



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE
MEDICINA**

REGISTRO 024.2013

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, I.S.S.S.T.E.

**RETARDO DEL DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA INFANTIL Y LA INCIDENCIA EN
LA CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE RECAÍDA Y
MORTALIDAD TEMPRANA**

Tesis de postgrado para obtener el título de médico
especialista en **PEDIATRIA**

Presenta:

DR. MARIO ALBERTO SORCIA RAMIREZ

Asesores de tesis:

DR. MIGUEL ÁNGEL PEZZOTTI Y RENTERÍA

DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA

DRA. NANCY REYES ZEPEDA

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN "20 de Noviembre"

DR. MIGUEL ÁNGEL PEZZOTTI Y RENTERÍA
Profesor titular

DR. MIGUEL ÁNGEL PEZZOTTI Y RENTERÍA
Asesor del trabajo de tesis

DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA
Asesor del trabajo de tesis

DRA. NANCY REYES ZEPEDA
Asesor del trabajo de tesis

DR. MARIO ALBERTO SORCIA RAMIREZ
Médico residente

DEDICATORIA

ESTA TESIS ESTA DEDICADA A MI FAMILIA; A MI PADRE MARIO ALBERTO SORCIA AGUILAR, GUADALUPE RAMIREZ MARTINEZ, A MIS HERMANOS GIOVANNI Y FRANCISCO, A MIS ABUELOS JUAN RAMIREZ † Y ALBERTO SORCIA †, BELEM MARTINEZ Y REBECA AGUILAR.

AGRADECIMIENTOS

Es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para expresar mi agradecimiento de una manera especial y sincera a las personas que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Al Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Renteria, Al Dr. José de Diego Flores Chapa, Dra. Nancy Reyes, Dra. Mirna Suarez. A mi profesor de curso Dr. Eduardo Ordoñez y a todos los médicos adscritos que de manera directa e indirecta me han dejado una pequeña parte de su conocimiento y de su experiencia. A mis compañeros y amigos de residencia, Dra. Zuri González, Dra. Silvia Hernández, Dr. Jesús Montalvo, por apoyarme en las buenas y en las malas.

INDICE

RESUMEN	5
SUMMARY	6
INTRODUCCION	7
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	13
DISCUSION	17
BIBLIOGRAFIA	19

RESUMEN: Introducción La Leucemia Aguda (LA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación clonal descontrolada de células linfoides inmaduras que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal, la (LA) es el tipo de cáncer más común en los niños y adolescentes y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años. La mayoría de los niños que presentan LLA consiguen curaciones de hasta 90%, Esta supervivencia depende del Riesgo de Recaída (RR), que se establece al diagnóstico y de las complicaciones inherentes a la enfermedad y el tratamiento durante la Inducción a la Remisión (IR). Es probable que el diagnóstico tardío influya en la estratificación de RR y como consecuencia el pronóstico de la enfermedad.

Material y Métodos Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, **Resultados**, La población estudiada fueron en total 85 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de Novo*, de los cuales 44 (51.7%) fueron del sexo masculino. 42 pacientes residen en el D.F., y Estado de México, los 43 restantes en provincia. La mediana de la edad fue de 7 años. El grupo de edad que tuvo más frecuencia en este estudio fue de 1 a 6 años con el 37% de la población. En cuanto a la clasificación de riesgo 15 pacientes (17%) fueron catalogados como de riesgo bajo de recaída, 12 (14%) de riesgo intermedio, y 58 pacientes (67%) de alto y muy alto riesgo. **Discusión** no se encontró asociación entre el retardo de diagnóstico y clasificación de riesgo de recaída y carga tumoral, al contrario los pacientes con cargas tumorales altas se diagnosticaron en forma más temprana, en cambio los pacientes de bajo riesgo con carga tumorales bajas tardaron más en ser diagnosticados.

Palabras clave: *leucemia linfoblástica aguda, riesgo de recaída temprana, El reordenamiento de gen, inmunofenotipo, hiperdiploidia*

SUMMARY: Introduction acute leukemia (AL) is a malignant disease characterized by uncontrolled proliferation of immature lymphoid cells that invade the bone marrow blocking normal hematopoiesis, the (LA) is the most common type of cancer in children and adolescents and accounts approximately one third of all cases of cancer in children under 15 years and a quarter of cancer cases that occur before age 20. Most children with ALL achieve cures up to 90%, This survival depends on the risk of relapse (RR), establishing the diagnosis and complications inherent to the disease and treatment during remission induction (IR). It is likely that delayed diagnosis influence the stratification of RR and consequently the disease prognosis **Material and Methods** This was an observational, retrospective descriptive **results**, the total study population were 85 patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia Novo, of which 44 (51.7%) were male. 42 patients reside in the City and State of Mexico, the 43 remaining in the province. The median age was 7 years. The age group that was most frequently in this study ranged from 1 to 6 years with 37% of the population. As for the risk classification 15 patients (17%) were classified as low risk of relapse, 12 (14%) intermediate risk, and 58 patients (67%) of high and very high risk talk no association was found between delay diagnosis and classification of risk of relapse, **Discussion** the results found that the delay in diagnosis does not cause ALL patients presenting with higher tumor burden, unlike patients with high tumor burdens were diagnosed as early instead of low-risk patients with low tumor burden were slower to be diagnosed.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, the risk of early relapse, the gene rearrangement, immunophenotype, hyperdiploidy

