

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON RECAÍDA DE  
LEUCEMIAS AGUDAS, VALORADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL  
NACIONAL DE NIÑOS, "DR. CARLOS SÁENZ HERRERA", DEL 1 DE ENERO DE 2017 AL 31  
DE DICIEMBRE DEL 2021.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la  
Especialidad en Hematología Pediátrica para optar por el grado y título de Especialista en  
Hematología Pediátrica.

DRA CAROLINA ORDUZ ILLIDGE

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Año 2023

## **DEDICATORIA**

A mi Dios Todopoderoso, para Él es toda gloria y honra.

A mis amados padres y hermanos quienes siempre han confiado en mí y me han apoyado incondicionalmente.

A los pacientes del servicio de hemato-oncología, que son mi fuente de inspiración y por los que decidí este viaje.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por su fidelidad y sus incontables bendiciones que me ha dado en la vida.

A mis padres y hermanos, quienes creyeron en mí y me motivaron constantemente para alcanzar mis metas, y me enseñaron a ser perseverante.

A todo el servicio de hematología tanto médicos, microbiólogos, psicólogos, trabajo social y enfermería, por su apoyo, acompañamiento en este proceso de formación e inspiración.

A mis tutores académicos, Dra. Karol Acevedo, Dra. Kathia Valverde y Dr. Melvin Calvo por su dedicación y asesoría en todo el proceso de la tesis; y a mis otros mentores del posgrado de hematología pediátrica Dra. Gabriela Soto, Dra. Paola Granados y Dra. Noylin Rodríguez por todo el apoyo y el acompañamiento a lo largo de este camino de formación. Gracias por sus intereses genuinos y desinteresados, estaré eternamente agradecida, porque su ayuda siempre va más allá de las enseñanzas recibidas.

Y a la Dra. Adriana Porras por su paciencia y ayuda en este proceso, muchas gracias. Y por último a la Dra Ariana Vargas por su paciencia y ayuda incondicional en estos últimos años.

Este trabajo de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad de Hematología pediátrica del Programa de Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialidad en Hematología Pediátrica.

---

Dra. Gabriela Soto Herrera  
Especialista en pediatría  
Subespecialista en Hematología Pediátrica  
Coordinadora de la Especialidad de  
Hematología Pediátrica

---

Dr. Melvin Calvo Solís  
Microbiólogo Químico Clínico  
Especialista en Hematología  
Subinvestigador

---

Dra. Carolina Orduz Illidge  
Especialidad en Pediatría  
Sustentante

---

Dra. Gabriela Soto Herrera  
Especialista en pediatría  
Subespecialista en Hematología Pediátrica  
Lectora

---

Dra. Karol Acevedo Viales  
Especialista en pediatría  
Subespecialista en Hematología Pediátrica  
Subinvestigador

---

Dra. Kathia Valverde Muñoz  
Especialista en pediatría  
Subespecialista en Hematología Pediátrica  
Subinvestigador

**ÍNDICE GENERAL**

DEDICATORIA .....	I
AGRADECIMIENTOS.....	II
ÍNDICE GENERAL .....	IV
RESUMEN.....	V
ÍNDICE DE CUADROS.....	VI
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	VIII
ABREVIATURAS .....	X
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVO GENERAL.....	5
METODOLOGÍA.....	6
ASPECTOS ÉTICOS.....	10
RESULTADOS .....	12
ANÁLISIS DE DATOS .....	21
LIMITACIONES Y SESGOS.....	26
CONCLUSIONES .....	27
ANEXO 1 CUADROS .....	28
ANEXO 2 GRAFICOS .....	38
ANEXO 3 .....	52
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	52
BIBLIOGRAFÍA.....	62

## RESUMEN

**Introducción:** La leucemia aguda es la malignidad más frecuente en la edad pediátrica la cual corresponde a un 30% de los cánceres infantiles., y entre ellas la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la de mayor prevalencia en un 80% de los casos y la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en un 15%. La recaída en las LLA ocurre entre 15% a 20% y en las LMA se ha visto una recaída entre el 30-40% de los pacientes. El objetivo de este estudio es lograr la caracterización epidemiológica de los pacientes con recaída de leucemias agudas en el periodo de enero 2017 a diciembre del 2021.

**Metodología:** Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, que consistió en la revisión de expedientes digitales, de los pacientes menores de 13 años con diagnóstico de recaída de leucemias agudas, atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el periodo de enero 2017 a diciembre del 2021.

**Resultados:** Se incluyó el total de 57 pacientes con diagnóstico de recaídas de leucemias agudas. De los pacientes el 71.9% se presentó entre el grupo de edad de 1 a 10 años. La distribución según sexo fue 57.9% (33 pacientes) para el sexo masculino y 42.1% (24 pacientes) para el sexo femenino. Los hallazgos del hemograma con respecto a los leucocitos al momento del diagnóstico inicial evidenciaron que el 33.3% (19 pacientes) presentaban leucocitos > 50.000 /uL. Las recaídas muy tempranas se presentaron en el 31.6%, la recaída temprana ocurrió en el 26.3% y las recaídas tardías en el 42.1%. Los síntomas más comunes al momento de la recaída fueron fiebre y dolor óseo, sin embargo, la mayoría de los pacientes se encontraban asintomáticos y su diagnóstico fue por alteración en los laboratorios. El sitio de recaída más común fue la médula ósea. La mortalidad ocurrió en el 71.9% de los 57 pacientes estudiados, lo que lleva a una supervivencia a final del estudio de un 28.1%.

**Conclusión:** Los resultados de este estudio en su gran mayoría son comparables con la literatura y con estudios internacionales. Nuestro estudio demostró que la supervivencia de los pacientes con recaída de leucemias agudas es de un 30% aproximadamente, lo cual pone en evidencia la necesidad de incluir nuevas terapias en el manejo de estos pacientes como inmunoterapia, terapias dirigidas, terapia celular y consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos puede impactar de manera positiva en el desenlace de esta población.

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Tasas de incidencia por edad para los pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes).....	28
Cuadro 2: Tasas de incidencia de leucemias agudas por año de diagnóstico. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.....	28
Cuadro 3: Tasas de recaídas de leucemias agudas por año en el Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.....	29
Cuadro 4: Conteo de Glóbulos blancos al diagnóstico inicial, según tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021... ..	29
Cuadro 5: Variables de enfermedad extramedular del diagnóstico inicial, según tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	29
Cuadro 6: Subtipos de mutaciones. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes).....	30
Cuadro 7: Inmunofenotipo en LLA. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.....	31
Cuadro 8: Subtipos en leucemia LMA. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.....	31
Cuadro 9: Ciclo celular de ADN en leucemia LLA. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	31
Cuadro 10: Resultado biología molecular al final de la inducción en los pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 16 pacientes) .....	32
Cuadro 11: Tratamiento recibido, según tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.....	32
Cuadro 12: Estadísticas descriptivas de la duración de los síntomas (días). Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 33 pacientes) .....	33
Cuadro 13: Relación entre el LLA al diagnóstico inicial y el LLA al diagnóstico de la recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 45 pacientes).....	34
Cuadro 14: Tratamiento recibido al diagnóstico de recaída, según tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021... ..	34
Cuadro 15: Tasas de mortalidad para los pacientes con recaída de leucemias agudas por año de defunción. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes) ...	36
Cuadro 16: Sitio de recaída MO en relación de la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.....	36

Cuadro 17: Estadísticas descriptivas de supervivencia desde la recaída para los pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio, según tipo de leucemia. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes).....	37
Cuadro 18: Estadísticas descriptivas de supervivencia global para los pacientes con recaída de leucemias agudas entre las fechas de diagnóstico y finalización del estudio, según CD20. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.(n = 42 pacientes).....	37

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Edad (años). Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes) .....	38
Gráfico 2: Tasas de incidencia por edad para los pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes) .....	38
Gráfico 3: Tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes) .....	39
Gráfico 4: Estadísticas descriptivas de la fase de proliferación, según la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 42 pacientes) .....	39
Gráfico 5: Tratamiento recibido. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	40
Gráfico 6: Riesgo del protocolo CR 1-16. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	40
Gráfico 7: Tipo de leucemia en relación del momento de la recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	41
Gráfico 8: Hemograma inicial recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	41
Gráfico 9: Síntomas al momento de la recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	42
Gráfico 10: Tipos de leucemia en relación del sitio de la recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	42
Gráfico 11: Tratamiento recibido al diagnóstico de recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	43
Gráfico 12: Tipos de leucemia en relación de la remisión y la segunda recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ...	43
Gráfico 13: Tipos de leucemia en relación del trasplante de médula ósea y la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	44
Gráfico 14: Tipos de leucemia en relación de la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	44
Gráfico 15: Tasas de mortalidad para los pacientes con recaída de leucemias agudas por año de defunción. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes) ...	45
Gráfico 16: Tipos de leucemia en relación del sitio de la recaída y la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ...	46
Gráfico 17: Sitio de recaída MO en relación de la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. ....	46

Gráfico 18: Función de sobrevida desde la recaída para los pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio, según tipo de leucemia. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes) .....	48
Gráfico 19: Función de sobrevida desde la recaída para los pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes).....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Gráfico 20: Estadísticas descriptivas de los tiempos de sobrevida desde la recaída en pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio, según tipo de leucemia. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes).....	49
Gráfico 21: Estadísticas descriptivas de los tiempos de sobrevida desde la recaída por cuartiles en pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio, según tipo de leucemia. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)....	49
Gráfico 22: Función de sobrevida global para los pacientes con recaída de leucemias agudas entre las fechas de diagnóstico y finalización del estudio, según CD20. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 42 pacientes).....	50
Gráfico 23: Estadísticas descriptivas de los tiempos de sobrevida por pacientes con recaída de leucemias agudas entre las fechas de diagnóstico y finalización del estudio, según CD20. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 42 pacientes).....	50
Gráfico 24: Estadísticas descriptivas de los tiempos de sobrevida por cuartiles con recaída de leucemias agudas entre las fechas de diagnóstico y finalización del estudio, según CD20. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 42 pacientes).....	51

**ABREVIATURAS**

AHOPCA	Asociación de Hemato - Oncología Pediátrica de Centroamérica
AMO	Aspirado de médula ósea
AR	Alto riesgo
BFM	Grupo Berlin-Frankfurt-Münster
BR	Bajo riesgo
CF	Citometría de flujo
COG	Children's Oncology Group
DFS	Disease Free Survival (SLE: Supervivencia libre de enfermedad)
EFS	Event Free Survival (SLE: Supervivencia libre de eventos)
EM	Extra-Medular
EMR	Enfermedad Mínima Residual
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization Gy/cGy Gray/Centigray
I.M.	Intramuscular
I.T.	Intratecal
I.V.	Inyección Intravenosa
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloblástica Aguda
LMA M0	Leucemia mieloblástica aguda indiferenciada.
LMA M1	Leucemia mieloblástica aguda con maduración mínima.
LMA M2	Leucemia mieloblástica aguda con maduración.

LMA M3	Leucemia promielocítica aguda (LPA).
LMA M4	Leucemia mielomonocítica aguda.
LMA M4	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia.
LMA M5	Leucemia monocítica aguda.
LMA M6	Leucemia eritroide aguda.
LMA M7	Leucemia megacarioblástica aguda.
MAR	Muy Alto riesgo
MO	Médula Ósea
CrPh	Cromosoma Philadelphia
QT	Quimioterapia
RC	Remisión Completa
RI	Riesgo intermedio
RTC	Radioterapia Craneal
S.C.	Subcutáneo
SNC	Sistema Nervioso Central
SP	Sangre periférica
TMO	Trasplante de Médula Ósea
US	Ultrasonido



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Carolina Orduz Illidge, con cédula de identidad 801160905, en mi condición de autor del TFG titulado **“Caracterización epidemiológica de los pacientes con recaída de leucemias agudas, valorados en el servicio de hematología del hospital nacional de niños “Dr Carlos Sáenz Herrera”, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.”**

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado.

NO \*  SI

**\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).**

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda es la malignidad más frecuente en la edad pediátrica la cual corresponde a un 30% del cáncer infantil. Las leucemias se pueden clasificar en agudas o crónicas.(1) La leucemia aguda se caracteriza por la expansión clonal de precursores hematopoyéticos linfoides o mieloides inmaduros, mientras que la leucemia crónica se refiere a condiciones caracterizadas por la expansión de elementos maduros de la médula ósea. La leucemia congénita se refiere a las leucemias diagnosticadas dentro de las primeras 4 semanas de vida. (1),(2)

La leucemia aguda se caracteriza por el reemplazo de elementos medulares normales con células blásticas malignas, cuyo diagnóstico se realiza mediante el aspirado de médula ósea(AMO).(1) En la población pediátrica, el tipo más frecuente corresponde a la leucemia aguda, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) la de mayor prevalencia en un 80% de los casos y la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en un 15% en pacientes menores de 15 años. En la LLA los hombres son más afectados que las mujeres, sin embargo, en la LMA se afectan ambos géneros por igual. (1) Actualmente se reporta una curación de alrededor del 80% en LLA y un 70% en la LMA en los pacientes pediátricos.(3) (4) (5) Sin embargo, un porcentaje de estos pacientes pueden presentar una recaída en lo cual se va a basar este estudio.

La recaída en las LLA ocurre en 15% a 20% de los niños que logran la remisión después de la inducción inicial de quimioterapia. Se han identificado varios factores que influyen en el resultado de los pacientes con LLA recidivante la duración de la remisión inicial, el sitio de la recaída e inmunofenotipo son uno de los factores más importantes.(6) Solo un 30-50 % de los pacientes que presentan recaída logran sobrevivir, sin embargo, el pronóstico es inferior en una segunda recaída o recaída posterior a un trasplante de médula ósea.(7), (8)

En el caso de la LMA se ha visto una recaída en el 30-40% de los pacientes, de los cuales un 50-60% de estos ocurren en el primer año posterior al diagnóstico, siendo de peor pronóstico las recaídas medulares.(9)

La duración de la remisión inicial es uno de los factores pronósticos más importantes, con resultados inferiores observado en pacientes con recaídas tempranas, definidas dentro del Children's Oncology Group (COG), la recaída temprana de la médula ósea (MO) como recurrencia dentro de los 36 meses

desde el diagnóstico inicial, con subconjuntos de "recaída muy temprana" y "recaída intermedia" definidos como aquellos que ocurren 18 meses y 18-36 meses desde el diagnóstico, respectivamente. De manera similar, el grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) ha definido las recaídas tempranas de MO como aquellas que ocurren dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia de primera línea y las recaídas muy tempranas como aquellas que ocurren dentro de los 18 meses desde el diagnóstico. Las recaídas tardías de MO son definidas como aquellas que ocurren 36 meses después del diagnóstico inicial dentro de los ensayos COG o 6 meses después de la finalización de terapia de primera línea en los ensayos de BFM, este último es el que se tomará en cuenta en el desarrollo de este protocolo de investigación (10).

Con respecto a las LMA se define como recaída temprana cuando esta ocurre antes del primer año del diagnóstico inicial, y recaída tardía definida como aquella recaída que ocurre después del primer año del diagnóstico inicial (11), y será la aplicada en el presente protocolo de investigación.

El inmunofenotipo de linaje T en las LLA y la edad de más de 10 años en el diagnóstico inicial, también se han asociado con un pronóstico adverso después de la recaída. (12) (13)

El sitio de la recaída también tiene importancia pronóstica en ambas, con resultados superiores observados para pacientes que experimentan recaídas extramedulares aisladas en comparación con recaídas medulares. (12) (14) (15) (16)

Aún en pacientes que presentaron remisión con Trasplante de médula ósea, la recaída sigue siendo una de las principales causas de fracaso del tratamiento. (17)

En Costa Rica actualmente se viene llevando a cabo el protocolo titulado "Estudio observacional del tratamiento de leucemia linfocítica aguda en niños con el esquema de tratamiento Costa Rica 1-16 en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera de noviembre 2016 a octubre 2023", el cual se basa sobre protocolo de quimioterapia al diagnóstico inicial de pacientes con LLA; que según el último informe trimestral entregado al comité de ética del Hospital Nacional de Niños, donde ha sido aprobado el protocolo; se encuentran activos 212 pacientes, 13 de ellos han presentado recaídas de la enfermedad: 5 pacientes a nivel de SNC, 6 pacientes recaída en MO, y solo 2 han presentado recaída mixta en SNC + MO; no se han presentado recaídas testiculares y 131 pacientes han completado tratamiento. Sin embargo, no contamos con un protocolo que estudie las recaídas, por lo que, al realizarse en el HNN, único centro de atención terciaria para nuestro país, conlleva el tener

datos que incluyen a toda la población pediátrica de Costa Rica, pues sólo en este centro se manejan los pacientes con esta enfermedad. Los resultados de este estudio esperamos nos permitan dar aportes basados en evidencia y así mismo plantear estudios prospectivos para el beneficio de la población pediátrica afectada por esta enfermedad.

## **JUSTIFICACIÓN**

Al realizar este estudio se podrá contar datos nacionales para conocer la realidad de Costa Rica y así poder determinar la incidencia, características clínico-epidemiológicas, evolución, manejo y respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda, que presentaron recaída; valorados en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en el periodo de 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.

La justificación e importancia de este protocolo radica en que no existen estudios nacionales sobre los pacientes pediátricos con recaídas de LLA y LMA, por lo que permitirá conocer la realidad del país sobre la población en estudio, permitiendo así crear recomendaciones de manejo para este grupo de pacientes.

## **OBJETIVO GENERAL**

Realizar la caracterización clínico epidemiológica, de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda y Leucemia Mieloide Aguda con recaída valorados en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica en el periodo de 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la incidencia de las recaídas en pacientes con leucemias agudas, en el periodo del estudio
2. Describir la presentación al diagnóstico de la recaída.
3. Identificar los factores de riesgo en la historia clínica para recaída en pacientes con leucemia aguda.
4. Buscar marcadores de riesgo de laboratorio como pronóstico y aplicarlos a los pacientes en estudio.
5. Evaluar los pacientes que logran remisión al final del tratamiento recibido con protocolos de recaída.
6. Identificar la morbimortalidad asociada a toxicidad por quimioterapia en pacientes que reciben protocolos de recaída.
7. Determinar la tasa de mortalidad en los pacientes con recaída en el período de estudio.
8. Identificar las principales causas de mortalidad de los pacientes con recaída de leucemias agudas.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño de estudio**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo que consistió en la revisión de expedientes digitales (tanto Expediente Digital Único en Salud (EDUS) como Medisys), de los pacientes con diagnóstico de recaída de Leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda, atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el período del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021. También se revisaron los registros estadísticos del departamento del servicio de Hematología.

