resultados.^{9,23-28}
- **Síndromes de falla medular (aplasia medular grave y muy grave).** La aplasia medular grave constituye una urgencia en trasplante. Ante la confirmación de MSD, el procedimiento tiene una SLE de 70 a 90%; en ausencia de MSD el paciente debe recibir tratamiento de inmunosupresión. Ante el fracaso de éste hay recurrencia de la enfermedad o confirmación de mielodisplasia; el paciente podrá ser candidato a trasplante de donante alternativo de sangre de cordón umbilical y médula ósea no relacionada. El trasplante haploidéntico ha demostrado ser una terapia para estos pacientes.^{9,23-28}
- **Errores del metabolismo.** El trasplante ha constituido una terapia eficaz con una SLE de 80% en los pacientes con afección leve o asintomáticos; sin embargo, su importancia ha debido ser revalorada a la luz de la terapia génica y la sustitución enzimática.
- **Osteopetrosis.** Las series más extensas reportan con MSD una SLE de 73% a cinco años. En lo que se refiere al donante alternativo, la SLE es de 40% y para donante no relacionado y haploidéntico es de 24%. La sangre de cordón umbilical no emparentado ha mejorado 50% su resultado en los últimos años; la mayor incidencia de fracaso se deriva de la toxicidad relacionada con el procedimiento, la enfermedad hepática venooclusiva y las complicaciones pulmonares.¹⁶
- **Otras enfermedades de depósito.** Se han reportado casos de síndrome de Hurler, enfermedad de Krabbe y adrenoleucodistrofia ligada a X; en otras alteraciones menos frecuentes los resultados son difíciles de interpretar. La presencia de afección del sistema nervioso central constituye una contraindicación para el trasplante ante la irreversibilidad de dicho daño. La adrenoleucodistrofia requiere de manera absoluta la demostración de la alteración inicial de sistema nervioso central, así como las valoraciones cognitivas y sensitivas, con una proyección de calidad de vida de 12 a 24 meses recomendada por el EBMT, considerando el intervalo existente hasta el implante y la recuperación de la funcionalidad del injerto.^{9,23}
- **Enfermedades autoinmunitarias.** Desde 1996 se inició el trasplante en este grupo de enfermedades en pediatría, como artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado y esclerodermia. Los pacientes han sido seleccionados considerando su resistencia a las terapias ordinarias, con el objetivo de ser sometidos a tratamiento de rescate con autotrasplante, aceptados como opción clínica, que radica en el efecto inmunosupresor y en la inducción de tolerancia inmunitaria al reorganizar células autorreactivas hacia un fenotipo tolerante (CD34⁺, CD25⁺). El trasplante alogénico no ha demostrado utilidad, pero se postula con base en la erradicación del residuo autorreactivo por efecto grafo frente a la autoinmunidad y la presencia de un nuevo sistema autoinmunitario.^{9,23-28}

Cuadro XIX-3. Etapas del trasplante

Estudios retrasplante: donante/receptor	
Acondicionamiento	Es la administración de quimioterapia o radioterapia, o ambas en altas dosis
Obtención de las células troncales	Procedimiento de obtención de las células troncales hematopoyéticas, sea de médula ósea, de sangre periférica o de cordón umbilical. Se pueden criopreservar antes del acondicionamiento, y están disponibles para el receptor en una cantidad suficiente para el prendimiento
Manipulación del injerto	Procedimiento orientado a eliminar células tumorales <i>ex vivo</i> , eliminar linfocitos T, disminuir glóbulos rojos en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo o reducir los volúmenes que se van a criopreservar; es optativo según cada caso particular
Infusión de las células troncales hematopoyéticas	Las células son infundidas en la sangre del paciente; esto constituye el día 0 del trasplante
Aplasia postrasplante	Periodo posinfusión en que el paciente se encuentra aplásico, sin producir células sanguíneas
Recuperación hematológica	La aparición de los primeros leucocitos, reticulocitos y plaquetas propios del paciente
Recuperación inmunitaria	Periodo aproximado de seis meses postrasplante, en que demoran en recuperarse las subpoblaciones de linfocitos T y B, y la producción de inmunoglobulinas

Etapas del trasplante^{2,9,28}

Un TCTH consiste en la administración de altas dosis de quimioterapia, con la intención de erradicar una neoplasia o un sistema hematopoyético defectuoso. En el caso de un trasplante alogénico, esta terapia previa también debe ser capaz de producir un estado de inmunosupresión suficiente para la instalación de un nuevo sistema linfohematopoyético. La recuperación de la actividad inmunitaria se debe a la administración de células troncales hematopoyéticas previamente obtenidas, sean de un donante (alogénico) o del propio paciente (autólogo). Las etapas propias de un trasplante se mencionan en el cuadro XIX-3.

Estudios pretrasplante^{2,9,28}

Como se sabe, existen múltiples factores que tienen un impacto en los resultados del trasplante; los más importantes son los relacionados con la enfermedad (tipo de enfermedad, fase, enfermedad refractaria, anormalidades clonales en las enfermedades malignas, y riesgo de falla asociada en las enfermedades no malignas) y con el paciente (edad, comorbilidades, enfermedades infecciosas/colonización, etcétera). Sin embargo, hay cuestiones relacionadas con el donante y la fuente de células troncales que puede influir en el grado de control de la enfermedad y la mortalidad relacionada con el trasplante.

La disponibilidad de un adecuado injerto de células troncales es un prerrequisito absoluto para el desarrollo de un alotrasplante. Más allá de la histocompatibilidad donante-receptor hay factores, como la fuente, la edad y el sexo del donante, el estado del citomegalovirus (CMV) donante-receptor y la compatibilidad ABO, que juegan un rol importante en los resultados.

Antígeno leucocitario humano

Los resultados del TCTH dependen, en parte, de la compatibilidad entre el donante-receptor para el HLA; los genes más relevantes para el TCTH pertenecen a la clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-Cw) y la clase II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ). La compatibilidad usualmente es definida por una tipifi-

cación de alta resolución (cuatro dígitos) para 10 alelos, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR y HLA-DQ, aunque hay evidencia que apoya la relevancia de la compatibilidad de DPBi.

La mejoría en la tecnología del trasplante, incluyendo globulina antitimocito pretrasplante y la depleción células T alfa-beta, ha llevado a mejorar los resultados y a incrementar rápidamente el uso del trasplante donante relacionado tipo haploidéntico.

Edad

La edad es considerada una de las características más relevantes (no sólo en los donantes relacionados) en los trasplantes no relacionados, con una mejor supervivencia, por lo que se seleccionan donantes menores de 30 años.

Citomegalovirus

La compatibilidad para CMV donante/receptor también es determinante en los resultados, en los que se han observado mejores resultados cuando son seronegativos.

Sexo

El impacto de la incompatibilidad del sexo es controversial. Existen tres estudios que confinan la compatibilidad del sexo a los receptores masculinos y reportan un impacto significativo para esta variable, aunque posiblemente dependa del régimen de acondicionamiento.

Grupo ABO

El impacto de la compatibilidad de ABO en los resultados ha sido reportado como moderado, y parece haber disminuido aún más en los años recientes.

Fuente

Hay tres fuentes de injerto para el alotrasplante, que son la médula ósea, la sangre periférica y la sangre de cordón umbilical. En la compatibilidad del donante relacionado y no relacionado los resultados de supervivencia han sido similares para la médula ósea y la sangre periférica. Sin embargo, la recuperación hematológica es más rápida y la falla del injerto es menos frecuente después de utilizar sangre periférica, en comparación con la médula ósea. La incidencia global de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica y aguda tiende a ser más alta después del TCTH de sangre periférica. En el alo-TCTH para enfermedades no malignas, en particular para anemia aplásica severa, se prefiere la fuente de médula ósea, a pesar de los avances con el uso de sangre periférica. El uso de sangre de cordón umbilical continúa disminuyendo con el incremento del número de trasplantes haploidénticos realizados.

Anticuerpos antiantígeno leucocitario humano

La detección de anticuerpos anti-HLA donante específico en el suero del paciente se ha asociado a un incremento del riesgo de falla del injerto y también a una peor supervivencia de los pacientes con falla del injerto.

REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO^{2,9,27,28}

El acondicionamiento es un régimen de preparación que es administrado a los pacientes que serán sometidos a trasplante antes de la infusión de células progenitoras.

Históricamente, un régimen de acondicionamiento permite:

1. Erradicar la neoplasia que es la indicación del trasplante.
2. Proveer inmunosupresión suficiente para permitir el injerto y prevenir el rechazo y la EICH.
3. Disponer de nichos hematopoyéticos en la médula ósea del hospedero para las nuevas células progenitoras.

Desde el punto de vista teórico, el acondicionamiento consiste en dos componentes:

1. Mielodepleción, cuyo blanco son las células progenitoras.
2. Linfodepleción, cuyo blanco es el sistema linfóide del hospedero.

Algunos regímenes son más mieloablativos, como el melfalán o el busulfán, pero otros generan una mayor linfodepleción, como la fludarabina o la ciclofosfamida.

Definiciones

La intensidad de los regímenes de acondicionamiento puede variar sustancialmente, y la selección de ellos depende de factores relacionados con la enfermedad, como el diagnóstico y el estado de remisión, así como los factores asociados al paciente, como la edad, la disponibilidad de un donante y la presencia de comorbilidades. En pocas situaciones, como en los pacientes pediátricos con inmunodeficiencia combinada grave o pacientes con anemia aplásica grave con donantes singéncos, el trasplante pudiera ser realizado sin la administración de un régimen de acondicionamiento.

- **Régimen mieloablativo:** consiste en un agente alquilante (único o combinado) con o sin irradiación corporal total (TBI, por sus siglas en inglés), que provoca ablación de la hematopoyesis sin recuperación autóloga.
- **Régimen no mieloablativo:** causa citopenias mínimas y no requiere rescate con terapia celular.
- **Régimen de intensidad reducida:** provoca citopenias prolongadas y requiere soporte con células progenitoras hematopoyéticas. La dosis de alquilante se reduce 30%, en comparación con el régimen mieloablativo. De acuerdo con los criterios de Champlin, la mielosupresión es reversible (usualmente dentro de 28 días) cuando el agente es administrado sin rescate celular. En general, alcanza un quimerismo mixto y se asocia a poca toxicidad no hematológica cualquier régimen que consista en:
 1. 500 cGy o menos de TBI en una fracción u 800 cGy o menos fraccionada.
 2. < 9 mg/kg de busulfán por vía oral (o intravenosa equivalente).
 3. < 140 mg/m² de melfalán.
 4. < 10 mg/kg de tiotepa.
 5. Régimen BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán).

RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO DE ALTAS DOSIS O MIELOABLATIVO

Regímenes basados en radiación corporal total

Los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a trasplante alogénico y autólogo han recibido radiación corporal total como parte de su acondicionamiento, debido a sus propiedades inmunosupresoras, efectividad contra la leucemia y el linfoma, y habilidad para penetrar en sitios santuario. La mayoría de los esquemas combinan de 12 a 16 Gy fraccionados con otros agentes quimioterápicos. En general, las altas dosis de radiación corporal total reducen el riesgo de recaída, pero incrementan el riesgo de toxicidad gastrointestinal, hepática y pulmonar, de neoplasias secundarias y de afectación en el crecimiento y el desarrollo de los niños.

Regímenes de acondicionamiento basados en quimioterapia

Para evitar los efectos adversos a corto y largo plazos asociados a TBI se han desarrollado esquemas basados en altas dosis de quimioterapia.

Los principales fármacos corresponden a agentes alquilantes, debido a su perfil tóxico favorable (la toxicidad a médula ósea está limitada por la dosis).

El busulfán es un agente alquilante con actividad en la leucemia mieloide crónica, los trastornos mieloproliferativos y la leucemia linfoblástica aguda, entre otras neoplasias. Es un agente de no se debe administrar solo, debido a su limitado efecto en los linfocitos maduros.



Cuadro XIX-4. Complicaciones de origen vascular

Síndrome de obstrucción sinusoidal	Toxicidad hepática relacionada con el acondicionamiento
Síndrome de injerto	Se caracteriza por fiebre, <i>rash</i> e infiltrados pulmonares relacionados o no con la aparición de neutrófilos
Hemorragia alveolar difusa	Hipoxemia, infiltrados pulmonares en ausencia de trombocitopenia, insuficiencia cardíaca o infección
Microangiopatía trombótica	Anemia hemolítica microangiopática
Síndrome de neumonía idiopática	Daño pulmonar por quimioterapia o radioterapia

Uno de los regímenes más utilizados consiste en altas dosis de busulfán y ciclofosfamida. Recientemente la ciclofosfamida fue reemplazada por fludarabina, un análogo de nucleósido con un considerable efecto inmunosupresor, ofreciendo un perfil menos tóxico.

El melfalán es otro agente alquilante empleado con éxito en combinación con el busulfán para los trasplantes alogénicos y autólogos. Se ha combinado con carmustina, etopósido y Ara-C para el linfoma no Hodgkin; y como única agente o con TBI para el mieloma múltiple.

Regímenes de intensidad reducida y no mieloablativos

Estos esquemas provocan un grado variable de quimerismo mixto inicial, el cual depende de la intensidad del esquema, la composición del injerto y otros factores. El quimerismo completo se alcanza rápidamente después de un esquema más mielosupresor combinado.

Un quimerismo mixto puede ser suficiente para corregir el fenotipo de algunas enfermedades congénitas benignas. Un quimerismo completo es necesario para ejercer el efecto injerto contra tumor como parte del control de las enfermedades neoplásicas.

COMPLICACIONES

El TCTH posee las complicaciones propias, debido a la intensidad de la terapia de acondicionamiento, que llevan a daño endotelial en múltiples órganos, con disminución catastrófica en alguno de ellos.

Estos cuadros se sobreponen y aparecen en los primeros 30 a 60 días después del trasplante.

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL HEPÁTICO^{2,9,27,28}

El síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOS), antes denominado enfermedad hepática venooclusiva, se caracteriza por hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho, ictericia y ascitis, que ocurre con mayor frecuencia en los pacientes sometidos a TCTH; sin embargo, en un número menor de casos con tratamiento con anticuerpos monoclonales conjugados con calicheamicina (p. ej., gemtuzumab e inotuzumab) puede inducir la ingestión de alcaloides de pirrolizidina (p. ej., de fuentes herbales, como té de arbusto y otras infusiones de hierbas), radioterapia de alta dosis al hígado (generalmente > 30 Gy) sin quimioterapia citorreductora y radioembolización de tumores hepáticos, incluso luego del trasplante hepático.

La enfermedad se asemeja clínicamente al síndrome de Budd-Chiari; sin embargo, la obstrucción del flujo venoso hepático en el SOS se debe a la oclusión de las vénulas hepáticas terminales y los canales sinusoides hepáticos en lugar de las venas hepáticas y la vena cava inferior.

Fisiopatología

El SOS comienza con una lesión en el endotelio venoso hepático. La observación de que la enfermedad hepática preexistente aumenta el riesgo de desarrollar SOS proporciona una idea de la patogé-

nesis de este trastorno al afectar el metabolismo de los medicamentos y, por lo tanto, predispone a la lesión de las células endoteliales. Los pacientes con hepatitis crónica pueden tener anomalías en las células endoteliales hepáticas que podrían hacerlas más susceptibles al régimen citorreductor. Las células endoteliales en los pacientes con hepatitis pueden expresar anormalmente moléculas de adhesión y factores procoagulantes.

La lesión de las células endoteliales se observa en los sinusoides y los hepatocitos en la zona 3 del acino hepático. Los cambios patológicos tempranos incluyen el depósito de fibrinógeno y factor VIII dentro de las paredes venulares y los sinusoides hepáticas, que pueden ser dilatados y congestionados por los eritrocitos. Se produce una oclusión venular progresiva y, en última instancia, provoca una alteración hepática zonal generalizada con necrosis hemorrágica centrolobulillar. Los cambios patológicos posteriores incluyen la deposición de colágeno en las sinusoides, la esclerosis de las paredes venulares, la fibrosis de la luz venular con oclusión de las vénulas hepáticas terminales y las venas intercaladas. También se observa un estado procoagulante, caracterizado por niveles plasmáticos bajos de antitrombina y proteína C, consumo de factor VII y niveles mayores del inhibidor del activador del plasminógeno-1; además, los niveles de multímeros del factor von Willebrand aumentan de manera consistente con la activación de la coagulación y la lesión de las células endoteliales.

Epidemiología

En los infantes y los lactantes la incidencia de SOS (estimado en 22 y 30%, respectivamente) después de TCTH es de dos a tres veces mayor que en las personas adultas.

Los factores de riesgo relacionados con el trasplante son:

- Donante no relacionado.
- Donante HLA no 100% compatible.
- Trasplante sin depleción de células T.
- Régimen de acondicionamiento mieloablativo.
- Régimen basado en busulfán en altas dosis o por vía oral.
- Régimen basado en altas dosis de TBI.
- Segundo trasplante.

Los factores relacionados con el paciente y la enfermedad incluyen:

- Edad adulta.
- Índice de Karnofsky/Lansky menor de 90%.
- Síndrome metabólico.
- Mujeres que reciben noretisterona.
- Enfermedad avanzada (segunda recaída, refractariedad).
- Talasemia.
- Factores genéticos (polimorfismos GSTM1, alelo C282Y, haplotipos MTHFR 677CC/1298CC).

Los factores hepáticos consisten en:

- Transaminasas > 2.5 ULN.
- Bilirrubina sérica > 1.5 ULN.
- Cirrosis.
- Hepatitis viral activa.
- Radiación abdominal o hepática.
- Tratamiento previo con gemtuzumab o inotuzumab.
- Fármacos hepatotóxicos.
- Sobrecarga de hierro.

Si bien la mayoría de estos factores no se pueden modificar, una evaluación de estos riesgos puede informar al médico acerca del riesgo de SOS, evitar otros factores que pudieran incrementarlo (p.



ej., regímenes de acondicionamiento particulares) y ayudar en la selección de pacientes que se pueden beneficiar de la terapia profiláctica.

Enfermedad hepática preexistente

La mayoría de los estudios que examinan los factores de riesgo han encontrado que la hepatitis preexistente o la disfunción hepática aumentan significativamente el riesgo de desarrollar SOS. En la serie más grande el riesgo de desarrollar SOS fue de 3 a 10 veces mayor en los pacientes con una concentración elevada de aspartato aminotransferasa en suero; las mayores elevaciones de ésta se correlacionaron con una mayor incidencia de SOS grave.

Es incierto si las formas específicas de enfermedad hepática o la gravedad de la enfermedad hepática están asociadas a un mayor riesgo. Por lo tanto, la evaluación óptima previa al trasplante de pacientes con sospecha de enfermedad hepática subyacente no está establecida, particularmente cuando se compara con la necesidad del trasplante para tratar la neoplasia maligna subyacente. Los pacientes con cirrosis hepática tienen un gran riesgo de desarrollar SOS, por lo que se debe evitar el acondicionamiento mieloablativo, además de que en algunos casos el trasplante en sí puede considerarse demasiado riesgoso.