INTRODUCCION

La Leucemia Aguda (LA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal, la (LA) es el tipo de cáncer más común en los niños y adolescentes y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años y la cuarta parte de los casos de cáncer que ocurren antes de los 20 años. La incidencia específica es diferente según los grupos de neoplasias señalados y el país que se estudie. En el estudio de Parkin , que abarcó la colaboración de 50 países , se obtuvo la incidencia de todas las neoplasias en edad infantil, reportando la siguiente incidencia de leucemia: Japón 40.6% , China 38.2% ,Australia 37.5% ,México 34.4% , Nueva Zelanda 34.1% , Finlandia 32.9% , USA 30.7% , Argentina 30.5% Cuba 30.4%,Inglaterra 29.4% , Israel 27.3% , Nigeria 4.5% La relación de casos de leucemias agudas en nuestro medio, entre linfoblástica (73.2%) y mieloblástica (12.4%) es de 6:1 en favor de la linfoblástica. ⁽¹⁴⁾ Las leucemias crónicas son muy raras en los niños. Diversos estudios en México, han reportado incidencia de 57.6 por un millón de niños por año para leucemia aguda en niños y el cual se ha reportado en el artículo multicentrico de BMC del año 2011 ⁽¹⁵⁾. En México la LLA es más común en la infancia temprana y alcanza su mayor incidencia entre las edades de 1 a 4 años (> 77.7 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón entre niños de 8 a 10 años de edad. ⁽¹⁴⁾, siendo mayor la frecuencia en niños sobre las niñas (87.1 y 67.8 por millón , respectivamente) ⁽¹⁴⁾, la incidencia por inmunofenotipo fue de LLA con células B precursoras de hasta 73.2 % (35.8 por millón), células t 12.4% 86.3 por millón), y células b 8.2% La mayoría de los niños que presentan LLA consiguen curaciones de hasta 90%, Esta supervivencia depende del Riesgo de Recaída (RR), que se establece al diagnóstico y de las complicaciones inherentes a la enfermedad y el tratamiento durante la Inducción a la Remisión (IR). Es probable que el diagnóstico tardío influya en la estadificación de RR y como consecuencia el pronóstico de la enfermedad ^(1,2) La LLA es un cáncer de la sangre y la médula ósea. Este tipo de cáncer generalmente empeora rápidamente si no se trata y evoluciona a la muerte. Las manifestaciones clínicas que generalmente se presentan al diagnóstico son: Astenia, adinamia, anorexia, disnea, artralgias (cadera, rodilla, tobillo, hombro, codo, muñeca), dolor óseo, fiebre asociada a alguna infección o de origen tumoral. En el examen físico se puede encontrar: palidez, pérdida de peso, hepatomegalia o esplenomegalia o ambas, adenopatía. Hemorragias a nivel de piel con aparición de equimosis o petequias o sangrados nasales, digestivos, genitales o urinarios ⁽⁶⁾. Esta expresión clínica y la evolución de LLA es variable en relación a marcadores moleculares, por lo que se han detectado diferentes subtipos, lo que nos permite una clasificación de RR, e instituir tratamientos encaminados al tipo de RR. Los indicadores clínicos y de laboratorio de RR al momento del diagnóstico son: la edad que refleja diferentes características biológicas subyacentes de la LLA. Los niños menores de dos años corren un riesgo particularmente alto de no responder al tratamiento, el cual es mayor en niños <6 meses, cuando se les compara con niños mayores 6-9 meses. ⁽²⁰⁾ El reordenamiento del gen MLL en la banda cromosómica 1q23 se puede detectar en las células leucémicas de un gran porcentaje de niños menores de 2 años de edad y t(4;11) vinculado al gen MLL^[25,26], la pobre respuesta a tratamiento está relacionado a este desplazamiento. Está también relacionado a una constelación de otras