La información fue recolectada únicamente por el investigador principal, y fue valorada solo por este y los subinvestigadores. La recolección se realizó por medio de la hoja de recolección de datos, la cual fue aprobada por el CEC del HNN. Cada paciente de este estudio, se le asignó un código específico con tal de garantizar la confidencialidad de los datos y se asignó según el orden de inclusión de los pacientes y el año de recaída. Con estos códigos se trasladó la información a la base de datos para su posterior análisis.

El diagnóstico de recaída medular se realizó con la presencia de más de 20% de blastos por morfología en LLA y leucemias mixtas; y más del 5% en LMA después de la remisión completa. Se consideró afectación de sistema nervioso central (SNC) al momento de la recaída con el hallazgo de blastos en el citospin de líquido cefalorraquídeo y más de 5 leucocitos, después de haber obtenido remisión completa.; y por último la recaída testicular se definió como hallazgos clínicamente evidentes asociado a ultrasonido y/o aspirado testicular confirmatorio

**Población de estudio**

Se analizó los pacientes con diagnóstico de recaída de leucemias agudas, atendidos en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", durante el periodo del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021.

**Criterios de inclusión**

1. Paciente con diagnóstico de LLA y LMA que hayan presentado una recaída en el periodo de 1 enero 2017 a 31 diciembre de 2021.
2. Pacientes que hayan sido tratados tanto en su diagnóstico como recaída en el servicio de hematología del Hospital Nacional de Niños.
3. Pacientes con edad de 1 a 13 años, al momento del diagnóstico de recaída

**Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con expedientes extraviados o no localizables
2. Pacientes con expedientes clínicos incompletos, faltante de la información mayor al 30%

### **Tamaño de la muestra**

Se incluyó el total de 71 pacientes menores de 13 años y 11 meses, con diagnóstico de recaídas de leucemias agudas, atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el periodo del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021. Del total de 71 con este diagnóstico, 14 pacientes fueron excluidos; 3 debido a la pérdida de información ya que su diagnóstico inicial fue en Nicaragua, y 11 pacientes debido a que su primera recaída no se encontraba en el periodo estipulado. El resultado final de la muestra es de 57 pacientes.

### **Análisis de datos**

Se recolectó la información tanto del expediente digital (EDUS y/o Medisys) de cada paciente del HNN. Dicha información se consignó en la hoja de recolección de datos aprobada por el Comité Ético Científico, y posteriormente en la base de datos digital utilizando el programa Epi Info 7.2.5.0, y Microsoft® Excel 2021.

Se analizó la totalidad de la población del estudio que cumplió con los criterios de inclusión. Se utilizó estadística descriptiva: promedios, rango, cálculos de medianas, medias, cuartiles, desviación estándar, mínimos, máximos, e intervalos de confianza para el análisis de las características de la población y los intervalos generales.

Se utilizaron estadísticas descriptivas tales como tablas de frecuencias simples, tablas de asociación o contingencia y proporciones.

Se realizó comparación de dos promedios mediante la prueba t-Student, comparación de tres promedios mediante el Análisis de varianza – ANOVA.

Además de utilizar la prueba de Kappa para verificar concordancia entre dos variables tomadas en diferentes momentos y la prueba chi-cuadrado para medir asociación entre dos variables cuantitativas.

### **Análisis de sobrevida y gráficos de Kaplan-Meir**

Se realizó estudio de sobrevida global de los pacientes, para los cuales se define:

- Punto de inicio del estudio: Fecha de diagnóstico de recaída.
- Punto final del estudio: Fecha de muerte.
- Censura: Pacientes que no murieron durante el estudio.

Se realizó análisis de sobrevida gráficos de Kaplan-Meier para la función de sobrevida global de los pacientes con recaídas de leucemia aguda entre las fechas de inicio y finalización del estudio. Se define tasa de incidencia de mortalidad por leucemia aguda en el HNN entre enero del 2017 a diciembre del 2021, por cada 1000 personas-mes. Posteriormente se realizó la prueba de Log Rank, para probar la igualdad de las curvas de esta sobrevida.

## ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños con el código CEC-HNN-010-2022.

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont.

El principio de autonomía, es el respeto a la voluntad de las personas en cuestiones que les conciernen, pero en este estudio, las personas no tendrán que brindar una entrevista o dar información adicional, solo se tomarán datos brindados en el expediente.

El principio de justicia busca la distribución equitativa de los recursos y el trato por igual a todas las personas sin importar sus características físicas, sociales, etc. En este estudio no se hará diferenciación en cuanto a la elección de los participantes por sus características físicas o sociales, únicamente se tomará en cuenta los criterios de inclusión, los cuales no hacen discriminación alguna.

El principio de beneficencia hace énfasis en la búsqueda de beneficio para el paciente; procurando, sobre todas las cosas, su bienestar. Si bien este estudio no conlleva un beneficio directo para el paciente, se verá beneficiados pacientes con el mismo diagnóstico al ser tratados en futuras ocasiones.

El principio de no maleficencia implica la obligación de no causar daño alguno al paciente de forma deliberada. El único riesgo que el estudio conlleva es el riesgo mínimo de pérdida de la confidencialidad, pero los autores de este estudio se comprometen a guardar la confidencialidad de la información.

**Fuentes de financiamiento**

Para este estudio se utilizó únicamente el financiamiento propio de los investigadores. Los gastos en que incurrieron los investigadores durante la elaboración de este estudio fueron por la papelería e impresión de material para las hojas de recolección de datos y la documentación necesaria para presentar al CEC y la presentación de este trabajo final de graduación. No se ameritó ningún medio de financiamiento externo. Ni la CCSS ni el HNN incursionaron en gastos.

## RESULTADOS

Un total de 57 pacientes fueron evaluados en el periodo de estudio, las principales características se muestran a continuación.

### **-Caracterización según sexo y edad al diagnóstico inicial:**

De los 57 pacientes analizados predominó el sexo masculino en un 57,9% (33 pacientes) y un 42,1 % correspondiente al sexo femenino (24 pacientes).

De acuerdo a la variable de edad, se dividió en tres grupos; el primero, pacientes menores de 1 año, el segundo grupo pacientes entre 1 y 10 años y por último los pacientes mayores de 10 años. De estos se obtuvo en el primer grupo (menores de un año) un total de 5 pacientes los cuales fueron catalogados como leucemia del infante. En el segundo grupo de 1 a 10 años se obtuvo la mayoría de los pacientes con un total de 41 (71.9%) y en el tercer grupo mayores de 10 años un total de 11 pacientes. (Cuadro y Gráfico 1). Teniendo un promedio de edad de 5,5 años; con un rango de edad de 0.3 años a 12.7 años.

Las tasas de incidencia por edad de los pacientes con leucemia disminuyen a medida que aumenta la edad del paciente, pasando de 0,69 casos nuevos por 100.000 niños en los menores de un año hasta 0,36 casos nuevos por 100.000 niños en los mayores de 10 años (Gráfico 2).

### **-Tasas de incidencia de recaídas de leucemias agudas:**

Las tasas de incidencia por año, de diagnóstico nuevos de leucemias agudas entre 2012 al 2020, fue más alta en el año 2020 con 6,29 casos por cada 100.000 niños y más baja en el 2015 con 4,13 casos por cada 100.000 niños, con un promedio de 5,32 casos por 100.000 niños (Cuadro 2).

La tasa de recaída por año según los diagnósticos nuevos de leucemias tomados de las estadísticas del servicio de hematología del Hospital Nacional de Niños, se obtuvo una tasa mayor del 23,63% en el año 2016 con una menor tasa de 3,22% en el año 2012 (Cuadro 3).

### **-Leucocitos al diagnóstico:**

Respecto al hemograma inicial al momento del diagnóstico 19 pacientes de los 57 pacientes estudiados, presentaron leucocitos  $>50.000$  /uL. De estos, 14 pacientes tenían diagnóstico de LLA, 4 con diagnóstico de LMA y un paciente con leucemia mixta (Cuadro 4).

### **-Clasificación según el tipo de leucemia aguda:**

Se clasificaron en 3 grupos dependiendo del inmunofenotipo presentado: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y por último en leucemia mixta o bifenotípica.

De los 57 pacientes analizados un 78.9% (45 pacientes) fueron diagnosticados con LLA; el 17.5% (10 pacientes) de tipo LMA y solo el 3.5% (2 pacientes) se clasificaron como leucemia mixta (Gráfico 3).

### **-Presencia de enfermedad extramedular al diagnóstico:**

De los 33 pacientes masculinos ninguno presentó al momento del diagnóstico infiltración testicular.

La masa mediastinal se presentó en dos pacientes y ambos con leucemia tipo LLA.

Con respecto a infiltración en el LCR de los 45 pacientes con diagnóstico de LLA un 13.3 % (6 pacientes) se catalogaron con SNC3, un 26.6% (12 pacientes) con SNC2 y un 60.1% (27 pacientes) con SNC1. Los pacientes con diagnóstico de LMA de 10, solo 1 presentó infiltración al SNC (Cuadro 5).

### **-Biología molecular:**

Del total de los pacientes 14 de ellos presentaron una biología molecular positiva, de estos 26,6% (12 pacientes) de los 45 pacientes con leucemia tipo LLA y el 20,0% (2 pacientes) de los 10 pacientes con leucemia tipo LMA.

Un 10.5% (6 pacientes) presentaron la t (12;21) ETV6-RUNX; un 3.5% (2 pacientes) la t(1;19) E2A-PBX1; 5.3% (3 pacientes) el rearrreglo MLL-AF4 producto de t (4;11); y por último 1.8% (1 paciente) BCR-ABL p190 producto de t(9;22). FLT3.ITD y Nucleofosmina se encontró en un paciente cada una correspondiente al 1.8% (Cuadro 6).

### **-Clasificación de Leucemias agudas según el fenotipo:**

Se separaron de acuerdo con el fenotipo de leucemia en LLA, LMA y leucemia mixta o bifenotípica.

Cuarenta y cinco pacientes se clasificaron con diagnóstico de LLA, la célula precursora más común fue la B; de estos el fenotipo más frecuente fue el B común con un 64,4% (29 pacientes), seguido de la pre B en un 20% (9 pacientes) y por último 13.3% (6 pacientes) con subtipo pro B. Solo 1 paciente de los 45 con LLA presentó inmunofenotipo T cortical lo que corresponde al 2.2% (Cuadro 7)

En los pacientes con LMA el fenotipo más frecuente fue el M1 con 4 pacientes, y solo hubo un paciente con fenotipo M3 sin la t (15;17) (Cuadro 8). Y en los pacientes con leucemia mixta los dos pacientes presentaron fenotipo T/M.

#### **-Ciclo celular del ADN e índice de proliferación:**

Los pacientes con LLA solo 43 pacientes se encontró resultados del ciclo celular, el 93% (40) fue diploide, 4,7% (2 pacientes) hiperploide y solo 1 paciente catalogado hipoploide. Los otros dos pacientes, uno no se le realizó ya que la muestra fue insuficiente y el otro era de linaje T (Cuadro 9).

El promedio de la fase de proliferación en los pacientes vivos fue de  $3,8 \pm 2,3$ ; el rango se encuentra entre 0,4 a 7,0, el 75% de los valores de proliferación en los pacientes vivos fue de 1,2 o más; en los pacientes fallecidos el promedio de proliferación fue  $5,2 \pm 4,0$ ; el rango se encuentra entre 0,4 a 15,0, el 75% de los valores de proliferación en los pacientes fallecidos fue de 2,4 o más. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 5% entre estos dos promedios ( $p = 01416$ ); es decir, los promedios de proliferación son estadísticamente iguales para los dos grupos (Gráfico 4).

#### **- Fin de la inducción del diagnóstico inicial:**

De los 57 pacientes en el estudio, 56 pacientes presentaron la médula ósea en M1 considerado como remisión por morfología y solo 1 paciente presentó médula ósea por morfología en M2 al final de la inducción.

De acuerdo a la EMR en fin de inducción en los pacientes con diagnóstico de LLA, 26 pacientes presentaron una EMR  $<0.01\%$  y 19 pacientes presentaron una EMR  $>0.01\%$  por lo que no presentaron remisión por enfermedad mínima residual.

De los 10 pacientes con LMA, 4 pacientes al final de la inducción se encontraban con EMR  $>0.1\%$  los cuales no presentaron remisión por enfermedad mínima residual y los 6 pacientes restante presentaron EMR  $<0.1\%$ .

Los 2 pacientes con diagnóstico de leucemia mixta o bifenotípica presentaron una EMR al final de inducción de  $>0.01\%$ , lo cual ninguno de los 2 pacientes logró entrar en remisión.

Respecto a los 14 pacientes que presentaron BM positiva al diagnóstico, de los 6 pacientes que presentaron la t (12;21) ETV6-RUNX solo 1 presentó remisión al final de la inducción, 3 de ellos no presentaron remisión molecular y a 2 pacientes no se les realizó la prueba. De los 2 pacientes con BM

positiva al diagnóstico con la t (1;19) E2A-PBX1, 1 presentó remisión molecular y al segundo no se le realizó la prueba al final de la inducción. Los 3 pacientes con el rearrreglo MLL-AF4 producto de t (4;11), ninguno de los tres presentó remisión molecular al final de la inducción. El único paciente con biología molecular al diagnóstico positiva por BCR-ABL p190 producto de t (9;22) no presentó remisión molecular al final de la inducción; y cada uno de los pacientes que estuvo positivo por FLT3-ITD y por Nucleofosmina, ambos se encontraron en remisión molecular al final de la inducción. En total de los 14 solo 4 presentaron remisión molecular al final de la inducción (Cuadro 10).

Los pacientes con LLA catalogados con SNC2, 11 de los 12 pacientes al final de la inducción se encontraban tanto por morfología como CF en remisión y 1 paciente no se encontró el resultado del LCR. De los 6 pacientes con SNC3, solo 1 paciente aún presentaba blastos por morfología, pero no por CF, los otros 5 pacientes tenían valores de blastos iguales a cero por morfología y CF.

#### **-Tratamiento recibido**

El tratamiento "Protocolo LMA 2007 modificado" lo recibieron todos los pacientes con LMA y uno de los pacientes con leucemia Mixta; de los pacientes que recibieron el tratamiento "protocolo LMA 2007 modificado" 9 pacientes recibieron el brazo pleno (Cuadro 11) (grafico 5).

El tratamiento "Protocolo LLA AHOPCA 2008" lo recibieron el 51.1% de los pacientes (23 pacientes) con leucemia LLA y uno los pacientes con leucemia Mixta (Cuadro 11) (grafico 5).

Y el "Protocolo CR 1-16" lo recibieron el 40% de los pacientes con diagnóstico de LLA lo que corresponde a 18 de los pacientes (cuadro 11) (gráfico 5). De estos 18 pacientes, 12 lograron cumplir el protocolo correctamente, y 6 de los pacientes por diferentes razones tuvieron que ser sacados del protocolo CR1-16.

De los pacientes con LLA que recibieron el Protocolo CR 1-16, el 66.7% de los pacientes fueron catalogados como muy alto riesgo, y del riesgo alto 16.7% al igual que el riesgo intermedio 16.7%. Ningún paciente fue catalogado como bajo riesgo (Gráfico 6).

El tratamiento "Radioterapia" lo recibieron solo 4 pacientes con LLA (8,9%), los cuales eran 4 de los 6 pacientes que presentaron SNC3, los otros 2 pacientes eran menores de 1 año por lo cual no recibieron radioterapia (Cuadro 11) (grafico 5).

#### **-Tiempo de recaída:**

Estadística global de los 57 pacientes del estudio un 31.6 % (18 pacientes) presentaron recaída muy temprana, 26.3% (15 pacientes) recaída temprana y el 42.1% (24 pacientes) recaída tardía.

Se catalogó de acuerdo al tipo de leucemia y se vio que de los pacientes con LLA un 44.4% presentó recaída tardía, el 20% recaída temprana y el 35.6% recaída muy temprana; 6 pacientes con LMA tuvieron recaída temprana y 4 pacientes recaída tardía, y los dos pacientes con leucemia mixta tuvieron recaída muy temprana (Grafico 7).

#### **-Hemograma de recaída:**

Las principales alteraciones en el hemograma al momento de recaída fueron: un 52.6 % se presentaron con blastos en sangre periférica, 49.1% con neutropenia y 45.6% con plaquetopenia, siendo las 3 manifestaciones principales para al menos el 45,0% de los pacientes; y solo el 17,5% de los pacientes tuvo estos indicadores normales (Gráfico 8).

#### **-Síntomas al momento de la recaída:**

El 42,1% (24 pacientes) en estudio eran asintomáticos al momento de la recaída por lo que se diagnosticaron en estudios de laboratorio control principalmente el hemograma, y en general los diferentes síntomas presentaron porcentajes del 21,0 o menos, siendo el más frecuente fiebre y dolor óseo (Gráfico 9).

#### **-Duración de los síntomas al momento de recaída:**

El promedio de la duración de los síntomas es  $13,5 \pm 21,2$  días; el rango de duración de los síntomas en los pacientes que presentaron al menos un síntoma esta entre 0,0 días hasta 120,0 días, en el 75% de los pacientes en estudio los síntomas duraron 15,0 días o menos (Cuadro 12).

#### **-Sitios de recaída:**

El 55,5% (25 pacientes) de los pacientes con LLA presentaron la recaída medular, el 20,0% (9 pacientes) en el sistema nervioso central (SNC), y el 11,1% (5 pacientes) presentó recaída testicular; y el 13.3% fue recaída combinada. De los 10 pacientes con LMA, nueve presentaron recaída medular y uno combinada. Los dos pacientes con leucemia mixta presentaron recaída medular (Gráfico 10).

