



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACTULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**Impacto del retraso en el diagnóstico e inicio de
tratamiento en los desenlaces tempranos de adultos con
leucemias agudas**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
YADITH KARINA LÓPEZ GARCÍA

TUTOR DE TESIS:
DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2021



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.

TESIS: IMPACTO DEL RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO E INICIO DE TRATAMIENTO EN LOS DESENLACES TEMPRANOS DE ADULTOS CON LEUCEMIAS AGUDAS

PRESENTA: DRA. YADITH KARINA LÓPEZ GARCÍA



DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ

Tutor de Tesis

Departamento de Hematología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

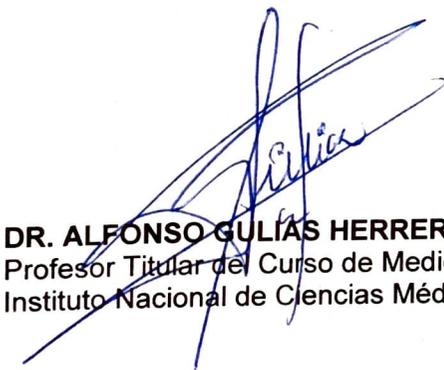


DR. SERGIO PONCE DE LEÓN

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. ALFONSO GULLÍAS HERRERO

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

ÍNDICE:

1. Marco teórico
2. Justificación
3. Objetivos
4. Metodología y análisis estadístico
5. Resultados
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Referencias

1. Marco teórico

Las leucemias agudas son enfermedades hematológicas malignas que tienen un alto impacto en la población general. Son causadas por la acumulación de blastos en médula ósea, impidiendo la hematopoyesis normal, siendo una enfermedad mortal sin tratamiento. En el 2020 a nivel mundial se estimó una incidencia de 5.7 casos nuevos por 100,000 habitantes. En México la incidencia reportada es similar (4.9 casos por 100,000 habitantes), es el noveno cáncer en incidencia, implicando una gran cantidad de muertes secundarias (séptima causa de muerte por cáncer) con un alto costo a los sistemas de salud (1-2).

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente en adultos en países desarrollados, con un 77% de los casos (3). Sin embargo, en nuestro país se ha reportado un ligero predominio de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) comparado con la LMA (51 vs 49%), similar a algunos otros países de América Latina (4).

El pronóstico de estas enfermedades depende en parte de características al diagnóstico como la edad, género, morfología del blasto, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo y análisis citogenético (5-6). Estos factores son útiles para realizar una adecuada estratificación de riesgo, lo que permite un tratamiento más agresivo a pacientes con alto riesgo y más conservador en aquellos de riesgo estándar o de bajo riesgo, lo que ha aumentado la posibilidad de supervivencia a largo plazo (7-8).

El tiempo transcurrido desde que se presenta la enfermedad en el paciente y se logra establecer un diagnóstico correcto que permita ofrecer el tratamiento adecuado es un factor relevante, se ha considerado que el diagnóstico temprano de enfermedades malignas es esencial para lograr mejores resultados (9-10). A comparación de otro tipo de cánceres sólidos, el camino al diagnóstico de las neoplasias hematológicas suele estar lleno de dificultades que se han asociado a un tiempo excesivo entre el inicio de los síntomas, múltiples consultas de atención primaria antes de la derivación a un centro donde se realice el diagnóstico y tratamiento. Lo anterior podría ser explicado por su relativa baja incidencia en comparación de otros cánceres y a la necesidad de estudios muy específicos para su diagnóstico (11).

El retraso en el diagnóstico se ha implicado con aumento en complicaciones e incluso se ha encontrado que el diagnóstico temprano podría mejorar el pronóstico (12). El modelo de navegación del paciente es un programa que realiza intervenciones diseñadas a promover el acceso a tiempo de diagnóstico y tratamiento enfermedades, que incluye métodos de tamizaje e incluso cuidados

paliativos hasta asistencia administrativa y educación al paciente, estos programas se han enfocado en su mayoría a cánceres sólidos, y se han implementado en países de altos ingresos, como en Estados Unidos (13).

Se han realizado diversos estudios en los que entre todas las neoplasias hematológicas las leucemias agudas son las que tienen un menor intervalo de tiempo al diagnóstico, comparado con leucemias crónica, linfomas y mielomas. En un estudio descriptivo en adultos de Gran Bretaña se documentó que la mediana del intervalo total al diagnóstico de LMA fue de 41 días (rango intercuartil (RIC), 17-85 días), de LLA 32.5 días (RIC, 17-64 días), sin embargo, en este estudio no se exploró si el tiempo transcurrido tendría algún impacto pronóstico (14). En un estudio en población pediátrica de Brasil se documentó una mediana de 31 días (RIC, 2-338 días) de tiempo al diagnóstico de LLA y LMA, cabe mencionar que en este estudio no se encontró una asociación entre el retraso en el diagnóstico y la morbimortalidad temprana (15). De igual manera en un estudio mexicano realizado en población pediátrica con LLA se documentó una media al diagnóstico de 49 días en aquellos con muerte en inducción versus 41 días en los que no, sin diferencia estadística significativa (16).

2. Justificación

No se ha documentado en la población adulta mexicana el tiempo transcurrido al diagnóstico de las leucemias agudas y si este influye en los desenlaces de la enfermedad. Con lo anterior se podrían detectar áreas de oportunidad para mejorar la atención en el sistema de salud.

3. Objetivos

I. Objetivo principal

a. Documentar el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas hasta el diagnóstico y tratamiento definitivo y establecer su asociación al riesgo de muerte temprana en pacientes con leucemias agudas

II. Objetivos secundarios

a. Realizar un registro retrospectivo del 2015 al 2019 de adultos con diagnóstico de leucemias agudas tratados en el INCMNSZ

b. Documentar datos demográficos y características iniciales de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia aguda

c. Determinar las complicaciones asociadas al tratamiento de inducción

- d. Determinar la respuesta y estado del paciente al último seguimiento
- e. Analizar las diferencias entre el tipo de leucemias agudas
- f. Describir factores de riesgo para muerte temprana
- g. Describir características de pacientes con retraso en el diagnóstico y tratamiento

4. Metodología y análisis estadístico

I. Diseño del estudio

Observacional, longitudinal, descriptivo, unicéntrico, retrospectivo (expediente electrónico y físico).