características vinculadas a riesgo alto de recaída como conteo de glóbulos blancos elevado (GB), leucemia del sistema nervioso central, carencia de la expresión CD10 (antígeno cALLa)[¹⁹]. Los niños 2 a 9 años de edad tienen un resultado más favorable en comparación a los otros grupos de edad.[^{17,28,29}] Los niños > 9 años tienen resultados menos favorables y por tanto se emplea un tratamiento más agresivo en ellos, con el fin de mejorar la supervivencia. Los pacientes con un conteo alto de GB tienen probabilidades más altas de no responder al tratamiento que los pacientes con un conteo bajo. Generalmente un conteo de GB de 50,000/ μ l, se toma como umbral operacional entre un mejor o peor pronóstico,[¹⁷] a pesar de que la relación entre un conteo de GB y el pronóstico es más bien una función continua y no un paso.[^{22,23}], ya que el conteo de GB elevado está relacionado a otros factores pronósticos de alto riesgo, entre los que se encuentran desplazamiento cromosómico tales como t(4;11) y t(9;22) los cuales confieren una respuesta desfavorable al tratamiento. El pronóstico en las niñas con LLA es ligeramente mejor que en los niños. Una de las razones se debe a los episodios de recaídas testiculares, pero los niños también parecen tener un riesgo mayor de recaída de médula ósea debido a factores que aún no se comprenden en su totalidad. Las tasas de supervivencia entre niños negros con LLA son un poco más bajas que entre niños blancos,[²⁴] se desconocen las razones por la que los niños de raza blanca tienen un resultado más positivo que los niños de raza negra, pero no pueden ser explicadas en base a factores pronósticos conocidos.[²⁴]. Sólo el 25% de los niños del Saint Jude se catalogan de alto riesgo, comparado al 50% de la Ciudad de México, en relación a que en México, los reordenamientos genéticos (como ETV6/RUNX1) que tienen un buen pronóstico, se ha encontrado con una frecuencia por debajo de los países desarrollados, mientras que los reordenamientos genéticos con un mal pronóstico se ha informado a una frecuencia mayor. Es de destacar la alta frecuencia encontrada para MLL/AF4 en la Ciudad de México, ya que este reordenamiento, que tiene un pronóstico muy malo, se ha relacionado con diferentes exposiciones intrauterinas. (¹⁴) El grupo Franco-Américo-Británico (FAB), clasifica morfológicamente la LLA en 3 tipos: L1, L2 y L3.[³⁷] Debido a la carencia de un pronóstico significativo y la naturaleza subjetiva de este sistema de clasificación, ya no se usa para clasificar el RR, sin embargo la L3 es morfológica y citogenéticamente idéntica a la del linfoma de Burkitt, éstas células B con inmunoglobulina de superficie (Ig) tienen desplazamiento del gen c-myc, confiriéndole mal pronóstico, su tratamiento es completamente diferente para otras formas de LLA. Algunos casos poco comunes de LLA FAB L3 con desplazamiento del gen c-myc, carecen de la expresión inmunoglobulina de superficie, y estos son tratados apropiadamente como LLA de células B. Recíprocamente los casos poco comunes de LLA con expresión Ig de superficie pero que carecen de la morfología L3 y no tienen el desplazamiento del gen c-myc, son tratadas apropiadamente como LLA de precursores B y no como LLA de células B. Entre las características biológico-moleculares de las células leucémicas al momento del diagnóstico que se relacionan con el pronóstico están: el Inmunofenotipo, donde la LLA de precursores B representa del 80% al 85% de la LLA infantil. Aproximadamente el 80% de la LLA de precursores de células B expresan el antígeno cALLa, CD10. En algunas series que la falta de expresión de cALLa está asociada a un mal pronóstico. Existen 3 principales subtipos de LLA de linaje B: Pre-B temprana (inmunoglobulina no superficie o citoplásmica), Pre-B (presencia de inmunoglobulina citoplásmica), y células B (presencia de inmunoglobulina de superficie). Aproximadamente

dos tercios de los pacientes con LLA de precursor B tendrán el fenotipo pre B temprano y por tanto mejor pronóstico.