#### **-Inmunofenotipo de diagnóstico y recaída:**

Se observan cambios entre el inmunofenotipo en los pacientes con LLA al diagnóstico inicial comparada con la diagnosticada a la recaída; dos pacientes pasaron de B común al inicio a pro B y pro B/ B común al diagnóstico de la recaída y dos pre B al inicio presentaron inmunofenotipo B común; y por último un paciente con inmunofenotipo pro B al inicio pasó a B común al diagnóstico de la recaída (Cuadro 13). Los 5 pacientes fallecieron.

#### **-Tratamiento recibido al diagnóstico de recaída:**

Los tratamientos más aplicados en los pacientes en estudio son: "Protocolo AHOPCA LLA recaída 2008", "Radioterapia"; "LLA 90 modificado" y otros tratamientos (10 pacientes con metronómica y 3 pacientes con: 4 bloques MTX AD, AHOPCA recaída 2014 y Mitoxantrone + ara-c, cada uno respectivamente (Grafico 11) (Cuadro 14). De los 10 paciente que pasaron posterior de la recaída a terapia metronómica, un paciente previo a su diagnóstico inicial de recaída tenía un síndrome mielodisplásico y otro presentaba un tumor disembrionoplástico neuroepitelial, por lo que al presentar su recaída de leucemia pasaron a condición paliativa.

El tratamiento "Protocolo AHOPCA LLA recaída 2008" solo lo recibieron los pacientes con LLA). El tratamiento "Protocolo AHOPCA LLA recaída 2008" lo recibió el 53,3% de los pacientes con LLA; el tratamiento LLA 90 modificado lo recibió el 22,2% (10 pacientes) con LLA y la radioterapia la recibió el 28,9% de los pacientes con LLA. El protocolo HYPER CVAD en 2 pacientes y el protocolo FLAG 4 pacientes (Cuadro 14) (Gráfico 11).

#### **-Remisión, segunda remisión y trasplante de células madre:**

Los pacientes que entraron en segunda remisión completa posterior a la recaída fueron 26 de los 57 pacientes en estudio, de ellos 6 con diagnóstico de LMA y 20 con diagnóstico de LLA. De los 31 pacientes que no entraron en El 20,0% (9 pacientes) con LLA presentó segunda recaída y solo un a paciente con LMA presentó segunda recaída (Gráfico 12).

Fueron 7 los pacientes que se lograron llevar a trasplante de células madres, 4 de ellos con diagnóstico de LMA y 3 con LLA. De ellos 3 fallecieron , 2 pacientes tenían diagnóstico de LMA y un paciente de LLA (Grafico 13).

Otras causas asociadas al fallecimiento fueron 2 pacientes con bronconeumonía, uno con shock séptico por *Pseudomona aeruginosa*, un paciente con shock séptico por *Cándida albicans*, otro con

shock séptico sin germen aislado. Un paciente presentó cardiotoxicidad secundaria a antracíclicos y el otro paciente con diagnóstico de LMA que posterior a trasplante recayó con LLA.

#### **-Mortalidad pacientes con recaída leucemias agudas:**

La mortalidad en los pacientes con leucemias LLA y LMA es muy similar (aproximadamente 70.0% cada una), mientras que los dos pacientes con leucemia mixta fallecieron (Gráfico 14).

#### **-Tasa de mortalidad**

Las tasas de mortalidad por año de defunción de leucemias agudas por recaídas entre los años 2017 a 2022, fue más alta en el año 2019 con una tasa de mortalidad por cada 100.000 niños-año de 0.90, un total de 10 pacientes (Cuadro 15) (Gráfico 15).

Se observa que los pacientes que presentaron recaída medular, independientemente del tipo de leucemia fueron los que más fallecieron (Gráfico 16). El 88,0% de los pacientes con recaída en medula ósea fallecieron; existe asociación entre el sitio de la recaída MO y la condición final del paciente; es decir, existe 7,3 veces más riesgo de fallecer en los pacientes que presentan recaída en medula ósea. (Chi-cuadrado = 7,81;  $p = 0,052$ ) (Gráfico 17) (Cuadro 16).

El primer paciente con LLA en el estudio fallece a los 0,3 meses (12 días) y el último paciente con LLA en el estudio fallece a los 58,4 meses (4,9 años); de los 45 pacientes con LLA fallecieron 32 pacientes (Cuadro 17).

El primer paciente con leucemia LMA en el estudio fallece a los 0,17 meses (5 días) y el último paciente con leucemia LMA en el estudio fallece a los 12,0 meses; de los 10 pacientes con LMA fallecieron 7 pacientes (Cuadro 17).

El primer paciente con leucemia Mixta en el estudio fallece a los 1,2 meses y el último paciente con leucemia Mixta en el estudio fallece a los 8,1 meses. De los 2 pacientes con diagnóstico de leucemia mixta fallecieron los 2 pacientes (Cuadro 17).

#### **-Sobrevida de la recaída de los niños con leucemias agudas**

El número total de pacientes en estudio es de 57 niños. El porcentaje de niños que murieron durante el estudio fue del 71,9%; (41 niños fallecidos).

Gráficamente el estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida en los pacientes con recaídas de leucemias agudas muestra que el máximo tiempo de la función de sobrevida es 59,5 meses (5,0 años aproximadamente); y el promedio de tiempo de sobrevida por paciente es 12,9 meses (1,1 años, línea de color rojo); la sobrevida mediana por paciente es 6,7 meses; es decir, el 50% de los pacientes en estudio sobreviven 6,7 meses o menos y el otro 50%, 6,7 meses o más. (línea de color verde) (Cuadro 17) (Gráfico 18).

El tiempo máximo de sobrevida en los pacientes con LLA es de 54,4 meses (4,9 años), para los pacientes con LMA de 59,5 meses (5 años) y los pacientes con leucemia mixta de 8,1 meses.

El promedio de sobrevida desde la recaída hasta el fin del estudio en los pacientes con LLA es 13,2 meses (1,1 años) y la mediana de sobrevida por paciente de 6,9 meses; es decir, el 50% de los pacientes con LLA (22 pacientes aproximadamente) sobrevivirán 6,9 meses o menos y el otro 50% sobrevivirá 6,9 meses o más; en los pacientes con LMA el promedio de sobrevida desde la recaída hasta el fin del estudio es 13,4 meses (1,1 años) y la mediana por paciente 5,7 meses; es decir, el 50% de los pacientes con LMA (5 pacientes aproximadamente) sobrevivirá 5,7 meses o menos y el otro 50% sobrevivirá 5,7 meses o más y el promedio y la mediana de sobrevida en los pacientes con leucemia Mixta es 4,7 meses (Cuadro 17) (Gráfico 19).

El valor de p en la prueba es 0,5968, con lo que se concluye que todos los pares de curvas de sobrevida son estadísticamente iguales (Gráfico 19).

Aunque las curvas de sobrevida son iguales estadísticamente, los estadísticos de los tiempos de sobrevida desde la recaída por pacientes son muy similares para los pacientes con leucemias tipo LLA y LMA; en los tiempos de sobrevida por cuartiles reflejan de alguna manera que los pacientes con tipo de leucemia LLA son los que tiene mejores estadísticos, teniendo en cuenta que la mortalidad por leucemias LLA y LMA son muy similares (71,1% y 70,0% respectivamente) (Gráfico 18) (Gráfico 20).

#### **-Sobrevida de acuerdo con la expresión del antígeno CD20 en pacientes con LLA**

El promedio de sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta el fin del estudio en los pacientes que no tienen expresiones en CD20 es 37,1 meses (3,1 años) y la mediana de sobrevida por paciente de 28,3 meses (2,4 años); es decir, el 50% de los pacientes que no tienen expresiones en CD20 (13 pacientes aproximadamente) sobrevivirán 2,4 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 2,4 años o más; y en los pacientes con expresiones positivas débiles o heterogéneas en CD20 el promedio de

sobrevida desde la fecha de diagnóstico hasta el fin del estudio es 56,9 meses (4,7 años) y la mediana por paciente 49,8 meses (4,2 años); es decir, el 50% de los pacientes con expresiones positivas débiles o heterogéneas en CD20 (8 pacientes aproximadamente) sobrevivirá 4,2 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 2,3 años o más (Cuadro 18) (Gráfico 21).

La distribución de la supervivencia desde la fecha de diagnóstico hasta el fin del estudio de los pacientes con expresión negativa o débil/heterogénea para CD20 es diferente.

El valor de p en la prueba es 0,0231, con lo que se concluye que los pacientes con expresiones positivas débiles o heterogéneas en CD20 sobreviven más que los pacientes que no tienen expresiones en CD20 (Gráfico 22).

Como las curvas de sobrevida son diferentes estadísticamente, los estadísticos de los tiempos de sobrevida por pacientes y los tiempos de sobrevida por cuartiles reflejan estas diferencias. La mortalidad en los pacientes que no tienen expresiones en CD20 es 80,8% y en los pacientes con expresiones positivas débiles o heterogéneas en CD20 es 56,3% (Gráfico 17) (Gráfico 23).

Se realizó el análisis también de los antígenos CD34, CD38 y CD45; sin embargo, en estos se demostró que no tenían diferencia en la sobrevida de acuerdo a su expresión en la célula blástica.

## ANÁLISIS DE DATOS

El Hospital Nacional de Niños (HNN), es el único centro en atención pediátrica de Costa Rica de tercer nivel. El servicio de Hematología de dicho centro atiende el 100% de la población pediátrica menor de 13 años, con diagnóstico de leucemias agudas. Considerando lo anterior, podemos asegurar que este estudio es reflejo de la realidad nacional.

Las tasas de curación en la actualidad son aproximadamente del 80-90%, sin embargo, un 10-20% de los niños recaen y su pronóstico sigue siendo sombrío y no ha mejorado en las últimas dos décadas (16). En nuestro estudio obtuvimos un promedio de tasa de recaídas de un 11,50% lo cual es muy similar con lo reportado en la literatura, por lo tanto, se podría concluir que la quimioterapia convencional está siendo efectiva y teniendo un resultado similar a países desarrollados.

Las variables como edad, recuento inicial de glóbulos blancos y presencia de enfermedad extra medular así como inmunofenotipo y respuesta a la terapia según la enfermedad mínima residual (EMR), pueden usarse para estratificar el riesgo de recaída para los pacientes en el diagnóstico inicial (16), (22). Los diferentes grupos de colaboración internacional han logrado demostrar que el diagnóstico de recaída conlleva una disminución considerable tanto en la probabilidad de curación como de supervivencia global.

En nuestro análisis, la edad menor de un año y mayores de 10 años, así como el recuento de glóbulos blancos sigue siendo una variable importante en el pronóstico de los pacientes con una supervivencia menor.

Por el contrario, los predictores más importantes en el momento de recaída son el fenotipo (linaje T inferior que B), la duración de la remisión inicial (peor pronóstico en recaídas muy tempranas que tardías) y el sitio de la recaída (médula ósea peor pronóstico que recaída extramedular) (6), (23)

Se separaron de acuerdo con el fenotipo de leucemia en LLA, LMA y leucemia mixta o bifenotípica para su análisis respectivo.

Durante el periodo de estudio se aplicaron diferentes protocolos de quimioterapia sin embargo en los pacientes con LMA el "Protocolo LMA 2007 modificado" lo recibieron el 100% de los pacientes y uno de los pacientes con leucemia Mixta.

A los pacientes con LLA el tratamiento "Protocolo LLA AHOPCA 2008" lo recibieron el 51.1% de los pacientes (23 pacientes) y uno los pacientes con leucemia Mixta, dejando al 40% tratados con el

“Protocolo CR 1-16” lo que corresponde a 18 de los pacientes. Con respecto a los pacientes que fueron tratados con el “Protocolo CR 1-16” que es el que se está utilizando en la actualidad en nuestro centro, el 66.7% de los pacientes fueron clasificados como muy alto riesgo, y los pacientes clasificados con riesgo alto e intermedio corresponde a un 16.7% respectivamente, por lo que ningún paciente clasificado con bajo riesgo presentó recaída. Hubo diferencias entre los dos protocolos para LLA, en el nuevo “Protocolo CR 1-16” se involucró la EMR y biología molecular, así como citogenética para una adecuada estratificación del paciente, así como también se implementó el uso de metotrexate de altas dosis en pacientes con alto y muy alto riesgo, lo cual se ha visto que disminuye la recaída a SNC. La importancia de la estratificación de riesgo radica no solamente en tratar de disminuir la toxicidad secundaria a la quimioterapia de acuerdo a las características de cada paciente, sino también en tratar de disminuir la posibilidad de recaída con lo que podríamos concluir que los pacientes fueron clasificados adecuadamente y acorde a la literatura, pacientes que reúnen un conjunto de características clínicas, genéticas y biológicas de buen pronóstico tienen un excelente desenlace, con altas tasas de curación.

En el estudio se vio que un 31.6 % presentaron recaída muy temprana, 26.3% recaída temprana y el 42.1% recaída tardía siendo la presentación más frecuente. Se separó de acuerdo con el tipo de leucemia y se vio que los pacientes con LLA un 44.4% presentó recaída tardía, el 20% recaída temprana y el 35.6% recaída muy temprana. Los pacientes con LMA un 60% tuvieron recaída temprana y 40% recaída tardía. Moritake *et al*, (8) presentó en su estudio recaída temprana en el 52.8% y tardía 47.1%. Mareike *et al*, (24) mostró un 59% según COG y un 46% según el BFM de los pacientes con LMA presentaron recaída temprana, mientras que la recaída tardía en LMA, se da en un 41% según reporte COG.

Los dos pacientes con leucemia mixta tuvieron recaída muy temprana.

En el estudio se observó cambios entre el inmunofenotipo únicamente en los pacientes con LLA al diagnóstico inicial comparada con el diagnóstico de la recaída; dos pacientes pasaron de tener una LLA B común al inicio a una LLA pro B y una LLA pro B/ B común al diagnóstico de la recaída. Otros dos pacientes con LLA pre B en el diagnóstico inicial presentaron LLA B común al diagnóstico de recaída; y por último un paciente con inmunofenotipo LLA pro B al inicio pasó a B común al diagnóstico de la recaída. Los 5 pacientes fallecieron. En este estudio se puede interpretar, ya que no se realizaron estudios genéticos más específicos y precisos y solo se realizó citometría de flujo para documentar el

inmunofenotipo, que el 88.9% de las recaídas de LLA podrían estar asociadas al mismo clon del diagnóstico al presentar el mismo inmunofenotipo y el 11.1% presentó un nuevo inmunofenotipo causado por una nueva leucemia o un subclon menor que se encontraba al diagnóstico. Lo anterior comparado con el estudio de Mullighan CG *et al* donde llegaron a la conclusión la gran mayoría de las recaídas tienen una clara relación con el clon leucémico del diagnóstico (94 %) más comúnmente derivadas de un clon ancestral y una pequeña minoría (6 %) representa una nueva leucemia, sin embargo, los estudios revelaron que, en la mayoría de los casos, el clon de recaída existe como un subclon menor dentro de la muestra del diagnóstico inicial y en solo una minoría el clon de recaída represente la aparición de un clon genéticamente distinto (26).

De los antígenos de superficie que se estudiaron en los pacientes con LLA, el más relevante fue el CD20. Los pacientes que no tenían expresión del antígeno CD20 presentaron una mortalidad del 80% y los que presentaron expresión débil o heterogénea la mortalidad fue de un 56.3%. Sin embargo, comparándolo con Borowitz *et al.* (27) uno de los que llevó a cabo la primera gran investigación sobre la expresión de CD20 en niños y adultos jóvenes, determinaron una peor supervivencia libre de eventos con una mayor intensidad de fluorescencia de CD20, mientras que Jeha *et al.* (28) identificó que la expresión de CD20 confirió un pronóstico levemente favorable, lo cual es comparado con nuestro estudio a que estos pacientes presentaron menor mortalidad. En el estudio de Andreea NS *et al.* (29) se identificó que los pacientes con mayor expresión de CD20 se asoció con un resultado de tratamiento inferior.

Se realizó el análisis también de los antígenos CD34, CD38 y CD45; sin embargo, en estos se demostró que no tenían diferencia en la sobrevida de acuerdo a su expresión en la célula blástica.

Estudios genéticos se han utilizado para clasificar y estratificar las leucemias, por lo que se ha notado que ciertas alteraciones genéticas se asocian a un peor pronóstico. El exceso de cromosomas o hiperdiploidía se ve en un tercio de los casos de LLA de células B precursoras y está asociada a un buen pronóstico. En caso contrario la hipodiploidía con menos de 44 cromosomas está asociado a una sobrevida menor (30). Con respecto al ciclo celular del ADN en nuestro estudio, de los 45 pacientes que se diagnosticaron con LLA, el 88.8% fue diploide, 4,44% (2 pacientes) hiperploide, comparado con la literatura no se obtuvo en el tercio de los pacientes; y solo 1 paciente catalogado hipodiploide el cual presento sobrevida menor.

Con respecto a la biología molecular, la t (12;21) es una translocación críptica observada en aproximadamente el 25% de los niños con LLA de precursores B. Esta translocación da como resultado una transcripción de fusión entre ETV6 y RUNX1. Es importante destacar que, según la literatura, la t (12;21) está asociada con un buen pronóstico (30), (31). De los 45 pacientes con LLA, un 10.5% (6 pacientes) presentaron la t (12;21) con recaída, 3 recaída medular aislada, 1 recaída SNC aislada y 2 con recaída en MO y SNC. De estos 4 fallecieron.

La translocación t (1;19) E2A/PBX1 se observa en el 4%-5% de los pacientes pediátricos y actualmente no se asocia a un mejor o peor pronóstico (27). Se obtuvo un 3.5% (2 pacientes) la t (1;19) E2A-PBX1 en nuestro estudio, aunque no se asocia con un mal pronóstico ambos pacientes fallecieron.

La leucemia del infante la cual involucra a menores de 1 año al momento del diagnóstico, tiene una evolución desfavorable, estos suelen tener un inmunofenotipo de células B distinto con antígenos de superficie positivo para CD19 y negativo para CD10. Esta leucemia se asocia en un 70-75% a una translocación que involucra el gen MLL (leucemia de linaje mixto) ubicado en 11q23; la t (4;11) (MLL/AF4) siendo la más común. Sin embargo, un 15-20% no la van a presentar (30), (32), (33).