II. Población de estudio

- a. Criterios de inclusión: Leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, edad mayor a 18 años, diagnóstico confirmado por citometría de flujo del 2015 hasta marzo 2020.
- b. Criterios de exclusión: Diagnóstico realizado previo al año 2015, paciente que hayan recibido tratamiento de inducción en otro hospital, pacientes con neoplasia hematológica previa (leucemias secundarias).
- c. Criterios de eliminación: Datos incompletos en expediente, pacientes que rechazaron atención.

III. Variables

a. Categóricas:

Género, grado de escolaridad, nivel socioeconómico (dividido en 7 niveles asignados por el servicio de trabajo social), comorbilidades (diabetes mellitus u otra enfermedad previamente diagnosticada), índice de comorbilidades de Charlson (ICC), ECOG (escala de estado funcional), origen y residencia, presencia de síntomas, presencia de fiebre o foco infeccioso al diagnóstico, presencia de síndrome de lisis tumoral de acuerdo a los criterios de Cairo-Bishop, alteración de pruebas de funcionamiento hepático (>2 veces el límite superior de transaminasas o de bilirrubina total), tipo de atención inicial (consulta externo o área de urgencias), tipo de leucemia aguda y riesgo de acuerdo al protocolo utilizado en la institución (LLA, LMA, LPA; favorable, intermedio/estándar, alto), tratamiento recibido (quimioterapia intensiva, no intensiva, paliativa), complicaciones durante el tratamiento (choque séptico, neumonía, bacteriemia, infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, infección por *C. difficile*, colitis neutropénica, evento cerebrovascular, pericoronitis, apendicitis, tipo de aislamiento infeccioso, traslado a unidad de terapia intensiva, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, hemorragia por grado de la OMS, hepatotoxicidad por grado de la OMS, lesión renal por grado KDIGO), respuesta completa por criterios de Cheson, medición de enfermedad mínima residual, mortalidad temprana (definida como muerte durante la inducción o en las primeras 8 semanas posterior al diagnóstico), estado de último

seguimiento (muerto, en cuidados paliativos, en fase de consolidación o mantenimiento, en vigilancia).

b. Numéricas:

Edad en años al diagnóstico, laboratoriales iniciales (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, porcentaje de blastos en médula ósea, creatinina, deshidrogenasa láctica, fibrinógeno, albumina), índice de masa corporal, número de consultas, intervalo de días transcurrido del inicio de síntomas al inicio de tratamiento (intervalo total), intervalo de días transcurrido del inicio de los síntomas al primer contacto médico (intervalo del paciente), intervalo de días transcurrido del primer contacto médico al diagnóstico (intervalo diagnóstico), intervalo de días transcurrido del diagnóstico al inicio de tratamiento (intervalo de tratamiento), supervivencia global definida desde el diagnóstico hasta fecha de muerte o último seguimiento.

IV. Análisis estadístico

Se utilizó el software SPSS, versión 22, para capturar la información obtenida. Se tomó como valor significativo de $p < 0.05$.

a. Estadística descriptiva (Medidas de tendencia central) para variables demográficas, clínicas y de laboratorio:

- Variables numéricas: Mediana/ rango (no paramétricas), Media/ desviación estándar (paramétricas);
- Variables categóricas: Frecuencia/ porcentajes

b. Pruebas de contraste de hipótesis:

- Variables categóricas: Chi cuadrada
- Variables numéricas: ANOVA, T de student (paramétricas) o Kruscal-Wallis, U de Mann Whitney (no paramétricas)
- Análisis univariado y multivariado de los factores asociados a desenlaces tempranos con el modelo de regresión logística de Cox para odds ratio (OR) con intervalo de confianza (IC) de 95%.

c. Se estimó la supervivencia global con el método de Kaplan-Meier, comparada con el test log rank.

5. Resultados

1. Características de los pacientes

Se incluyeron 286 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de los cuales 98 tuvieron criterios de exclusión; 34 pacientes por realizarse el diagnóstico previo al año 2015, 21 por haber recibido tratamiento de inducción en otro centro, 39 por contar con leucemia secundaria y 4 por no aceptar ningún tipo de atención.

Se analizó la información de un total de 188 pacientes, 96 (51.1%) mujeres y 92 (48.9%) hombres; con una mediana de edad al diagnóstico de 36.5 años (rango, 18-90), el 54.8% (103 pacientes) eran adolescentes y adultos jóvenes (AYAs). La mediana de IMC fue 25.2 (rango, 16.6-49), el 19.7% (37 pacientes) presentaban obesidad; 71 pacientes (37.8%) presentaban alguna comorbilidad, en 23 pacientes (12.2%) fue diabetes mellitus. El 44.1% (83 pacientes) vivían en la ciudad de México, el resto era foráneo. Solo el 20.7% (39 pacientes) contaban con estudios hasta licenciatura. El 40.4% (76 pacientes) tenían un ICC igual o mayor a 3. El 95.7% (180 pacientes) presentaron ECOG de 0-2. El 80.3% (121 pacientes) se encontraban en los primeros dos niveles más bajos de nivel socioeconómico. A su ingreso se documentó hemoglobina 8.4 ± 2.6 g/dl; leucocitos $11,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rango, 200-436,000); plaquetas $30,000 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rango, 117-426,000); creatinina 0.83 mg/dl (rango, 0.29-3.17); DHL 534 UI/L (rango, 119-9051); fibrinógeno 334 mg/dl (rango, 30-1088); albúmina 3.9 g/dl (rango, 2.3-5.2); pruebas de función hepática alteradas en 36 pacientes (19.1%); criterios para lisis tumoral en 29 pacientes (15.4%). Se integró diagnóstico de 102 con LLA (54.3%), 57 (30.3%) con LMA y 29 (15.4%) con LPA. Mediana de blastos en médulas ósea de 72% (rango, 17-100). El 61.2% (115 pacientes) fueron de riesgo alto, el 31.4% (59 pacientes) de riesgo intermedio/estándar y 5.3% (10 pacientes) de riesgo favorable; en 4 paciente no se logró clasificar el riesgo. La incidencia anual durante el periodo 2015-2019 de todas las leucemias fue de 35.4 ± 5.3 casos por año, para LLA 19.2 ± 3.8 , LMA 11 ± 1.2 y LPA 5.2 ± 3.7 , figura 1. El 97.3% (183 pacientes) presentó sintomatología previa al diagnóstico. Para todos los pacientes el "intervalo del paciente", definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la primera valoración (no se tomó en cuenta a los pacientes asintomáticos en este intervalo) tuvo una mediana de 14 días (rango, 0-182; RIC, 6-27), el 63.2% se valoró de manera inicial por consulta externa y el resto (36.2%) mediante urgencias; el "intervalo al diagnóstico", definido como el tiempo transcurrido desde la primera valoración médica hasta el diagnóstico correcto (día de aspirado de médula ósea) fue de 10 días (rango, 0-221; RIC 6-20), el número de valoraciones médicas previas al diagnóstico fue de una mediana de 3 (rango, 1-9); el "intervalo de tratamiento", definido como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio de tratamiento específico (se tomó en cuenta solo a los pacientes que fueron candidatos a recibir algún esquema de quimioterapia) fue de 4 días (rango, 0-22; RIC 2-6). El intervalo total definido como el tiempo transcurrido desde la presencia de los síntomas hasta el inicio del