Los pacientes que son seropositivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, pero tienen elevaciones leves o nulas de las enzimas hepáticas, pueden no tener un mayor riesgo de SOS; sin embargo, pueden tener un mayor riesgo de hepatitis aguda debido a la reactivación del virus y a la EICH. También se ha informado la eliminación del virus de la hepatitis B, debido a la inmunidad adaptativa de la médula ósea del donante.

Terapia de acondicionamiento y toxicidad de los medicamentos

Los regímenes de acondicionamiento que están asociados a una mayor incidencia de SOS incluyen los que emplean altas dosis de radiación y ciertas quimioterapias. Las dosis de radioterapia mayores de 13 a 15.75 Gy se asocian a un alto riesgo de SOS hepático. La toxicidad puede aumentar si la radiación se administra en una dosis única en lugar de hacerlo en dosis fraccionadas. En un estudio aleatorizado, por ejemplo, el riesgo de SOS hepático fue significativamente mayor en quienes recibieron radiación en dosis únicas en comparación con múltiples (14 vs. 4%).

Los fármacos y alcaloides tóxicos se han implicado en el desarrollo de SOS, incluidos busulfán, citarabina, ciclofosfamida, carmustina, mitomicina, 6-mercaptopurina, azatioprina y dacarbazina.

Características clínicas

El SOS hepático es una complicación infrecuente del TCTH que se presenta clásicamente en el periodo inicial posterior al trasplante. La mayoría de los casos desarrollan signos y síntomas dentro de las primeras tres semanas después del TCTH, con un pico de alrededor de 12 días después del TCTH; el inicio tardío se observa en cerca de 20%, pero es inusual en las personas adultas. La mayoría de los pacientes presentan un aumento de peso inexplicable debido a la retención de líquidos y sodio, generalmente dentro de tres a seis días después del trasplante. Esto es seguido por diversos grados de anormalidades en las pruebas bioquímicas del hígado (hiperbilirrubinemia y elevaciones de la aminotransferasa sérica y la fosfatasa alcalina) y el desarrollo de hepatomegalia firme y dolorosa con ascitis. Aproximadamente la mitad desarrollarán insuficiencia renal (síndrome hepatorenal) y una cuarta parte requerirán hemodiálisis. Finalmente, una minoría avanzarán a insuficiencia orgánica múltiple, encefalopatía hepática y muerte.

La trombocitopenia con refractariedad a la transfusión de plaquetas es común y puede preceder a otros signos de enfermedad. Un subgrupo de pacientes desarrollan confusión, sangrado e insuficiencia renal y cardiopulmonar. Estas características del SOS son probablemente un resultado directo de la lesión hepática, aunque se desconocen los mecanismos precisos. La insuficiencia renal tiene las características del síndrome hepatorenal (con una excreción fraccional de sodio por

debajo de 1%); a menudo se desencadena por un evento superpuesto, como la sepsis, y se ha asociado a un mal pronóstico. Los pacientes con una concentración de bilirrubina en plasma mayor de 7 mg/dL tienen un alto riesgo de necesidad de hemodiálisis futura.

Exámenes complementarios

Imágenes

Los hallazgos ecográficos que son más comunes en el SOS incluyen ascitis, una forma de onda anormal de la vena porta, un marcado engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y el índice de resistencia de la arteria hepática mayor de 0.75. La inversión del flujo en la vena porta se ha utilizado para diagnosticar SOS, pero la sensibilidad es baja.

La biopsia hepática es rara vez necesaria para el diagnóstico de SOS; sin embargo, cuando se realiza los sinusoides hepáticos se pueden encontrar dilatados y congestionados por los eritrocitos. Una evaluación adicional demuestra la oclusión fibrosa no trombótica de las venas centrales y las pequeñas vénulas con o sin alteración hepática zonal generalizada y necrosis hemorrágica centrilobular. Los cambios patológicos posteriores incluyen la deposición de colágeno en los sinusoides, la esclerosis de las paredes venulares, la fibrosis de las luces venulares y la oclusión de las vénulas hepáticas terminales y las venas intercaladas.

El desprendimiento de células endoteliales sinusoidales del espacio de Disse se puede observar mediante microscopía electrónica.

La medición del gradiente venoso portal-hepático mayor de 10 mmHg se ha correlacionado con la presencia de SOS, con una especificidad de 91% y un valor predictivo positivo de 86%.

Diagnóstico

El diagnóstico de SOS hepático se debe considerar en cualquier paciente que haya recibido TCTH, especialmente alogénico, que utiliza un régimen mieloablativo y desarrolla disfunción hepática.

El SOS puede ocurrir en cualquier momento después del TCTH, pero ocurre con mayor frecuencia dentro de las primeras tres semanas. El diagnóstico de SOS se puede hacer fácilmente por razones clínicas sólo en el paciente que cumple con los criterios modificados de Seattle o Baltimore descritos a continuación.

Sin embargo, otros trastornos hepáticos son comunes durante el TCTH, y se pueden requerir pruebas adicionales en los pacientes que presentan características clínicas de la enfermedad en los que se cuestiona el diagnóstico, generalmente si se realizan las siguientes pruebas en la mayoría de los pacientes con sospecha de SOS:

- Tiempo de protrombina/índice normalizado internacional.
- Químicos séricos (sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucosa, calcio, magnesio, fosfato, lactato deshidrogenasa).
- Análisis de sangre del hígado (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa, bilirrubina total y directa, albúmina).
- Conteo sanguíneo completo.
- Serologías de hepatitis viral (antígeno de superficie de hepatitis B, inmunoglobulina M central antihepatitis B, DNA del virus de la hepatitis B, anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, RNA del virus de la hepatitis C, anticuerpos contra el virus del herpes simple y anticuerpos inmunoglobulina M específicos para CMV si no se realizaron antes del TCTH).
- Amilasa y lipasa.

La ecografía con estudios Doppler no es diagnóstica de SOS, pero se usa comúnmente para excluir la obstrucción biliar extrahepática. Es posible que se requiera una angiografía por resonancia magnética o una tomografía computarizada si hay sospecha clínica de síndrome de Budd-Chiari o un trastorno infiltrativo, y la ecografía es equívoca.

Una biopsia hepática puede diagnosticar el SOS, aunque los cambios asociados al SOS a veces pueden ser irregulares y omitidos en una muestra pequeña.

En cuanto a los criterios de diagnóstico del SOS hepático, dependen en gran medida de los criterios de diagnóstico clínico. Hay dos sistemas establecidos.

Los criterios modificados de Seattle definen el SOS hepático por la ocurrencia inexplicable de dos o más de los siguientes eventos dentro de los 20 días del TCTH:

- Concentración de bilirrubina total en suero mayor de 2 mg/dL (> 34.2 mmol/L).
- Hepatomegalia o dolor en el cuadrante superior derecho.
- Aumento repentino de peso, debido a la acumulación de líquido ($> 2\%$ del peso corporal basal).

Los criterios de Baltimore definen el SOS hepático por una bilirrubina > 2 mg/dL dentro de los 21 días del TCTH, más al menos dos de los siguientes elementos:

- Hepatomegalia.
- Ascitis.
- Aumento de peso $> 5\%$ del peso antes del TCTH.

La sensibilidad y la especificidad de estos criterios clínicos no han sido bien definidas.

En el caso de SOS de inicio tardío > 21 días después del trasplante se contemplan:

- Los criterios clásicos de SOS.
- El SOS demostrado histológicamente.
- Dos o más de los siguientes criterios: bilirrubina > 2 mg/dL ($o 34$ μ g/L), hepatomegalia dolorosa, ganancia de peso $> 5\%$, ascitis.
- Evidencia hemodinámica o mediante ultrasonido, o ambas.

Los criterios de diagnóstico en la población infantil indican que no existe limitación en el tiempo de inicio, así como la presencia de dos o más de los siguientes factores:

- Trombocitopenia de consumo sin una causa identificable y refractaria a transfusión.
- Ganancia de peso no explicada en tres días consecutivos a pesar del uso de diuréticos o ganancia de peso $> 5\%$ por encima del valor basal.
- Hepatomegalia (mejor confirmada por imagen) por arriba del valor basal.
- Ascitis (mejor confirmada por imagen) por arriba del valor basal.
- Aumento de la bilirrubina desde el valor basal durante tres días consecutivos o bilirrubina > 2 mg/dL dentro de 72 h.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED^{2,9,27,28}

La EICH es la mayor complicación tras el TCTH, y se observó por primera vez en 1956 en un modelo murino. Barnes y Loutit demostraron que los ratones irradiados infundidos con células alogénicas de médula o bazo se recuperaron de la lesión por radiación y aplasia, pero desarrollan diarrea, pérdida de peso, cambios en la piel y anomalías hepáticas, y después murieron por una “enfermedad secundaria”.

El número de TCTH continúa incrementándose con más de 30,000 trasplantes anuales. El desarrollo de nuevas estrategias, como el uso de infusión de leucocitos del donante, el acondicionamiento no mieloablativo, el mejoramiento en la profilaxis infecciosa, la inmunosupresión, los cuidados de soporte y la tipificación del DNA, han contribuido a mejorar los resultados después del trasplante. Sin embargo, la mayor complicación del TCTH alogénico, la EICH, sigue siendo letal y limita el uso de esta importante terapia. Dadas las tendencias actuales, se espera que el número de trasplantes de donantes no relacionados y trasplantes haploidénticos se dupliquen en los próximos años, aumentando significativamente la población con EICH.

Etiología

Hace 50 años Billingham formuló tres requerimientos para el desarrollo de EICH: el injerto debe contener células inmunitariamente competentes, el receptor debe expresar antígenos tisulares que no están presentes en el donante y el receptor debe ser incapaz de montar una respuesta efectiva para eliminar las células trasplantadas.

Fisiopatología

La alorreactividad de las células T se ha establecido como la causa principal de la EICH aguda. El primer paso ocurre durante el acondicionamiento (quimioterapia o radioterapia), originando daño tisular y liberación de las diferentes moléculas exógenas (lipopolisacáridos) y endógenas (citocinas proinflamatorias), activando la respuesta inmunitaria. Este proceso lleva a un incremento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, resultando en un mayor reconocimiento de antígenos del huésped por las células T del donante. En el siguiente paso las células T del donante interactúan con las células presentadoras de antígeno (CPA) del huésped y después con las del donante (fase tardía), proporcionando señales coestimuladoras que llevan a la activación de células T del donante y la expansión de células T cooperadoras (Th₁) y células T citotóxicas (Th₂), y los subtipos Th₁₇/Tc₁₇.

En el paso final las células T citotóxicas efectoras buscan órganos blanco (p. ej., piel) mediante moléculas atrayentes y la interacción con receptores, causando daño tisular.

La fisiopatología de la EICH crónica (EICHc) puede ser descrita en tres fases. En la fase I el daño tisular originado por citotoxicidad, infecciones y EICH aguda (EICHa) activa las células inmunitarias innatas además de las células no hematopoyéticas, como células endoteliales y fibroblastos. Los mediadores inflamatorios, incluidos los patrones moleculares asociados a daño, interleucina 33 y los patrones moleculares asociados-patógenos, como los lipopolisacáridos, son liberados en la circulación y en el espacio extracelular.

Las células Th₁₇ están implicadas porque un bloqueo de interleucina 12 suprime las células Th₁₇, reduciendo las manifestaciones de la EICHc en la piel, el hígado y las glándulas salivales. La fase II se caracteriza por hiperreactividad del sistema inmunitario adaptativo y la reducción de las células inmunitarias reguladoras. Hay una respuesta inmunitaria a las proteínas extrañas del CMH del huésped, lo que resulta en una regulación positiva de las células Th₁, Th₂ y Th₁₇, con una disminución de las células inmunitarias reguladoras. La fase III implica la reparación anormal del tejido promovida por los macrófagos activados que producen factor transformante beta y factor de crecimiento derivado de plaquetas, que conducen a la activación de fibroblastos. Los fibroblastos activados producen colágeno de la matriz extracelular y en gran medida pueden contribuir a la rigidez del tejido. Este proceso se ve reforzado por las células Th₁₇ que fueron sobrerreguladas durante la fase II. Debido a la profunda inmunosupresión en el EICHc, las infecciones recurrentes son un factor clave para contribuir a la morbilidad y la mortalidad.

Clasificación

La enfermedad de injerto contra huésped se presenta de forma aguda o crónica. Históricamente, las formas aguda y crónica fueron definidas en función del momento de inicio a partir del trasplante (menos o más de 100 días, respectivamente). Una clara distinción entre las formas aguda y crónica de EICH ya no es posible. El grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud buscó estandarizar las definiciones de EICHa y EICHc. Actualmente el diagnóstico de EICHc se basa en los signos específicos, el grado de órgano y la implicación (leve, moderada o grave), los datos de laboratorio o la confirmación diagnóstica, en lugar del tiempo de inicio a partir del trasplante; sin embargo, se agrega el síndrome de traslape, el cual no tiene límites de tiempo y presenta características de EICHa y EICHc.



Manifestaciones clínicas

La EICH es una enfermedad multisistémica que implica varios órganos, incluidos los pulmones, así como el sistema hepatobiliar, el sistema musculoesquelético, el tracto gastrointestinal y la piel, entre otros.

Enfermedad de injerto contra huésped aguda

La piel es el órgano más comúnmente involucrado, seguido por el tracto gastrointestinal y el hígado. La EICHa en la piel típicamente causa *rash*, el cual usualmente inicia en las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero puede comenzar en cualquier parte de la piel. La forma más severa implica una reacción similar a la necrólisis epidérmica tóxica con extensión mucocutánea y aparición de úlceras y bulas.

El tracto gastrointestinal típicamente lleva a una diarrea secretora, pero también se pueden presentar náusea, vómito, anorexia, pérdida de peso y dolor abdominal. La EICHa en el hígado presenta ictericia y patrón colestásico del daño hepático, incluyendo elevación de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa. Un cuadro hepático con elevación de alanina aminotransferasa fue descrito en la EICHa, la cual ocurre después de una infusión de linfocitos del donante, igual que en algunos pacientes con EICHa y EICHc.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Los órganos comúnmente afectados por la EICHc incluyen la piel, los ojos, la boca, el hígado, el tracto gastrointestinal, los pulmones y los genitales. Entre los síntomas presentes en la piel se encuentran la despigmentación, la alopecia, el liquen plano y la esclerosis; en las uñas: distrofia o pérdida de ellas; en la boca: xerostomía, úlceras, características tipo liquen, limitación de la apertura bucal por esclerosis; en los ojos: ojo seco, queratoconjuntivitis *sicca*, conjuntivitis cicatricial; en los músculos, las fascias y las articulaciones: fascitis, miositis o rigidez; en los genitales: esclerosis vaginal, úlceras; en el tracto gastrointestinal: anorexia, pérdida de peso, estenosis esofágica; en el hígado: ictericia, pruebas de función hepática elevadas; en los pulmones: defectos obstructivos y restrictivos de las pruebas de función pulmonar, bronquiolitis obliterante, derrame pleural; en los riñones: síndrome nefrótico; en el corazón: pericarditis; y en la médula ósea: anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en el hallazgo de las manifestaciones clínicas; la diferencia arbitraria e histórica de los 100 días no es un criterio actual para diferenciar la EICHa y la EICHc. La aparición de síntomas típicos de la EICHa suele ocurrir a los 17 días de haber recibido un alo-TCTH con un tratamiento mieloablativo, pero la aparición se puede retrasar a un tiempo mediano de tres meses en caso de recibir un tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida. Las manifestaciones clínicas típicas de EICHc se categorizan como EICHc clásica, independientemente de cuándo aparecen, y las manifestaciones de la EICHa aparecen después de los 100 días y se denomina EICH aguda tardía; la presencia de ambos cuadros clínicos de forma simultánea se conoce como síndrome de traslape. Hasta 50% de los pacientes con EICHc son diagnosticados durante los primeros seis meses desde el día del alotrasplante de progenitores hematopoyéticos y la otra mitad lo desarrollarán en los primeros dos años después del TCTH.

La biopsia del órgano afectado es necesaria para confirmar el diagnóstico; sin embargo, el diagnóstico es principalmente clínico, y el tratamiento se debe iniciar con rapidez, sin conocer el resultado de la biopsia, además de que no existen marcadores biológicos que ayuden en el diagnóstico y la evaluación de la actividad de la enfermedad (cuadro XIX-5). Está establecido que el grado global tiene un gran impacto en los resultados después del trasplante, con un grado de mortalidad de 28% para el grado 0 y de 92% para el grado IV.

Cuadro XIX-5. Estadio y grado clínico

Estadio	Piel	Hígado	Gastrointestinal (niños)
0	Sin enfermedad de injerto contra huésped	< 2 mg/dL	< 50 mL/día (5 mL/kg/día) o náusea persistente
1	Rash maculopapular < 25% SC	De 2 a 3 mg/dL	De 500 a 999 mL/día (de 10 a 19.9 mL/kg/día) o náusea persistente, vómito o anorexia con biopsia gastrointestinal superior
2	Rash maculopapular De 25 a 50% SC	De 3 a 6 mg/dL	De 1,000 a 1,500 mL/día (de 20 a 30 mL/kg/día) o náusea persistente
3	Rash maculopapular > 50% SC	De 6.1 a 15 mg/dL	1,500 mL/día (> 30 mL/kg/día)
4	Eritema difuso + bulas	> 15 mg/dL	Dolor abdominal grave con o sin íleo
Grado clínico			
I	Estadios 1 y 2	Ninguno	Ninguno
II	Estadio 3	Estadio 1	Estadio 1
III		Estadio 2 o 3	Estadios 2, 3, 4
IV	Estadio 4	Estado 4	

SC: superficie corporal.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Afortunadamente es menos frecuente en los niños (de 15 a 25% de los casos) que en los adultos; sin embargo, puede afectar cualquier órgano. La persistencia del EICHc requiere una inmunosupresión intensiva con el riesgo de infección y malignidad.

El primer consenso publicado fue el de los Institutos Nacionales de Salud, que propuso nuevos criterios de diagnóstico y mejoró la clasificación. El nuevo sistema identificó un rango más limitado de criterios de diagnóstico, uno de los cuales puede ser suficiente para hacer el diagnóstico, y un grupo amplio de diferentes criterios, típicos de EICHc, no suficientes por sí mismos para confirmar el diagnóstico.

Esto puede ser usado para graduar la severidad (cuadro XIX-6) de cada órgano o sitio; se asigna un grado entre 0 y 3 de acuerdo con las manifestaciones clínicas y la discapacidad resultante, y una clasificación global de leve, moderada o grave, dependiendo de la extensión del compromiso de cada órgano. El valor pronóstico del sistema ha sido validado en una cohorte de personas adultas, en quienes una clasificación grave se asoció a un incremento significativo del riesgo de muerte, pero esto no ha sido confirmado en la población infantil.