LLA de células T: El LLA de células T se define mediante la expresión de células leucémicas de las células T relacionadas a los antígenos CD2, CD7, CD5, o CD3 y está con frecuencia relacionada con una constelación de características clínicas entre las cuales se encuentran el sexo masculino, la edad avanzada, leucocitosis y masa mediastinal. [18] La expresión del antígeno mielóide en una minoría de los casos de LLA pediátrico, indican la existencia de un pronóstico más precario para estos pacientes. El número de cromosomas, como la Hiperdiploidia (>50 cromosomas por célula o índice de ADN >1.16) es la presencia de copias adicionales de cromosomas completos y se presenta en el 20 al 25% de los casos de LLA de precursores B, pero raras veces en los casos de LLA de células T. La Hiperdiploidia generalmente se presenta en casos con factores de pronóstico favorable (de 1-9 años de edad y un conteo de GB bajo. La Trisomía (copias extras de ciertos cromosomas) parecen estar relacionadas específicamente con pronóstico favorable en los casos de LLA hiperdiploide. En los estudios POG, (Grupo de Oncología Pediátrica, POG, siglas en inglés), los pacientes con células leucémicas que poseen copias extras de cromosomas (4 y el 10), parecen tener particularmente un pronóstico favorable.[29] En los estudios del CCG (Grupo sobre Cáncer Infantil, CCG, siglas en inglés) los niños con trisomías de los cromosomas 10 y 17, tienen un pronóstico excelente.[30]. La Hipodiploidia, que se presenta aproximadamente en el 1% de los niños (menos de 45 cromosomas), confiere un riesgo alto de no responder al tratamiento.[27] Los desplazamientos cromosómicos recurrentes se pueden detectar en un número substancial de casos de LLA pediátrica. TEL-AML1 (t(12;21) desplazamiento críptico): La fusión del gen TEL (ETV6) en el cromosoma 12, el gen AML1 (CBFA2) en el cromosoma 21 se puede detectar en el 20 al 25% de los casos de LLA de precursor B, pero raras veces observado en el LLA de células T.[41] Los niños con desplazamiento críptico t(12;21) que resulta en fusión TEL-AML1 generalmente tienen de 2 a 9 años de edad.[38] Los pacientes con fusión TEL-AML1 tienen muy buenos resultados, El cromosoma Filadelfia t(9;22) está presente aproximadamente en el 4% de los LLA pediátricos y confiere un pronóstico desfavorable, sobre todo cuando se relaciona ya sea con un conteo alto de GB o una respuesta inicial lenta al comenzar la terapia. [27] La rapidez con la que son eliminadas las células leucémicas después de iniciado el tratamiento, también está relacionada con el pronóstico. Se han utilizado varias formas de evaluar la forma en que responden las células leucémicas al tratamiento entre las que tenemos: Los pacientes con una reducción rápida de células leucémicas en la médula ósea en un plazo de 7 o 14 días después de iniciarse quimioterapia intensiva, tienen un pronóstico más favorable que los pacientes que desechan las células leucémicas de la médula ósea más lentamente.[28,37-39] este factor pronóstico "respuesta al tratamiento", es utilizado por el Children Cancer Group para estratificar los pacientes en categorías pronosticas antes de ser asignados a un tratamiento. Los pacientes con una reducción del conteo de blastos de menos de 1000/ μ l, después de una prefase de inducción de 7 días con prednisona "buena respuesta a la prednisona", tienen un pronóstico más favorable que los pacientes cuyo conteo de blastos periférico permanece por encima de 1000/ μ l "respuesta precaria a la prednisona". [19,40] La estratificación de tratamientos para los protocolos del Grupo de Ensayos Clínicos Alemán (BFM), se basa en la respuesta a la prednisona. Los pacientes cuyo conteo de blastos es menos de 1,000/ μ l al momento del

diagnóstico, tienen resultados ligeramente mejores, comparado con otros que responden bien a la prednisona.^[41] Los pacientes con circulación persistente de células leucémicas después de 7 a 10 días después de iniciada la quimioterapia, corren un riesgo mayor de recaída en comparación a los pacientes que desechan los blastos periféricos a la semana de iniciado el tratamiento.^[42] Se ha determinado que la tasa de eliminación de los blastos periféricos tienen importancia pronóstica en las LLA tanto de linaje T como B.^[43] De acuerdo a los diferentes grupos de tratamiento se clasifica el Riesgo de Recaída, El que maneja el Grupo POG, es similar a todos los grupos y define los grupos de riesgo de recaída de la siguiente manera: Riesgo Bajo, basado en edad > 2 años y < 10 años, GB menores 50 000/ μ l de y adicionalmente requiere la ausencia de desplazamiento adverso, ausencia de enfermedad testicular y del SNC y la presencia del desplazamiento TEL/AML1 o la trisomía de los cromosomas 4 y 10.^(31,32) El grupo de Riesgo Alto requiere de la ausencia de desplazamientos favorables y la presencia de leucemia testicular o del SNC, o del reordenamiento del gen MLL, o edad y recuento de GB mayor de 50 000/ μ l.^[45] Riesgo Estándar o Intermedio consta de pacientes que no llenan el criterio de inclusión en ninguna de las categorías de los otros grupos de riesgo.

El retraso en el diagnóstico se define como el tiempo en que inician los signos y síntomas hasta el diagnóstico, pero ya en una etapa avanzada de la enfermedad, en donde el pronóstico sobrevida se ve disminuido. Existen varios factores asociados a este problema, como los relacionados con el paciente (estado socioeconómico, educación), los relacionados con el médico (experiencia), y también los relacionados con el sistema de atención a la salud (calidad y rapidez en investigación diagnóstica)

La experiencia del médico en reconocer los signos y síntomas de enfermedades oncológicas en el encuentro en el primer nivel de atención, así se podrá derivar con los especialistas lo más pronto posible, por lo que es importante el adiestramiento de dichos médicos de primer contacto para que la sospecha diagnóstica no se difiera. ⁽¹²⁾

En cuanto al sistema, el acceso a la atención de la salud se ve retrasado por poca infraestructura, pocos centros especializados en el diagnóstico, tratamiento e investigación. Como lo indica el estudio Socioeconomic patient characteristics predict delay in cancer diagnosis: a Danish cohort study, en donde la poca desigualdad socioeconómica y el acceso a la atención de salud, disminuyen el retraso del diagnóstico ⁽¹²⁾

Las defunciones por LLA en México en 2001 fueron en el grupo de edad de 1 a 4 años de 232, para una tasa de 2.69 por 100.000 habitantes, para el grupo de 5 a 14 años fue de 588, para una tasa de 2.60 por 100.000 habitantes. ⁽⁵⁾. La mortalidad descrita es en el periodo de IR del programa de tratamiento del grupo alemán (BFM). Las manifestaciones clínicas de la LLA dependen del grado de insuficiencia de la médula ósea para producir los glóbulos rojos, blancos y plaquetas y de las repercusiones por la infiltración y proliferación de blastos a otros órganos como hígado, bazo, ganglios linfáticos o sistema nervioso central (SNC).