tratamiento fue de 31.5 días (rango, 3-252; RIC 20-52). Los intervalos de tiempo se representan en la figura 2.

El 87.2% (164 pacientes) recibió quimioterapia de inducción (de acuerdo con el protocolo institucional vigente), el 6.9% (13 pacientes) recibió quimioterapia no intensiva y el 5.9% (11 pacientes) no fueron candidatos a ningún tipo de quimioterapia y recibieron cuidados paliativos desde un inicio. La mediana de días de hospitalización posterior al diagnóstico fue de 34 días (rango, 1-144). Las complicaciones presentadas durante este periodo fueron: neumonía 42%, bacteriemia 38%, hepatotoxicidad 35% (G1-2 30 pacientes, G3-4 37 pacientes), hemorragia 33% (G1-2: 32 pacientes, G3-4: 31 pacientes), choque 27%, infección de vías urinarias 23%, lesión renal aguda 22% (G1: 10 pacientes, G2: 18 pacientes, G3: 13 pacientes), sinusitis 17%, infección de tejidos blandos 16%, infección de *c. difficile* 11%, colitis neutropénica 8%, evento cerebrovascular 8%, pericoronitis 7%, apendicitis 5%. El 25.5% (48 pacientes) recibieron manejo en unidad de terapia intensiva y 34 (18.1%) requirieron ventilación mecánica. En el 42.6% de los pacientes se aislaron bacilos gram negativos, en el 8.5% cocos gram positivos, en el 18.2% se diagnosticó una probable infección fúngica y en el 12.3% se confirmó el diagnóstico de infección fúngica.

Se documentó respuesta completa, en el 76.6% (144 pacientes). La muerte temprana, definida como muerte durante el tratamiento de inducción desde el primer día de hospitalización hasta los 60 días, ocurrió en 39 pacientes (20.7%), de los cuales 25 (13.3%) fue por sepsis, 5 (2.7%) por hemorragia y 9 (4.8%) por otra causa. El 66% de los pacientes con mortalidad temprana la presentaron durante los primeros 30 días. La supervivencia global, mostró una mediana de 12.9 meses (rango, 0.03-69.3), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.003$) entre el tipo de leucemias, figura 3. En la figura 4 se muestra el análisis de supervivencia global dependiendo del riesgo ($p=0.001$). Al tiempo de la recolección de datos 36 pacientes (19.1%) se encontraba en vigilancia, 40 (21.3%) en consolidación o mantenimiento, 21 (11.2%) se encontraba paliativo y 91 (48.4%) habían fallecido.

Las variables con diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de leucemia se describen en la tabla 1.

II. Factores de riesgo en muerte temprana

Se compararon todas las variables registradas entre los pacientes que presentaron mortalidad temprana (39 pacientes) y los que no (149 pacientes), sin encontrar ninguna diferencia significativa en alguno de los 4 intervalos de tiempo. Se compararon a los pacientes que presentaron mortalidad temprana en los primeros 30 días (26 pacientes) y los que no (162 pacientes) encontrando que el único intervalo de tiempo que mostró diferencia significativa fue el "intervalo del paciente", 7 días (rango, 0-81) en los que la presentaron vs 15 días (rango, 0-182) en los que no ($p=0.004$). Se realizó un sub-análisis por tipo de leucemia, que se muestra en tabla 2.

El resto de las variables con diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos y la razón de momios de mortalidad temprana pre y post tratamiento se muestran en la tabla 3 y tabla 4.

III. Características de pacientes con retraso en diagnóstico y tratamiento

En 46 pacientes (24.4%) la duración del intervalo total fue mayor de 8 semanas, con diferencia estadísticamente significativa en el tipo de atención inicial ($p=0.019$), siendo urgencias un factor protector con un OR de 0.402 (IC 95%, 0.185-0.874) versus consulta externa y el presentar fiebre al diagnóstico ($p=0.042$) con un factor protector de 0.495 (IC 95%, 0.250-0.980) versus no.