En nuestro estudio se obtuvo 5 pacientes con edad al diagnóstico menores de 1 año de edad: de ellos 4 fueron LLA B nula, con inmunofenotipo CD10 negativo, pero solo 3 se les logró identificar el rearrreglo MLL. El quinto paciente se catalogó como una leucemia de linaje mixto. Con respecto a el tiempo de recaída, 3 pacientes presentaron una recaída muy temprana, uno recaída temprana y el último una recaída tardía. Cuatro de los pacientes se presentaron al diagnóstico con hiperleucocitosis (glóbulos blancos >100.000) y tuvieron recaída medular aislada y uno tuvo recaída combinada tanto medular, SNC y testicular. Todos los cinco pacientes fallecieron. Driessen EMC *et al*, (34) mostraron una tasa de recaída del 34% de los pacientes con leucemia del infante, siendo el sitio de recaída más común la médula ósea en un 71.8% lo que concuerda con nuestro estudio ya que el 80% (4 pacientes) presentaron recaída medular aislada, y demostraron con una sobrevida del 20,9%; sin embargo, en nuestro estudio la sobrevida fue de 0% al fin del estudio con una muestra de pacientes pequeña (33), (34).

El cromosoma Filadelfia, es una translocación asociada a la leucemia, que conduce a una transcripción de "fusión" que codifica la tirosina quinasa BCR/ABL. El cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) ocurre en 2%-3% de las LLA pediátricas e históricamente se ha asociado con un mal pronóstico, con menos del 40% de los niños que sobreviven a pesar de la terapia agresiva. En nuestro estudio de 57 pacientes solo hubo una paciente con biología molecular positiva para el gen BCR/ABL, la cual al final de la inducción no se encontraba en remisión por biología molecular ni al finalizar el tratamiento. Esta paciente presentó recaída aislada en SNC, y falleció a los 28 días de inducción del protocolo de recaída, con BCR/ABL en remisión <1 NCN, su causa de muerte fue por un shock séptico por *Cándida albicans*.

El gen tirosina quinasa 3 (FLT3) codifica un receptor de clase III tirosina quinasa que regula la hematopoyesis. La alteración en el gen FLT3 conduce a la proliferación no regulada, lo que causa neoplasias mieloides. Las mutaciones en tándem interno de FLT3 (FLT3-ITD) se encuentra con mayor frecuencia en la LMA pediátrica y es de mal pronóstico (15). Solo un paciente con LMA presentó FLT3-ITD con un desenlace desfavorable.

Y por último solo un paciente con LMA presentó biología molecular positiva por nucleofosmina la cual esta descrita como buen pronóstico, sin embargo, el paciente falleció.

La supervivencia de los pacientes que experimentan una recaída muy temprana en la médula ósea varía de 0% a 15% a largo plazo, mientras que aquellos que recaen tardíamente tienen una mejor pero aún insatisfactoria tasa de curación del 40-50% (16), (22), (23). En nuestro estudio 16 pacientes presentaron una recaída muy temprana con una sobrevida del 18.75%, 17 pacientes con recaída temprana con una sobrevida del 17.64% y 24 pacientes con recaída tardía con una sobrevida del 58.33% lo cual esta similar a lo que se reporta en la literatura.

La distribución de los sitios de recaída en los pacientes con LLA un 55.55% de los pacientes presentaron recaída medular aislada, 20% con recaída a SNC aislada y 11.11% recaída testicular aislada. Los pacientes con LMA el 90% presentó recaída medular aislada y uno combinada médula ósea y testicular. Y por último los dos pacientes con leucemia mixta presentaron recaída medular aislada.

El estudio de Carroll WL *et al*, (30) los pacientes con LLA que presentaron recaída extramedular aislada tienen una mejor supervivencia libre de evento comparado con recaída aislada en la médula ósea (50%-80% vs 20%-50%). Comparándolo con nuestro estudio los pacientes con recaída extramedular aislada en los pacientes con LLA presentaron una supervivencia al final del estudio en un 57.15%; Nguyen K *et al*,(23) presentaron una supervivencia de recaída a SNC aislada de un 58,7% y testicular de un 58% versus un 39,4% medular aislada. Nuestro estudio presentó una supervivencia en recaída SNC del 33,33% y un 100% de la recaída testicular la cual fueron mayores versus los pacientes que presentaron recaída medular, independientemente del tipo de leucemia con una supervivencia del 12%, es decir un 88,0% de los pacientes con recaída en médula ósea fallecieron. Lo que nos muestra una supervivencia menor en recaída SNC y medular comparado con otros países. Existe asociación entre el sitio de la recaída medular y la condición final del paciente; es decir, existe 7,3 veces más riesgo de fallecer en los pacientes que presentan recaída en médula ósea en el presente estudio.

Los pacientes que recaen dentro de los primeros 18 meses de tratamiento (muy temprana) tienen una supervivencia libre de evento de <20 %, en comparación con aproximadamente el 50 % en aquellos que recaen con más de 36 meses después del diagnóstico inicial (recaída tardía) (30)

De los pacientes con recaída muy temprana presentaron una supervivencia al final del estudio del 18.75%, recaída temprana una supervivencia de 17.65% y por último las recaídas tardías concuerda con la literatura con una supervivencia al final de estudio de 41.7%

Las tasas de supervivencia general para la LLA recidivante se mantienen entre el 25 y el 40 % (25). Se demostró que la mortalidad en los pacientes con leucemias LLA y LMA es muy similar (aproximadamente 70.0% cada una), mientras que los dos pacientes con leucemia mixta fallecieron. Dejando una supervivencia global al final del estudio de un 30%.

## **LIMITACIONES Y SESGOS**

Este estudio tiene las limitaciones propias a las del diseño del mismo. Al ser retrospectivo se encuentran datos incompletos en los expedientes, lo que a su vez puede llevar a un sesgo de información.

## CONCLUSIONES

La recaída de la leucemia en población pediátrica continúa siendo la principal causa de fallo en el tratamiento, y su manejo constituye un reto.

Los resultados de este estudio en su gran mayoría son comparables con la literatura y con estudios internacionales. Los hallazgos de este estudio retrospectivo tienen implicaciones futuras importantes. Confirmamos que la estratificación inicial, la edad de riesgo al diagnóstico inicial, la presencia de glóbulos blancos elevados al diagnóstico, el sitio de recaída y el tiempo de recaída son predictores para el pronóstico de la sobrevida post recaída.

Nuestro estudio demostró que la supervivencia de los pacientes con recaída de leucemias agudas es de un 30% aproximadamente; estos pacientes corresponden a un grupo con características heterogéneas y se debe dar un enfoque individualizado acorde al riesgo de cada paciente, lo cual pone en evidencia la necesidad de incluir nuevas terapias en el manejo de estos pacientes, se ha comprobado que el añadir nuevos agentes como inmunoterapia, terapias dirigidas, terapia celular y consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos puede impactar de manera positiva en el desenlace de esta población. Por lo tanto, sugerimos que estos tratamientos serían beneficiosos para los pacientes con leucemias agudas en recaídas, en particular para aquellos que sufren una recaída muy temprana con compromiso medular aislada, ya que son los pacientes que presentan un pronóstico más desfavorable. Estos podrían mejorar la sobrevida general de los pacientes con recaídas.

## ANEXO 1 CUADROS

Cuadro 1: Tasas de incidencia por edad para los pacientes con recaída de leucemias agudas.

Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)

Grupos de edad	Total de niños 2012 a 2020	Nuevos casos de Leucemia	Tasa de incidencia * 100.000 niños-año
Menores 1	729 070	5	0,69
1 a 10	7 380 836	41	0,56
Mayores de 10	3 030 008	11	0,36
<b>Total</b>	<b>11 139 914</b>	<b>57</b>	<b>0,51</b>

Cuadro 2: Tasas de incidencia de leucemias agudas por año de diagnóstico. Hospital

Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.

Año Diagnóstico	Población entre 0 a 14 años	Nuevos casos de Leucemia	Tasa de incidencia * 100.000 niños-año
2012	1 123 686	62	5,51
2013	1 120 702	59	5,26
2014	1 117 901	53	4,74
2015	1 112 691	46	4,13
2016	1 109 088	55	4,95
2017	1 108 482	62	5,59
2018	1 111 687	60	5,39
2019	1 111 533	67	6,02
2020	1 112 068	70	6,29
<b>Total</b>	<b>10 027 838</b>	<b>534</b>	<b>5,32</b>

**Cuadro 3: Tasas de recaídas de leucemias agudas por año en el Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

<b>Año Diagnóstico</b>	<b>Nuevos casos de Leucemia</b>	<b>Casos de Recaída</b>	<b>Tasa de recaída * 100 niños-año</b>
2012	62	2	3,22
2013	59	3	5,08
2014	53	2	7,77
2015	46	10	21,73
2016	55	13	23,63
2017	62	6	9,67
2018	60	8	13,33
2019	67	9	13,43
2020	70	4	5,71
<b>Total</b>	<b>534</b>	<b>57</b>	<b>11,50</b>

**Cuadro 4: Conteo de Glóbulos blancos al diagnóstico inicial, según tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

<b>Tipo de tratamiento</b>	<b>Tipo de leucemia</b>					
	<b>LLA</b>		<b>LMA</b>		<b>Mixtas</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>&gt;50.000 /uL</b>						
No	31	68,88	6	60	1	50
Si	14	31,11	4	40	1	50
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

**Cuadro 5: Variables de enfermedad extramedular del diagnóstico inicial, según tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

<b>Variables</b>	<b>Tipo de leucemia</b>						<b>Chi. 2</b>
	<b>LLA</b>		<b>LMA</b>		<b>Mixtas</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>Infiltración</b>							
<b>Testicular (niños)</b>							
No	27	81,8	5	15,2	1	3,0	-

Variables	Tipo de leucemia						Chi. 2
	LLA		LMA		Mixtas		
	n	%	N	%	n	%	
Si	0	-	0	-	0	-	
<b>Total</b>	27	81,8	5	15,2	1	3,0	
<b>Masa Mediastinal</b>							
No	43	95,6	10	100,0	2	100,0	
Si	2	4,4	0	0,0	0	0,0	0,759
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0	
<b>LCR</b>							
SNC1	27	60,1	9	90,0	1	50,0	
SNC2	12	26,6	1	10,0	0	0,0	
SNC3	6	13,3	0	0,0	1	50,0	0,188
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0	

**Cuadro 6: Subtipos de mutaciones. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**  
(n = 57 pacientes)

Biología Molecular	Detectado		No detectado	
	N	%	n	%
ETV6-RUNX producto de t(12;21)	6	10,5	51	89,5
E2A-PBX1 producto de t(1;19)	2	3,5	55	96,5
MLL-AF4 producto de t(4;11)	3	5,3	54	94,7
BCR-ABL p190 producto de t(9;22)	1	1,8	56	98,2
FLT3-ITD (1) - Positivo	1	1,8	56	98,2
Nucleofosmina – Si	1	1,8	56	98,2

**Cuadro 7: Inmunofenotipo en LLA. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

Subtipos	Leucemia LLA	
	N	%
B común	29	64,4
pre B	9	20,0
pro B	6	13,3
T cortical	1	2,2
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>

**Cuadro 8: Subtipos en leucemia LMA. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

Subtipos	Leucemia LMA	
	n	%
M0	1	10,0
M1	4	40,0
M2	2	20,0
M3	1	10,0
M7	2	20,0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100,0</b>

**Cuadro 9: Ciclo celular de ADN en leucemia LLA. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

Subtipos	Leucemia LLA	
	N	%
<b>Ciclo celular de ADN</b>		
Hiperploide	2	4,7
Hipoploide	1	2,3
Diploide	40	93,0
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>

**Cuadro 10: Resultado biología molecular al final de la inducción en los pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

Biología molecular	(n = 16 pacientes)			
	Pacientes	Remisión	No remisión	No se realizó
	N	n	n	N
ETV6-RUNX producto de t(12;21)	6	1	3	2
E2A-PBX1 producto de t(1;19)	2	1	0	1
MLL-AF4 producto de t(4;11)	3	0	3	0
BCR-ABL p190 producto de t(9;22)	1	0	1	0
FLT3-ITD	1	1	0	0
Nucleofosmina	1	1	0	0
Total	14	4	7	3

**Cuadro 11: Tratamiento recibido, según tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

Tipo de tratamiento	Tipo de leucemia					
	LLA		LMA		Mixtas	
	n	%	N	%	n	%
<b>Protocolo CR 1-16</b>						
No	27	60,0	10	22,2	2	4,4
Si	18	40,0	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	22,2	2	4,4
<b>Protocolo LMA 2007 modificado CR</b>						
No	45	100,0	0	0,0	1	50,0
Si	0	0,0	10	100,0	1	50,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0
<b>Brazo</b>						
Pleno	-		9	90,0	0	0,0
Reducido	-		1	10,0	1	50,0

Tipo de tratamiento	Tipo de leucemia					
	LLA		LMA		Mixtas	
	n	%	N	%	n	%
<b>Total</b>	-		10	100,0	1	50,0
<b>Protocolo LLA AHOPCA 2008</b>						
No	22	48,9	10	100,0	1	50,0
Si	23	51,1	0	0,0	1	50,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0
<b>Radioterapia</b>						
No	41	91,1	10	100,0	2	100,0
Si	4	8,9	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0
<b>Otro tx</b>						
No	40	88,9	10	100,0	2	100,0
Si	5	11,1	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0
<b>Mas de 1 tratamiento</b>						
Uno	40	88,9	10	100,0	2	100,0
Dos	5	11,1	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0

**Cuadro 12: Estadísticas descriptivas de la duración de los síntomas (días). Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

(n = 33 pacientes)

Variable	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Máximo
Duración síntomas (días)	33	13,5	21,2	0,0	2,0	7,0	15,0	120,0

**Cuadro 13: Relación entre el LLA al diagnóstico inicial y el LLA al diagnóstico de la recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 45 pacientes)**

		LLA diagnóstico recaída				Total
		B común	T cortical	pre B	pro B	
LLA Dx	B común	27	0	0	2	29
	T cortical	0	1	0	0	1
	pre B	2	0	7	0	9
	pro B	1	0	0	5	6
Total		30	1	7	7	45

**Cuadro 14: Tratamiento recibido al diagnóstico de recaída, según tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

Tipo de tratamiento	Tipo de leucemia					
	LLA		LMA		Mixtas	
	n	%	n	%	n	%
<b>Protocolo AHOPCA LLA recaída 2008</b>						
No	21	46,7	10	22,2	2	4,4
Si	24	53,3	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	22,2	2	4,4
<b>Protocolo LMA 2007 modificado CR</b>						
<b>Brazo</b>						
Pleno	-		9	90,0	-	
Reducido	-		0	0,0	-	
<b>Total</b>	-		9	90,0	-	
<b>LLA 90 modificado</b>						
No	35	77,8	10	100,0	1	50,0
Si	10	22,2	0	0,0	1	50,0

Tipo de tratamiento	Tipo de leucemia					
	LLA		LMA		Mixtas	
	n	%	n	%	n	%
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0
<b>FLAG</b>						
No	41	91,1	10	100,0	1	50,0
Si	4	8,9	0	0,0	1	50,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0
<b>HYPER CVAD</b>						
No	43	95,6	10	100,0	2	100,0
Si	2	4,4	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0
<b>Radioterapia</b>						
No	32	71,1	9	90,0	2	100,0
Si	13	28,9	1	10,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0
<b>Otro tx</b>						
No	33	73,3	9	90,0	0	0,0
Si	12	26,7	1	10,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	0	0,0
<b>Mas de un tratamiento</b>						
Ninguno	1	2,2	0	0,0	0	0,0
Uno	25	55,6	9	90,0	2	100,0
Dos	16	35,6	1	10,0	0	0,0
Tres	3	6,7	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	45	100,0	10	100,0	2	100,0

**Cuadro 15: Tasas de mortalidad para los pacientes con recaída de leucemias agudas por año de defunción. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**

<b>Año</b>	<b>Población entre 0 a 14 años</b>	<b>Defunciones</b>	<b>Tasa de mortalidad * 100.000 niños-año</b>
2017	1 108 482	7	0,63
2018	1 111 687	5	0,45
2019	1 111 533	10	0,90
2020	1 112 068	7	0,63
2021	1 112 076	9	0,81
2022	1 111 165	3	0,27
<b>Total</b>	<b>6 667 012</b>	<b>41</b>	<b>0,61</b>

**Cuadro 16: Sitio de recaída MO en relación de la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

<b>Recaída en médula ósea (MO)</b>	<b>Condición final</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Si (25 niños, 55,6%)	Fallecido	22	88,0
	Vivo	3	12,0
No (20 niños; 44,4%)	Fallecido	10	50,0
	Vivo	10	50,0
Chi-cuadrado	7,81		
Valor de p	0,0052	Límite inferior	Límite superior
Odds ratio	7,3	1,4	48,2

**Cuadro 17: Estadísticas descriptivas de sobrevida desde la recaída para los pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio, según tipo de leucemia. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**