Cuadro XIX-6. Severidad de la enfermedad de injerto contra huésped crónica

Severidad	Definición
Leve	Involucra uno o más órganos o sitios (excepto los pulmones) sin discapacidad funcional clínica significativa (puntuación máxima de 1 en todos los órganos afectados o sitios)
Moderado	1. Al menos un órgano o sitio con significancia clínica, pero sin inestabilidad mayor (puntuación máxima de 2 en cualquier órgano o sitio afectado) o 2. Tres o más órganos o sitios sin discapacidad funcional clínica significativa (puntuación máxima de 1 en todos los órganos afectados o sitios) o 3. Una puntuación de 1 en los pulmones
Severo	1. Discapacidad mayor causada por enfermedad de injerto contra huésped crónica (puntuación de 3 en cualquier órgano o sitio afectado) o 2. Una puntuación \geq 2 en los pulmones

TRATAMIENTO

Enfermedad de injerto contra huésped aguda

El tratamiento de primera línea para el grado clínico I debe incluir terapia tópica esteroide y la optimización de los niveles del inhibidor de calcineurina sin la necesidad de agregar inmunosupresión sistémica. El manejo para los grados II, III y IV requiere tratamiento adicional sistémico para alcanzar una respuesta. La metilprednisolona en dosis de 1 mg/kg de peso/día se recomienda en pacientes con grado II; se sugieren 2 mg/kg/día como dosis inicial en los pacientes con grado III o IV.

En el tratamiento de segunda línea se puede considerar la adición de un segundo agente en el paciente que no responde a pesar del manejo con el esteroide en conjunto con el inhibidor de la calcineurina durante cinco días o en el que los síntomas progresan después de 72 h. Las opciones incluyen fotoaféresis extracorpórea, micofenolato, ruxolitinib, antifactor de necrosis tumoral y rapamicina (mTOR).

En los pacientes que no responden a la segunda línea de tratamiento se recomienda considerar otra opción de este mismo tipo antes de elegir la tercera línea de tratamiento. Algunos agentes pueden ser usados en combinación, pero hay pocas evidencias que sustenten esto. Algunos ejemplos son las células mesenquimales, el alemtuzumab, la pentostatina y el metotrexato.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica

Las guías para el manejo de la EICHc identifican los corticosteroides como primera línea, usualmente combinados con inhibidores de la calcineurina. La prednisolona es la que se prefiere, pues provee linfotoxicidad y efectos antiinflamatorios, y usualmente su empleo se disminuye después de dos semanas. La duración total de esteroide sistémico varía ampliamente de acuerdo con la respuesta clínica, pero con frecuencia ocurre entre 9 y 12 meses. La ciclosporina se mantiene o agrega al tratamiento esteroideo. El tratamiento de segunda o tercera línea con frecuencia es requerido por la pobre respuesta o por toxicidad a la primera línea. Hay una amplia variedad de agentes que han sido investigados y son comúnmente utilizados, como la fotoféresis extracorpórea, los inhibidores mTOR, la pentostatina, el imatinib y el rituximab; en la tercera línea se incluyen el micofenolato, el metotrexato y las altas dosis de metilprednisolona por vía intravenosa.

Complicaciones infecciosas

La infección en el paciente con trasplante constituye una importante causa de morbimortalidad. Como el trasplante es un proceso con una temporalidad de reconstitución inmunitaria, las infecciones están determinadas por ella.

La fase aplásica sigue a la terapia de acondicionamiento hasta la recuperación de los neutrófilos. Las infecciones son principalmente bacterianas, relacionadas con la disrupción de las barreras naturales, como la piel y las mucosas. También se observan infecciones fúngicas, principalmente hongos ramificados, como *Aspergillus*, *Mucorales* o *Fusarium*, e infecciones virales, principalmente por el virus del herpes simple. En esta fase la mortalidad asociada a infecciones se debe a sepsis bacteriana, neumonías e infecciones micóticas. La segunda fase comprende un periodo que va desde la recuperación de neutrófilos hasta el tercero y el cuarto meses, periodo en el que se produce una inmunodeficiencia mediada por células, con disminución de su número y función. Predominan en esta fase las infecciones virales del tipo del CMV.

La tercera fase consiste en el postrasplante tardío, influida o no por la presencia de EICH. Hay una insuficiencia de inmunoglobulinas, principalmente inmunoglobulina G, lo cual los hace especialmente susceptibles a los microorganismos encapsulados.

Cada una de estas fases no es absoluta, pues depende del tipo de acondicionamiento, del estado de la enfermedad de base, de la existencia de la EICH y de la intensidad de la terapia inmunosupresora requerida.

REFERENCIAS

1. **Rivera LR, Correa GC, Altamirano AE:** Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *J Cancer* 2013;132:1646-1650.
2. **Gaytán MF:** Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pediatría. *Gac Mex Oncol* 2013;12(3):174-181.
3. **León GM, Núñez CAK, León PAA, Torres PMS et al.:** El programa de trasplantes de células hematopoyéticas de la Clínica Ruiz de Puebla. *Rev Hematol Méx* 2016;17(3):205-213.
4. **Rivera LR, Cárdenas CR, Olaya VA:** El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *Anal Med* 2015;60(2):91-97.
5. **Passweg JR, Baldomero H, Bader P:** Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40,000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:786-792.
6. **Burke MJ et al.:** Survival differences between adolescent/young adults and children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):138-142.
7. **Bachanova V et al.:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation overcomes the adverse prognostic impact of CD20 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;117(19):5261-5263.
8. **Bakr M, Rasheed W:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adolescent and adult patients with high-risk T cell acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1897-1904.
9. **Tomblin MB, Arora M:** Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2009;27:3634-3641.
10. **Burke MJ, Cao Q et al.:** Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allogeneic HCT) for treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1289-1294.
11. **Koh H, Nakamae H et al.:** Factors that contribute to long-term survival in patients with leukemia not in remission at allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Exper Clin Cancer Res* 2011;30:36.
12. **Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A et al.:** Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *Clin Oncol* 2015;33:1265-1274.
13. **Lee JH, Yoon HS, Song JS et al.:** Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for children with acute leukemia: experience at a single institution. *J Korean Med Sci* 2009;24:904-909.
14. **Fagioli F, Quarello P, Zecca M:** Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. *Haematologica* 2013;98(8).
15. **Nemecek ER, Ellis K:** Outcome of myeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in third remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1833-1840.
16. **Gupta V, Richards S, Rowe J:** Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis on behalf of the Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. *Blood* 2013;121(2):339-350.
17. **Locatelli F, Zecca M, Messina C:** Improvement over time in outcome for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission given hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Leukemia* 2002;16:2228-2237.
18. **Mehta PA, Mei-jie Zhang:** Transplant outcomes for children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1273-1277.
19. **Mateos MK, O'Brien TA:** Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective. *Review Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1520-1527.
20. **Doki N, Ohashi K, Oshikawa G:** Clinical outcome of hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL): experience from a single institution. *Pathol Oncol Res* 2010;12253-12258.

21. **Goto H, Kaneko T:** Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:148-152.
22. **Brissot E, Rialland F, Cahu X:** Improvement of overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents: a three-decade experience of a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2015:1-6.
23. **Wood WA, Stephanie J:** Survival improvements in adolescents and young adults following myeloablative allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6): 829-836.
24. **Beck JC, Cao Q, Trotz B, Smith AR:** Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia and early or late BM relapse. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:950-955.
26. **Leung W, Campana D, Yang J:** High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011;118(2):223-230.
27. **Pulsipher MA, Bader P, Klingebiel T:** Allogeneic transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of peritransplantation minimal residual disease/chimerism monitoring and novel chemotherapeutic, molecular, and immune approaches aimed at preventing relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:62-71.
28. **Eapena M, Wagner JE:** Transplant outcomes in acute leukemia (I). *Semin Hematol* 2010;47:46-50.



CAPÍTULO XX

“Tú Eres Magia”. Acompañamiento a los infantes y los adolescentes con cáncer y sus familiares

Evelyn Serna Rodríguez, Jacqueline Alí Loeza



INTRODUCCIÓN

La palabra “cáncer” está rodeada de mitos, pensamientos, sentimientos abrumadores, miedo, incertidumbre, dolor, sufrimiento, muerte. Sin duda, el paciente con cáncer no sólo experimenta dolor físico, sino también sufrimiento emocional y vulnerabilidad, generando un alto nivel de estrés, ansiedad y depresión, lo que puede afectar no sólo la calidad de vida, sino también la supervivencia del paciente.

La presencia de este padecimiento en los integrantes más pequeños de la familia es, sin duda alguna, una de las pruebas más duras y complejas que se habrá de enfrentar en la vida. Provoca un efecto devastador en todo el núcleo familiar, en especial en el padre y la madre, que son quienes cuidarán de él, brindando soporte, amor, seguridad y motivación en esta dura batalla.

Afortunadamente, los avances recientes en la medicina han hecho posible la extensión de forma progresiva del tiempo de sobrevivencia tras un diagnóstico de cáncer, por lo que hoy en día es igual de importante brindar atención a la cura de la enfermedad y al alivio del sufrimiento emocional.

No es posible seguir obviando los efectos desagradables que genera este padecimiento, por lo que hay que apoyarse en las voces que provienen del mundo científico que defienden la eficacia de las intervenciones psicológicas individuales y grupales, para prevenir o paliar los efectos nocivos de un estrés mantenido y las emociones incómodas. Por tanto, son imperativos el acompañamiento emocional, el apoyo social y la atención del sufrimiento percibido, con el objetivo de mejorar la calidad de vida, disminuir los efectos secundarios derivados del estrés, resignificar las experiencias dolorosas y lograr el apego al tratamiento.

ACOMPañAMIENTO

El acompañamiento psicológico o emocional desde el punto de vista humanista es la atención profesional a través de una acción preventiva y de orientación a personas, grupos e instituciones que necesitan apoyo para tomar decisiones o resolver problemas que alteran su ritmo de vida normal.¹

El acompañamiento del paciente con cáncer se debe proporcionar en cada una de las etapas del padecimiento, dado que no será la misma intervención ante la notificación de un diagnóstico reciente que ante la notificación de un mal pronóstico o al enfrentar el final de la vida. Además de



brindar psicoeducación hay que ofrecer apoyo, contención emocional, control en la toma de decisiones, planificación de la vida, establecimiento de metas, adaptación y aceptación a las nuevas circunstancias, etcétera. Los principales temas para tratar son el duelo, las crisis vitales y los conflictos personales e interpersonales, familiares, laborales y educacionales.

Utilizar el acompañamiento como una intervención temprana ante síntomas de estrés, de ansiedad, depresivos o de salud mental facilita a los pacientes y los cuidadores un manejo saludable de las emociones, las relaciones y la conducta, mejorando de forma importante su calidad de vida.

Representan un instrumento valioso que ofrece a los equipos de salud la posibilidad de enfrentar mejor las necesidades de los pacientes y sus familiares. El acompañamiento debe ser proporcionado principalmente al paciente, sin dejar de lado a los padres o los cuidadores primarios, o a ambos.

OBJETIVO DEL ACOMPAÑAMIENTO

Es necesario brindar un espacio en el que se puedan compartir las preocupaciones en los diferentes momentos de la enfermedad, brindando apoyo y dando soporte, contención y comprensión; es un “estar ahí”, que indique compañía en el camino que recorren los pacientes y los padres al lado de ellos. Se requiere promover la psicoeducación, las habilidades de afrontamiento y el apoyo emocional a los pacientes, sus familiares y los profesionales que los cuidan, logrando así la adherencia terapéutica, la adaptación a la enfermedad, el apoyo social, el control de los síntomas psíquicos y físicos (vómito, dolor), y el acompañamiento permanente.

Asimismo, hay que identificar y promover las áreas que fomenten la calidad de vida del paciente y sus allegados en las distintas fases de la enfermedad, que disminuyan la experiencia de sufrimiento teniendo en efecto dominó el facilitar las labores asistenciales del equipo de salud.

Por todo ello, resulta actualmente inexcusable, desde un punto de vista profesional y ético, no integrar la intervención psicológica o el acompañamiento emocional en el tratamiento del niño que padece cáncer.

¿CUÁNDO SE DEBE BRINDAR ACOMPAÑAMIENTO?

Cada una de las fases de la enfermedad se caracteriza por factores de estrés específicos, por lo que las estrategias a utilizar pueden variar de acuerdo con cada uno de ellos:

- Fase de diagnóstico.
- Fase de tratamiento.
- Fase de recidiva.
- Tratamientos especiales: cirugía, trasplante de médula ósea, inmunoterapia, etcétera.
- Fase final de la vida.
- Supervivencia.

“TÚ ERES MAGIA”

En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social, se inició en el Servicio de Oncología un proyecto de acompañamiento denominado “Tú Eres Magia”. Nació en agosto de 2011, a partir del entendimiento de que todos los niños con diagnóstico reciente de cáncer inician un proceso físicamente muy doloroso, con tratamientos de quimioterapia, radioterapia y quirúrgicos muy agresivos, que trastocan su estado emocional, generando miedo, ansiedad, depresión y pensamientos catastróficos, y afectando directamente su apego al tratamiento y la calidad de vida, por lo que se pensó en utilizar ciertas herramientas que los apoyen durante este proceso, haciendo uso de sus emociones y pensamientos de forma positiva durante la estancia hospitalaria, ya que diversos estudios han demostrado que

la atención de la salud mental y el acompañamiento a partir del diagnóstico y durante todo el tratamiento generan un impacto positivo en la calidad de vida e incluso en la supervivencia del paciente.

La espiritualidad en el niño es dinámica y cambiante. Hasta los dos años se refleja como una relación de confianza con los padres, pero entre los dos y los seis años aparece una fe mágica; de los 6 a los 11 años de edad se inicia la preocupación por el bien y el mal; y en la adolescencia se interpreta la verdad en relación con un ser supremo. Es por esto por lo que para atender las necesidades de los niños primero hay que asumir las propias, responder a la singularidad de cada niño y aceptar sus creencias y valores sin emitir juicios, tratar de crear un espacio donde pueda exteriorizar el sufrimiento interno, interpretar imágenes, juegos, etcétera, y sobre todo escuchar y responder a sus necesidades reales y no a las que se cree que puedan tener.

En 2021, a partir de la creación de la Coordinación de Atención Oncológica y de los 35 Centros de Referencia Estatal para la Atención del Niño y de la Niña con Cáncer (OncoCREAN) en el interior del país, parte de los objetivos como atención integral a las poblaciones infantil y adolescente con cáncer es brindar acompañamiento y atención emocional, a través de la replicación del proyecto “Tú Eres Magia” en cada uno de los centros de referencia, por lo que ya se ha realizado la presentación a nivel nacional de forma virtual en diferentes foros (videoconferencia de telemedicina OncoCREAN, proyecto prioritario PRIISMA, grupos vulnerables, entre otros) y se ha capacitado por Estado al personal médico, de enfermería, de trabajo social, de asistencia médica, de nutrición, etcétera. Hasta el momento 35 OncoCREAN se encuentran capacitados y 18 de ellos ya tienen implementado el proyecto.

Una vez que el médico le notifica el diagnóstico al paciente y los padres o persona legalmente responsable, y establece el inicio de tratamiento, el paciente es referido al área de trabajo social para la integración del paciente al proyecto, donde se identifica y dará atención a las necesidades específicas del paciente y su familia; el equipo de salud será la pieza clave de la red de apoyo y acompañamiento durante todas las etapas del padecimiento. También es importante promover la búsqueda y la utilización de herramientas personales o familiares que optimicen la calidad de vida del paciente, así como de la familia o el cuidador primario. Al integrar al paciente y su familia al proyecto de acompañamiento “Tú Eres Magia” se hace entrega de un *kit* de herramientas psicológicas, que no son más que elementos físicos que el niño puede ver, palpar y utilizar para dar atención a sus emociones y pensamientos desagradables o catastróficos, y resignificar de una forma positiva.

Junto con la entrega de este *kit* se brinda inducción tanto al paciente como a su familia acerca del objetivo de la herramienta proporcionada y de su uso.

Herramientas o elementos del *kit* “Tú Eres Magia”

Estas herramientas se establecen con base en fundamentos psicológicos, y constan de los siguientes elementos:

- Pijama de pertenencia.
- Collar de la fortaleza.
- Cojín del espíritu.
- Hadas/magos.

Pijama de pertenencia (sentido de pertenencia)

El pijama de pertenencia se apoya en la teoría psicológica de la pirámide de las necesidades humanas de Maslow, en la que el sentido de pertenencia es la tercera necesidad humana más importante (Maslow, 1954), y es el sentimiento de arraigo e identificación de un individuo con un grupo.² A todos los niños a su llegada al hospital se les dota de un “pijama rojo”, lo cual les da sentido de pertenencia, los hace sentir que son parte de un grupo de niños, todos ellos unos guerreros que iniciarán una batalla contra la enfermedad. Les permite identificarse como una gran familia cuando se encuentran hospitalizados y ven que varios niños la portan. Esto es un estímulo positivo que lleva

a percibir de forma distinta la enfermedad, ya que permite que los pacientes platiquen sus experiencias entre pares y se den cuenta de que no están solos.

Al portar todos sus pijamas se sienten unidos y empoderados, pertenecientes a un grupo de niños muy selectos que serán cuidados, acompañados, escuchados, guiados y atendidos física y emocionalmente mientras dure su tratamiento e incluso después, arraigándolos de manera permanente durante toda la vida.

Collar de la fortaleza (reforzamiento y reconocimiento) (economía de fichas)

El collar de la fortaleza tiene sus bases en los principios del condicionamiento operante (B. F. Skinner), el cual tiene como objetivo aumentar la frecuencia de determinadas conductas deseadas por medio del reforzamiento positivo.³ Es decir, cada vez que se presenten dichas conductas o experiencias se le proporcionan al individuo fichas o cuentas que podrán ser intercambiadas por bienes (figura XX-1).

Por otra parte, también está la ley del efecto: “Todas las conductas que sean seguidas por un estímulo agradable tenderán a repetirse”, de acuerdo con Thorndike (1898).

Durante el proceso de hospitalización y tratamiento todos los niños elaborarán un collar, denominado “collar de la fortaleza”, el cual dará cuenta de todos los eventos y las batallas ganadas por el niño.

Cada una de estas piedras representará una medalla obtenida por una batalla ganada, reconociendo y reforzando de forma positiva su valentía, fortaleza, cooperación, etcétera. Se sabe que con nada se podrán compensar el dolor, el sufrimiento o la experiencia desagradable vividos en cada uno de estos procedimientos, pero como parte de la técnica hay que reforzar de forma positiva y reconocer los logros del paciente, por lo que se le asigna un puntaje a cada procedimiento y, por tanto, a cada piedra; así, al llegar a 100 puntos el menor obtiene una insignia muy especial que le da acceso a la cueva del tesoro, donde encontrará regalos que fomenten la unión familiar (juegos de mesa, legos, bloques, Play Doh).

El collar es elaborado por el personal de trabajo social, con el apoyo del personal médico o de enfermería, quienes están más familiarizados con los nombres de los tratamientos.



Figura XX-1. Collar de la fortaleza.



Figura XX-2. Cojín del espíritu (motivación intrínseca y autoestima).

Cojín del espíritu (motivación intrínseca y autoestima)

Con base en las teorías de la psiconeuroinmunología, que refieren el impacto de la salud mental en el sistema inmunitario, este elemento ayuda a identificar las fortalezas de los pacientes y a nutrir-las, centrando su percepción en las cuestiones positivas.