En 39 pacientes (21.3%) la duración del intervalo de paciente fue mayor de 4 semanas, con diferencia estadísticamente significativa en la presencia de foco infeccioso inicial ($p=0.041$), el presentarlo fue un factor protector con un OR de 0.363 (IC 95%, 0.133-0.989); requerir cuidados intensivos ($p=0.041$), la duración mayor fue un factor protector con un OR de 0.363 (IC 95%, 0.133-0.989); mortalidad en los primeros 30 días ($p=0.022$), la duración mayor fue un factor protector con un OR de 0.131 (0.017-0.995); intervalo diagnóstico de 15 días (rango, 1-221) vs 9 (rango, 0-107) ($p=0.012$); niveles de hemoglobina de 7.6 ± 2.5 g/dl vs 8.6 ± 2.6 g/dl ($p=0.039$); niveles de albúmina 4.1 g/dl (rango, 2.9-5.1) vs 3.9 g/dl (rango, 2.3-5.2) ($p=0.015$); días de internamiento 38 (rango, 4-144) vs 33 (rango, 1-97) ($p=0.039$).

En 42 pacientes (22.3%) la duración del intervalo de diagnóstico fue mayor a 3 semanas, con diferencia significativa en el tipo de atención inicial ($p=0.024$), siendo urgencias un factor protector con OR de 0.402 (IC 95%, 0.179-0.902); presentaron niveles de IMC de 24.1 (rango, 16.6-37.9) vs 25.9 (rango, 17.8-49) ($p=0.038$); niveles de creatinina 0.74 mg/dl (rango, 0.29-2.07) vs 0.86 mg/dl (rango, 0.29-3.17) ($p=0.006$); el intervalo de tratamiento fue de 5 días (rango, 0-22) vs 3 (rango, 0-17) ($p=0.002$); complicación colitis neutropénica ($p=0.032$), la duración mayor fue un factor de riesgo con un OR de 3.04 (IC 95%, 1.06-8.74); complicación de infección de tejidos blandos ($p=0.001$), la duración mayor fue un factor protector con un OR de 0.734 (IC 95%, 0.668-0.802).

En 25 pacientes (14.1%) la duración del intervalo a tratamiento fue mayor de 1 semana. El tipo de quimioterapia aplicada tuvo una diferencia significativa con valor de $p=0.001$, el 46.2% de los esquemas de baja intensidad se aplicaron en este periodo, ningún esquema de tratamiento para leucemia promielocítica aguda se aplicó en este periodo. Presentó diferencia estadísticamente significativa en EGOC mayor o igual a 3 ($p=0.008$), con un OR de 13.1 (IC 95%, 1.14-150.6); niveles de hemoglobina de 7.05 ± 2.7 g/dl vs 8.4 ± 2.6 g/dl ($p=0.012$); niveles de DHL 330 UI/L (rango, 146-1995) vs 565 UI/L (rango, 119-9051) ($p=0.026$); consultas previas a diagnóstico de 4 (rango, 1-9) vs 3 (rango, 1-7) ($p=0.025$); presentar choque ($p=0.014$) con un OR 2.86 (1.20-6,83); supervivencia global de 227 días (rango, 28-1462) vs 442 (rango, 1-2110) ($p=0.036$). Sin embargo, al analizar este último por el método de Kaplan-meier se pierde la significancia estadística (figura 5).

Ningún retraso en el diagnóstico o inicio de tratamiento se relacionó a mortalidad temprana.

IV. Tablas y figuras

N= 188	LLA 102 (54.3)	LMA 57 (30.3)	LPA 29 (15.4)	p
Edad años	30 (23-49)	47 (34-63)	40 (26-51)	<0.001
AYA	65 (63.7)	24 (42.1)	14 (48.3)	0.024
Leucocitos x10³/μL	11.3 (2.6-72.3)	17.7 (4.4-74.3)	2.1 (0.8-24.5)	0.006
Blastos %	80 (62-90)	59 (46-72)	80 (62-88)	<0.001
Fibrinógeno mg/dl	341 (250-447)	369 (318-460)	147 (90-212)	<0.001
Albumina mg/dl	3.9 (3.4-4.2)	3.8 (3.4-4.1)	4.2 (4-4.4)	0.028
PFH anormales	31 (30.4)	2 (3.5)	3 (10.3)	<0.001
Lisis tumoral	23 (22.5)	4 (7)	2 (6.9)	0.013
Riesgo alto	76 (74.5)	30 (52.6)	9 (31)	<0.001
Intervalo total días	35 (22-58)	31 (18-60)	21 (16-31)	0.016
Intervalo de TX días	4 (3-6)	3 (2-6)	1 (1-3)	<0.001
QT intensiva	93 (91.2)	43 (75.4)	28 (96.6)	0.014
Choque	36 (35.3)	11 (19.3)	4 (13.8)	0.020
Neumonía	31 (30.4)	33 (57.9)	15 (51.7)	0.002
Bacteriemia	49 (48)	18 (31.6)	5 (17.2)	0.005
Hemorragia (G2-4 OMS)	21 (20.6)	14 (24.6)	17 (58.6)	<0.001
EVC	3 (2.9)	2 (3.5)	11 (37.9)	<0.001
LRA (G2-3)	11 (10.8)	16 (28.1)	4 (13.8)	0.017
Colitis neutropénica	5 (4.9)	9 (15.8)	2 (6.9)	0.058
Respuesta completa	85 (83.3)	35 (61.4)	24 (82.8)	0.005
Estado actual				<0.001
Muerto	54 (52.9)	32 (56.1)	5 (17.2)	
Paliativo	14 (13.7)	7 (12.3)	0 (0)	
Mantenimiento	21 (20.6)	6 (10.5)	13 (44.8)	
Vigilancia	13 (12.7)	12 (21.2)	11 (37.9)	
SG meses	13.3 (5.5-23.5)	7.4 (1.8-19.9)	21 (6-40.6)	0.018

Tabla 1. Características por tipo de leucemia aguda, solo se muestran las variables estadísticamente significativas. Frecuencia y porcentaje; Mediana y rango intercuartil. LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda;

LPA: leucemia promielocítica aguda; AYA: adolescentes y adultos jóvenes; PFH: pruebas de función hepática; TX: tratamiento; QT: quimioterapia; OMS: organización mundial de la salud; EVC: enfermedad vascular cerebral; LRA: lesión renal aguda; SG: supervivencia global.