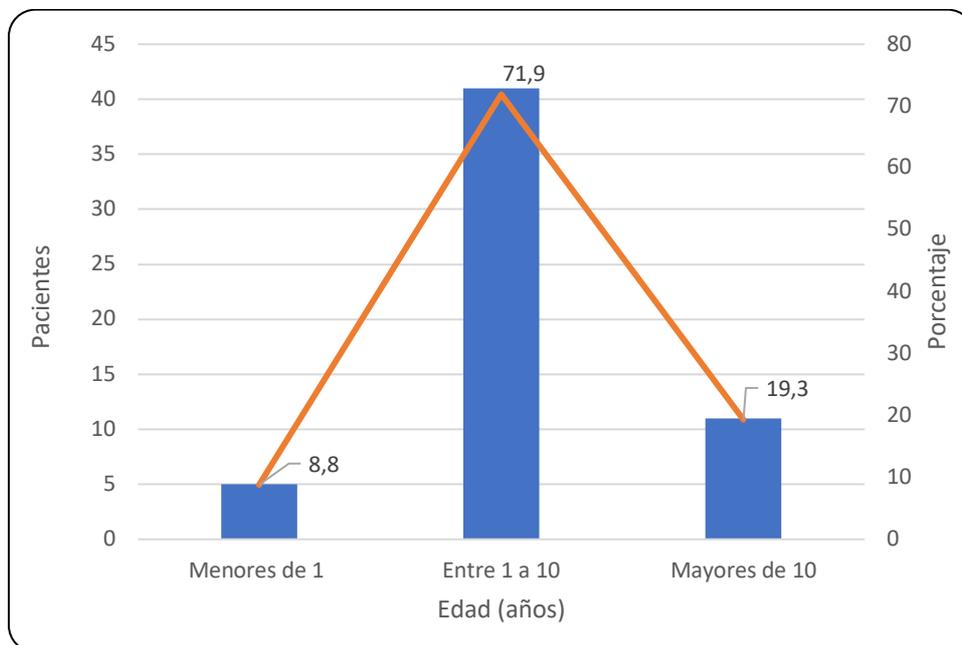
Tipo Leucemia	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
LLA	45	0,3	13,2	6,9	58,4
LMA	10	0,17	13,4	5,7	59,5
Mixta	2	1,2	4,7	4,7	8,1
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>0,17</b>	<b>12,9</b>	<b>6,7</b>	<b>59,5</b>

**Cuadro 18: Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con recaída de leucemias agudas entre las fechas de diagnóstico y finalización del estudio, según CD20. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.(n = 42 pacientes)**

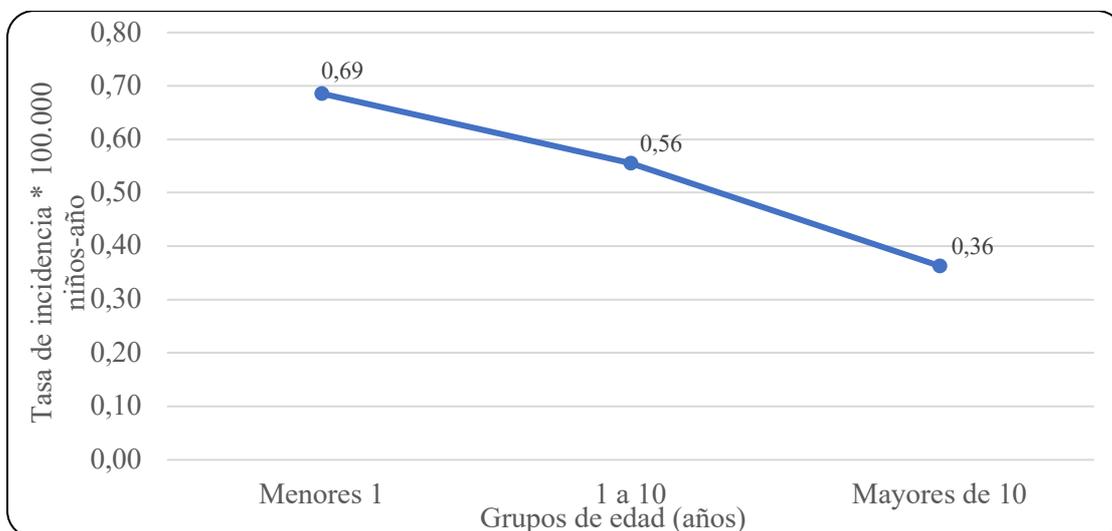
CD20	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
No tiene	26	9,8	37,1	28,3	103,5
(+) débil/Hete	16	20,2	56,9	49,8	112,6
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>9,8</b>	<b>44,7</b>	<b>36,2</b>	<b>112,6</b>

## ANEXO 2 GRÁFICOS

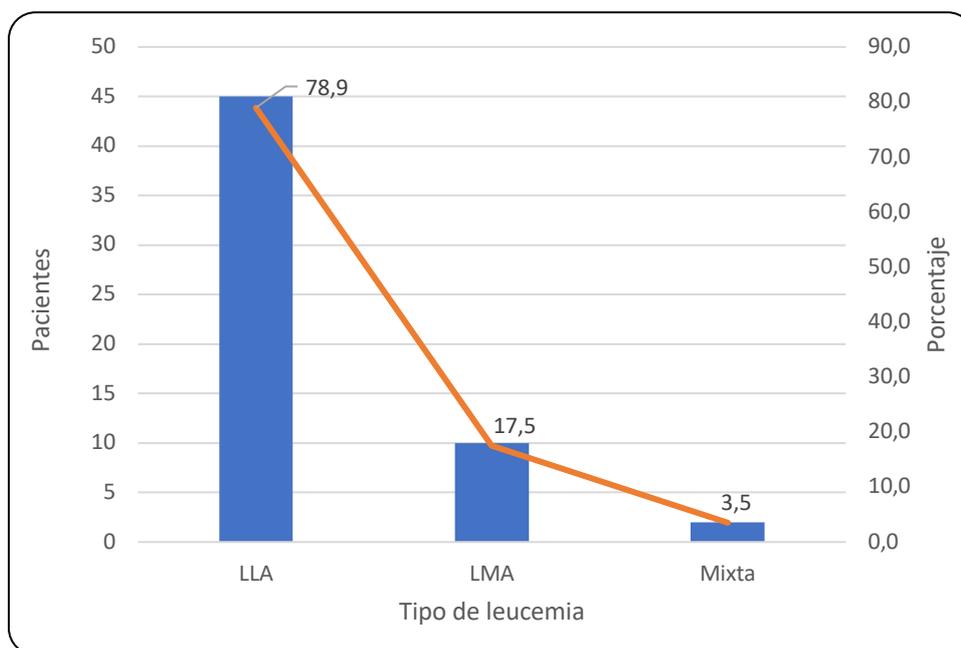
**Gráfico 1: Edad (años). Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**



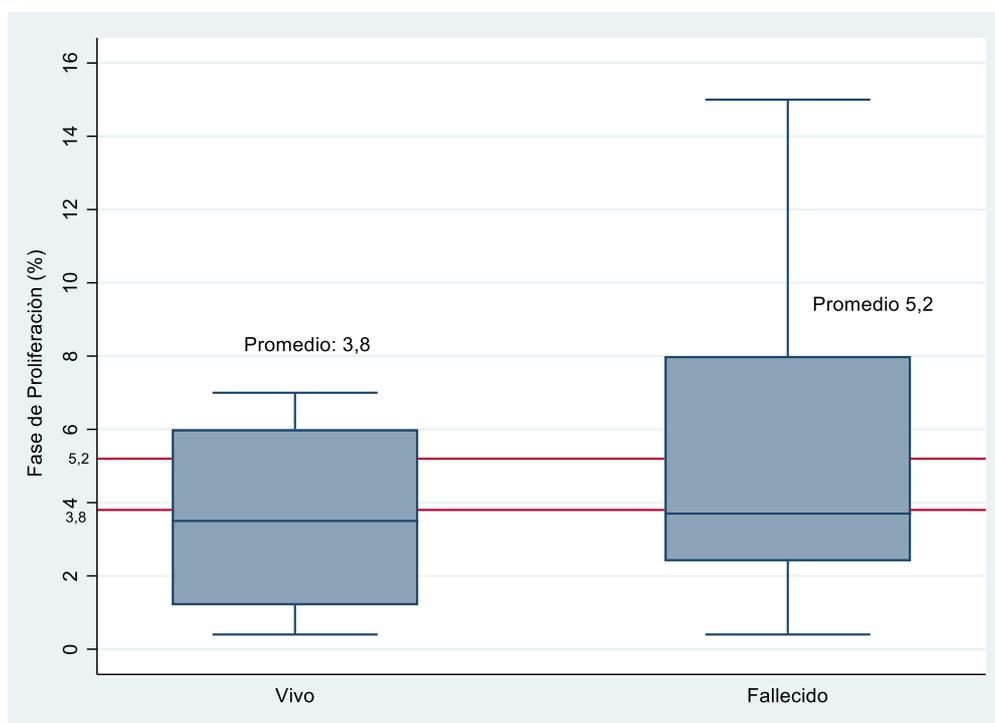
**Gráfico 2: Tasas de incidencia por edad para los pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**



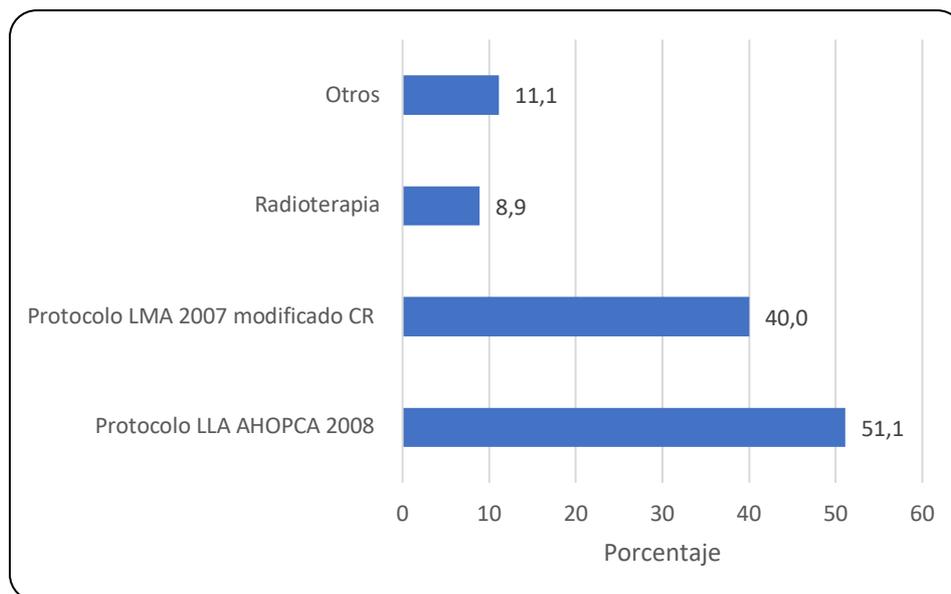
**Gráfico 3: Tipo de leucemia. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**



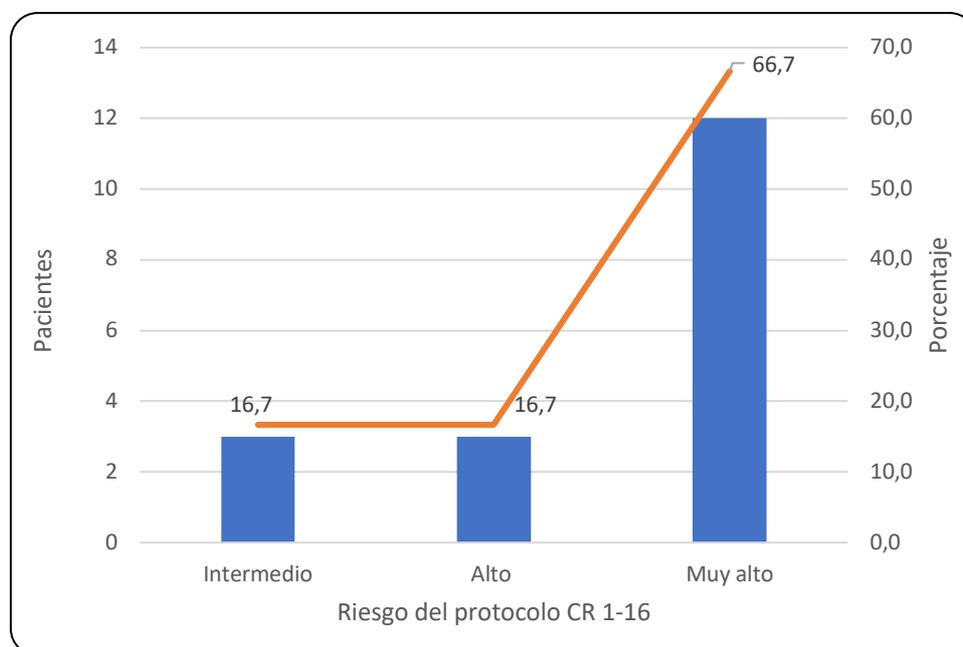
**Gráfico 4: Estadísticas descriptivas de la fase de proliferación, según la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 42 pacientes)**



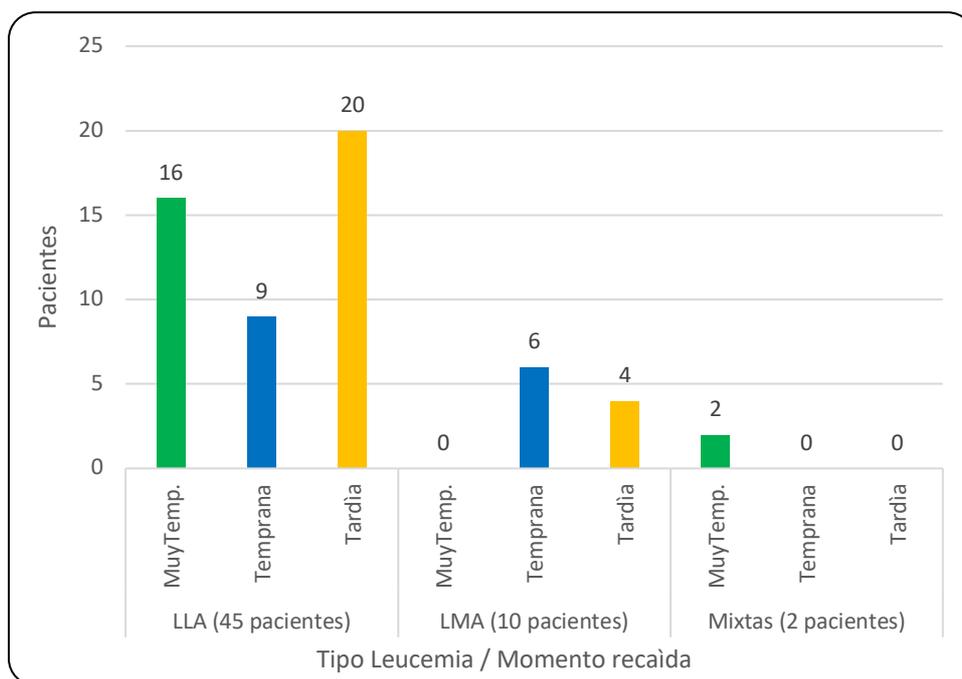
**Gráfico 5: Tratamiento recibido. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



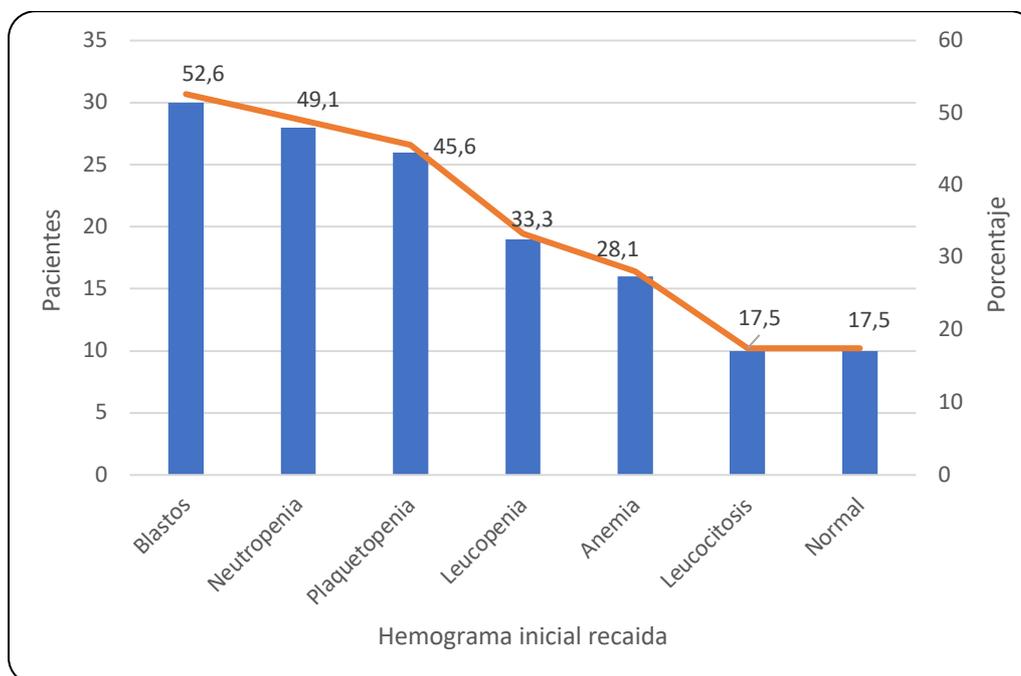
**Gráfico 2: Riesgo del protocolo CR 1-16. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



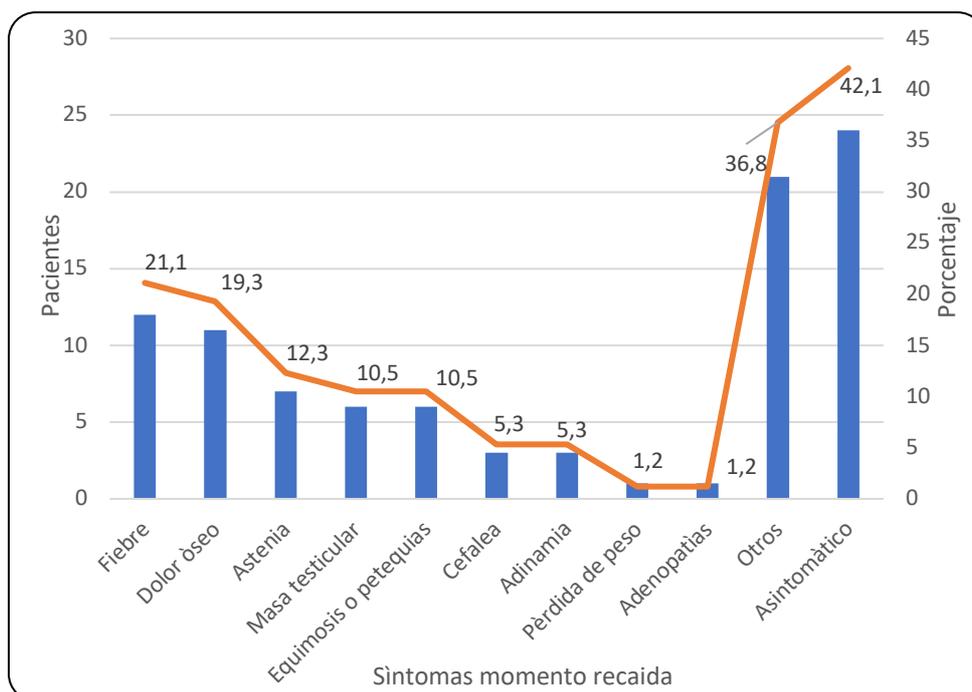
**Gráfico 7: Tipo de leucemia en relación del momento de la recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