Este cojín en forma de corazón, y que representa su espíritu, se les proporciona a los pacientes para recordarles que el espíritu nunca enferma, que el espíritu es ese motor (motivación intrínseca) que mantiene en actividad y con vida al cuerpo y que cuando el cuerpo está cansado enfermo o con dolor no hay que dejar que ese motor también enferme, ya que se trata de la esencia, del alma, eso que hace a las personas únicas e irrepetibles; por el contrario, de esta forma son motivados a nutrir su espíritu con actividades o situaciones que le generen bienestar, manteniéndolo saludable y con efecto dominante a su cuerpo (autoestima, autorrealización y crecimiento personal).

Este cojín también sirve como almohada o para detener las manos del infante si está canalizado, para usarlo entre las piernas o en cualquier parte del cuerpo donde sienta molestias durante la hospitalización, y así brindar un poco de confort (figura XX-2).

Hadas/magos (anclaje y resignificación)

Las hadas y los magos son un elemento basado en la psicología neurolingüística llamada “anclaje”, que consiste en asociar un objeto o estímulo (vestidos o dijes) a una experiencia a la que literalmente se puede vestir con valores (vestido de la valentía o fortaleza al hada, espada del poder al mago, etcétera), de tal modo que cada vez que vean el vestido se acuerden del valor.

Al ingresar al hospital se les da un hada o un mago (según el sexo del menor), el cual será su amigo inseparable, su compañero de batalla y su consejero, que con base en la psicología cognitivo-conductual le ayudará a resignificar cada experiencia del proceso que vive diariamente, volviéndolo más sabio, ayudándole a transformar la percepción de pérdida por la de ganancia de aprendizaje, amor, fe, valentía y fortaleza. Este muñeco es personal e intransferible, el cual eligen, adoptan y le dan un nombre, con el que generan un lazo inquebrantable y un ancla.

Los pacientes cada vez que se hospitalizan hacen consciente una lección de vida o aprendizaje que ha adquirido con esta batalla y escogen un vestido o capa, en la cual graban la frase o palabra de lo que han aprendido, resignificando lo negativo en positivo (figura XX-3).



Figura XX-3. Hadas/magos (anclaje y resignificación).

ACTA DE ADOPCIÓN

Las actas de adopción de un mago o un hada, según la elección del paciente, son el documento que ayuda a crear un lazo inquebrantable con el paciente; al hacer un acto simbólico de adopción, lo convierte en parte importante de su proceso de tratamiento, además de darle un nombre significativo que logra un anclaje con un momento especial, un familiar importante, un personaje, etcétera, consiguiendo un refuerzo para afrontar ciertas situaciones que son complicadas para los pacientes (figura XX-4).



Figura XX-4. Acta de adopción.

CONCLUSIONES

Hay que entender que el personal médico no es ajeno al padecimiento del infante, sino que es pieza clave en su tratamiento y calidad de vida.

Hay que entender que estos niños y sus familiares que llegan por primera vez al OncoCREAN se encuentran en un mar de dudas, pensamientos, emociones y negaciones.

Hay que entender que es necesario acompañarlos en todas las etapas de la enfermedad, desde los puntos de vista médico y emocional, dándoles en todo momento acompañamiento y apoyo psicológico y tanatológico cuando éste se requiera.

Se deben proporcionar y fortalecer las herramientas individuales que les permitan pasar de la mejor manera posible el tiempo que dure el tratamiento oncológico, sin olvidar jamás que están pasando por un proceso muy difícil.

Durante más de 10 años el proyecto de acompañamiento ha brindado a los niños en tratamiento para el cáncer, en el Instituto Mexicano del Seguro Social, una oportunidad de transitar su penosa enfermedad por un camino mucho más amable y con esperanza, transformando el dolor por resiliencia y amor, pero sobre todo creando una contención emocional, además de tener un impacto en la adherencia y la respuesta al tratamiento.

El acompañamiento debe ser digno para el niño con cáncer y sus familiares. Existe la certidumbre de que este acompañamiento debe ser durante el tratamiento, pero también en cuidados paliativos, porque es cuando más asistencia emocional se necesita.

REFERENCIAS

1. **Vargas TJA, Dorony SLM:** Psicoterapia y acompañamiento: un análisis conceptual desde el humanismo y la teoría de la autodeterminación. *Rev Psicol* 2013.
2. **García AJ:** *Pirámide de Maslow: la jerarquía de las necesidades humanas*. 2015.
3. *Psiquiatría: condicionamiento operante*.
4. Ley General para la detección oportuna del cáncer en la infancia y la adolescencia. *Diario Oficial de la Federación*, 7 de enero de 2021.
5. Acuerdo que modifica el Anexo Único del diverso por el que el Consejo de Salubridad General declara la obligatoriedad de los esquemas de manejo integral de cuidados paliativos, así como los procesos señalados en la Guía del Manejo Integral de Cuidados Paliativos en el Paciente Pediátrico, publicado el 14 de diciembre de 2016. *Diario Oficial de la Federación*, 13 de septiembre de 2022.
6. *Guía de manejo integral de cuidados paliativos*. Consejo de Salubridad General, Early Institute, Instituto Nacional de Cancerología, 2018.
7. **Vargas TJA, Dorony SLM:** *Psicoterapia y acompañamiento: un análisis conceptual desde el humanismo y la teoría de la autodeterminación*. 2013.
8. **Tezanos P:** *Mitos y verdades sobre la relación entre psicología y cáncer*. Elsevier, 2017.
9. **García AJ:** *Pirámide de Maslow: la jerarquía de las necesidades humanas*. 2015.
10. *Condicionamiento operante*. <https://psiquiatria.com/glosario/condicionamiento-operante>.
11. **Uliaque MJ:** *Motivación intrínseca: ¿qué es y cómo promoverla?* 2017.
12. *¿Cómo crear un anclaje emocional? 5 pasos para dominar esta técnica del PNL*. 2021.
13. **Becoña E:** Resiliencia: definición, características y utilidad del concepto. *Rev Psicopatol Psicol Clin* 2006.
14. **Arias CBE, Pinto GA, Velásquez GAM:** *Resignificar el presente, desde la sanación del pasado: una perspectiva desde las representaciones sociales y el interaccionismo simbólico*. 2020.





CAPÍTULO XXI

**Acompañamiento y manejo paliativo
del infante con cáncer**

Alejandra Laura Nava Martínez



INTRODUCCIÓN

El mayor compromiso de la medicina es la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad y el tratamiento de ella con bases científicas y prácticas médicas seguras, proporcionando soporte para mantener la calidad de vida, con un adecuado control de los síntomas y el acompañamiento de la familia.

Los avances tecnológicos y los conocimientos científicos han mejorado de manera considerable la tasa de supervivencia en los últimos años. En la enfermedad hematooncológica ha ocurrido un impacto importante de esta reducción de la mortalidad, aunque sigue habiendo ciertas formas de cáncer en las cuales el pronóstico continúa siendo malo, por lo que existe una imperiosa necesidad de tratamiento y acompañamiento de estas enfermedades desde el diagnóstico, durante el trayecto de la enfermedad y cuando desafortunadamente el tratamiento no tenga los resultados esperados o no exista la posibilidad de la curación, para lo cual existe la alternativa de un tratamiento especializado humano y generoso: los cuidados paliativos pediátricos, que son la base para el surgimiento de una nueva subespecialidad pediátrica.

Existe un estigma cultural en el que se piensa que los cuidados paliativos son para la etapa final de la vida, de modo que esta intervención deja a muchos niños y familias sin la oportunidad de aliviar su sufrimiento en las etapas tempranas de la enfermedad, en las que también existe dolor físico y emocional, así como en sus etapas avanzadas, debido a la resistencia que puede provocar la presencia de un equipo desconocido y que en ocasiones sólo se ocupa de la asistencia del final de vida.

La pediatría paliativa puede hacer un abordaje temprano para poder intervenir de manera positiva en el control sintomático en sinergia con el oncólogo pediatra o cualquier otro subespecialista que trate una enfermedad que amenaza la vida.

El acompañamiento paliativo con el tratamiento curativo, proporcionado por un equipo interdisciplinario, logra un mejor apego al tratamiento, evitando la claudicación y su abandono.

Cuando la enfermedad progresa hay recaída, se agregan múltiples comorbilidades y no existe la oportunidad de la curación. El pediatra paliativista, junto con el equipo interdisciplinario, le dan un giro al tratamiento enfocado en el alivio del dolor total del paciente y familia.

Walter y Harris (1698) mencionaron que no puede haber duda de que una curación perfecta de las enfermedades infantiles es más deseada por todos que cualquier otra cosa en el arte de la cura-

ción, por lo que la labor del pediatra es tratar a los seres más amados, sensibles y vulnerables teniendo la obligación de los cuidados de esta etapa de la vida; sin embargo, ¿qué pasa cuando existe una enfermedad que amenaza o limita la vida? Se debe estar preparados para la asistencia paliativa con bases científicas éticas y morales, ya que si se asiste al niño cuando nace y durante el transcurso de su vida, ¿por qué no acompañarlo en el adiós a la misma?

Los cuidados paliativos forman parte fundamental del derecho a la salud tutelado en el artículo 4 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos: “Toda persona tiene derecho a la protección de la salud”. El desarrollo de los cuidados paliativos en México ha experimentado un proceso de evolución normativa, con el objetivo de consolidar las políticas públicas de salud en esta materia. El 5 de enero de 2009 se publicó en el *Diario Oficial de la Federación* el Decreto por el que se reforma y adiciona la Ley General de Salud en materia de cuidados paliativos, destacando el artículo 27 fracción III, que establece que la atención médica integral comprende actividades preventivas, curativas, paliativas y de rehabilitación. El artículo 33 fracción IV agrega entre las actividades de la atención médica las paliativas, las cuales incluyen el cuidado general para preservar la calidad de vida del paciente a través de la prevención, el tratamiento y el control del dolor, además de otros síntomas físicos y emocionales, por parte de un equipo profesional multidisciplinario. Asimismo, el artículo 166 bis 1, fracción III establece que “los cuidados paliativos se entienden como el cuidado activo y total de las enfermedades que no responden al tratamiento curativo. El control del dolor y de otros síntomas, así como la atención de aspectos psicológicos, sociales y espirituales”. Esto ha tenido varias modificaciones con el paso de los años hasta que se determinó el Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General declaró la obligatoriedad de los Esquemas de Manejo Integral de Cuidados Paliativos, así como los procesos señalados en la Guía de Manejo Integral de Cuidados Paliativos, publicado el 26 de diciembre de 2014.

Se modificó el anexo único del acuerdo, por lo que se declaró la obligatoriedad de los esquemas de manejo integral de los cuidados paliativos en el paciente pediátrico, publicados en el *Diario Oficial de la Federación* de 2016.^{1,2}

En agosto de 2022 se agregó el anexo único.

GUÍA DEL MANEJO INTEGRAL DE CUIDADOS PALIATIVOS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO³

La Ley General de los Derechos de Niñas, Niños y Adolescentes reconoce principalmente su carácter de titulares de derechos y prevé que el interés superior de la niñez sea considerado; se debe informar acerca de los derechos, las opiniones y las preferencias de la niñez y la adolescencia, considerando su desarrollo evolutivo y cognoscitivo, y su madurez.⁴

La palabra “paliativo” se deriva del latín *pallium*, que se refiere a la capa o el manto usado en Roma para cubrir a las personas enfermas cuando la medicina ya no podía ayudar a curar y sólo había un enfoque al intentar tratar los síntomas para aliviar el sufrimiento.

La Academia Americana de Pediatría aboga por un enfoque integrado e interdisciplinario para la atención competente y compasiva, “en el que los componentes de los cuidados paliativos se ofrecen en el momento del diagnóstico y continúan durante el curso de la enfermedad, sea que el resultado termine en la curación o en la muerte”.⁵

Es importante conocer la manera de abordar a los pacientes de acuerdo con el estadio de la enfermedad para plantear tratamientos específicos que ayuden a mejorar la calidad de vida, pero también planificar de manera anticipada la proporcionalidad terapéutica y evitar que un niño en su vulnerabilidad de salud pueda tener distanasia.

En la medicina paliativa pediátrica existen las siguientes definiciones:

- **Enfermedad amenazante para la vida:** es una enfermedad que desde el diagnóstico puede poner en riesgo la vida del paciente, la cual se puede beneficiar de las opciones terapéuticas

curativas y paliativas de manera simultánea. La Organización Mundial de la Salud sugiere este tipo de atención multidisciplinaria.

- **Enfermedad limitante para la vida en etapa inicial:** no tiene posibilidades de curación y es progresiva, con un acúmulo de comorbilidades, en la que se puede prever una muerte prematura; se clasifica como inicial cuando el paciente aún puede participar en actividades de la vida diaria de acuerdo con su edad y nivel de independencia, es decir, una adecuada funcionalidad que mantenga la calidad de vida, pero con un pronóstico malo para la vida a mediano y corto plazos.
- **Enfermedad limitante para la vida en etapa avanzada:** es incurable y progresiva, con múltiples comorbilidades, mal pronóstico para la vida a corto plazo, calidad de vida limitada o mala calidad de vida, con mayor dependencia de los cuidadores.⁶
- **Enfermedad terminal:** se refiere a una enfermedad letal, en la que el paciente puede fallecer en un plazo corto de tiempo: días, semanas o meses, cumpliendo criterios específicos de acuerdo con cada patología. En esta etapa el paciente puede entrar en un punto de inflexión; es decir, la muerte es inminente, de acuerdo con los criterios clínicos de una etapa preagónica y la consecuente agonía.

Existen categorías para las enfermedades amenazantes y limitantes para la vida (figura XXI-1). Entre ellas se encuentran los pacientes oncológicos que pertenecen al grupo 1, que fueron los que inicialmente se favorecieron y por los que se iniciaron los cuidados paliativos a nivel mundial.

Los avances en oncología pediátrica han hecho posible la existencia de terapias con un gran potencial curativo, por lo que en muchos casos el cáncer se puede tratar de una enfermedad de larga evolución. Para valorar la efectividad de los tratamientos se utilizan parámetros como la morbilidad, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia, pero hay que tener en cuenta los problemas funcionales y psicosociales a los que se enfrentan los pacientes en sus diversas etapas de enfermedad. De este modo nació el concepto de calidad de vida, el cual es el objetivo primordial de los cuidados paliativos. Existen algunos tipos de cáncer que no tienen la posibilidad de tratamiento curativo y que requieren tratamiento específico y soporte para mantener la calidad de vida y la funcionalidad hasta el final de ella.

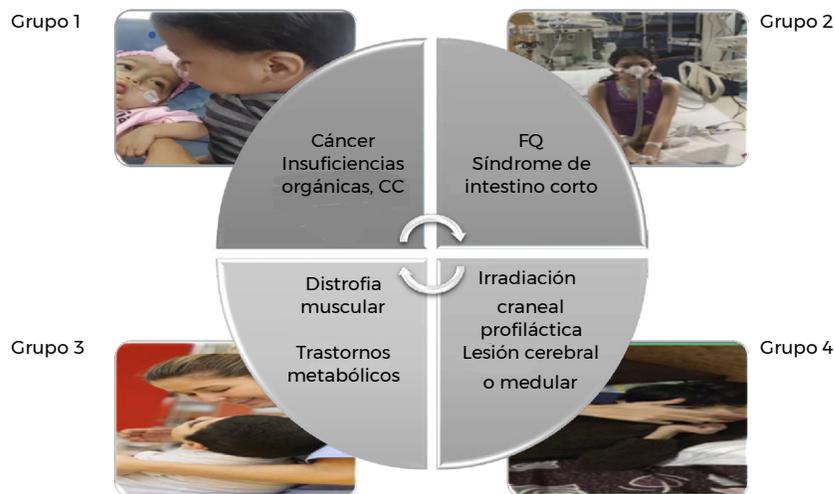


Figura XXI-1.

Existe controversia entre los oncólogos pediatras acerca del momento oportuno de la atención paliativa. Generalmente se tiene el conocimiento de que estas medidas ayudan a aliviar los síntomas de los niños con neoplasias incurables a partir del diagnóstico y durante la recaída.⁶⁻⁸

Existen muchas corrientes para la toma de decisiones en los cuidados paliativos; una de las más utilizadas y empleadas es la corriente del principialismo, cuyos cuatro principios tienen una jerarquía similar, sin preponderancia, dado que cobran valor con base en cada circunstancia. De manera inicial serían obligatorios, pero no son normas absolutas; sin embargo, existe la controversia en este modelo de que cuando ocurre una confrontación de principios se deben complementar con otros marcos teóricos y metodológicos.^{9,10}

PRINCIPIOS

Autonomía

Es la capacidad de autodeterminación de cada ser humano, de pensar, sentir y vivir de la manera más conveniente para él, siempre y cuando no dañe los intereses de otra persona. En este principio la toma de decisiones la hacen los padres o los tutores legales, pero tiene límites, y la decisión no debe causar daño al menor, por lo que deberá prevalecer el interés superior del niño, considerarlo como sujeto de derecho y no ser propiedad de alguien, lo cual está especificado en la Declaración de los derechos humanos en la Convención Internacional de los Derechos de los Niños.^{11,12}

Beneficencia

Es la base de todas las decisiones médicas, en donde está implícita la obligación moral del ejercicio médico, debiendo ponderar los riesgos y los beneficios. Incluye también los juicios acerca de la calidad de vida. Es esencial en la toma de decisiones clínicas complejas.¹³

Justicia

Implica que todos los seres humanos tendrían las mismas oportunidades y recibirían un tratamiento equitativo, de acuerdo con sus necesidades, respeto a los derechos y la dignidad humana, y con un trato gentil y de calidad, siendo los cuidados paliativos un acto humano justo.

No maleficencia

Constituye una obligación mayor que la de hacer el bien. La acción de no hacer daño en forma intencional es obligada para todo tipo de intervenciones y tratamientos médicos. Este principio tiene un papel importante en las discusiones de dilemas médicos que tienen que ver con la etapa terminal, y lleva implícitos los juicios de calidad de vida, brindando las mejores estrategias para el tratamiento de los pacientes, específicamente en algunas medidas de adecuación de esfuerzo terapéutico. En caso de que no se inicien tratamientos en los pacientes en fase terminal o en agonía para evitar un proceso prolongado de sufrimiento, la adaptación del tratamiento será ética y moralmente apropiada y no maleficente.

En los pacientes que ya tienen invasión de apoyo tecnológico el retiro de los tratamientos consensuados con el paciente y la familia tiene el mismo sustento ético y el objetivo de evitar sufrimiento. No existen diferencias éticas ni morales en no iniciar un tratamiento y retirarlo.^{13,14}

Durante el proceso de la toma de decisiones en los pacientes con una enfermedad que cursa en la etapa final de vida se deben considerar algunos conceptos para ofrecer el mejor tratamiento en esta etapa de vida.

Proporcionalidad terapéutica

El principal objetivo del médico pediatra es preservar la vida del niño; sin embargo, nadie está obligado a utilizar todas las medidas terapéuticas disponibles, sino sólo las que van a proporcionar un

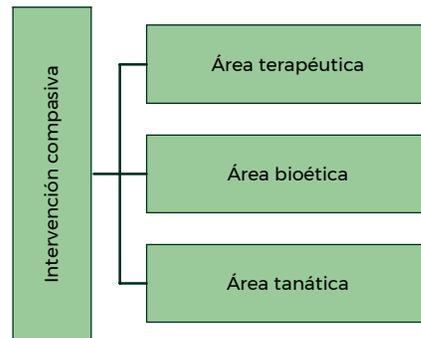


Figura XXI-2.

beneficio razonable, de acuerdo con el estadio de la etapa de la enfermedad. El exceso de esfuerzo terapéutico puede perpetuar el sufrimiento de un menor con un soporte de vida sin algún objetivo terapéutico y prolongar el sufrimiento.