Mortalidad a 30 días

	LLA		LMA		LPA	
	Sí (12/102)	No (90/102)	Sí (11/57)	No (46/57)	Sí (3/29)	No (26/29)
Int total	29 (16-60)	36 (23-51)	18 (12-31)	34 (22-65)	26 (14-32)	21 (16-31)
Int PX	10 (2-13)	16 (8-27)	6 (1-20)	20 (7-31)	12 (2-26)	10 (6-17)
Int DX	13 (5-28)	10 (5-23)	10 (4-22)	12 (7-20)	10 (6-11)	9 (5-14)
Int TX	6 (2-7)	4 (3-6)	5 (3-6)	3 (2-6)	3 (2-3)	1 (1-3)

Tabla 2.1. Intervalos de tiempo expresados en días, con mediana y rango intercuartil, por tipo de leucemia en paciente con mortalidad temprana a 30 días. Int: intervalo; PX: paciente; DX: diagnóstico; TX: tratamiento; LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA: leucemia mieloblástica aguda; LPA: leucemia promielocítica aguda.

Mortalidad a 60 días

	LLA		LMA		LPA	
	Sí (17/102)	No (85/102)	Sí (17/57)	No (40/57)	Sí (5/29)	No (24/29)
Int. total	36 (17-62)	34 (23-51)	30 (16-58)	34 (22-63)	21 (14-32)	22 (16-32)
Int. PX	11 (3-26)	15 (8-27)	11 (4-25)	16 (7-31)	12 (7-19)	9 (6-17)
Int. DX	11 (3-19)	10 (7-23)	10 (4-25)	12 (7-18)	7 (6-16)	10 (6-14)
Int. TX	5 (2-7)	4 (3-6)	6 (4-10)	3 (2-6)	3 (2-3)	1 (1-3)

Tabla 2.2. Intervalos de tiempo expresados en días y rango intercuartil por tipo de leucemia en paciente con mortalidad temprana a 60 días. Int: intervalo; PX: paciente; DX: diagnóstico; TX: tratamiento; LLA: leucemia linfoblástica aguda, LMA: leucemia mieloblástica aguda; LPA: leucemia promielocítica aguda.

	Mortalidad 60 días				Mortalidad 30 días			
	Univariado	P	Multivariado	P	Univariado	P	Multivariado	P
	OR (IC 95%)		OR (IC 95%)		OR (CI 95%)		OR (CI 95%)	
AYA	0.243 (0.113-0.52)	<0.001			0.253 (0.101-0.637)	0.002		

LMA	2.10 (1.01-4.36)	0.043	2.69 (1.01-7.18)	0.047			
Riesgo alto	2.99 (1.29-6.95)	0.008	3.34 (1.19-9.36)	0.022			
Comorbilidades	2.64 (1.28-5.42)	0.007					
Foco infeccioso	2.19 (1.03-4.66)	0.038			3.62 (1.54-8.53)	0.002	
NSE	3.06 (1.39-6.76)	0.004			2.53 (1.02-6.26)	0.039	
ECOG >2	32.3 (3.84-272.3)	0.001			24.0 (4.53-127.0)	<0.001	15.0 (2.20-103.3) 0.006
Albúmina <3.5 g/dL	6.21 (2.90-13.2)	<0.001	5.00 (1.66-14.9)	0.004	7.11 (2.91-17.3)	<0.001	
Plaq <20 x10³/μL	3.07 (1.48-6.37)	0.002	2.71 (1.10-6.67)	0.030			
Creatinina >1.2 mg/dl	3.88 (1.68-8.95)	0.001			3.55 (1.40-9.00)	0.005	
Intervalo PX <7 días					2.80 (1.19-6.62)	0.015	4.06 (1.30-12.6) 0.016

Tabla 3. Factores de riesgo para muerte temprana en pacientes con leucemia aguda al ingreso. OR: odds ratio; AYA: adolescentes y adultos jóvenes; LMA: leucemia mieloide aguda; NSE: nivel socioeconómico; Plaq: plaquetas; PX: pacientes.

Tabla 4. Factores de riesgo para muerte temprana en paciente con leucemia aguda

	Mortalidad 60 días				Mortalidad 30 días			
	Univariado OR (IC 95%)	P	Multivariado OR (IC 95%)	P	Univariado OR (IC 95%)	P	Multivariado OR (IC 95%)	P
Choque	4.62 (2.19-9.75)	<0.001			3.94 (1.67-9.25)	0.001		
Neumonía	3.62 (1.71-7.63)	<0.001			2.51 (1.07-5.88)	0.030		
VMI	22.2 (8.95-55.2)	<0.001	15.2 (1.52-151.5)	0.020	16.1 (6.22-41.7)	<0.001		
UTI	9.78 (4.43-21.5)	<0.001			7.98 (3.25-19.5)	<0.001		
Infección fúngica	2.41 (1.16-8.05)	0.016						
LRA G2-3	20.1 (7.98-50.7)	<0.001	9.66 (3.09-30.1)	<0.001	6.45 (2.60-15.9)	<0.001		
Hepatotoxicidad G3-4	3.06 (1.39-6.76)	0.004						

post tratamiento. OR: odds ratio; VMI: ventilación mecánica invasiva; UTI: unidad de terapia intensiva; LRA: lesión renal aguda.

Figura 1. Incidencia anual de leucemia aguda.