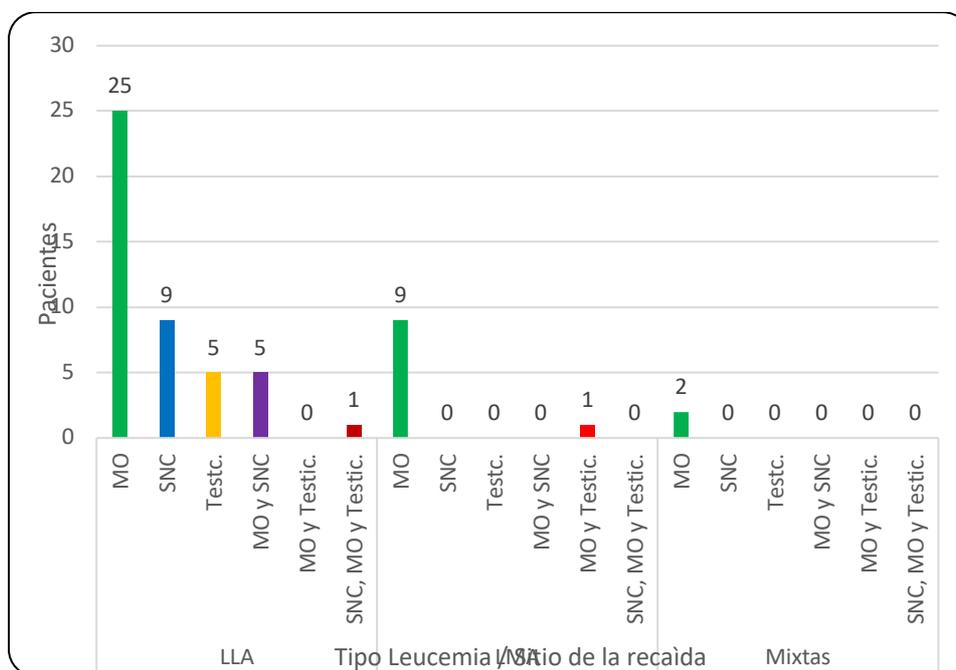
**Gráfico 8: Hemograma inicial recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



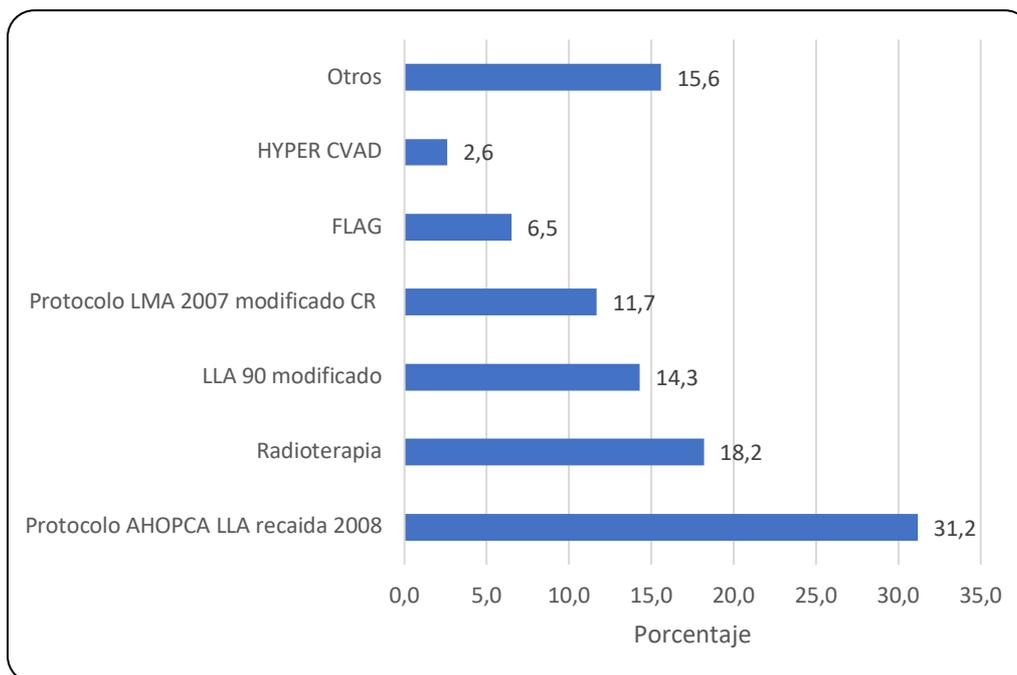
**Gráfico 9: Síntomas al momento de la recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



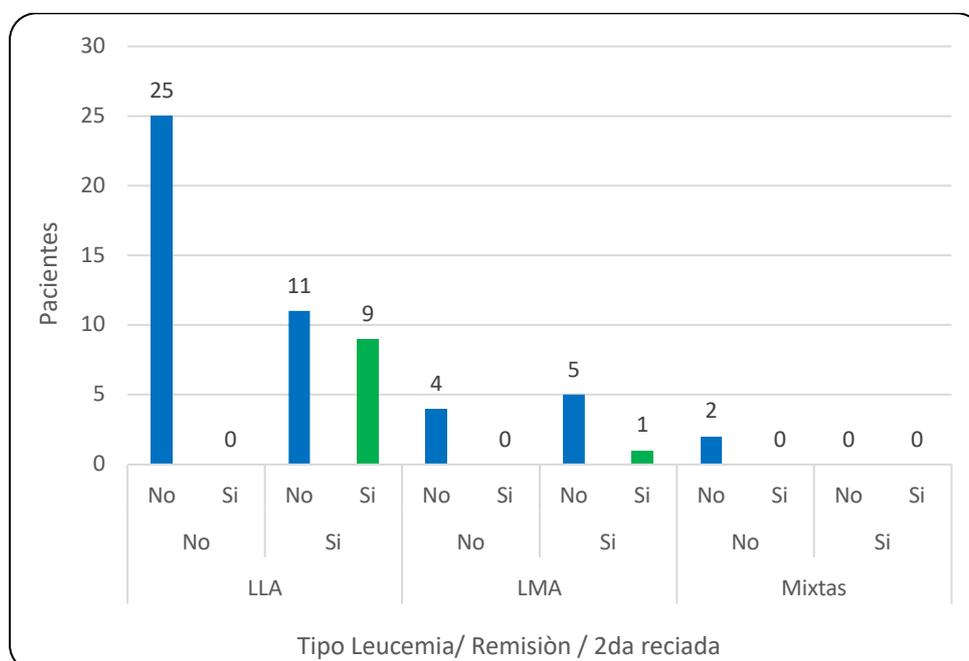
**Gráfico 10: Tipos de leucemia en relación del sitio de la recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



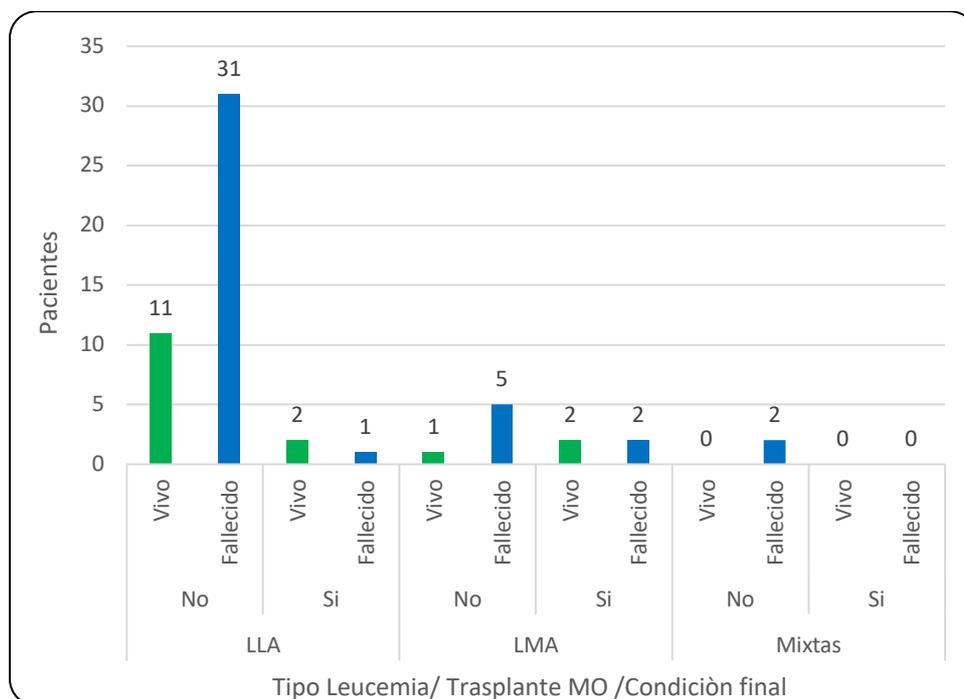
**Gráfico 11: Tratamiento recibido al diagnóstico de recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



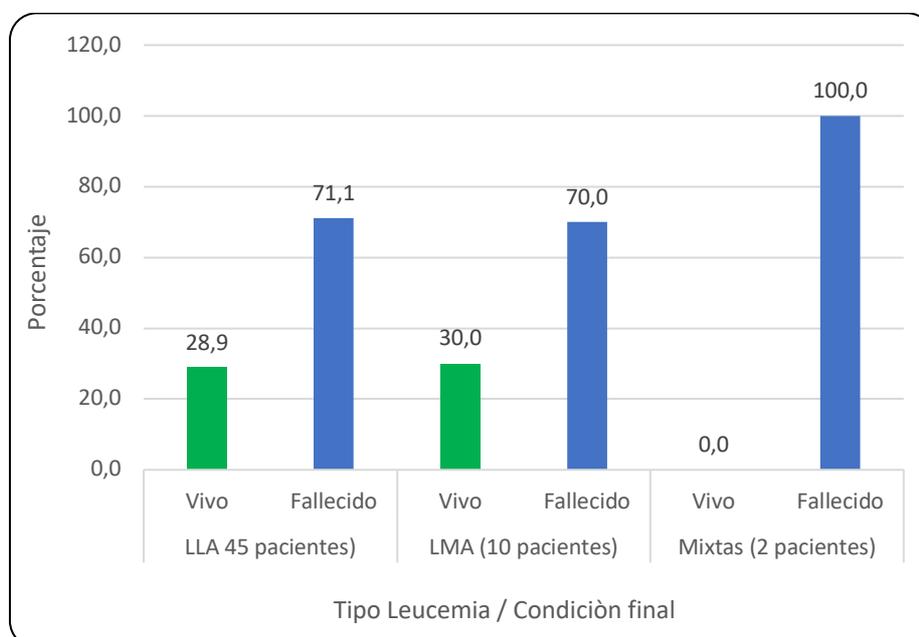
**Gráfico 12: Tipos de leucemia en relación de la remisión y la segunda recaída. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



**Gráfico 13: Tipos de leucemia en relación del trasplante de médula ósea y la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

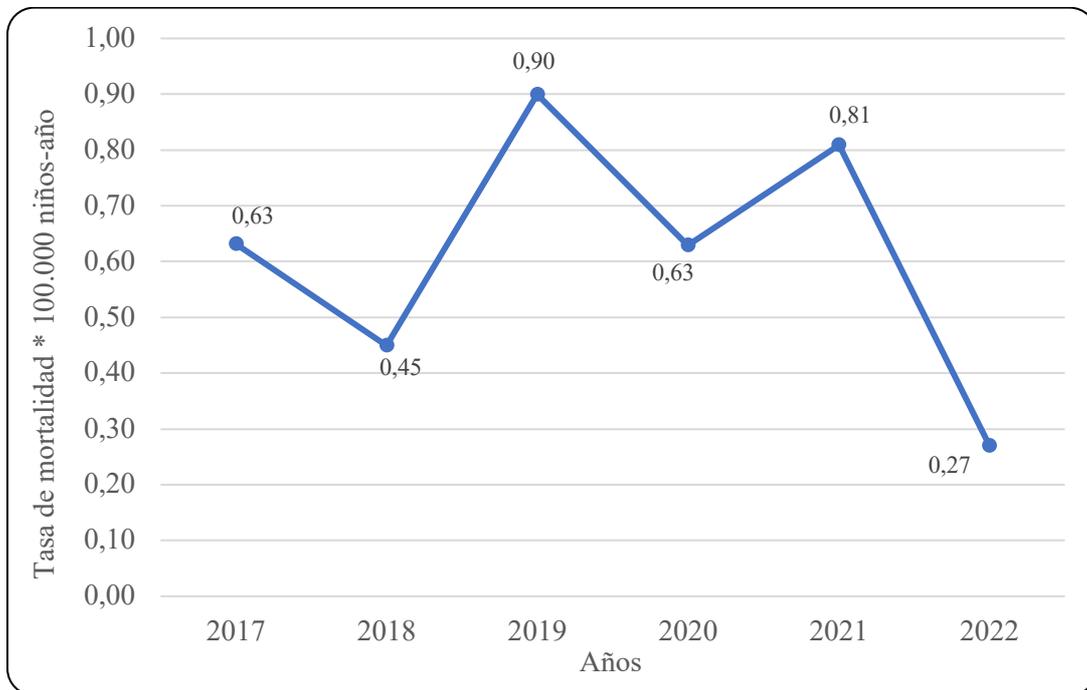


**Gráfico 14: Tipos de leucemia en relación de la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

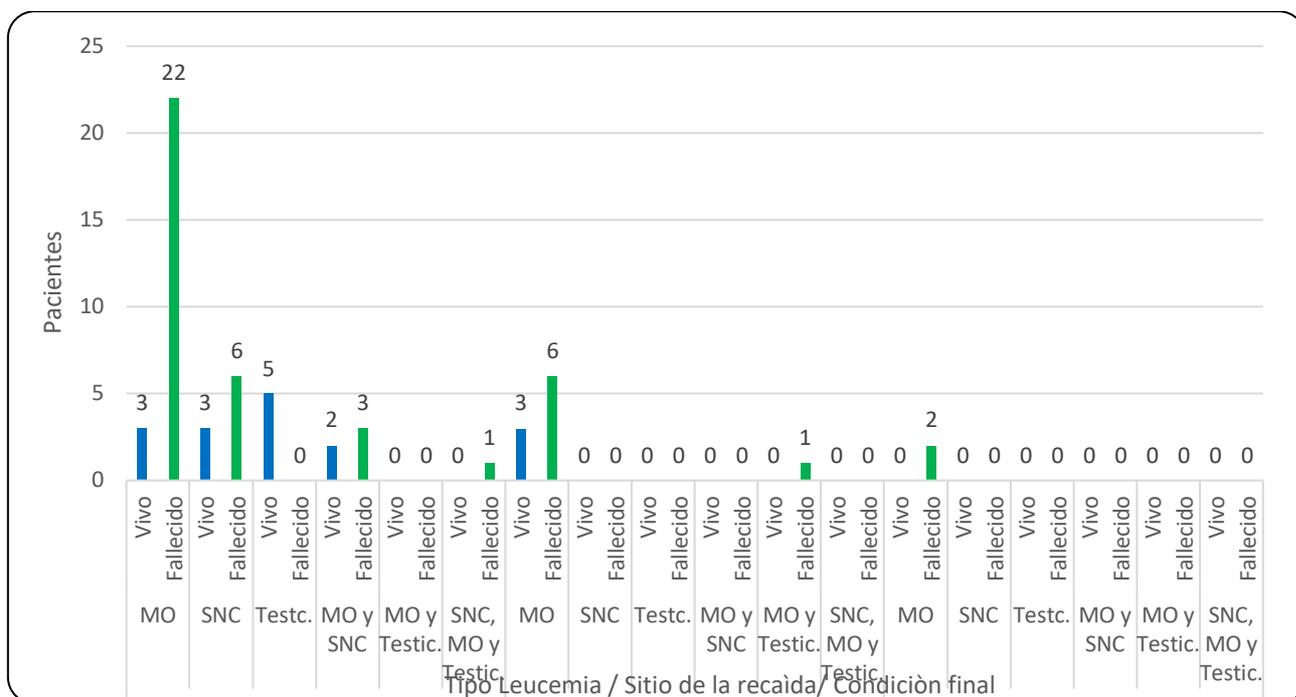


**Gráfico 15: Tasas de mortalidad para los pacientes con recaída de leucemias agudas por año de defunción. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