No abandono

Las decisiones se deben centrar en la autonomía del paciente y, en el caso del paciente pediátrico, de los padres o los tutores, con respeto a todos sus derechos, por lo que si el paciente rechaza alguna propuesta terapéutica no se lo debe abandonar; de la misma manera aplica el concepto de alta por máximo beneficio, en el que no existe beneficio sin capacitación, tratamiento, asesoría y acompañamiento digno.

Veracidad

Requiere entablar canales de comunicación efectivos entre el paciente, los padres y todo el equipo de salud.

La dificultad existente para dar una mala noticia, específicamente para comunicar que el final de vida cada día es más cercano, puede llevar a la conspiración del silencio, lo que suma más sufrimiento a la familia y no permite planificar los deseos y los procesos del final de vida. Esto es injusto, ya que priva al paciente de su derecho de autonomía.

Doble efecto

Una misma decisión o acto médico puede tener un efecto bueno y uno malo; sin embargo, debe ser mayor el beneficio para considerarse ética y legalmente adecuada, intentando evitar la maleficencia. En la actualidad el sistema sanitario intenta tener una organización (figura XXI-2).

Pacientes beneficiarios de cuidados paliativos

Tradicionalmente el paciente que se incluía en los programas de cuidado paliativos era el que estaba en fase terminal, definida por las siguientes características:

- Presencia de una enfermedad avanzada, progresiva e incurable.
- Falta de posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico.
- Presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples, multifactoriales y cambiantes. Gran impacto emocional en el paciente, la familia y el equipo terapéutico, muy relacionado con la presencia explícita o no de la muerte.
- Pronóstico de vida menor de seis meses.

En la actualidad son muchos los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento paliativo desde el diagnóstico de una enfermedad amenazante o limitante.¹⁵

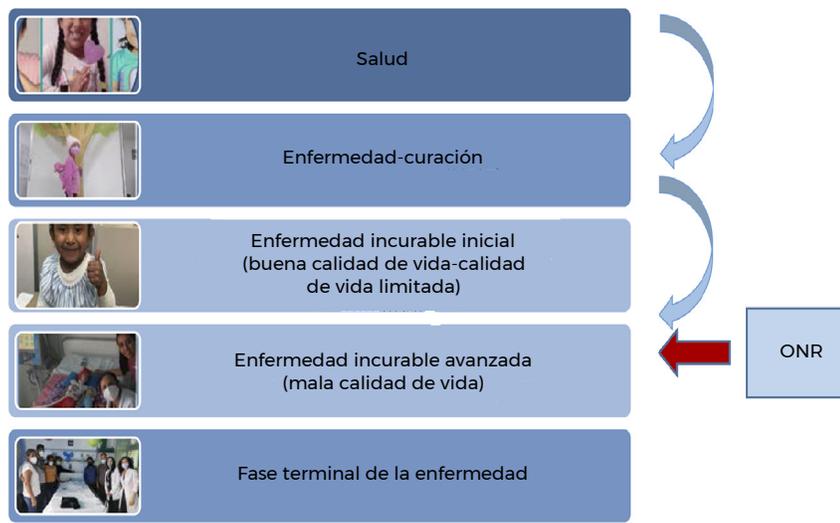


Figura XXI-3. Directriz anticipada de orden de no reanimación (ONR).

Clasificación de la enfermedad y acciones a desarrollar durante las diferentes etapas (figura XXI-3).

MODELO DE ATENCIÓN DE LA UNIDAD DE ACOMPAÑAMIENTO Y CUIDADOS PALIATIVOS DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “SIGLO XXI”

En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” se lleva a cabo el Programa de Cuidados Paliativos Pediátricos desde hace seis años, como una clínica de excelencia del Servicio de Pediatría de Escolares y Adolescentes dependiente de la División de Pediatría. El programa nació ante la necesidad de brindarles tratamiento interdisciplinario a los pacientes pediátricos que cursan con una enfermedad amenazante o limitante para la vida.

El programa se inició en mayo de 2016, con el Dr. Javier Enrique López Aguilar, en la Dirección Médica; la Dra. Rocío Cárdenas Navarrete en la División de Pediatría, ocupada más adelante por el Dr. Alfredo Simental Toba; la Dra. Juana Serret en la Jefatura de Escolares y Adolescentes, con transición de la jefatura para el Dr. Jesús Bonilla Rojas y después para la Dra. Anayantzin Boehler Reyes; y con los titulares de la clínica: la Dra. Virginia Gordillo Álvarez (anestesióloga-algóloga pediatra), la Lic. en Enfermería Sara Aguirre Otero y la Dra. Alejandra Laura Nava Martínez (médica pediatra paliativista). El inicio de las labores de la clínica consideró las necesidades y el incremento de enfermedades que amenazan la vida: enfermedad oncológica y enfermedades crónico-degenerativas que no le permitirán al niño llegar a una edad adulta. En las enfermedades amenazantes, como el cáncer, el tratamiento paliativo se ha iniciado de manera temprana, al mismo tiempo que las opciones terapéuticas curativas. En las enfermedades limitantes para la vida que no tienen posibilidades de curación el paciente y su familia requieren una atención integral proporcionada por un equipo interdisciplinario, que constituye los llamados cuidados paliativos pediátricos.

La Organización Mundial de la Salud adapta la definición para el paciente pediátrico como un “enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y familias que afrontan una enfermedad que amenaza la vida del niño, a través de la prevención y el alivio del sufrimiento”; para ello se

requiere la identificación temprana, la evaluación precisa, el tratamiento adecuado del dolor y otros síntomas físicos, psicosociales y espirituales.¹⁶ El éxito de un equipo de cuidados paliativos pediátricos radica en su capacidad para detectar los síntomas físicos y las situaciones emocionales y sociales que rodean al paciente que cursa con una enfermedad amenazante o una enfermedad limitante para la vida, principalmente al final de ella. Todo esto se logra a través de una evaluación integral, sistemática y dinámica del menor y su entorno.

Permanecer asintomático o con los menos síntomas posibles, vivir en el domicilio y mantener las actividades escolares y las relaciones con los seres queridos son sólo algunos de los objetivos que suelen estar dirigidos a respetar el interés superior del menor o, lo que es lo mismo, tratar al niño como persona y priorizar sus intereses sobre los de los profesionales o la familia. Para lograr estos objetivos es imprescindible poseer diversas habilidades y capacidades para ofrecer recursos de apoyo. Una evaluación adecuada con conocimiento científico y bases éticas morales y legales resulta en un abordaje integral por parte del equipo interdisciplinario tanto del paciente como de la familia y los cuidadores principales.

Los principales objetivos y acciones en la atención paliativa pediátrica son:

1. Comunicación y relación entre el personal de salud: médicos tratantes, paliativista, algólogo, psicólogo y paidopsiquiatra; miembros de trabajo social, nutrición y dietética, medicina física y rehabilitación; capellán, voluntariado y personal de vinculación con el niño y su familia (figura XXI-4).
2. Historia clínica pediátrica para recabar toda la información respecto a la evolución de la enfermedad, los tratamientos recibidos y la sintomatología que presenta el paciente, mediante una semiología estricta; en caso de que el niño no tenga la capacidad de comunicación por su edad o por la limitación secundaria a la discapacidad neurológica se debe, interrogar de manera exhaustiva a los padres o cuidadores principales, para conocer los datos del comportamiento.
3. Clasificar y estadificar la enfermedad:
 - Enfermedad amenazante para la vida.
 - Enfermedad limitante para la vida (antes llamada condición clínica compleja, porque no existía la posibilidad de curación desde el diagnóstico ante múltiples necesidades de salud y un alto requerimiento de atención paliativa).



Figura XXI-4. Reunión de los integrantes de la Clínica de Cuidados Paliativos Pediátricos.

- Enfermedad limitante para la vida en etapa inicial.
 - Enfermedad limitante para la vida en etapa avanzada.
 - Enfermedad terminal en etapa preagónica o agónica.
4. Detectar las necesidades físicas, psíquicas, funcionales, familiares, sociales y espirituales.
 5. Tener prioridad en los problemas que presenta el paciente.
 6. Tener un plan de acción y fijar metas terapéuticas.
 7. Brindar seguimiento por consulta externa, visita domiciliaria, telemedicina y *call center* para el monitoreo constante. Aunque en el Instituto Mexicano del Seguro Social no se cuenta con visita domiciliaria directamente enviada del hospital de tercer nivel, existe la estrategia de envío a segundo nivel con referencias y sugerencias paliativas con seguimiento por parte del oncólogo pediatra, el pediatra y la clínica del dolor. En algunos lugares hay seguimiento mediante los grupos de Atención Domiciliaria del Enfermo Crónico.
 8. Evaluar los resultados, para continuar con el control de la sintomatología o realizar ajustes al tratamiento.

Ante la referencia nacional de pacientes oncológicos pediátricos, muchos de ellos sin posibilidades de curación desde el momento del diagnóstico, al Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, la falta de éxito terapéutico, la recaída, la refractariedad al tratamiento y la progresión de la enfermedad, existe la posibilidad de acercarse a un punto de inflexión, que es el final de la vida del infante; la parte final de la vida es tan importante como cualquier otra etapa, y ha prevalecido un gran descuido por la asistencia del paciente ante la cercanía de la muerte. En esta etapa el principal objetivo es otorgar dignidad en el proceso de morir.

Gracias a un plan correspondiente a cada etapa de la enfermedad y a que 100% de los pacientes tienen planificación de las directrices anticipadas en cuestión de respeto al final de la vida, se evitan los procedimientos fútiles y obstinados, permitiendo un final de vida gentil que promueva la ortotanasia.

Con el paso del tiempo, en abril de 2018 la Dirección General, a cargo del Dr. Hermilo de la Cruz, y la Dirección Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, a cargo del Dr. Javier Enrique López Aguilar, crearon la Unidad de Acompañamiento y Cuidados Paliativos, que es la única unidad a nivel nacional que ofrece una estancia más confortable tanto al paciente como a su familia en un ambiente de tranquilidad; se conforma por cuatro cubículos aislados para ofrecer alivio de los síntomas y manejo del dolor de forma multidisciplinaria, con el objetivo de lograr un control sintomático, capacitación y plan para el egreso con una estancia transitoria, así como asistencia al final de la vida; en caso de un síntoma refractario o de difícil control se brinda una sedación paliativa hasta el deceso, el cual llega de una forma tranquila, en un espacio reservado e íntimo y siempre en compañía de familiares y de personal capacitado.

Se brinda un espacio físico con una atención holística, pericia, humanismo, calidez y dignidad, con acompañamiento de los expertos y la familia. El equipo interdisciplinario está formado por la pediatra paliativista Dra. Alejandra Laura Nava Martínez, lideresa del proyecto y el tratamiento médico, el paidopsiquiatra Dr. Alfredo Licon, la Dra. en Psicología Abigaíl Jiménez y el personal de enfermería, integrado por las licenciadas en enfermería Verónica Jazmín Vega Pérez, María Guadalupe Legorreta Flores, Nancy Gabriela Ríos, Ivonne Galindo Andonegui y Viridiana Ignacio Quijada. En el área se cuenta con el servicio de vinculación, representado por la Lic. María Fernanda Gutiérrez Peniche, quien apoya con trámites administrativos, enlace de familia con tratantes, autoridades y voluntariado, además de asistir en actividades del servicio con el objetivo de hacer más confortable la estancia de los niños y su familia. Cabe mencionar que hay muchas personas que, aunque no están de manera exclusiva, intervienen en el tratamiento de los pacientes y participan en el equipo interdisciplinario (figuras XXI-5 y XXI-6).



Figura XXI-5. Personal de la Clínica de Cuidados Paliativos Pediátricos.

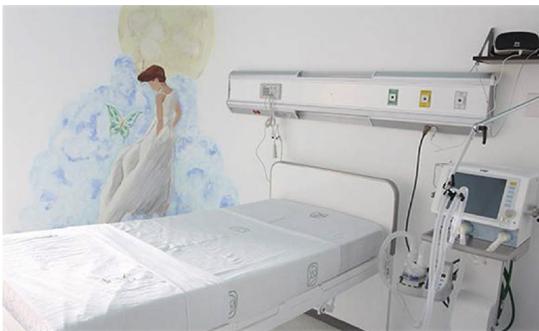


Figura XXI-6. Cubículos del área de acompañamiento. Tomada del archivo de la Clínica de Cuidados Paliativos y Área de Acompañamiento.



Figura XXI-7. Acompañamiento en la Clínica de Cuidados Paliativos.



Figura XXI-8.

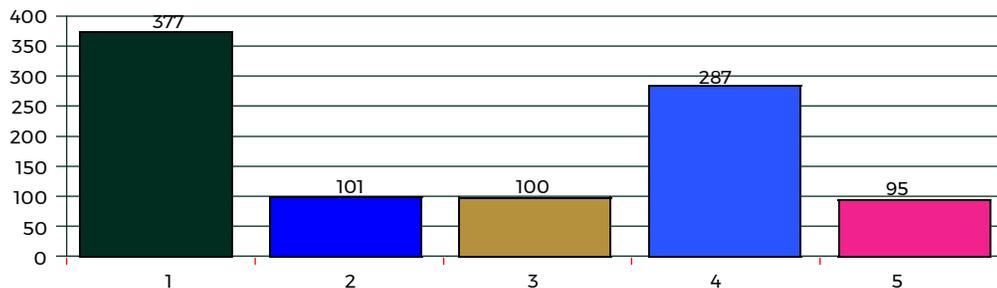


Figura XXI-9. Estadística de los cuidados paliativos y el área de Acompañamiento. **1.** Ingresos al programa de cuidados paliativos; **2.** Fallecimientos en el domicilio; **3.** Fallecimientos en el área; **4.** Pacientes hematooncológicos; **5.** Sedaciones paliativas.

En caso de que el final de la vida sea inminente se debe decidir la permanencia del paciente en el área de acompañamiento y cuidados paliativos, y la continuación del tratamiento con proporcionalidad terapéutica y un adecuado control sintomático, evitando el sufrimiento físico y emocional. Se permite el acompañamiento por parte de los padres, los hermanos y los familiares cercanos, con el fin de intentar cerrar círculos; se aceptan las ceremonias con respeto a las creencias de cada persona, incluso se facilitan la despedida y el acompañamiento de las mascotas (figuras XXI-7 y XXI-8).

En estos años de funcionamiento el área de acompañamiento y cuidados paliativos fue pionera en el Instituto Mexicano del Seguro Social en la promoción de la asistencia paliativa pediátrica como un acto de una medicina humanizada (figura XXI-9).

CONCLUSIONES

Los cuidados paliativos implican el abordaje y el tratamiento integral de la niñez y la adolescencia con cáncer. La Organización Mundial de la Salud recomienda que este tipo de medidas se ofrezcan a todos los niños con cáncer y que se introduzcan en el momento del diagnóstico, particularmente en los casos con pocas posibilidades de curación.

En la terapia curativa la prioridad es la supervivencia, y en los cuidados paliativos la prioridad es la calidad de vida por medio de los siguientes objetivos:

- Afirmar la vida y asumir la muerte como un proceso normal, el cual debe respetar la dignidad humana mediante un tratamiento holístico y humano.
- Asegurar la mejor calidad de vida hasta el final de ella.
- Habilitar e incorporar a los pacientes infantiles y adolescentes para llevar una vida plena, útil, activa y disfrutable hasta el momento de la muerte.
- No contemplar la eutanasia ni el suicidio asistido.
- No acelerar ni retrasar la muerte.
- No limitarse sólo al control del dolor.
- Abarcar con el tratamiento al paciente y a su familia.
- Promover en los médicos el conocimiento de que la medicina paliativa pediátrica es una especialización humana y generosa que evita la distanancia y promueve la ortotanasia.

La pediatría paliativa y el acompañamiento de los pacientes en el lecho de su muerte es el mayor acto de generosidad de un médico y el equipo multidisciplinario, y también es una manera de ejercer la medicina.

Cuando un niño quiere entrar en una habitación oscura se pueden hacer dos cosas: encender la luz o tomarlo de la mano y entrar con él. La ciencia médica aporta la luz necesaria cuando el médico hace todo lo posible por curar. Cuando no es posible aportar la luz a la oscuridad, se toma al niño de la mano y se le acompaña: juntos se tiene menos miedo.
Anónimo

REFERENCIAS

1. Ley General de Salud. Última reforma. *DOF*, 7 de febrero de 2022.
2. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica. Última reforma. *DOF*, 17 de julio de 2018.
3. Anexo Transitorio Único. Guía del Manejo Integral de Cuidados Paliativos en el Paciente Pediátrico. *DOF*, 2022.
4. *Ley General de los Derechos de Niños, Niñas y Adolescentes*.
5. American Academy of Pediatrics: Committee on bioethics and committee on hospital care. Palliative care for children. *Pediatrics* 2000;106:351-357.
6. **Lenton S, Stallard P, Lewis M, Mastroyannopoulou K**: Prevalence and morbidity associated with non-malignant, life-threatening conditions in childhood. *Child Care Health Dev* 2001;27(5):389-398.
7. **Field MJ, Behrman R**: When children die: improving palliative and end-of-life care for children and their families. Washington, National Academies Press, 2003:171.
8. **Himmelstein BP, Hilden JM, Boldt AM et al.**: Pediatric palliative care. *N Engl J Med* 2004;350:1752-1762.
9. **Valdés E**: Haciendo más práctico el principialismo: la importancia de la especificación en bioética. *Rev Bioet Derecho* 2015;35:6578.
10. **Quintana T**: *El "principialismo" y la bioética. Bioética desde Asturias*. 2012.
11. **Pose C, Gracia D**: Procedimiento o método de toma de decisiones. En: *Título de experto en ética médica*. Organización Médica Colegial.
12. **Beauchamp T, Childress J**: No maleficencia. En: *Principios de ética biomédica*. Barcelona, Masson, 2002:179.
13. **Casanueva L**: Aplicación de los cuidados paliativos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. En: **Gómez S**: *Cuidados paliativos: atención a enfermos terminales*. 1998.
14. **Casanueva L, López PR, Díaz JIS, Casado MVR**: Cuidados al final de la vida en la unidad de cuidados intensivos pediátrica. Revisión de la bibliografía. *An Pediatr* 2005;63(2):152-159.
15. **Villegas JA, Antuña GMJ**: Cuidados paliativos pediátricos. *Bol Pediatr* 2012;52:131-145.
16. **Hui D, de la Cruz M, Mori M, Parsons HA, Kwon JH et al.**: Concepts and definitions for "supportive care", "best supportive care", "palliative care", and "hospice care" in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer* 2013;21(3):659-685.
17. **Fanaroff J, McIntosh N**: Ética. La cesación o suspensión del tratamiento médico vital. En: *Neonatología: lo esencial en un vistazo*. 2014:354.
18. **Smith TJ, Bodurtha JN**: Ethical considerations in oncology: balancing the interests of patients, oncologists, and society. *J Clin Oncol* 1995;13:2464-247.
19. **Hui D, de la Cruz M, Mori M, Parsons HA, Kwon JH et al.**: Concepts and definitions for "supportive care", "best supportive care", "palliative care", and "hospice care" in the published literature, dictionaries, and textbooks. *Support Care Cancer* 2013;21(3):659-685.