Es importante que el médico de primer nivel así como los pediatras generales, sepan las características clínicas, laboratorio y gabinete, que apoyen al diagnóstico temprano de la

LLA. ⁽¹⁾ Las características que nos indican el nivel de RR y de muerte temprana pueden ser modificadas según transcurra la enfermedad previa al tratamiento. Aunque se cuenta con una guía práctica clínica del sistema mexicano de salud, para el diagnóstico y tratamiento de la LLA, es necesario divulgar más esta información a todos los niveles de atención, para que las acciones específicas y sistematizadas de diagnóstico temprano y de referencia a nivel de atención de salud especializado mejoren el pronóstico de los niños que la padecen. ⁽¹¹⁾

OBJETIVO GENERAL: Conocer si el retraso del diagnóstico de la leucemia linfoblástica infantil incide en la clasificación de riesgo de recaída A si como Conocer si el retraso del diagnóstico incrementa la mortalidad temprana. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS** Conocer el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la LLA, características clínicas

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo,

Criterios de inclusión Todos los pacientes pediátricos (menores de 15 años) , referidos de primera vez al Servicio de Hematología Pediátrica en el periodo comprendido entre 01 de enero 2009 al 31 diciembre 2011 con leucemia linfoblástica aguda de Novo.

Criterios de eliminación Pacientes con recaída de enfermedades hematológicas malignas enviados de primera vez a este Centro Médico Nacional, Expedientes que no cubran las variables a estudiar

RESULTADOS.

En el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2011 se recibieron 112 pacientes con leucemia aguda, de los cuales 23 tuvieron el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, uno con leucemia bifenotípica y el resto fueron catalogados como LLA. No se perdieron pacientes para este estudio.

La población estudiada fueron en total 88 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de Novo*, de los cuales 46 (52%) fueron del sexo masculino. 43 pacientes residen en el D.F., y Estado de México los 45 restantes en provincia. La mediana de la edad fue de 7 años. El grupo de edad que tuvo más frecuencia en este estudio fue de 1 a 6 años con el 39% de la población. En cuanto a la clasificación de riesgo 16 pacientes (17%) fueron catalogados como de riesgo bajo de recaída, 14 (15.9%) de riesgo intermedio, y 51 pacientes (57.9%) de alto riesgo y 8 (9%) de muy alto riesgo. Las características demográficas de la población se muestran en la tabla 1.

Tabla No.1 Características demográficas.

Variable	N =88
Edad (mediana)	7 años
Sexo	
Masculino (%)	52
Femenino (%)	48
Grupo etario	
1 – 6 años (%)	39
6 – 10 años (%)	28
10 – 11 años (%)	22
➤ 11 años (%)	10
RIESGO DE RECAIDA	
Bajo (%)	17.1
Intermedio (%)	15.9
Alto (%)	57.9
Muy alto (%)	9.1
RESIDENCIA	
DF y Estado de México (%)	48
Provincia (%)	52

Al momento del diagnóstico se encontró que el 2% (n=2) de la población presentó infiltración al sistema nervioso central, también se encontraron 3 casos de síndrome de leucemia/linfoma que representan el 3.5%.

Durante el estudio, se hallaron las siguientes frecuencias de síntomas y signos al principio del padecimiento (tabla 2). Encontrándose hasta en un 77.25% la triada de astenia, fiebre y anemia.

Tabla No.2 Síntomas y signos al inicio del padecimiento

SIGNO / SINTOMA	núm. de pacientes	%
DECAIMIENTO	70	82.3
PIEBRE	66	77.6
ANEMIA	61	71.7
ADENOPATIAS	41	48.2
PERDIDO DE PESO	34	40
HEMORRAGIA/PETEQUIAS	34	40
DOLOR OSEO	28	32.9
SINTOMAS GASTRO	26	30.5
FALTA DE APETITO	23	27.0

La mediana de la cuenta leucocitaria al diagnóstico fue de 7 000/ μ L, con límites de 200/ μ L a 82 2000/ μ L. En la tabla No. 3 se muestra la distribución de la cuenta leucocitaria.

Tabla No. 3 Cuenta leucocitaria al diagnóstico

LEUCOCITOS//μL	NUMERO DE PACIENTES	%
<10 ,000	47	53
10,000 A 24,000	9	10.22
25,000 A 49,000	8	9
>50,000	24	27.3

De los pacientes incluidos y hasta la fecha 28 pacientes (31.8%) han presentado algún tipo de recaída. Fueron 20 (71%) en médula ósea y extra medulares (29%), 7 en sistema nervioso central y una en mediastino.

De las defunciones 5 (5.6%) fueron en IR Y 6 (6.8 %) en quimioterapia de intensificación y mantenimiento. En la tabla 4 se consignan de acuerdo al riesgo de recaída, defunciones y recaídas.