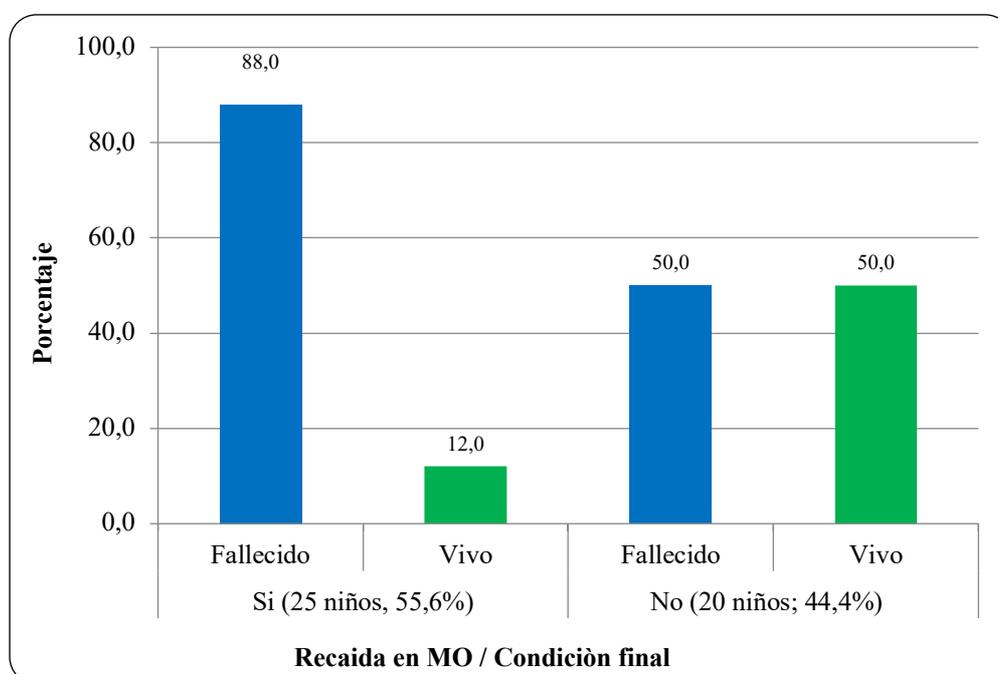
**(n = 57 pacientes)**



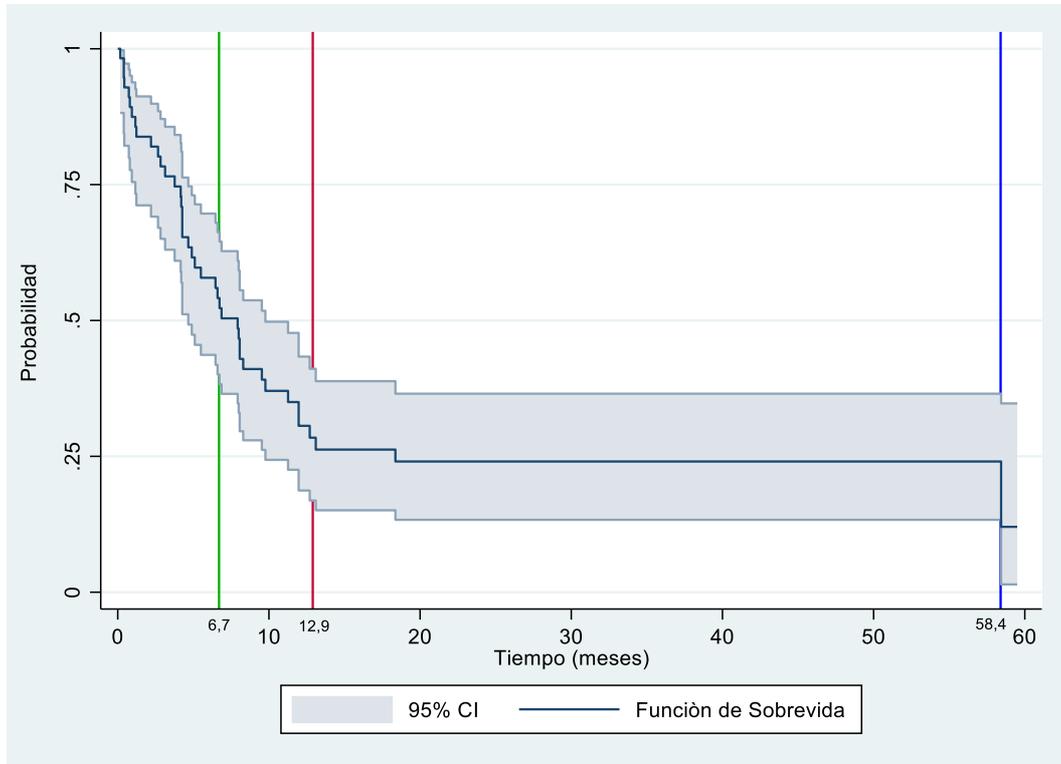
**Gráfico 16: Tipos de leucemia en relación del sitio de la recaída y la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



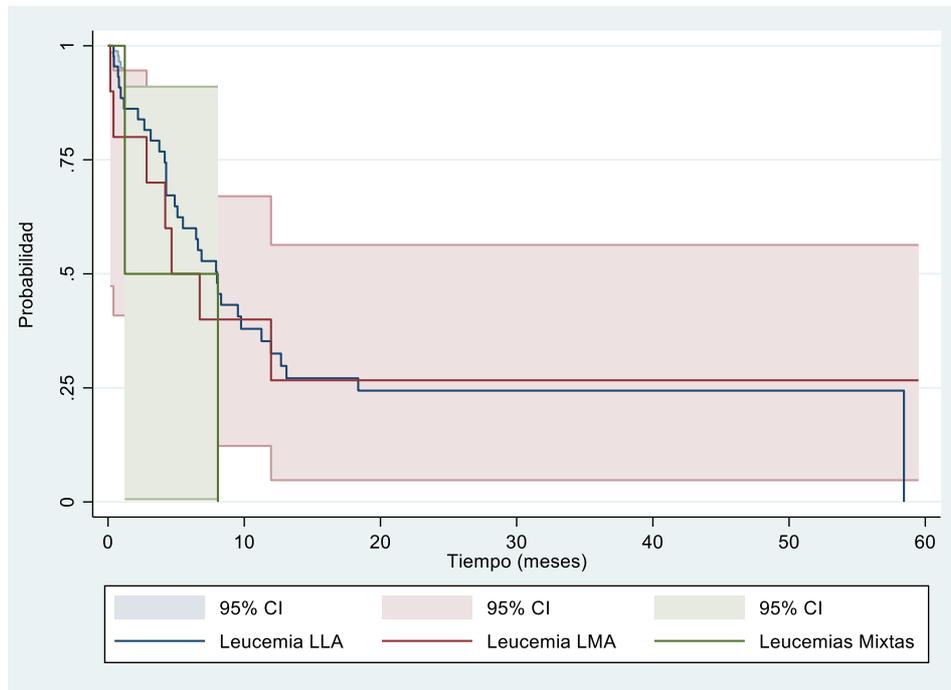
**Gráfico 17: Sitio de recaída MO en relación de la condición final. Pacientes con recaída de leucemias agudas. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**



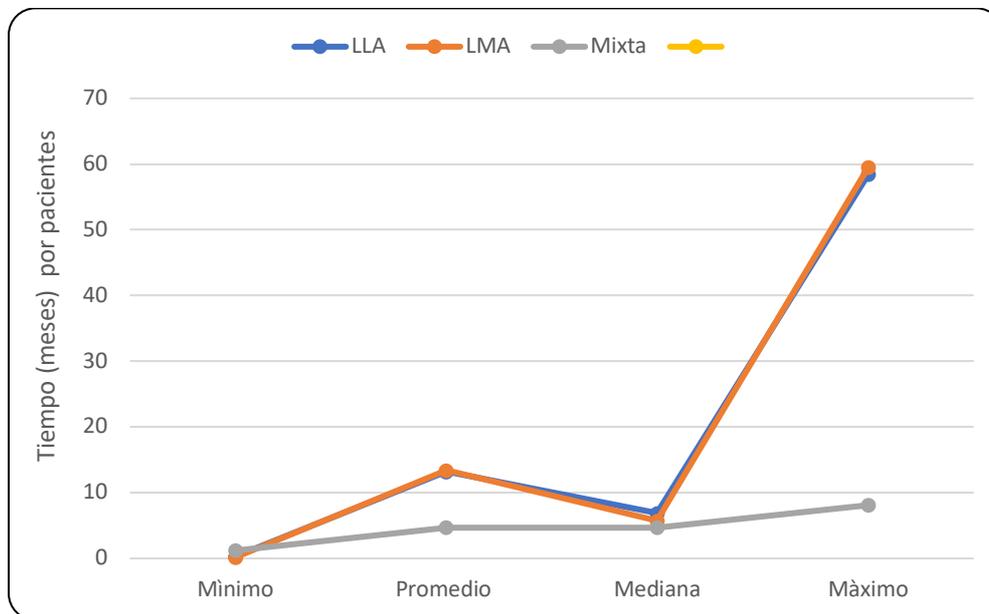
**Gráfico 18: Función de supervivencia desde la recaída para los pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**



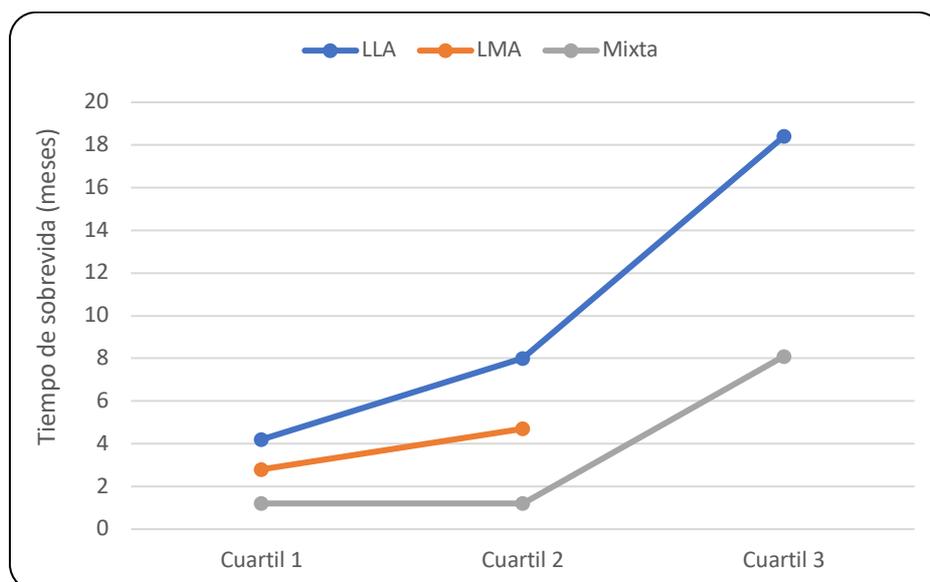
**Gráfico 19: Función de supervivencia desde la recaída para los pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio, según tipo de leucemia. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**



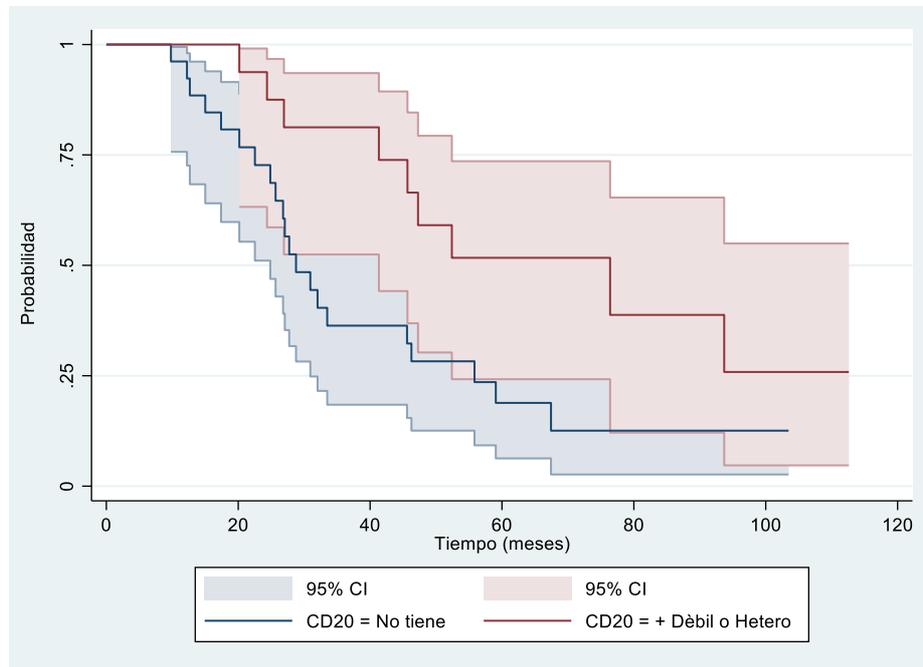
**Gráfico 19: Estadísticas descriptivas de los tiempos de sobrevida desde la recaída en pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio, según tipo de leucemia. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**



**Gráfico 20: Estadísticas descriptivas de los tiempos de sobrevida desde la recaída por cuartiles en pacientes con leucemias agudas entre las fechas de recaída y finalización del estudio, según tipo de leucemia. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 57 pacientes)**

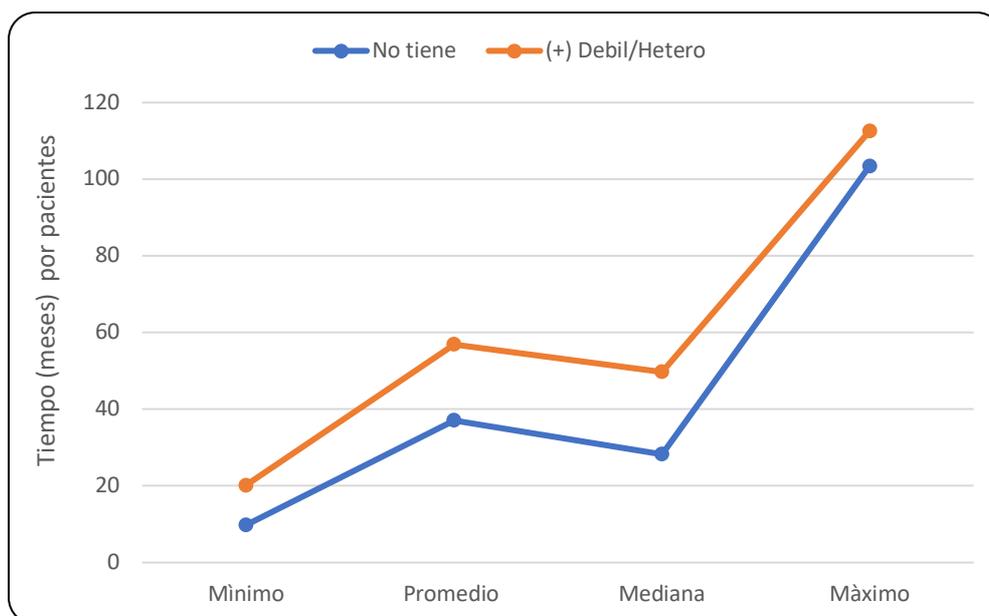


**Gráfico 21: Función de supervivencia global para los pacientes con recaída de leucemias agudas entre las fechas de diagnóstico y finalización del estudio, según CD20. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 42 pacientes)**

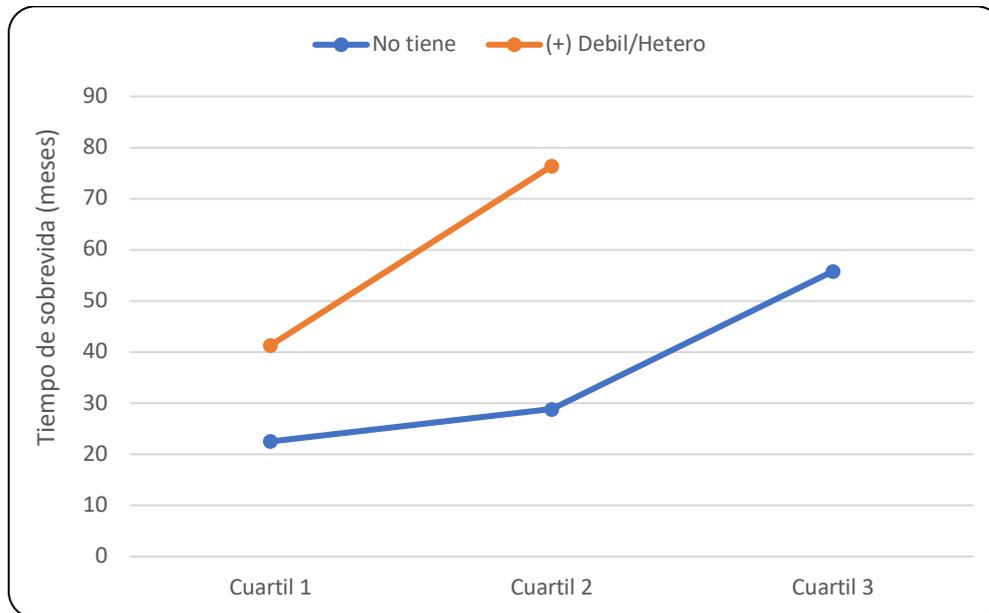


**Gráfico 22: Estadísticas descriptivas de los tiempos de supervivencia por pacientes con recaída de leucemias agudas entre las fechas de diagnóstico y finalización del estudio, según CD20. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021.**

(n = 42 pacientes)



**Gráfico 23: Estadísticas descriptivas de los tiempos de sobrevida por cuartiles con recaída de leucemias agudas entre las fechas de diagnóstico y finalización del estudio, según CD20. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2017 a diciembre del 2021. (n = 42 pacientes)**



**ANEXO 3****HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Caracterización epidemiológica de los pacientes con recaída de Leucemias Agudas, valorados en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños “Dr Carlos Sáenz Herrera”, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2021.