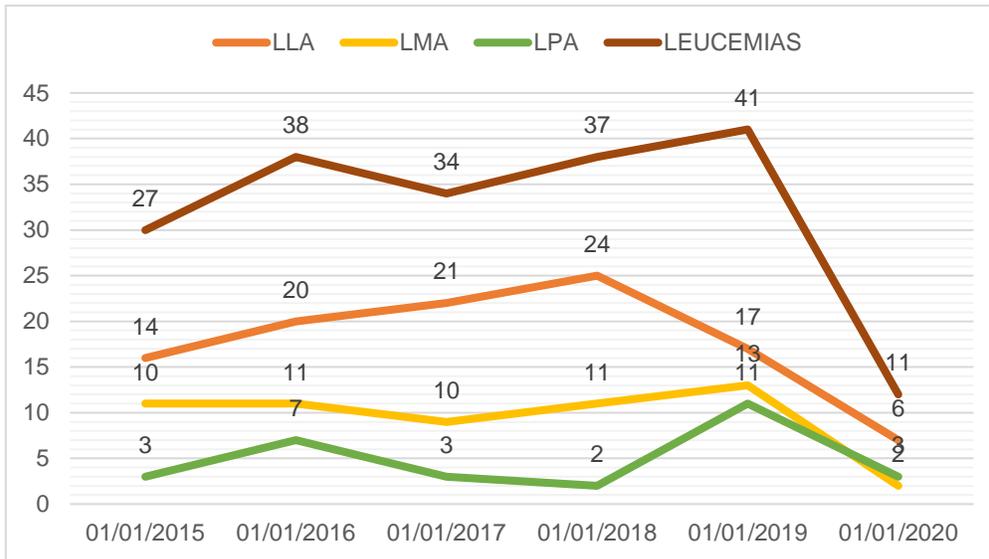


Figura 2. Intervalo de tiempo a diagnóstico de leucemias agudas.

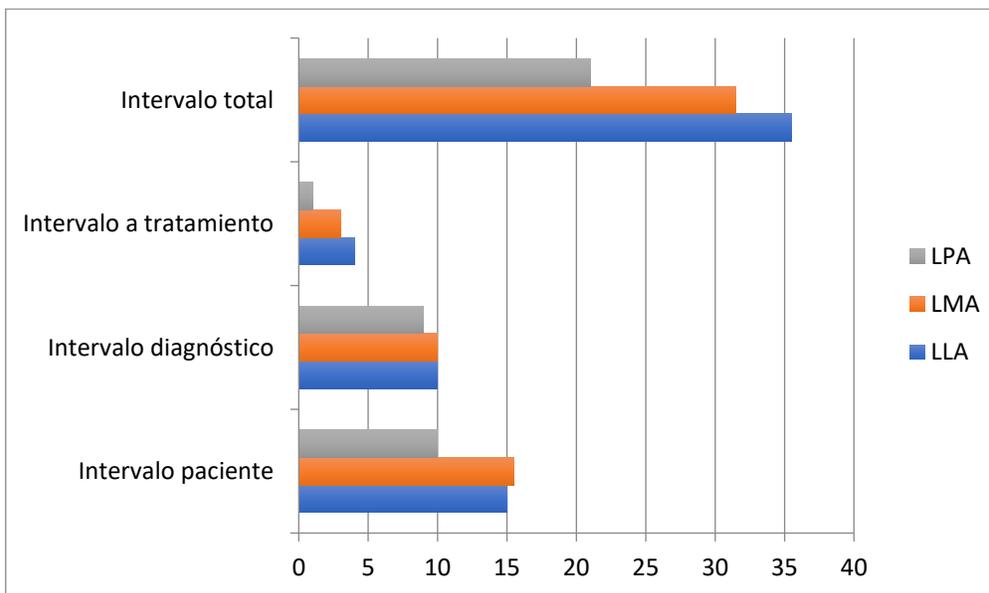


Figura 2. Supervivencia global de leucemias agudas por subtipo. Kaplan Meier, log rank, $p=0.003$.

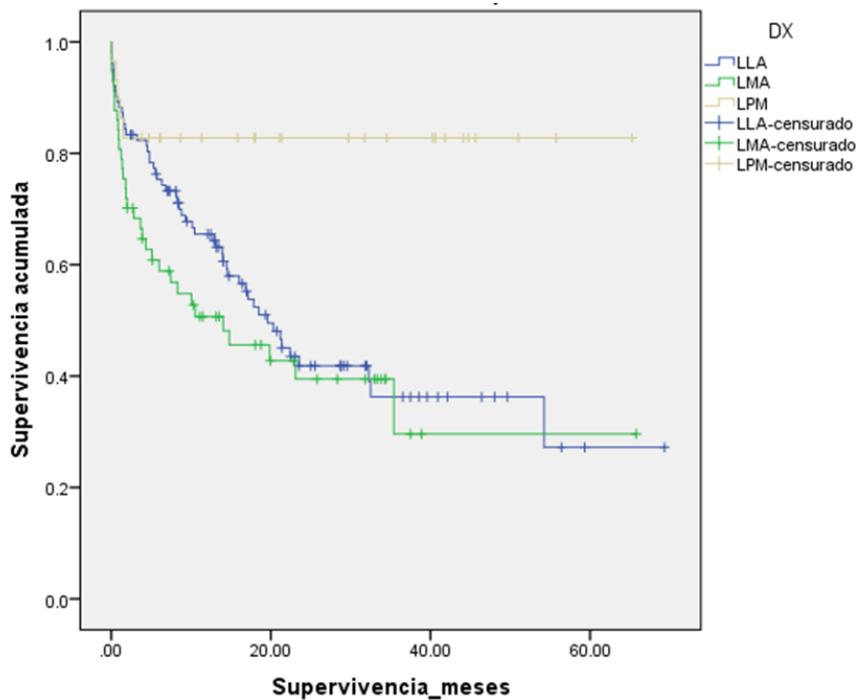


Figura 4. Supervivencia global de leucemias agudas por tipo de riesgo. Kaplan-Meier, log rank, $p < 0.001$