Tabla No 4. Situación actual de los pacientes

CONDICIÓN	RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO	TOTAL
RECAIDA	5 (33%)	4 (28.5%)	16 (31%)	3 (37.5%)	28
DEFUNCION SIN RECAIDA < 30 DIAS DESPUES DEL DIAGNOSTICO	1(6.25%)	1 (7.14%)	3(5.8%)	0	5
DEFUNCION SIN RECAIDAS EN MAS DE 30 DIAS DESPUES DEL DIAGNOSTICO			6(11.7%)		6

La mayoría de las defunciones fueron secundarias a infecciones, en la tabla No. 5 se detallan las causas de defunciones.

Tabla No. 5 Causas de defunción

CAUSA DE MUERTE	CHOQUE SEPTICO	HEMORRAGIA
Número de pacientes	9	2

En cuanto al tiempo al diagnóstico tomado a partir del inicio de los síntomas y hasta la determinación de la enfermedad, la mediana de días fue de 29, con límites de 7 a 425 días. En la tabla 8 se especifica los tiempos en el retraso al diagnóstico. En la tabla 6 se desglosan por quincenas.

Tabla No.6 Tiempo al diagnóstico

Inicio pad. HEMA a DIAGNOSTICO: DIAS	TOTAL DE PACIENTES
0 a 14 días	17
15 a 29 días	29
30 a 44 días	20
45 A 59 días	2
60 a 74días	6
75 A 89 días	2
> 90días	12
TOTAL	88

En la tabla No. 7 se observa que no hay diferencias en cuanto al retraso al diagnóstico por sexo, tampoco se observa mayor incremento en la cuenta leucocitaria al tener un mayor atraso en el diagnóstico, si se observa un menor tiempo al diagnóstico en el caso de que los pacientes presentan síntomas de sangrado y no encontramos diferencias en cuanto al sitio de residencia de los pacientes.

TABLA No. 7 Factores asociados al retraso al diagnóstico

distribución por sexo	<30DIAS	31-89	>90	p*
Sexo				
Femenino	20 (47%)	16 (36.3%)	6 (13.63%)	0.86
Masculino	26 (56.54%)	17 (36%)	3 (6.5%)	
Cuenta de leucocitos al momento del diagnostico				
<10,000	22 (46.8%)	18(38.2%)	7 (14.8%)	0.68
10,000-24,000	4 (66.66%)	3 (33.33%)	2 (22.22%)	
25,000-49,000	5 (54.5%)	1 (12.5%)	2 (25%)	
>50,000	15 (50%)	8 (33.33%)	1(5.1%)	
Presentación inicial de la enfermedad				
Con sangrado	15 (42.4%)	15 (42.4%)	4 (15.15%)	0.39
Sin sangrado	31 (36.5%)	18 (32.7%)	5 (11.5%)	
Estado de procedencia de los pacientes				
D.F. y área metropolitana	21 (47.6%)	17 (38%)	5 (14.3%)	0.41
interior de la republica	25 (53.5%)	16 (34.9%)	4 (11.6%)	

- Kruskall Wallis

En el estudio se observó que en el grupo de pacientes catalogados como de riesgo bajo el tiempo de al diagnóstico no fue muy variable, encontrando un promedio de 37 días, en cuanto al grupo de alto riesgo el promedio fue de 46 días, llama la atención que en el grupo clasificado de muy alto riesgo el tiempo al diagnóstico fue menor de 25 días en promedio, el grupo intermedio fue el que tuvo mayor retraso con un promedio de 61 días. Tabla 8.

Tabla No. 8. Tiempo al diagnóstico de acuerdo al riesgo.

VARIABLE	RIESGO BAJO	INTERMEDIO	ALTO	MUY ALTO	P
días al diagnóstico mediana	37.4	61.83	46.3	25.5	0.78*
leucocitos	8420	12758	30658	166000	0.02*
recaídas	5 (33%)	4 (25%)	16 (31%)	3 (37.5%)	0.75**
Defunción inducción	1(6.25%)	1 (7.14%)	3(5.8%)	0	

*Kruskall Wallis, **Chi cuadrada El número de recaídas fue mayor en el grupo catalogado de muy alto riesgo, lo que es esperado por las características propias del de riesgo bajo y alto, y las defunciones en el grupo de alto riesgo, lo que es esperado por los protocolos más intensivos de quimioterapia.

DISCUSION:

En la actualidad hay controversia en cuanto a la detección temprana del cáncer, ya que no es solo función de los prestadores de servicios de la salud, si no la combinación de varios factores relacionados con la detección oportuna tanto por los padres como por el medico de primer contacto, el cual tendrá la oportunidad de dar el diagnóstico y tratamiento en una etapa temprana de la enfermedad.