## Criterios de inclusión

1. Paciente con diagnóstico de LLA y LMA que hayan presentado una recaída en el periodo de 1 enero 2017 a 31 diciembre de 2021.
2. Pacientes que hayan sido tratados tanto en su diagnóstico como recaída en el servicio de hematología del Hospital Nacional de Niños.
3. Pacientes con edad de 1 a 13 años, al momento del diagnóstico de recaída

## Criterios de exclusión

4. Pacientes con expedientes extraviados o no localizables
5. Pacientes con expedientes clínicos incompletos con faltante de la información mayor al 30%

## Equipo investigador:

- Dra. Carolina Orduz Illidge
- Dra. Karol Acevedo Viales
- Dra. Kathia Valverde Muñoz
- Dr. Melvin Calvo Solís

---

**Fecha:**
**Código Paciente:**


---

**Investigador:**


---

## DIAGNOSTICO INICIAL

1.Sexo: F \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_

2.Edad momento diagnóstico inicial: \_\_\_\_\_ años, \_\_\_\_\_ meses.

a) Fecha diagnóstico : \_\_\_\_\_

3. Hemograma inicial: Leucocitos \_\_\_\_\_/uL, Blastos \_\_\_\_\_%.

4. Infiltración Testicular (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_ (3) no aplica \_\_\_\_\_

5. Masa mediastinal: (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

6. Biología molecular: negativo \_\_\_\_\_, positivo \_\_\_\_\_ y/o citogenética: negativo \_\_\_\_\_, positivo \_\_\_\_\_

(1) \_\_\_\_\_ ETV6-RUNX producto de t(12;21)

(2) \_\_\_\_\_ BCR-ABL p190 producto de t(9;22)

(3) \_\_\_\_\_ BCR-ABL p210 producto de t(9;22)

(4) \_\_\_\_\_ E2A-PBX1 producto de t(1;19)

(5) \_\_\_\_\_ MLL-AF4 producto de t(4;11)

(6) \_\_\_\_\_ IKZF1 (1) Detectado \_\_\_\_\_ (2) No detectado \_\_\_\_\_

(7) \_\_\_\_\_ FLT3-ITD (1) Positivo \_\_\_\_\_ (2) Negativo \_\_\_\_\_

(8) \_\_\_\_\_ Nucleofosmina (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

Mutación A (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

Mutación B (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

(9) \_\_\_\_\_ PML-RARA bcr1 producto de t(15;17)

(10) \_\_\_\_\_ t(8;21)

(11) \_\_\_\_\_ Inv (16)

(12) \_\_\_\_\_ Alteración del 11q

(14) \_\_\_\_\_ Trisomía 4

(15) \_\_\_\_\_ Trisomía 10

(17) \_\_\_\_\_ iAMP 21

(18) \_\_\_\_\_ Monosomía 5

(19) \_\_\_\_ Monosomía 7

(20) \_\_\_\_ Otro: \_\_\_\_\_

7. Diagnostico por AMO: si \_\_\_\_, no \_\_\_\_ Morfología \_\_\_\_ % blastos; CF: \_\_\_\_ % blastos

8.LCR: SNC 1 \_\_\_\_ SNC2 \_\_\_\_ SNC3 \_\_\_\_\_

Morfología blastos \_\_%, CF blastos \_\_%

9.Diagnostico por Biopsia: si \_\_\_\_ no \_\_\_\_; blastos \_\_\_\_%

10. Citometría flujo aspirado testicular: Si \_\_\_\_, Blastos \_\_\_\_%; No \_\_\_\_; No aplica \_\_\_\_\_

11. LLA: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_ pro B: \_\_\_\_ B común: \_\_\_\_ pre B: \_\_\_\_, proT \_\_\_\_, preT \_\_\_\_, T cortical \_\_\_\_, T madura \_\_\_\_.

12.Ciclo celular del ADN: Hiperploide \_\_\_\_, Hipoploide \_\_\_\_, Diploide \_\_\_\_, no aplica \_\_\_\_

13.Indice de ADN: \_\_\_\_, no aplica \_\_\_\_

14.Fase de proliferación: \_\_\_\_, no aplica \_\_\_\_

15. LMA: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_, M0: \_\_\_\_ M1: \_\_\_\_ M2: \_\_\_\_ M3: \_\_\_\_ M4: \_\_\_\_  
M5a: \_\_\_\_ M5b: \_\_\_\_ M6: \_\_\_\_ M7: \_\_\_\_

16. Leucemias mixtas: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_, B/T \_\_\_\_ B/M \_\_\_\_ T/M \_\_\_\_

17. Inmunofenotipo:

0= Negativo 1=Positivo débil 2=Positivo heterogéneo 3= positivo fuerte

(1) Si \_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_\_

Marcadores Linfoides B			
Marcador	Expresión	Marcador	Expresión
cyCD3		CD33	
CD45		CD117	
cyMPO		slgM	
cyCD79		CD9	
CD34		cyTdT	

CD19		CD13	
CD7		CD22	
CD3		CD24	
CD20		CD21	
CD58		CD15/CD65	
CD66c		NG2	
CD10		CD123	
CD38		CD81	
sKAPPA		CD73/304	
sLAMBDA		Cy IgM	

(1) Si \_\_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_\_

Marcadores Linfoides T			
Marcador	Expresión	Marcador	Expresión
cyCD3		CD117	
CD45		Alfa/Beta	
cyMPO		Gamma/Delta	
cyCD79		HLA-DR	
CD34		CD56	
CD19		CD45RA	
CD7		CD2	
CD3		CD1a	
cyTdT		CD4	
CD99		CD8	
CD5		CD10	

(1) Si \_\_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_\_

Marcadores Mieloides			
Marcador	Expresión	Marcador	Expresión

cyCD3		CD14	
CD45		IREM2	
cyMPO		CD36	
cyCD79		CD56/CD105	
CD34		CD33	
CD19		CD71	
CD7		CD15	
CD3		NG2	
HLA-DR		CD123	
CD16		CD38	
CD13		CD42a/CD61	
CD11b		CD25	
CD10		CD42b	
CD117		CD9	
CD64		CD35	

18. EMR día 8 SP por CF: \_\_\_\_\_% y LCR blastos \_\_\_\_\_ %, CF (1) si \_\_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_\_ blastos \_\_\_\_\_ %; no aplica \_\_\_\_\_

19. día 29 o día 33 según corresponda a protocolo: por si es AHOPCA o CR 1-16

MO morfología (1) M1 \_\_\_\_\_ (2) M2 \_\_\_\_\_ (3) M3 \_\_\_\_\_; remisión por CF (1) si \_\_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_\_ EMR \_\_\_\_\_%; remisión por biología molecular (1) si \_\_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_\_ (3) no aplica \_\_\_\_\_

LCR blastos \_\_\_\_\_ %, CF (1) si \_\_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_\_ blastos \_\_\_\_\_ %

20. Tiempo para lograr la remisión: \_\_\_\_\_ meses; no aplica \_\_\_\_\_

21. Tratamiento recibido:

(1) Protocolo CR 1-16 (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No: \_\_\_\_\_

Riesgo: bajo \_\_\_\_\_ intermedio \_\_\_\_\_ alto \_\_\_\_\_ muy alto \_\_\_\_\_

(2) Protocolo LMA 2007 modificado CR (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

Brazo pleno \_\_\_\_\_ Brazo reducido \_\_\_\_\_

(3) Protocolo LPA CR 2018 (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

(4) Protocolo de LLA en niños con Síndrome de Down: (1) Si: \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

Bajo riesgo: \_\_\_\_\_ Alto Riesgo: \_\_\_\_\_

(5) Protocolo LMA AHOPCA 2007 (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

(6) Protocolo LLA AHOPCA 2008 (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_

(7) Radioterapia: (1) Si \_\_\_\_\_, (2) No \_\_\_\_\_

(8) Otro: \_\_\_\_\_

22. Estudios de fin de tratamiento: (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No aplica \_\_\_\_\_

(A) MO (1) M1 \_\_\_\_\_ (2) M2 \_\_\_\_\_ (3) M3 \_\_\_\_\_; Remisión por CF (1) Si \_\_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_\_; no aplica \_\_\_\_\_

(B) LCR morfología blastos SI \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_%, CF \_\_\_\_\_%

(C) Biología molecular: Remisión (1) Si \_\_\_\_\_, (2) No \_\_\_\_\_, No aplica \_\_\_\_\_

#### DIAGNOSTICO DE RECAIDA

23. Momento recaída: (1) Muy temprana \_\_\_\_\_ (2) Temprana \_\_\_\_\_ (3) Tardía \_\_\_\_\_

a) fecha de recaída: \_\_\_\_\_

24. Hemograma inicial recaída:

Anemia: \_\_\_\_\_; Leucopenia \_\_\_\_\_; Leucocitosis \_\_\_\_\_; Neutropenia \_\_\_\_\_; Blastos \_\_\_\_\_; Plaquetopenia \_\_\_\_\_.

25. Síntomas al momento de recaída:

cefalea \_\_\_\_\_ fiebre \_\_\_\_\_ astenia \_\_\_\_\_ adinamia \_\_\_\_\_ pérdida de peso \_\_\_\_\_ dolor óseo \_\_\_\_\_  
adenopatías \_\_\_\_\_ masa testicular \_\_\_\_\_ equimosis o petequias \_\_\_\_\_ otros \_\_\_\_\_  
Asintomático \_\_\_\_\_

26. Duración de los síntomas: \_\_\_\_\_ días, \_\_\_\_\_ semanas, \_\_\_\_\_ meses. No aplica \_\_\_\_\_

27. Sitio de recaída: (1) MO \_\_\_\_\_

(2) SNC \_\_\_\_\_

(3) Testículos \_\_\_\_\_

(4) MO y SNC \_\_\_\_\_

(5) MO y testicular \_\_\_\_\_

(6) SNC y testicular \_\_\_\_\_

28. AMO: Blastos: \_\_\_\_% CF: Blastos \_\_\_\_%

29. LCR: Morfología blastos \_\_\_\_% , CF blastos \_\_\_\_%.

30. LLA: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_ pro B: \_\_\_\_ B común: \_\_\_\_ pre B: \_\_\_\_\_ , proT\_\_\_\_, preT\_\_\_\_, T cortical\_\_\_\_, T madura\_\_\_\_.

31. LMA: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_ M0:\_\_\_\_ M1:\_\_\_\_ M2:\_\_\_\_ M3:\_\_\_\_ M4:\_\_\_\_  
M5a:\_\_\_\_ M5b:\_\_\_\_ M6:\_\_\_\_ M7:\_\_\_\_

32. Leucemias mixtas: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_ , B/T\_\_\_\_ B/M\_\_\_\_ T/M\_\_\_\_

33. Inmunofenotipo:

0= Negativo 1=Positivo débil 2=Positivo heterogéneo 3= positivo fuerte

(1) Si \_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_

Marcadores Linfoides B			
Marcador	Expresión	Marcador	Expresión
cyCD3		CD33	
CD45		CD117	
cyMPO		sIgM	
cyCD79		CD9	
CD34		cyTdT	

CD19		CD13	
CD7		CD22	
CD3		CD24	
CD20		CD21	
CD58		CD15/CD65	
CD66c		NG2	
CD10		CD123	
CD38		CD81	
sKAPPA		CD73/304	
sLAMBDA		Cy IgM	

(1) Si \_\_\_\_\_ (no) \_\_\_\_\_

Marcadores Linfoides T			
Marcador	Expresión	Marcador	Expresión
cyCD3		CD117	
CD45		Alfa/Beta	
cyMPO		Gamma/Delta	
cyCD79		HLA-DR	
CD34		CD56	
CD19		CD45RA	
CD7		CD2	
CD3		CD1a	
cyTdT		CD4	
CD99		CD8	
CD5		CD10	

(1) Si \_\_\_\_\_ (2) no \_\_\_\_\_

Marcadores Mieloides			
Marcador	Expresión	Marcador	Expresión

cyCD3		CD14	
CD45		IREM2	
cyMPO		CD36	
cyCD79		CD56/CD105	
CD34		CD33	
CD19		CD71	
CD7		CD15	
CD3		NG2	
HLA-DR		CD123	
CD16		CD38	
CD13		CD42a/CD61	
CD11b		CD25	
CD10		CD42b	
CD117		CD9	
CD64		CD35	

34. MO día 29 Remisión: Morfología (1) M1 \_\_\_\_ (2) M2 \_\_\_\_ (3) \_\_\_\_ remisión por CF:  
 SI \_\_\_\_ No \_\_\_\_ EMR: \_\_\_\_% biología molecular (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_, (3) No aplica \_\_\_\_

35. LCR día 29 morfología leucos \_\_\_\_/uL, blastos \_\_\_\_% eritros \_\_\_\_/uL, CF blastos \_\_\_\_%

36. Tiempo para lograr la remisión: \_\_\_\_\_ meses, no aplica \_\_\_\_\_

37. Tratamiento recibido:

(1) Protocolo AHOPCA LLA recaída 2018 (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

(2) Protocolo LMA 2007 modificado CR (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

Brazo reducido \_\_\_\_\_ Brazo pleno \_\_\_\_\_

(3) Protocolo AHOPCA 2008 (riesgo alto) (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

(4) LLA 90 modificado (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

(5) Protocolo de recaída meníngea (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

(6) FLAG (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

(7) HYPER CVAD (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

(8) Radioterapia (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

(9) otro: \_\_\_\_\_

38. Remisión: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

39. Segunda recaída (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_ (3) No aplica \_\_\_\_

40. Trasplante de médula ósea: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

41. Falleció: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_

a) Fecha: \_\_\_\_\_

42. causa de fallecimiento: enfermedad: (1) Si \_\_\_\_ (2) No \_\_\_\_ (3) no aplica \_\_\_\_

Otro: \_\_\_\_\_

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Nathan DG, Oski FA, Orkin SH, Fisher DE, editores. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Saunders; 2015.
2. Klein K, de Haas V, Kaspers GJL. Clinical challenges in *de novo* pediatric acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 4 de marzo de 2018;18(3):277-93.
3. Chaves H. K, Granados A. P, Soto H. G, Ugalde S. D, Valverde M K, Carrillo H JM. Protocolo Costa Rica 1-16 , tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda en niños, Hospital Nacional de Niños «Dr. Carlos Saenz Herrera». 2018.
4. Granados A. P, Valverde M K, Soto H. G, Chaves H. K. AHOPCA LLA REC 2018, Guía de manejo de la recaída de Leucemia Linfoblástica Aguda, Hospital Nacional de Niños, « Dr Carlos Saenz Herrera». 2018.
5. Soto H. G, Chaves H. K, Granados A. P, Valverde M K, Ugalde S. D. Guía de tratamiento para niños con Leucemia Mieloide Aguda no promielocítica, no tratada previamente basado en el régimen AML-NOPHO 93 (Modificado para AHOPCA 2007). 2018.
6. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood.* 15 de octubre de 2020;136(16):1803-12.
7. Mustafa O, Abdalla K, AlAzmi AA, Elimam N, Abrar MB, Jastaniah W. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies. *J Oncol Pharm Pract.* diciembre de 2019;25(8):1831-8.
8. Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, et al. The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. enero de 2021 [citado 20 de enero de 2022];68(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28736>
9. Hoffman AE, Schoonmade LJ, Kaspers GJ. Pediatric relapsed acute myeloid leukemia: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2 de enero de 2021;21(1):45-52.
10. Kaspers G. How I treat paediatric relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* septiembre de 2014;166(5):636-45.
11. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Gibson B, Tamminga R, Abrahamsson J, et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid

- leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 1 de septiembre de 2014;99(9):1472-8.
12. Lew G, Chen Y, Lu X, Rheingold SR, Whitlock JA, Devidas M, et al. Outcomes after late bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433. *Haematologica*. 30 de enero de 2020;106(1):46-55.
  13. Hoch REE, Cóser VM, Santos IS, de Souza APD. Lymphoid markers predict prognosis of pediatric and adolescent acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. agosto de 2021;107:106603.
  14. Masurekar AN, Parker CA, Shanyinde M, Moorman AV, Hancock JP, Sutton R, et al. Outcome of Central Nervous System Relapses In Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia – Prospective Open Cohort Analyses of the ALLR3 Trial. Baer MR, editor. *PLoS ONE*. 3 de octubre de 2014;9(10):e108107.
  15. Zafar N, Ghias K, Fadoo Z. Genetic aberrations involved in relapse of pediatric acute myeloid leukemia: A literature review. *Asia Pac J Clin Oncol [Internet]*. octubre de 2021 [citado 20 de enero de 2022];17(5). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.13367>
  16. Pierro J, Hogan LE, Bhatla T, Carroll WL. New targeted therapies for relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 3 de agosto de 2017;17(8):725-36.
  17. Sharma A, Li Y, Huang S, Talleur AC, Suliman A, Qudeimat A, et al. Outcomes of pediatric patients who relapse after first HCT for acute leukemia or MDS. *Bone Marrow Transplant*. agosto de 2021;56(8):1866-75.
  18. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2 de marzo de 2021;325(9):833.
  19. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2 de marzo de 2021;325(9):843.
  20. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer; Cancer research Uk. *World Cancer Factsheet*. Cancer Research UK, London; 014.

21. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. *Blood* 2012; 120:1581.
22. Bhatla T, Jones CL, Meyer JA, Vitanza NA, Raetz EA, Carroll WL. The biology of relapsed acute lymphoblastic leukemia: opportunities for therapeutic interventions. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36(6):413–418. [PubMed: 24942023]
23. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia.* diciembre de 2008;22(12):2142
24. Rasche M, Zimmermann M, Steidel E, Alonzo T, Aplenc R, Bourquin JP, et al. Survival Following Relapse in Children with Acute Myeloid Leukemia: A Report from AML-BFM and COG. *Cancers.* 12 de mayo de 2021;13(10):2336.
25. Raetz EA, Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:129–136. [PubMed: 23233571]
26. Mullighan CG, Phillips LA, Su X, et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science.* 2008; 322(5906):1377–1380. [PubMed: 19039135]
27. Borowitz, M.J.; Shuster, J.; Carroll, A.J.; Nash, M.; Look, A.T.; Camitta, B.; et al. Prognostic significance of fluorescence intensity of surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1997, 89, 3960–3966.
28. Jeha, S.; Behm, F.; Pei, D.; Sandlund, J.T.; Ribeiro, R.C.; Razzouk, B.I.; et al. Prognostic significance of CD20 expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006, 108, 3302–3304.
29. Serbanica AN, Popa DC, Caruntu C, Pasca S, Scheau C, Serbanica IV, et al. The Significance of CD20 Intensity Variance in Pediatric Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *JCM.* 11 de febrero de 2023;12(4):1451.
30. Carroll WL, Raetz EA. Clinical and laboratory biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 2012; 160(1):10–18. [PubMed: 21920540]
31. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:6306-15.

32. Ibrahimova A, Pommert L, Breese EH. Acute Leukemia in Infants. *Curr Oncol Rep.* marzo de 2021;23(3):27.
33. Daser A, Rabbitts TH. The versatile mixed lineage leukaemia gene MLL and its many associations in leukaemogenesis. *Semin Cancer Biol* 2005; 15:175-88.
34. Driessen EMC, De Lorenzo P, Campbell M, Felice M, Ferster A, Hann I, et al. Outcome of relapsed infant acute lymphoblastic leukemia treated on the interfant-99 protocol. *Leukemia.* mayo de 2016;30(5):1184-7.