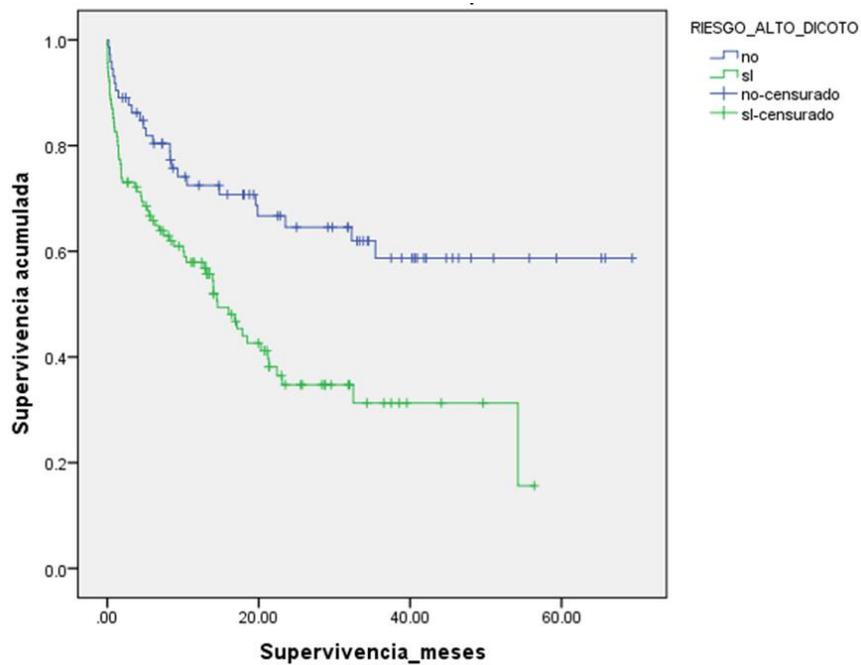
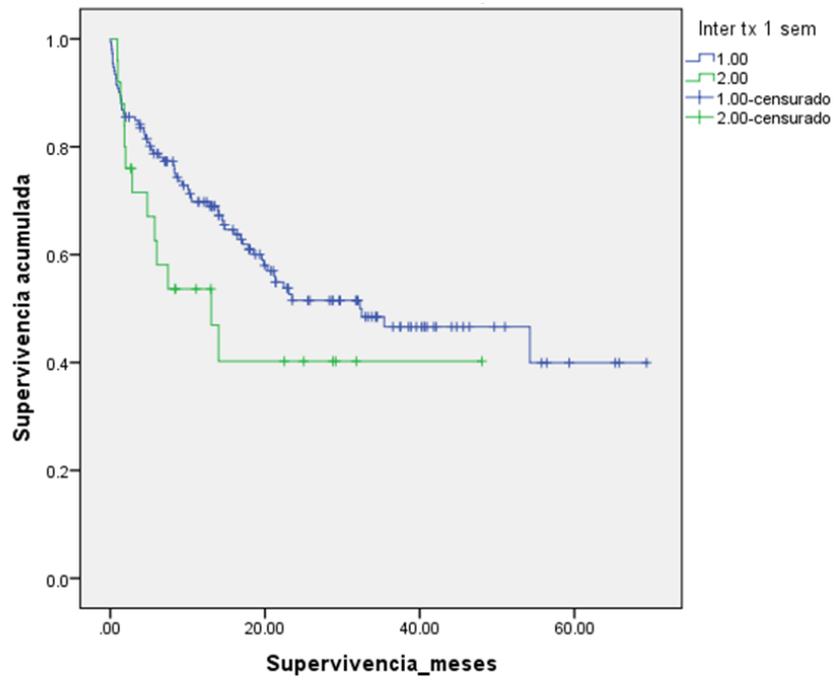


Figura 5. Supervivencia global de leucemias agudas por intervalo de tratamiento. Kaplan-Meier, log rank $p = 0.136$.



6. Discusión

México, al igual que otros países en desarrollo presenta grandes retos en el diagnóstico y cuidado de pacientes con cualquier tipo de cáncer. Respecto a los cánceres hematológicos, cabe destacar que el número de hematólogos en México es $<1/100,000$ personas, siendo menor que el recomendado por la OCDE (organización para la cooperación y el desarrollo económico) y la atención es centralizada en las grandes ciudades (17), contribuyendo así a la dificultad en acceso a la salud.

En nuestro estudio se contó con una población en su mayoría joven, laboralmente activa (54% eran adolescentes y adultos jóvenes), que en su mayoría no residían en la Ciudad de México, sin embargo y sorprendentemente no difiere mucho de los intervalos de tiempo reportado en otros países comparado con los reportado en nuestro estudio. Por ejemplo, en un estudio alemán de LMA el tiempo de tratamiento 3 días con RIC, 2-7 días (18) vs 3 días con RIC 2-6 días; en un estudio de Reino Unido, también de LMA (14), se documentó el intervalo de tiempo total 41 días con RIC de 17-85 días vs 31 con RIC de 18-60, intervalo de paciente 13 días con RIC 1-47 días vs 15 con RIC 5-30, intervalo de diagnóstico 10 días con RIC 5-32 vs 10 con RIC 6-20. Sin embargo, en un estudio en la India describen un intervalo de paciente mucho mayor, 4 semanas con rango 1-52 semanas (19). En el mismo estudio de Reino Unido respecto a LLA (14) se documentó el intervalo total 32.5 días con RIC 17-64 días vs 35 con RIC 22-58, intervalo de paciente 16 días con RIC 2-26 días vs 14 con RIC 7-27, intervalo de diagnóstico 12.5 días con RIC 3-32 días vs 10 con RIC 5-23. En LPA en Estados Unidos se ha reportado un intervalo paciente 14 días (20) vs 10 días, intervalo de tratamiento 1 día (21) vs 1 día. No se encontró información en la literatura del resto de las variables con población comparable.

Las similitudes encontradas al comprar los intervalos de tiempo deben interpretarse en el contexto de la diferente metodología. En el estudio de Reino Unido (14) la información fue obtenida mediante un cuestionario enviado semanas posteriores al diagnóstico, teniendo el sesgo que se analizó información solamente de los pacientes que no estaban severamente enfermos y los que no había muerto en ese periodo. En el estudio de la India (19) solamente a un tercio de esa población recibió tratamiento los cuales tuvieron un intervalo paciente significativamente menor.

En nuestro estudio, se confirmó que la población adulta con leucemia aguda es más joven que la reportada en países de ingresos altos además de persistir la tendencia de un ligero predominio de LLA sobre LMA y un aumento de casos de LPA como se ha observado en otros países de América Latina (4). Respecto a la mortalidad temprana, en el periodo de inducción, persiste siendo alta 20.7% y su principal causa son infecciones en nuestro estudio, sin diferencia estadísticamente significativa entre los tipos de leucemia (LMA 29.8%, LLA 16.7%, LPA 17.2%), lo

anterior es similar a lo reportado en diversos estudios: la India de LMA de 24.7% (19), 17% en LPA en Estados Unidos (21) y 17% en LLA en Brasil (22).