En este estudio se obtuvo un promedio de diagnóstico de 4.1 semanas desde el inicio de los signos y síntomas, con respecto a estudios internacionales como el de Flores en U.S.A. fue de 4.5 semanas el estudio de Saba, y cols, en Inglaterra fue de 5.4 semanas, en el estudio de Thulesius en suiza fue de 3 semanas, y en el estudio de Fajardo-Gutiérrez en México fue de 4 semanas. El cual fue muy semejante al de nuestro estudio. ⁽⁴⁶⁾

En el reporte de Fajardo – Gutiérrez encontró que aumenta el riesgo de retraso diagnóstico en los pacientes entre las edades de 10 a 14 años así como en el sexo masculino. ⁽⁴⁶⁾ lo que no encontramos en nuestro estudio, también se menciona la distancia al centro de salud como un factor de riesgo de retraso al diagnóstico, en nuestra población el 50% eran pacientes de provincia y no encontramos diferencias en el tiempo al diagnóstico. Otros factores que menciona la literatura son el medico de primer contacto, si es especialista o médico familiar, información con la que no contamos por lo que no pudimos establecer este factor de riesgo. También se incluyen otros factores como el nivel de educación de los padres, encontrando que a menor nivel de estudio mayor riesgo de atraso al diagnóstico, factor que nosotros no incluimos.⁽⁴⁶⁾

Existe controversia en cuanto a si el retraso en el diagnostico ocasiona que los pacientes con LLA se presenten con mayor carga tumoral y por tanto sean catalogados como de riesgo alto y muy alto con peores pronósticos, sin embargo no encontramos esta asociación, al contrario, los pacientes con cargas tumorales altas se diagnosticaron en forma más temprana, probablemente por una mayor sintomatología y/o mayor alerta del médico de primer contacto, en cambio pacientes de bajo riesgo, con carga tumoral baja tardaron más en ser diagnosticados. ^(45,46), los mismo resultados se mostraron en el estudio de Elisa Dorantes – Acosta et al ⁽⁴⁷⁾

En este estudio se encontró que no hay un retraso significativo al diagnóstico en pacientes con servicios de salud, en comparación con otros estudios en donde sus estudios engloban otros diferentes de cáncer y leucemias ^(15, 16,47).

La importancia de una alta incidencia de LLA en una edad temprana es que es un factor predictivo de un reordenamiento genético que tiene un buen pronóstico para TODOS los pacientes. En México, los reordenamientos genéticos (como ETV6/RUNX1) que tienen un

buen pronóstico se han encontrado en una frecuencia por debajo de los de los países desarrollados, mientras que los reordenamientos genéticos con un mal pronóstico se han reportado con una frecuencia superior. Es de destacar la alta frecuencia encontrado para MLL/AF4 en la Ciudad de México, ya que este reordenamiento, que tiene un muy mal pronóstico, se ha relacionado con diferentes exposiciones intrauterinas ⁽¹⁵⁾

Bibliografía.

1. Rendón García H, Covarrubias Espinoza G, Conocimientos para el diagnóstico de leucemia en médicos de primer nivel de atención en Sonora. Revista mexicana de Pediatría Vol. 76, num.2 marzo-Abr. 2009 pp. 65-69
2. Diagnóstico temprano y oportuno de la leucemia aguda en la infancia y en la adolescencia en el primer nivel de atención, México; Secretaría de Salud, 2008.
3. Pui CH, Evans WE, Acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine 1998; 339(9): 605-15
4. Guía Práctica Clínica Diagnostica y Tratamiento de leucemia linfoblástica Aguda, México ; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009
5. “Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento”, México, Seguro Popular
6. Mihaela Onciu, Acute Lymphoblastic Leukemia Hematology Oncology Clinic North America 23 (2009) 655–674
7. REVISTA ELECTRONICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, USA, 2010
8. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas, Tirado y Mohar, Cancerología 2 (2007): 109-120, Instituto Nacional de Cancerología. MEXICO
9. revista electronica del instituto nacional de cancer, usa, agosto 16 , 2011 <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/LLAinfantil/HealthProfessional/page7>
10. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome Michael B. Davidson, DO^a Snehal Thakkar, MD^a American Journal of Medicine, Volume 116 • Number 8 • April 15, 2004
11. Guía de practica clínica – diagnostico y tratamiento de leucemia linfoblástica aguda: mexico , instituto mexicano del seguro social , 2009
12. Socioeconomic patient characteristics predict delay in cancer diagnosis: a Danish cohort study; Rikke P Hansen^{1*}, Frede Olesen², Henrik T Sørensen^{3,4}, Ineta Sokolowski² and Jens Søndergaard², BMC Health Services Research 2008, 8:49
13. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en recidiva o refractaria , en pediatría : sociedades españolas de hematología Y oncología pediátricas. 2008
14. The Age Incidence of Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia , Roberto Bernaldez-Rios, MD, Manuel C. Ortega-Alvarez,

MSc,w Maria L. Perez-Saldivar, MSc (J. Pediatric Hematol Oncol _ Volume 30, Number 3, March 2008; 30: 199 – 203 in Mexico City)

15. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology , María Luisa Pérez-Saldivar¹, Arturo Fajardo-Gutiérrez¹, Roberto Bernáldez-Ríos², (et al. BMC Cancer 2011, 11:355)
16. Revista electrónica del instituto nacional del cáncer, de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU : Leucemia linfoblástica aguda infantil: Tratamiento (PDQ®) Versión Profesional De Salud Actualizado: 31 de mayo de 2012. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/LLAinfantil/HealthProfessional/page1/AllPages/Print>
17. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 14(1): 18-24, 1996.
18. Uckun FM, Sensel MG, Sun L, et al.: Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 91(3): 735-746, 1998.
19. Dordelmann M, Reiter A, et al, for the ALL-BFM Group: Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 94(4): 1209-1217, 1999.
20. Rubnitz JE, Link MP, Shuster JJ, et al.: Frequency and prognostic significance of HRX rearrangements in infant acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 84(2): 570-573, 1994.
21. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W, et al.: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 84(9): 3122-3133, 1994.
22. Chessells JM, Bailey C, Richards SM, et al.: Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Lancet* 345(8943): 143-148, 1995.
23. Bhatia S, Sather H, Zhang J, et al.: Ethnicity and survival following childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): follow-up of the Children's Cancer Group (CCG) cohort. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 18: A2190, 568a, 1999.
24. Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, et al.: Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 76(1): 117-122, 1990.

25. Schneider NR, Carroll AJ, Shuster JJ, et al.: New recurring cytogenetic abnormalities and association of blast cell karyotypes with prognosis in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report of 343 cases. *Blood* 96(7): 2543-2549, 2000.
26. Fink FM, Koller U, et al, for the Austrian Pediatric Oncology Group :Prognostic significance of myeloid-associated antigen expression on blast cells in children with acute lymphoblastic leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* 21(5): 340-346, 1993.
27. Hann I, Vora A, Harrison G, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *British Journal of Haematology* 113(1): 103-114, 2001.
28. Ito C, Kumagai M, Manabe A, et al.: Hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia with 51 to 65 chromosomes: a distinct biological entity with a marked propensity to undergo apoptosis. *Blood* 93(1): 315-320, 1999.
29. Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, et al.: Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 79(12): 3316-3324, 1992.
30. Heerema NA, Sather HN, Sensel MG, et al.: Prognostic impact of trisomies of chromosomes 10, 17, and 5 among children with acute lymphoblastic leukemia and high hyperdiploidy (>50 chromosomes). *Journal of Clinical Oncology* 18(9): 1876-1887, 2000.
31. McLean TW, Ringold S, Neuberg D, et al.: TEL/AML-1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 88(11): 4252-4258, 1996.
32. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, et al.: Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials. *Blood* 90(2): 571-577, 1997.
33. Rubnitz JE, Look AT Molecular genetics of childhood leukemias. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 20(1): 1-11, 1998.
34. Rubnitz JE, Camitta BM, Mahmoud M, et al.: Childhood acute lymphoblastic leukemia with the MLL-ENL fusion and t(11;19)(q23;p13) translocation. *Journal of Clinical Oncology* 17(1): 191-196, 1999.

35. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, et al.: Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 16(2): 527-535, 1998.
36. Gaynon PS, Bleyer WA, Steinherz PG, et al.: Day 7 marrow response and outcome for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features. *Medical and Pediatric Oncology* 18(4): 273-279, 1990.
37. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al.: Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 80(9): 1717-1726, 1997.
38. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al.: Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia - the importance of early marrow response: report from the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 14(2): 389-398, 1996.
39. Arico M, Basso G, et al, for the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP): Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 75(7): 1684-1693, 1995.
40. Lauten M, Stanulla M, Zimmermann M, et al.: Clinical outcome of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia and an initial leukaemic blood blast count of less than 1000 per microliter. *Klinische Padiatrie* 213(4): 169-174, 2001.
41. Gajjar A, Ribeiro R, Hancock ML, et al. Persistence of circulating blasts after 1 week of multiagent chemotherapy confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 86(4): 1292-1295, 1995.
42. Griffin TC, Shuster JJ, Buchanan GR et al.: Slow disappearance of peripheral blood blasts is an adverse prognostic factor in childhood T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 14(5): 792-795, 2000.
43. Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suci S, et al.: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. *New England Journal of Medicine* 339(9): 591-598, 1998.

44. Shuster JJ, Camitta BM, Pullen J, et al.: Identification of newly diagnosed children with acute lymphocytic leukemia at high risk for relapse. *Cancer Research, Therapy and Control* 9(1-2): 101-107, 1999
45. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuit,; Jean-François Brasme*, Michèle Morfouace*, Jacques Grill, Alain Martinot, René Amalberti, Catherine Bons-Letouzey, Martin Chalumeau; *Lancet Oncol* 2012; 13: e445–59
46. Diagnosis Delays in Childhood Cancer Tam Dang-Tan, MSc Eduardo L. Franco, DrPH , Departments of Oncology and Epidemiology, McGill University, Montreal, Canada; Published online 9 July 2007 in American Cancer Society
47. Elisa Dorantes – Acosta et al , comparacion de las características al diagnostic de niños con leukemia linfoblastica aguda afiliados al seguro popular , con respecto al desenlace.