CAPÍTULO XXII

Arte en los OncoCREAN

Jacqueline Alí Loaeza, Evelyn Serna Rodríguez



ANTECEDENTES

La incidencia de cáncer en los niños en el país se ha incrementado de manera exponencial en las últimas décadas, lo que ha llevado a cambios sustanciales en las causas de enfermedad y muerte. El Instituto Mexicano del Seguro Social visualizó esta situación desde años pasados, por lo que se implementó una estrategia que brindara contención a estos niños, que cada vez en mayor número estaban siendo atendidos en las unidades médicas.

La estrategia de los Centros de Referencia Estatal para la Atención del Niño, Niña y Adolescente con Cáncer (OncoCREAN) fue creada para tal fin, apoyada en pilares muy sólidos que asegurarían la atención y la calidad de la atención de estos niños.

No sólo eran los medicamentos los que debían ser contemplados para dar una atención de excelencia, sino algunos otros aspectos de vital importancia, como la infraestructura para ofrecerle a estos niños espacios dignos donde pudieran ser atendidos, separados de las áreas ya existentes de pediatría, y disminuir así el riesgo de una infección hospitalaria. La capacitación del personal a cargo también fue muy importante, así como el desarrollo de estudios de laboratorio especiales que dieran pauta a una terapia más precisa, coadyuvando al impacto positivo en la sobrevida de estos niños.

Es claro que el diagnóstico de un niño con cáncer trastoca no sólo a la familia, sino en ocasiones a la comunidad, además de que empiezan a vivir un verdadero drama a partir del diagnóstico, por lo que la parte emocional juega un rol fundamental. El acompañamiento emocional es vital, y los espacios dignos y con estructuras y motivos diferentes de los de un hospital común son muy importantes. Los espacios especializados de acuerdo con el lugar de origen de los niños les brindan confort y favorecen la adherencia terapéutica. Y es que entrar en una zona hospitalaria con un diagnóstico de cáncer siendo un niño puede resultar aterrador. Los tratamientos son largos y los pacientes son sometidos a repetidas hospitalizaciones, en las que se deben enfrentar no sólo el temor o el dolor de los procedimientos médicos, sino también la ausencia de la vida normal, las rutinas y la vida escolar y social. Esto hace que el paciente entre en un estado de vulnerabilidad, incluso se ha señalado que podría causar alteraciones en su organismo, como agotamiento, ansiedad, fragilidad, cansancio y estrés.¹

En los últimos años el estudio de los efectos del entorno físico en un espacio hospitalario ha cobrado una gran relevancia. Las conclusiones detallan que dichos estímulos en el entorno afectan

de alguna manera la recuperación. Transformar el espacio físico y evocar un viaje que transporte a lugares imaginarios y fantásticos da un cobijo a la mente estresada y miedosa de los pequeños pacientes y sus familiares.

El programa “Tú Eres Magia” se inició en 2011 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, en el área de oncología. La intención de acondicionar el espacio surgió a partir de la necesidad de crear un lugar digno para los niños que conviven durante meses o que sin desearlo pasan sus últimos días entre paredes planas y sin vida. Las intervenciones se realizaron en un inicio de manera espontánea, involucrando a los pacientes e incluso al personal médico. Esto dio inmediatamente un sentido de pertenencia y empatía que a su vez abrió la necesidad de replicarlo en otros espacios del hospital, particularmente en el área de cuidados paliativos, que se inauguró en 2018. El programa se extendió a otros estados de la República Mexicana, comenzando en el Hospital General de Zona N° 1 “Nueva Frontera”, Tapachula, Chiapas, que fuera el primer OncoCREAN en 2012.

Objetivos

- Presentar de manera narrativa e ilustrativa los acontecimientos que inspiraron los murales en las áreas hospitalarias de los OncoCREAN.
- Resaltar la necesidad de desarrollar la intervención en los espacios designados para los pacientes oncológicos de pediatría en las diferentes ciudades del país tomando como referencia la identidad cultural de la zona y la sabiduría de los pueblos indígenas que habitan en cada estado, aportando así una riqueza temática para permitir plasmar un mensaje o motivo de introspección en cada uno de los murales.
- Agradecer a cada paciente que con su experiencia de vida dejó una estela de esperanza y anhelos en esas paredes.
- Evidenciar el impacto en el estado de ánimo y el sentido de pertenencia en los pacientes y sus familiares cuando son involucrados en el proceso de creación.

OncoCREAN HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL “SIGLO XXI”

Área de oncología, quinto piso

Fue la primera en ser intervenida en 2012 para la atención de los niños con cáncer en la historia de la institución.

A continuación se muestran los murales y se describe su significado. Se debe recalcar que estos murales están ubicados en cada uno de los cubículos del área referida (figura XXII-1).

Permanecer días o meses en un cubículo de cuatro camas en el área de oncología de un hospital no es fácil, a veces desearías volar, sentir el viento en la cara y despegar el vuelo con el impulso de una carrera en bicicleta (figura XXII-2).

La apreciación de la estela de un barco o las estrellas al compás del vaivén de una balsa en medio de un lago evoca paz y tranquilidad en los niños en esta ala del hospital (figura XXII-3).

Otras veces desearías tener las alas de un pájaro para poder sentir libertad (figura XXII-4). “J”, una hermosa paciente adolescente, se acercaba en una silla de ruedas mientras el equipo de trabajo de Tú Eres Magia intervenía a uno de los pacientes aislados del 5° D.

Después de algunos años de estar en vigilancia y de haber pasado por una desarticulación de la pierna por cáncer de hueso, le confirmaban que ahora tenía leucemia. Se la invitó a participar en la creación de las pinturas del cuarto aislado que le habían asignado, y al finalizar plasmó la huella de su mano en la entrada.

Esa misma noche se complicó su estado de salud, por lo que fue llevada a terapia intensiva, y ante la desolación sus médicos le prometieron hacer lo posible por regresarla a “su aislado”, “J” no



Figura XXII-1. *Sentir el viento me hace volar*, septiembre de 2015, Área de Oncología. Artistas: equipo de trabajo de "Tú Eres Magia".

mejoró, pero se cumplió la promesa, se instaló la terapia intensiva en ese cuarto aislado y al poco tiempo falleció. Su familia pudo acompañarla y despedirla (figura XXII-5).

Un niño con cáncer que tiene neutropenia durante el tratamiento debe permanecer aislado, además de que no puede continuar con los procesos propios del tratamiento, ya que la disminución de los glóbulos blancos aumenta el riesgo de contraer infecciones.²



Figura XXII-2. *Observa y asómbtrate*, septiembre de 2015. Artistas: equipo de trabajo de "Tú Eres Magia".



Figura XXII-3. *Con los pies en el cielo*, mayo de 2013. Artistas: equipo de trabajo de "Tú Eres Magia".

Imaginar estar en una playa puede menguar la ansiedad que genera estar en un cuarto aislado en el hospital. El faro que los guía aun en la oscuridad y la lancha que toca tierra firme son símbolo de seguridad tras la tormenta (figura XXII-6). "D" era una niña de 11 años con un tumor del tallo cerebral y un peculiar carisma que tocó el corazón de muchas personas durante su estancia en el hospital. Después de un tiempo en tratamiento pasó a cuidados paliativos, por lo que se la preparó para regresar a su casa en Veracruz, pero ella deseaba volver al Hospital de Pediatría en la Ciudad de México para ver a su médico tratante; sin embargo, no fue posible realizar el viaje de regreso al hospital debido a su grave condición física. Uno de sus deseos era acondicionar los espacios del hospital con murales para generar pertenencia y arraigo. Esto dio pie a mucha reflexión en torno al cuidado de los niños en etapas terminales. El que fuera su cuarto fue pintado en su nombre y desde entonces ha acompañado a muchos pequeños en diferentes momentos de su tratamiento y a varios en los últimos días.



Figura XXII-4. *El sueño de las estrellas*, enero de 2013. Artistas: equipo de trabajo de "Tú Eres Magia".



Figura XXII-5. *La playa*, diciembre de 2012. Artistas: equipo de trabajo de "Tú Eres Magia".

El cabello de una niña en el mural se convierte en flores para después transformarse en mariposas; la cama está en medio del bosque. Las luciérnagas son atrapadas por un niño para iluminar el faro que lleva en la balsa que navega entre nubes en busca de la luna que brilla por el reflejo del pequeño ángel (figura XXII-7).

Después del sismo de septiembre de 2017 el Hospital de Pediatría quedó en buenas condiciones; sin embargo, el área de las escaleras generaba desconfianza en quienes las circulaban a diario. El mural en ellas se pensó para que fungiera como un recordatorio de caminar siempre con la esperanza de que saldrá el sol al dar pasos firmes en la adversidad.

Representa las casitas típicas de los estados del país de donde provenían por zona de afluencia los niños y sus familiares.



Figura XXII-6. *La ventana al cielo*. Diciembre de 2012. Artistas: equipo de trabajo "Tú Eres Magia".



Figura XXII-7. Paso a paso en las adversidades, noviembre de 2017. Artistas: equipo de trabajo "Tú Eres Magia".

Área de cuidados paliativos

El área de cuidados paliativos se originó a partir de la necesidad de ocupación por parte de los niños en el cuarto aislado denominado "La ventana al cielo". Fue un espacio indispensable que brindaría privacidad a los niños y sus familiares durante la fase terminal de la enfermedad. Se inauguró en 2018 con cuatro cuartos aislados y un área de uso común de acompañamiento. La propuesta fue crear un ambiente de naturaleza, tranquilidad y paz (figura XXII-8).

Contiene una banca vacía que invita a contemplar la quietud de un mar sin olas con el reflejo del cielo y un silencioso velero. Un niño sonriente y alegre de subir la escalera para volar en compañía y en paz en su transporte imaginario. Su maleta está vacía, ha dejado las piedras que le pesaban



Figura XXII-8. Paz en el alma, abril de 2018. Artistas: equipo de trabajo "Tú Eres Magia".



Figura XXII-9. *Ligereza sobre las nubes*. Abril de 2018, Área de Cuidados Paliativos. Artistas: equipo de trabajo "Tú Eres Magia".

en el camino y ha soltado su avión de papel, símbolo de amor, en espera de que lo reciban quienes permanecen (figura XXII-9).

Cuando una mariposa finalmente logra desplegar sus alas para poder volar es ligera y hermosa; así ocurre cuando dejamos atrás el dolor físico, cuando poco a poco miramos desde otra perspectiva por encima de aquello que ya no nos detiene (figura XXII-10).



Figura XXII-10. *El Universo que nos sostiene*, abril de 2018, Área de Cuidados Paliativos. Artistas: equipo de trabajo "Tú Eres Magia", con la participación de Jack Avalier.

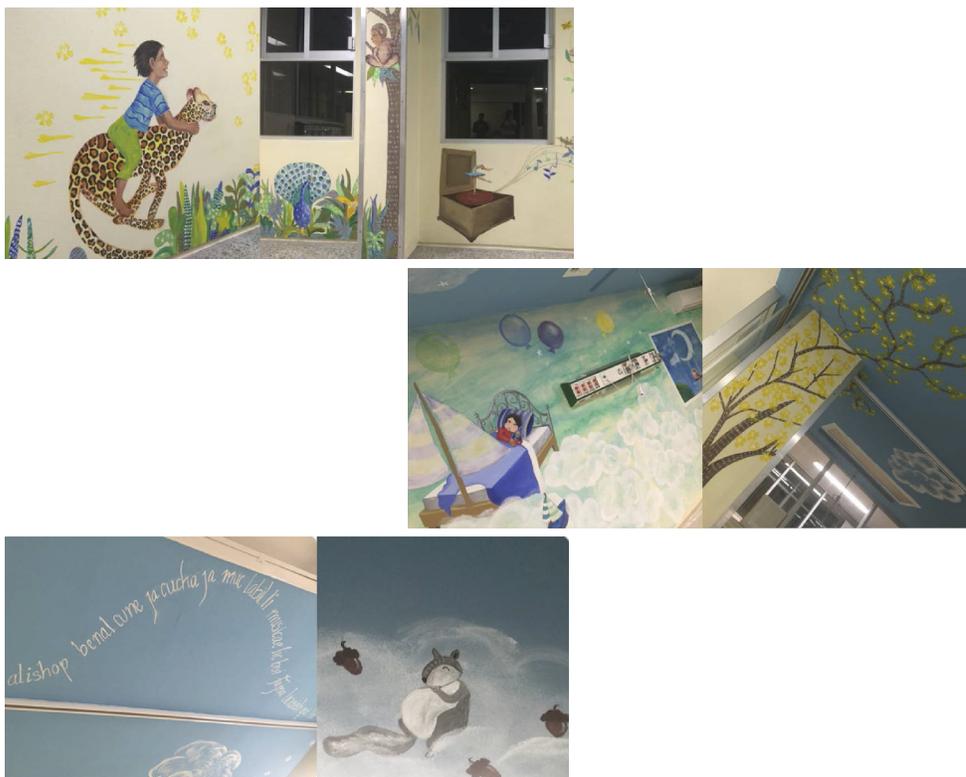


Figura XXII-11.

Abrazar el universo implica entender que debemos confiar, a pesar de que somos tan pequeños ante ese gran universo que nos acompaña en silencio...

OncoCREAN, TAPACHULA, CHIAPAS

En marzo de 2015 se inauguró el primer OncoCREAN en el Hospital General de Zona N° 1 “Nueva Frontera” de Tapachula, Chiapas. La riqueza natural del estado, la autonomía de los grupos indígenas en la zona e incluso el dialecto de algunos crearon la necesidad de escribir en tzotzil algunas de las frases plasmadas (figura XXII-11).

La imaginación es como una caja de música en donde se puede guardar todo lo que nos da pertenencia. Imaginar el pavo real, el mono o la ardilla voladora característicos de la zona al compás de las notas musicales, recordar los cafetales o el árbol de la primavera con sus flores amarillas que visten de luz y esperanza. Quizá subir en un jaguar para sentir la velocidad en la piel o dormir entre juguetes, castillos de arena, globos y veleros.

OncoCREAN NAYARIT

La cultura de los huicholes es rica en mitos y leyendas, por lo que para intervenir el área del OncoCREAN en el Hospital General de Zona N° 1 “Luis Ernesto Miramontes Cárdenas”, Nayarit, en 2017, se tomaron como referencia algunos elementos de esta sabia cultura (figura XXII-12).

En la leyenda del venado azul contada por los huicholes se le otorgan ofrendas como agradecimiento por permitir el acceso al mundo de lo invisible, desde donde se logra curar las heridas del



Figura XXII-12.

alma. En el momento de nacer a los niños se les regala un ojo de dios, que es un símbolo de bendiciones y protección, y es también una réplica de cómo está constituido el cosmos y un medio de interacción con el mundo espiritual.

OncoCREAN LA PAZ, BAJA CALIFORNIA

En enero de 2018 se realizó la adecuación del área que recién se construía y adaptaba para el OncoCREAN en el Hospital General de Zona con Medicina Familiar N° 1 (figura XXII-13).

La energía de la vida marina en La Paz, Baja California Sur, es innegable. Con un ecosistema marino de los más diversos y ricos, el Mar de Cortés alberga una diversidad de ballenas dignas de ser plasmadas en un espacio necesitado de esa energía mágica y majestuosa. El piquero patiazul, las mantarrayas, las tortugas, los leones marinos y las garzas blancas, junto con las montañas de color lila en el atardecer, las lanchas de los pescadores y la vegetación desértica de la zona enmarcan las paredes del cubículo de esta área.

En los cuartos aislados se plasmaron gaviotas que forman una escalinata para subir al cielo, un majestuoso tiburón ballena en el área de cunas y un cuarto aislado más dedicado a la ballena gris.

OncoCREAN COATZACOALCOS, VERACRUZ

El área de OncoCREAN del Hospital General de Zona N° 36 “Hermenegildo J. Aldama” fue intervenida en octubre de 2018. Se pintaron dos cuartos aislados, un cubículo de seis camas, el área de quimioterapia ambulatoria y la ludoteca (figura XXII-14).

El paseo de las escolleras en el puerto de Coatzacoalcos es un emblemático andador que une el río Coatzacoalcos con el Golfo de México. Esta referencia de la ciudad quedó representada en las paredes del cubículo de seis camas, con el cabello de una niña marinera, del cual se desprende un río que desenvuelve personajes marinos e historias de pescadores. En una botella de cristal se guarda la antigua catedral de la ciudad; en una esquina del cubículo se observa una sirena leyendo al costado de una cama, simulando contar cuentos; su cabello se transforma en un remolino de agua del cual se desprende el emblemático faro de Coatzacoalcos, señal de luz y guía (figura XXII-15).



Figura XXII-13.

El quetzal, ave de la zona, se ha asociado al dios mexica Quetzalcóatl, deidad que manifestaba el arquetipo de la serpiente emplumada. Esta ave ha sido considerada símbolo de libertad y energía creativa. “Coatzacoalcos” significa en náhuatl “lugar donde se esconde la serpiente”, y esa serpiente emplumada se convierte en amiga de los niños enmarcando el pasillo de esta área de pacientes oncológicos (figura XXII-16).

En uno de los cuartos aislados se plasmaron palomas saliendo por debajo de las sábanas de cama de una niña, las cuales recorren los pasillos llevando mensajes a sus seres queridos. En la pared contigua un grupo de personajes alados viajan sostenidos de la peculiar flor diente de león que los llevará a viajes imaginarios; cada uno lleva una maleta con sus sueños y anhelos.

En otra habitación aislada se simuló un pasillo desde donde se llega a una escalera que baja al mar (figura XXII-17).

En el área de quimioterapia ambulatoria de este OncoCREAN se pensó en poner a una niña de la cual se desprenden muchas mariposas y guías de flores con colibríes, símbolo de transformación y evolución. La artista María Moguel fue coautora de esta zona de murales.



Figura XXII-14.

OncoCREAN CIUDAD OBREGÓN, SONORA

El área de OncoCREAN en el Hospital General Regional N° 1 Ciudad Obregón, Sonora, fue intervenida en diciembre de 2020 (figura XXII-18).

La cosmovisión de los yaquis y los seris enriqueció la propuesta para pintar este espacio; se procuró crear una atmósfera que hiciera sentirse parte de este pueblo milenario que ha sobrevivido a diversos embates. El momento y el entorno al intervenir este OncoCREAN fueron muy especiales, fueron meses de contingencia por la pandemia por lo que no fue posible desplazar a los pacientes a otra área mientras se pintaban los murales dada la saturación de camas, es por eso que se decidió pintar el pasillo afuera de los cuartos. Los pacientes participaron pintando y colaborando con las ideas, con lo cual se logró pasar de un ambiente desolador en época difícil a una fiesta de arte y colaboración (figura XXII-19).