Entre los factores encontrados para mortalidad temprana, en los pacientes que la presentaron en los primeros 30 días, persistió significativo en el análisis multivariado el intervalo de paciente menor a 7 días, OR 4.05 (IC 95%, 1.30-12.6) $p=0.016$. Se observó algo similar en un estudio realizado en China de pacientes adultos con LPA donde se encontró que los pacientes con intervalo de tiempo desde inicio de síntomas al diagnóstico fue más corto en los que presentaron muerte temprana (23). De los intervalos de tiempo evaluados, excepto en el intervalo de tratamiento, existe una tendencia a ser más prolongados en los pacientes que no presentaron mortalidad temprana, en un estudio en paciente pediátricos con diferentes tipos de cáncer, que incluyó leucemias agudas, encontraron que entre mayor sea el intervalo de síntomas mayor supervivencia global presentaban (24). Lo anterior se podría explicar por “la paradoja del tiempo de espera” ya que las manifestaciones agresivas de una enfermedad pueden ser más fáciles de valorar, haciendo posible un abordaje más rápido y con ello disminuyendo los intervalos de diagnóstico, pero aumentando la mortalidad (25).

Sin embargo, en nuestra población, con una aumentada frecuencia de LLA y LPA en pacientes jóvenes, quienes tienen una mayor probabilidad de cura, es prudente adaptar un modelo de navegación del paciente a pesar de que se han descrito en países de ingresos altos se pudiera adaptar a nuestro medio y enfrentar retos ya reconocidos, como la falta de infraestructura y personal humano, que al superarlos se tendría un gran potencial en proveer acceso a la salud de manera oportuna y costo efectiva en los pacientes con cáncer (26), con lo que se podría aumentar la supervivencia y disminuir complicaciones.

Este es el primer estudio en población adulta que incluye los principales tres tipos de leucemias agudas y se enfoca en el periodo de tiempo transcurrido previo al inicio de tratamiento y lo compara con desenlaces tempranos, según lo publicado hasta este momento en la literatura. Además, se describen las características iniciales de esta población y se muestran las complicaciones que desarrollaron durante su tratamiento inicial.

Respecto las limitantes es que por su naturaleza retrospectivo aumenta el sesgo al recabar la información sobre los intervalos de tiempo transcurridos, además, por ser unicéntrico se podría perder la variación regional del país. Lo anterior, genera la necesidad de realizar estudios de manera prospectiva para poder corroborar los resultados.

Como conclusión de nuestro estudio en una población adulta mexicana con leucemia aguda de reciente diagnóstico el retraso en los intervalos de diagnóstico e inicio de tratamiento no fue un factor de riesgo para mortalidad temprana, respuesta completa o supervivencia a largo plazo.

8. Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Redaelli A, Stephens JM, Laskin BL, et al. The burden and outcomes associated with four leukemias: AML, ALL, CLL and CML. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2003;3:311-329.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(1):7-30.
4. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(1):46-51.
5. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;8;350(15):1535-48.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129:424-447.
7. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113(9):1875-91.
8. Brown PA, Shah B, Advani A, et al: NCCN Guidelines Version 1.2020 Acute Lymphoblastic Leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
9. Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer.* 2012;106(7):1262-7
10. Walter F, Webster A, Scott S, Emery J. The Andersen Model of Total Patient Delay: A systematic review of its application in cancer diagnosis. *J Health Serv Res Policy.* 2012;17:110–18.
11. Dapkevičiūtė A, Šapoka V, Martynova E, et al. Time from Symptom Onset to Diagnosis and Treatment among Haematological Malignancies: Influencing Factors and Associated Negative Outcomes. *Medicina (Kaunas).* 2019;3;55(6). pii: E238.

12. Thomson CS, Forman D. Cancer survival in England and the influence of early diagnosis: what can we learn from recent EUROCARE results? *Br J Cancer*. 2009; 101(Suppl 2):S102–109.
13. Freeman HP, Rodriguez RL. History and Principles of Patient Navigation. *Cancer*. 2011;117(15 Suppl):3539-42.
14. Howell DA, Smith AG, Jack A, et al. Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC Hematol*. 2013;13(1):9.
15. Lins MM, Amorim M, Vilela P, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(7):e271-6.
16. Lepe-Zuniga JL, Ramirez-Nova V. Elements Associated With Early Mortality in Children With B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Chiapas, Mexico: A Case-control Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(1):1-6.
17. Heinze-Martin G, Olmedo-Canchola VH, Bazán-Miranda G, et al. Los médicos especialistas en México. *Gac Med Mex*. 2018;154(3):342-351.
18. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia?. *Blood*. 2020;136(7):823-830.
19. Philip C, George B, Ganapule A, et al. Acute myeloid leukaemia: challenges and real world data from India. *Br J Haematol*. 2015;170(1):110-7.
20. McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2012;97(1):133-6.
21. Rashidi A, Riley M, Goldin TA, et al. Delay in the administration of all-trans retinoic acid and its effects on early mortality in acute promyelocytic leukemia: final results of a multicentric study in the United States. *Leuk Res*. 2014;38(9):1036-40.
22. Fernandes da Silva Junior W, Medina AB, Yamakawa PE, et al. Treating Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in Brazil-Increased Early Mortality Using a German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia-based regimen. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(6):e255-e259.

23. Xu F, Wang C, Yin C, et al. Analysis of early death in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9324.
24. Jin SL, Hahn SM, Kim HS, et al. Symptom Interval and Patient Delay Affect Survival Outcomes in Adolescent Cancer Patients. *Yonsei Med J*. 2016;57(3):572-9.
25. Gupta S, Gibson P, Pole JD, et al. Predictors of diagnostic interval and associations with outcome in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):957-63.
26. Bukowski A, Chávarri-Guerra Y, Goss PE. The Potential Role of Patient Navigation in Low- and Middle-Income Countries for Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Aug 1;2(8):994-5.