El cerro Tetakawi es un emblema de alto valor paisajístico en Sonora; se dice que en esa zona sobrevivieron grupos indígenas de yaquis y seris, y por eso es considerado un símbolo de fortalecimiento del espíritu guerrero. A un costado se encuentra una niña seri con una cesta tradicional que es la expresión de otro modo de conocimiento sobre el mundo; de igual forma, la decoración de su rostro con líneas, rombos y triángulos refleja sus historias de vida. Los pacientes internados en esos días pintaron su cara, aludiendo a esta tradición y cargándose de esperanza (figura XXII-20).

En la madrugada, mientras trabajaba el equipo de “Tú Eres Magia” para terminar los murales, uno de los pacientes al que acababan de retirarle un ojo para combatir un tumor se movía con mucha



Figura XXII-15.

energía en una silla de ruedas; se podía levantar por momentos, así que decidió bailar la danza del venado. Su mirada alerta, aun con un pequeño parche en el ojo izquierdo, mostró el profundo significado de dicha danza.

La danza representativa de la zona evoca a un venado, símbolo de fuerza y renovación, portando unas sonajas que simulan el temor o nerviosismo del animal (figura XXII-21).

“V” era un valiente paciente que llevaba más de un año en el hospital, estaba conectado a un respirador. Él no podía levantarse de la cama para observar lo que sucedía en los pasillos que estaban siendo intervenidos; sin embargo, pidió a sus médicos que lo dejaran salir unos momentos para plasmar su mano, igual que los otros niños que ahí se encontraban; su sonrisa al mismo tiempo que contenía la respiración al observar los murales dejó sin aliento a todo el equipo. “V” falleció tiempo después, sin duda su sonrisa de ese día ha quedado marcada en la mente de todos los que fueron testigos de ese momento.



Figura XXII-16.



Figura XXII-17.

OncoCREAN OAXACA, OAXACA

El área de OncoCREAN Oaxaca fue intervenida en el Hospital General de Zona N° 1/Unidad Médica de Atención Ambulatoria, en junio de 2021.

Oaxaca regala una diversidad en gastronomía y tradiciones además, de ser uno de los más importantes reservorios genéticos de maíz de México y el mundo. Esta ocasión, en uno de los pasillos se pintaron niños descansando en cunas de mazorcas, tomando como inspiración la ilustración de la argentina Nerina Canzi, y manifestando la lucha de los niños por atravesar las dificultades. Por otro lado, teniendo como referencia el bordado oaxaqueño, se plasmó un corazón con una rama y flores que atraen a los colibríes, reflejando lo que se desprende del corazón de los que nos aman. Unas alas con bordados típicos oaxaqueños reciben a los niños en la entrada con la idea de que se sientan transformados al ingresar en esa área (figura XXII-22).

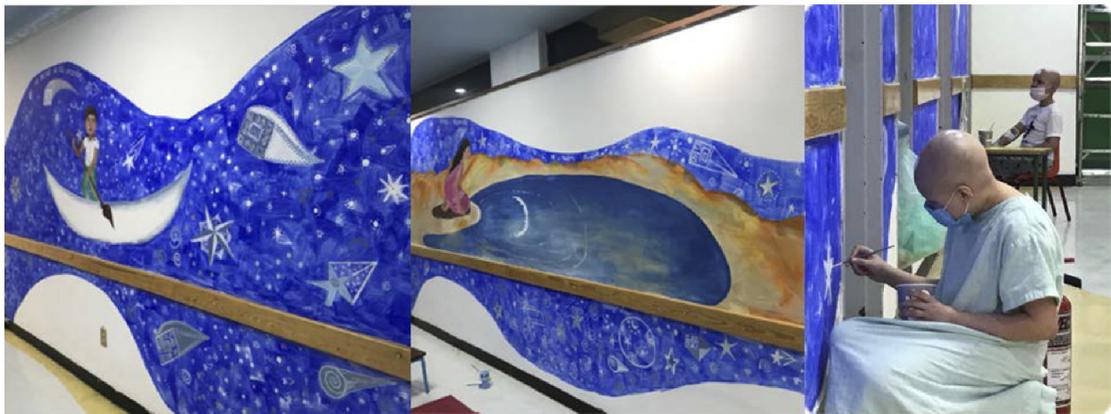


Figura XXII-18.



Figura XXII-19.

De igual forma, la obra del artista urbano oaxaqueño Saner inspiró este espacio para crear historias que reflexionan en relación con los miedos y como desearíamos esconderlos detrás de una máscara; se hace alusión a que la manera de diluir esto es teniendo la capacidad de entrar en nuestro corazón para reconocer la fuerza interna que habita ahí y que nos empodera para seguir adelante. Los alebrijes acompañan las composiciones en cada cama de esta área de hospitalización. En un mural hay una niña que lleva un árbol en su morral a la vez que un pájaro carga una casita, símbolo del deseo de llevar el hogar al hospital para sentir ese confort de casa.

OncoCREAN CUERNAVACA, MORELOS

La intervención del área del OncoCREAN en el Hospital General Regional N° 1, de Cuernavaca, Morelos, fue en julio de 2021. El lugar de la eterna primavera dio pie para pintar los anhelos que se tienen cuando se vive un proceso difícil (figura XXII-23).



Figura XXII-20.



Figura XXII-21.

En uno de los cuartos aislados se creó el efecto de un imaginario escape del hospital; un chico se asoma con un corazón en la mano, reflejo del anhelo de contar con energía y fuerza para salir a dar un paseo por las calles enmarcadas con las coloridas bugambilias de la zona. En otro cuarto aislado se plasmó el momento de introspección y calma de un atardecer. En el pasillo se pintó un Chinelo con alas, personaje de las danzas tradicionales de las fiestas de Morelos, en honor al artista mexicano Víctor Gochez, oriundo de Cuernavaca y poeta de la pintura (figura XXII-24).



Figura XXII-22.



Figura XXII-23.

Se evocó la paz que desean tener los padres de los niños enfermos esperando la recuperación pronta de sus hijos, de modo que la paloma de la paz los abraza para contenerlos. En otra pared el hogar se lleva en el corazón para sentirse mejor aun estando en el hospital; en otro espacio de este cubículo se plasmó la fuerza de los espíritus de los animales que habitan en la zona para reconocer en ellos el sentir del espíritu guerrero que las personas llevan dentro.

OncoCREAN QUERÉTARO, QUERÉTARO

En septiembre de 2021 el equipo de trabajo de Tú eres Magia se trasladó a la ciudad de Querétaro al Hospital General Regional “El Marqués” para la intervención en el área recién remodelada del OncoCREAN. La participación de los médicos de pediatría de ese hospital fue muy valiosa (figura XXII-25).



Figura XXII-24.



Figura XXII-25.

La contemplación de la naturaleza genera calma, y es por eso que se pensó en plasmar paisajes de la zona, como son el monolito de Peña de Bernal, el mirador Cuatro Palos y la cascada El Chuveje, lugares fantásticos vistos desde un contexto más mágico como sería ir volando en una lancha de remos sostenida por globos o en el lomo de una golondrina (figura XXII-26).

El acueducto emblemático de la ciudad de Querétaro da la bienvenida en el pasillo de entrada a esta área del hospital, que junto con un trío de músicos tocan de forma imaginaria un huapango huasteco acompañados por una niña que alude el arte otomí que sale de su flauta (figura XXII-27).

Las muñecas “María” y los juguetes típicos de madera crearon un ambiente de alegría. Un toro en alusión al arte taurino en Querétaro es el favorito de los niños, ya que les recuerda el cuento de *El Principito*, por la capa que lleva el niño (figura XXII-28).

Al cuarto de procedimientos médicos de esta área se le dio un giro en relación con el sentimiento que generan los pacientes al ingresar a él, ya que por lo regular es ahí donde se realizan procedimientos que a veces son muy dolorosos. Se transformó para que generara pensamientos alegres. Se pintó un automóvil retro en el que viajan un niño y su perro, imaginando todo lo que les gusta o



Figura XXII-26.



Figura XXII-27.

desean; pequeños dibujos de estos pensamientos positivos se desprenden del auto que viaja durante una noche estrellada de luna llena en el bosque.

ÁREA DE CUIDADOS PALIATIVOS EN EL OncoCREAN DE GUADALAJARA

Un espacio físico destinado para despedir a un ser querido, en especial cuando se trata de un menor; hace que quienes se involucran con el proceso de creación del lugar queden sensibilizados y emocionados por lo que ese lugar significa. El Hospital de Pediatría destinó un espacio de cuatro habita-



Figura XXII-28.



Figura XXII-29.

ciones aisladas y un área común para los familiares. El tema para los murales se centró en la capacidad de asombro e inocencia, la inmensidad del universo y la esencia humana (figura XXII-29).

En uno de los cuartos aislados se pintó un atrapasueños, cuyas plumas se van transformando en mariposas y que equivalen a soltar todo el dolor y los pensamientos que lastiman para poder volar (figura XXII-30).



Figura XXII-30.



Figura XXII-31.

Los seres humanos comparten la valentía de un leopardo, la fuerza de un elefante y la tranquilidad de las jirafas, y al observar el universo entienden la conexión con la naturaleza y los seres vivos.

Esta área del OncoCREAN de Guadalajara se pintó en marzo de 2022 (figura XXII-31).

La vida pudiera ser una aventura en la constante búsqueda de los anhelos, debiendo mantener siempre la luz que guía en la oscuridad (figura XXII-32).

El castillo representa el lugar al que todos deseamos llegar y la reflexión de lo que cada quien llevaría consigo, quizá el universo y los planetas conquistados o simplemente nuestra esencia que cabría en una mano, pero que quizá es lo más valioso que la vida nos ha dado.



Figura XXII-32.



Figura XXII-33.

OncoCREAN METEPEC, ESTADO DE MÉXICO

En el OncoCREAN de Metepec, en el Hospital General Regional N° 251, se complementaron las pinturas que ya se habían realizado en el espacio destinado a los niños con tratamiento oncológico. El espacio se encontraba con pacientes cuando se pintaron los murales de Tú Eres Magia, de tal forma que fue a partir de conversaciones en relación con la identidad y la pertenencia de la zona con los médicos y los familiares lo que dio el concepto a plasmar, lo cual le dio pertenencia e integración al área (figura XXII-33).

En esta parte del Estado de México se elaboran esculturas de barro, como los árboles de la vida, que representan historias en cerámica. De igual manera, se producen una gran cantidad de peluches en la zona de Xonacatlán y flores en Tenancingo. Esto se tomó como idea para plasmar de manera imaginativa el cabello que se pierde con el tratamiento de quimioterapia, transformado en algo que nos dará vida; por eso se ven las flores que dan lugar a un árbol de hadas y a partir de ahí crece el árbol de la vida. En otra pared de ese cubículo se continúa el tema mágico y el de los peluches típicos de la zona, que representan en el sueño de un niño a un hada que diseña los peluches mientras los niños duermen (figura XXII-34).



Figura XXII-34.



Figura XXII-35.

En los municipios que colindan con esta región existen zonas arqueológicas como las pirámides de Malinalco y Tenango, así como el Centro Ceremonial Otomí, en Temoaya. La energía ancestral siempre ha generado fuerza y pertenencia en los pacientes que ven reflejado ese tipo de imágenes en las paredes de los cuartos del hospital. Cuando los niños internados son parte del proceso creativo se logra un ambiente de alegría y fiesta que permea en estado de ánimo del paciente (figura XXII-35).

El paisaje se completa con un tendedero que recorría por encima de las camas en una parte del cubículo platos de cerámica, un jorongo y peluches, de acuerdo con lo que pedían los ingresados en esa tarde en el hospital (figura XXII-36). Un cohete retro en el nevado de Toluca hace alusión

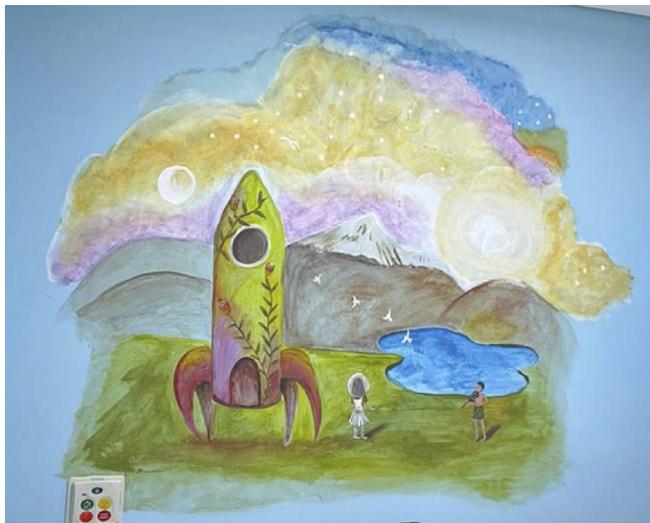


Figura XXII-36.

a una niña que desciende de él para escuchar a un amigo tocar el violín. “A” ocupaba la cama contigua al mural y pidió que a la niña astronauta tuviera el pelo largo, vestido y botas.

CONCLUSIONES

Cada OncoCREAN que ha sido intervenido por el equipo de Tú Eres Magia ha aportado identidad al área como parte del programa de acompañamiento emocional. Los pacientes que ingresan a estos espacios se sienten acogidos, lo cual hace que olviden que se encuentran en una unidad hospitalaria.

Uno de los objetivos de la estrategia OncoCREAN, del Instituto Mexicano del Seguro Social, es el acompañamiento emocional de cada uno de estos niños, al inicio y durante el tratamiento al cual son sometidos, así como la contención de sus familiares, por lo que se considera que este elemento es fundamental.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la labor altruista y de genuina generosidad al equipo de artistas que apoyaron incondicionalmente la elaboración de los murales: Veronique Ruffo, Katya Gochez y María José Gochez.

REFERENCIAS

1. **Fernández CA, López NI:** Transmisión de emociones, miedo y estrés infantil por hospitalizaciones. *Int J Clin Health Psychol* 2006;6(3):631-645.
2. *Niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia).* American Cancer Society.



ÍNDICE ALFABÉTICO

Números

6-mercaptopurina, 6, 234

A

ácido

 pteroilaspártico, 6

 úrico, 127

actinomicina, 138, 204

adenoma hipofisario, 65

adenomegalia, 125

 cervical, 122, 126

adenopatía, 127

 cervical, 122

 mediastínica, 124, 125

adinamia, 136

adrenoleucodistrofia, 228

adriamicina, 138, 139, 204

agammaglobulinemia congénita, 40

alemtuzumab, 240

alfatalasemia, 228

alopecia, 238

alotrasplante, 229

alteración

 citogenética, 44

 visual, 41, 67

ametopterina, 6

amputación, 140, 218

anemia, 55, 147, 238

 aplásica, 230

 de Fanconi, 51

 drepanocítica, 228

 hemolítica microangiopática, 232

 megaloblástica por déficit de ácido

 fólico, 6

 normocítica, 146

 por déficit de vitamina B₁₂, 6

 recurrente, 228

 refractaria, 227

aneuploidía, 41

anomalía

 genética, 42

 metabólica, 55

anorexia, 55, 63, 68, 127, 238, 239

ansiedad, 68, 245, 246, 269

aplasia medular, 228

artralgia, 40, 44, 55, 146

artritis reumatoide, 124, 228

ascitis, 232, 234, 235, 236

asparaginasa, 44, 45

Aspergillus, 240

astenia, 136

astroblastoma, 64

astrocitoma, 14, 17, 19, 20, 21, 62, 63, 64, 66,

 69, 71, 75, 79, 80, 81, 83, 84, 86, 91, 111, 113,

 115, 171, 179, 180, 181, 182

 anaplásico, 14, 19, 77, 78, 171, 180

cerebelar, 81, 83, 94, 112
 quístico, 84
 cerebeloso, 82, 85
 de la vía óptica, 84
 del cerebelo, 81, 82
 del tallo cerebral, 87
 difuso, 171, 180
 fibrilar, 82, 110
 gemistocítico, 82
 hemisférico supratentorial, 76, 77
 infantil desmoplásico, 64
 infratentorial, 81
 pilocítico, 64, 66, 82, 110, 171, 180
 juvenil, 81
 protoplásmico, 82
 quístico, 78
 subependimal de células gigantes, 66, 171, 180
 subependimario de células gigantes, 64
 tentorial, 76
 xantomatoso, 82
 ataxia, 40, 67, 76, 83, 93, 94, 102, 111
 troncal, 83
 atropina, 3
 autotrasplante, 228
 azacitidina, 56
 azatioprina, 234

B

bacteremia, 55, 57
 beleño, 3
 betatalasemia, 228
 bevacizumab, 71, 80
 blastoma hipofisario, 65
 bleomicina, 128, 138
 blinatumomab, 46
 bortezomib, 56
 bosutinib, 149, 150, 151
 bronquiolitis obliterante, 238
 bulimia, 68
 busulfán, 231, 233, 234

C

Caenorhabditis elegans, 179
 calcificación, 101, 103
 calicheamicina, 46, 232

caliquemicina, 56
 cáncer, 3, 4, 13, 14, 18, 29, 34, 61, 62, 124, 181, 183, 189, 190, 213, 214, 219, 245, 257, 260, 269
 bucal, 5
 de escroto, 5
 de estómago, 7
 de hueso, 270
 de mama, 5, 166
 de ovario, 5, 86
 de páncreas, 5
 de próstata, 86
 de pulmón, 5, 166
 no microcítico, 18
 de tiroides, 166
 hepático, 7
 infantil, 6, 29, 30, 36, 39, 47, 128, 171, 189, 192, 194
 pediátrico, 201
 pulmonar, 6
 carboplatino, 71, 79, 86, 97, 105, 115, 205, 206
 carcinoma
 de células claras de riñón, 166
 de cérvix, 18
 de los plexos coroideos, 62
 de mama, 18
 de ovario, 18
 de pulmón, 18
 de riñón, 18
 de vejiga, 18
 embrionario, 65
 carmustina, 231, 232, 234
Catharantus roseus, 5
 cefalea, 41, 63, 67, 76, 83, 92, 94, 102, 111
 ciclofosfamida, 44, 79, 97, 104, 128, 138, 141, 204, 206, 231, 232, 234
 ciclosporina, 240
 cirrosis, 233
 cisplatino, 5, 70, 79, 96, 97, 138, 139, 206
 citarabina, 44, 53, 54, 55, 231, 234
 citomegalovirus, 230
 cloranfenicol, 5
 cloroformo, 4
 cloroma, 55
 coagulación intravascular diseminada, 55
 coagulopatía, 52
 condrosarcoma, 65
 mesenquimatoso, 65

conjuntivitis cicatricial, 238
 cordoma, 65
 coriocarcinoma, 5, 65
 craneofaringioma, 69, 81, 83
 adamantinomatoso, 65
 papilar, 65
 crecimiento
 celular, 18
 epitelial maligno, 5
 tumoral, 15, 21, 82
 crisis
 convulsiva, 41, 68, 76, 102
 vasooclusiva, 228

D

dacarbazina, 71, 128, 129, 234
 daño
 cognitivo, 217
 endotelial, 232
 hepático, 228, 238
 neurológico, 218
 pulmonar, 232
 tisular, 15, 237
 dasatinib, 45, 56, 149, 151
 daunorrubicina, 44, 55
 decitabina, 56
 deficiencia neurológica, 228
 delirio, 68
 denosumab, 139
 depresión, 245, 246
 dermatitis, 205
 derrame pleural, 126, 238
 destrucción ósea, 136
 deterioro
 funcional, 218
 neurológico, 109
 dexametasona, 44, 45
 diabetes insípida, 69
 diplopía, 111
 disartría, 111
 diseminación linfática, 126
 disfasia, 111
 disfunción
 hepática, 234, 235
 hipotalámica, 68
 neurológica, 63
 piramidal, 76

 pituitaria, 68
 disimetría, 102
 displasia fibrosa, 134, 136
 distrofia muscular, 257
 docetaxel, 141
 dolor
 abdominal, 238, 239
 de cuello, 83
 en el cuello, 102
 doxorubicina, 44, 128, 138

E

edema, 112, 219
 de papila, 67
 peritumoral, 112
 encefalitis infecciosa, 94
 encefalopatía hepática, 234
 endocrinopatía, 45
 enfermedad
 autoinmunitaria, 123, 124, 228
 cardiaca, 205
 clonal, 4
 congénita, 232
 crónico-degenerativa, 260
 de depósito, 228
 de Erdheim-Chester, 65
 de Hodgkin, 124
 de injerto contra huésped, 55, 230, 237,
 238, 239
 aguda, 240
 crónica, 238, 239, 240
 de Kostmann, 40
 de Krabbe, 228
 de las células madre hematopoyéticas, 145
 de Lhermitte-Duclos, 64, 67
 de Paget, 134, 136
 de Rosai-Dorfman, 65
 dispéptica, 7
 ganglionar, 126
 hematológica, 225
 hematooncológica, 255
 hepática, 232, 234
 venooclusiva, 228, 232
 infecciosa, 229
 maligna, 3, 81, 101
 mínima residual, 42, 44, 52, 57, 227
 neoplásica, 39, 232
 oncológica, 216, 221, 227, 260

testicular, 44
 venérea, 5
 endimoblastoma, 100
 endimoma, 14, 62, 63, 76, 94, 99, 100, 101, 103, 104, 105
 de la fosa
 posterior, 64, 67
 superior, 64
 espinal, 64, 67
 mixopapilar, 64
 supratentorial, 64, 67, 104
 epilepsia, 68, 183
 equimosis, 40, 55
 erlotinib, 5
 esclerodermia, 228
 esclerosis, 125, 238
 nodular, 123, 125
 vaginal, 238
 escopolamina, 3
 esplenomegalia, 40, 147, 148
 espongioblastoma, 110
 estado de coma, 68
 estenosis esofágica, 238
 estreptomycin, 5
 éter, 4
 etopósido, 55, 71, 79, 97, 105, 115, 128, 138, 139, 141, 205, 231, 232
 evolución tumoral, 190

F

fascitis, 238
 fibrosis, 125, 129
 pulmonar, 205
 fludarabina, 231, 232
 fluvastatina, 86, 115
 fragilidad, 269
Fusarium, 240

G

gangliocitoma, 62
 cerebeloso displásico, 64
 displásico cerebelar, 67
 ganglioglioma, 62, 64, 81
 infantil desmoplásico, 64
 gemcitabina, 141
 gemtuzumab, 56, 232, 233

germinoma, 65, 69, 81
 gilteritinib, 56
 glioblastoma, 17, 18, 19, 64, 66, 171, 173, 180
 multiforme, 14, 20, 21, 75, 77, 101, 110, 111, 114
 gliocitoma embrional, 81
 glioma, 15, 16, 17, 18, 19, 64, 103, 172
 angiocéntrico, 64, 66
 astrocítico circunscrito, 64
 condroide, 66
 coroideo, 64
 de las vías visuales, 84
 del sistema nervioso central, 171, 180
 del tallo, 63
 cerebral, 94, 109
 recurrente, 80
 difuso, 21, 64, 75, 80, 85, 109
 de la línea media, 171, 180
 endimario, 100
 hemisférico
 difuso, 64
 infantil, 66
 mixto, 62
 pontino intrínseco difuso, 181, 183, 184
 granulomatosis linfomatoide, 65

H

hamartoma, 81
Helicobacter pylori, 7
 hemangioblastoma, 65
 hemangioma, 65
 hematoma, 55, 137
 hemiparesia, 68, 102
 hemoglobopatía, 228
 hemopatía, 225, 227
 maligna, 227
 hemorragia, 146
 alveolar difusa, 232
 hepatitis, 234
 B, 234, 235
 viral, 233, 235
 hepatoesplenomegalia, 44, 46, 55
 hepatomegalia, 40, 232, 234, 236
 herniación de las amígdalas cerebelares, 93
 hidrocefalia, 91, 103
 obstructiva, 67
 hioscina, 3
 hiperbilirrubinemia, 234

hiperdiploidía, 41, 44
hiperesplenismo, 146
hiperleucocitosis, 55
hiperplasia
 del endotelio vascular, 82
 gingival, 55
 patológica, 4
hiperreflexia, 93, 102
hipertensión endocraneal, 67
hipodiploidía, 41, 44
hipoglucemia, 83
hipoplasia
 de mama, 205
 ósea, 205
hiporreflexia, 93
hipoxemia, 232
histiocitosis de células de Langerhans, 65

I

ictericia, 232, 238
ifosfamida, 71, 79, 97, 115, 139, 141, 205
imatinib, 5, 45, 148, 149, 227, 240
infección
 bacteriana, 121, 240
 fúngica, 56, 240
 micótica, 240
 por SARS-CoV-2, 193
 viral, 121, 240
inotuzumab, 46, 232, 233
 ozogamicina, 46
insuficiencia
 cardiaca, 232
 cardiopulmonar, 234
 orgánica múltiple, 234
 renal, 234
irinotecán, 204

L

larotrectinib, 71, 80
lesión
 cerebral, 257
 dérmica, 84
 en el tallo cerebral, 112
 ganglionar, 128
 genética, 16, 19
 hepática, 234

infiltrativa, 84
 medular, 257
 nodular, 94
 por radiación, 236
 quística, 81, 82, 84, 101, 109, 111
 tumoral, 4, 77
 ulcerada, 7
 de mama, 5
leucemia, 4, 5, 6, 9, 13, 18, 30, 46, 47, 71, 122, 145, 151, 189, 191, 195, 196, 213, 231
 aguda, 40, 43, 46, 51, 146, 155, 190
 cutis, 46, 55
 del lactante, 46
 eritroide aguda, 158, 162
 infantil, 42, 46, 192, 193
 linfoblástica, 41, 157
 aguda, 6, 39, 42, 44, 47, 51, 146, 149, 155, 190, 193, 195, 227, 231
 linfoide, 213
 megacarioblástica aguda, 158, 163
 mieloblástica, 158
 aguda, 51, 53, 56, 157, 158, 227
 pura eritroide, 163
 mielocítica crónica, 145, 147
 mieloide, 164
 aguda, 39, 54, 190, 195, 227
 crónica, 39, 164, 227, 231
 mielomonocítica
 aguda, 158, 161
 juvenil, 227
 monocítica aguda, 158
 pediátrica, 41, 46
 promielocítica aguda, 158, 160
leucostasis
 cerebral, 55
 pulmonar, 55
linfadenopatía, 40, 44, 126, 127
 cervical, 122
linfoma, 5, 6, 30, 65, 71, 96, 126, 127, 190, 227, 231
 anaplásico de células grandes, 65, 96, 125
 de Hodgkin, 6, 121, 122, 124, 126, 145, 227
 intravascular de células B, 65
 MALT de la duramadre, 65
 no Hodgkin, 9, 122, 127, 145, 213, 227, 232
liponeurocitoma cerebeloso, 64
liquen plano, 238
lomustina, 78, 96



lupus

- eritematoso diseminado, 228
- sistémico, 124

M

- malformación vascular, 65
- mandrágora, 3
- meduloblastoma, 18, 20, 62, 63, 64, 67, 70, 71, 72, 91, 92, 93, 98, 99, 202, 206
- meduloepitelioma, 63
- melanocitoma meníngeo, 65
- melanocitosis meníngea, 65
- melanoma, 18
 - meníngeo, 65
- melanomatosis meníngea, 65
- melfalán, 231, 232
- meningioma, 65, 67
- meningismo, 102
- mercaptopurina, 6, 44
- mesilato de imatinib, 45
- mesotelioma, 7
- metástasis, 4, 8, 70, 183, 184, 217
 - ganglionar, 138
 - hematológica, 126
 - linfática regional, 138
 - pulmonar, 137, 141
- metiloma, 66, 67
- metilprednisolona, 240
- metotrexato, 5, 44, 45, 96, 138, 139, 240
- micofenolato, 240
- microangiopatía trombótica, 232
- microcalcificación, 82
- micrometástasis, 136, 138
- microquiste, 82, 101
- midostaurina, 56
- mielodisplasia, 51, 52, 227
- mielofibrosis primaria, 164, 166
- mieloma múltiple, 232
- mieloptisis, 166
- mifamurtida, 139
- miopía, 84
- miositis, 238
- mitomicina, 234
- mononucleosis infecciosa, 123
- mostaza nitrogenada, 138
- Mucorales*, 240
- muramil tripéptido, 139

N

- necrólisis epidérmica tóxica, 238
- necrosis hemorrágica
 - centrolobular, 235
 - centrolobulillar, 233
- nefropatía por cisplatino, 96
- neoplasia, 4, 17, 18, 172
 - hematológica, 51
 - hematopoyética, 155
 - incurable, 258
 - linfoide, 123, 155
- maligna, 39, 81, 101, 122, 126, 128, 133, 145, 234
 - mesenquimatoso, 135
- melanocítica meníngea
 - circunscrita, 65
 - difusa, 65
- mieloide, 155
- mieloproliferativa, 164
- neumonía, 240
- neumonitis, 205
- neuroblastoma, 64, 96, 122, 227
 - del sistema nervioso central, 67
- neurocitoma
 - central, 64
 - extraventricular, 64, 67
- neuroesfera, 172, 173
- neurofibroma, 64
- neurofibromatosis, 40, 84, 109
- neutropenia, 33, 55, 238, 271
- nilotinib, 149, 151
- nimotuzumab, 71
- nistagmo, 83, 102, 111

O

- obstrucción biliar extrahepática, 235
- oligodendrogliá, 83
- oligodendroglioma, 62, 64, 66, 76, 171, 180
- ortopnea, 126
- osteomielitis, 136
- osteopetrosis, 228
- osteosarcoma, 30, 133, 134, 139, 140
 - condroblástico, 135
 - de células pequeñas, 135
 - esclerosante, 135
 - fibroblástico, 135
 - osteoblástico, 135

parosteal, 135, 136
periosteal, 135, 136
telangiectásico, 135
ozogamicina, 56

P

paciente

con anemia aplásica, 231
con astrocitoma, 20, 78, 86, 114
 hemisférico supratentorial, 78
con cáncer, 127, 215, 216, 217, 218, 221, 245
 de mama, 184
con cirrosis hepática, 234
con ependimoma, 102, 103, 104
con fibromatosis, 109
con glioblastoma, 173
 multiforme, 75, 76
con glioma recurrente, 79
con hepatitis crónica, 233
con hiperdiploidía, 42
con hipodiploidía, 42
con lesión del tallo cerebral, 111
con leucemia, 40
 aguda, 34, 41
 promielocítica aguda, 55
con linfadenopatía crónica, 127
con linfoma, 128
con meduloblastoma, 83
con metástasis, 141
 ósea, 141
con neoplasia hematológica, 231
con oligoastrocitoma, 78
con oligodendroglioma, 78
con osteosarcoma, 134, 139, 140, 141
con SIDA, 124
con síndrome de Li-Fraumeni, 17
con trasplante, 240
con tumor
 del tallo cerebral, 111
 glial, 173
oncológico, 220, 262, 270, 278
pediátrico
 con cáncer, 34
 con linfoma, 128
paclitaxel, 5
panobinostat, 56
paperas, 123

papiledema, 76, 83, 92, 102, 111
papiloma del plexo coroideo atípico, 64
paraganglioma, 65
parálisis
 de los nervios craneales, 41
 facial, 111
paresia oculomotora, 111
pazopanib, 139
penicilina, 5
pentostatina, 240
pericarditis, 238
perineuroma, 65
petequia, 40, 55
pevonedistat, 56
pineoblastoma, 63, 64, 69
pineocitoma, 63, 64
pirrolizidina, 232
pituicitoma, 65
pituitario neuroendocrino, 65
platino, 5, 104, 105
Pneumocystis jiroveci, 57
policitemia vera, 164
ponatinib, 149, 150, 151
prednisolona, 240
prednisona, 6, 44, 78, 128, 227
procarbazona, 129
progresión tumoral, 19
proptosis, 84

Q

queratoconjuntivitis sicca, 238
quiste, 112
 aracnoideo, 84
 dermoide, 69
 intratumoral, 101
 óseo aneurismático, 135
 tumoral, 84

R

rabdomiosarcoma, 65, 122, 202, 204, 206
 alveolar, 203
 parameningeo, 205
rapamicina, 240
rash maculopapular, 239
resistencia a la quimioterapia, 15
retinoblastoma, 8, 14, 17, 20
 hereditario, 134

riesgo
de falla del injerto, 230
de hepatitis aguda, 234
de infección hospitalaria, 269
rituximab, 240
rubéola, 123
ruxolitinib, 45, 240

S

samaritiano, 141
sangrado cutáneo, 55
sarampión, 123
sarcoma, 71
de Ewing, 65, 135
de Kaposi, 5
de partes blandas, 138
granulocítico, 55
histiocítico, 65
intracraneal, 65
schwannoma, 64
sepsis, 235
bacteriana, 240
SIDA, 124
síndrome
de Bloom, 40, 134
de Budd-Chiari, 232, 235
de Diamond-Blackfan, 51
de Down, 51, 191
de falla medular, 228
de Hurler, 228
de injerto, 232
de inmovilización prolongada, 218
de la vena cava superior, 126
de Li-Fraumeni, 40, 51, 134
de neumonía idiopática, 232
de obstrucción sinusoidal, 232
hepático, 232
de Rothmund-Thomson, 134
de Shwachman-Diamond, 40
de traslape, 237, 238
de Werner, 134
diencefálico, 84
genético, 191
hepatorrenal, 234
metabólico, 233
mielodisplásico, 52, 159, 227
nefrótico, 238

sobrepeso, 51
sonidegib, 72, 99
sorafenib, 56
Streptococcus viridans, 55
subependimoma, 64

T

talasemia, 228, 233
talidomida, 115
taquipnea, 126
telangiectasia, 40
temozolamida, 71, 79, 115
teratoma, 65, 69
inmaduro, 65
tetraciclina, 5
tiotepa, 231
tirosinasa, 45
tisagenlecleucel, 46
tos ferina, 123
toxicidad hematológica por lomustina, 96
transformación celular, 190
trasplante
alógeno, 225, 227, 228, 231, 232
autólogo, 227, 231, 232
de células madre hematopoyéticas, 129
de células troncales hematopoyéticas, 43,
45, 46, 55, 151, 213, 219, 225
de médula ósea, 4, 246
haploidéntico, 228
hematopoyético, 193, 225
hepático, 232
pediátrico, 124
trastorno
hepático, 235
inmunitario, 225
metabólico, 257
mieloproliferativo, 231
traumatismo, 136
trombocitemia esencial, 166
trombocitopenia, 55, 146, 232, 234, 236, 238
esencial, 164
tuberculosis, 124
tumor
cerebelar, 76
cerebeloso, 84
cerebral, 13, 15, 18, 21, 22, 61, 62, 63, 69, 70,
71, 72, 75, 77, 79, 86, 91, 95, 98, 109, 114,
117, 171, 172, 174

astrocítico, 172
 hemisférico, 80
 condrogénico, 65
 condroóseo, 65
 de células
 germinales, 65
 gigantes, 139
 de la glía, 86
 de la región talámica, 86
 de las células ganglionares, 66
 de los huesos maligno, 213
 de mama, 5
 de tejidos blandos, 65
 de Wilms, 71, 96
 del cerebelo, 80
 del cerebro, 190, 213
 del encéfalo maligno, 213
 del músculo esquelético, 65
 del parénquima pineal, 64
 del plexo coroideo, 64
 del quiasma, 86
 del saco vitelino, 65
 del sistema nervioso central, 13, 30, 64,
 109, 171, 202
 del tálamo, 81
 del tallo cerebral, 79, 86, 109, 110, 111, 112,
 113, 115, 272
 desmoplásico mixoide, 67
 embrionario, 64, 91
 ependimario, 64, 91
 fibroblástico, 65
 fibroso, 65
 solitario, 67
 glial, 14, 62, 87
 glioneuronal, 64
 difuso, 64, 66
 formador de rosetas, 64, 66
 leptomeníngeo, 67
 difuso, 63, 64
 mixoide, 64, 66
 papilar, 64, 66
 hematolinfoide, 65
 hepático, 232
 hipotalámico, 83
 histiocítico, 65
 infratentorial, 102
 intracraneal, 14
 intraocular pediátrico, 20
 maligno, 8, 14, 15, 21, 65, 205
 de las meninges, 9
 de las vías biliares intrahepáticas, 9
 del encéfalo, 9
 del hígado, 9
 melanocítico, 65
 meníngeo melanocítico, 67
 mesenquimal, 65
 mesenquimatoso intracraneal, 65
 mixoide desmoplásico, 64
 mixto de células germinales, 65
 neuroectodérmico primitivo, 62,
 76
 del cerebelo, 92
 neuroepitelial, 66
 cribiforme, 64
 disembrioplásico, 64, 66
 polimorfo juvenil, 64
 neuronal, 62, 64
 multinodular
 vacuolar, 67
 y vacuolizante, 64
 notocordal, 65
 óseo, 133, 135
 osteogénico, 135
 papilar, 64
 pediátrico, 201
 pineal, 64
 placentario, 5
 quístico, 112
 rabdoide, 67
 sólido, 13, 14, 61, 71, 81, 96, 101, 122, 171, 180,
 225, 227
 supratentorial, 102
 teratoideo, 64
 vascular, 65
 tumoración infratentorial, 68

V

varicela, 123
 venetoclax, 46, 56
 VIH, 124
Vinca rosea, 5
 vincristina, 5, 6, 44, 45, 78, 86, 96, 104, 115,
 128, 138, 204, 206
 virus
 de Epstein-Barr, 123
 de la hepatitis

B, 7, 234, 235
C, 235
del herpes simple, 235, 240
del papiloma humano, 7
vismodegib, 72, 99
vorinostat, 56

X

xantastrocitoma
pleomórfico, 64, 171, 180
pleomorfo, 66
xantogranuloma juvenil, 65
xerostomía, 238





1 9 4 3 - 2 0 2 3

Esta obra se terminó de imprimir y encuadernar en noviembre de 2023
en los talleres de XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX, XXXXXXXXX
Ciudad de México, Teléfono XXXXXXXXXXXXXXX
con un tiraje de XXXXXXXX ejemplares en papel XXXXXXXXXXXXXXX y forros XXXXXXXX