

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

**“Caracterización clínica, epidemiológica y de respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en tratamiento con esquema de manejo LMA 2007 modificado CR, atendidos en Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período comprendido de enero del 2007 a diciembre del 2020”**

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.

Sustentante:

Dra. Noylin Rodríguez Quirós

Año 2022

**DEDICATORIA**

A mi mamá, por tanto y por todo.

A mi familia, mis padres, mis hermanos, mis cuñados, mis sobrinos, que son el gran amor de mi vida.

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

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios.

A mi familia, que siempre son un apoyo incondicional en cada etapa de mi vida, gracias por impulsarme a querer siempre más, sin su acompañamiento nada sería posible.

A la Dra. Gabriela Soto, tutora y coordinadora del Postgrado de Hematología Pediátrica, Jefa del Departamento de Hemato-Oncología, por todo el apoyo y el acompañamiento a lo largo de este camino de formación. Gracias por su interés genuino y desinteresado, estaré eternamente agradecida, porque su ayuda siempre va más allá de las enseñanzas recibidas.

A la Dra. Paola Granados, tutora académica, por su ayuda, apoyo y paciencia durante este proceso. Por siempre estar disponible e interesada, y por siempre colaborar desinteresadamente en mi formación.

A la Dra. Kathia Valverde, jefa del servicio de Hematología, lectora de tesis, por siempre estar dispuesta a colaborar, por formar parte importante de mi proceso de formación y por su ayuda constante.

A todo el servicio de hematología, que son como mi segunda familia, por su apoyo, compañía e inspiración.

A George y a Nina, porque su apoyo ha sido un soporte enorme en este proceso, por siempre estar mil gracias.

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

Subinvestigador de la investigación

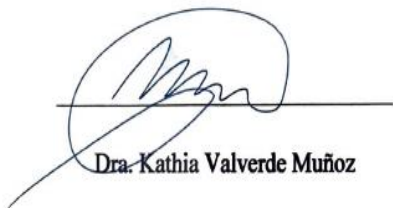


Dra. Paola Granados Alfaro

Especialista en pediatría

Subespecialista en Hematología  
Pediátrica

Tutora académica e institucional de  
la investigación

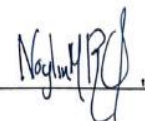


Dra. Kathia Valverde Muñoz

Especialista en pediatría

Subespecialista en Hematología  
Pediátrica

Lectora



Dra. Noylin Rodríguez Quirós

Especialidad en Pediatría

Sustentante

**ÍNDICE GENERAL**

DEDICATORIA .....	I
AGRADECIMIENTOS.....	II
HOJA DE APROBACIÓN.....	III
RESUMEN.....	V
ABSTRACT.....	VI
ÍNDICE DE TABLAS.....	VII
ÍNDICE DE GRÁFICAS .....	IX
ABREVIATURAS.....	X
LICENCIA DE PUBLICACIÓN.....	XI
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	6
METODOLOGÍA.....	7
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	33
LIMITACIONES.....	45
CONCLUSIONES.....	46
RECOMENDACIONES.....	48
ANEXOS.....	49
BIBLIOGRAFÍA.....	76

## RESUMEN

**Introducción:** La leucemia mieloide aguda es una enfermedad heterogénea, y la alteración oncológica mieloide más común en pediatría, con una probabilidad de curación con terapias convencionales que depende tanto del paciente como de las características relacionadas con la enfermedad, y que representa una alta mortalidad en pediatría. El objetivo de este estudio es lograr la caracterización clínica, epidemiológica y de respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda con esquema de manejo LMA 2007 modificado CR.

**Metodología:** Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, que consistió en la revisión de expedientes digitales y expedientes, de los pacientes menores de 13 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el periodo del enero del 2007 a diciembre del 2020.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 51 pacientes con leucemia mieloide aguda. Predomino el sexo masculino en una proporción de 3:1. El promedio de edad al diagnóstico fue de 4,4 años  $\pm$  3.8 años. El 29,4% asocian Síndrome de Down. Los síntomas más frecuentes encontrados al diagnóstico fueron palidez, fiebre y adinamia. La LMA M5 fue el subtipo más frecuente con un 35,3% de los casos. Se presentó enfermedad en SNC en 22% de los pacientes y el 5,9% presentaba enfermedad extramedular. La t(8;21) (q22;q22) fue la alteración por biología molecular y por citogenética más frecuente reportada, en un 5%. Al final de la segunda inducción el 76,2% de los pacientes lograron una remisión completa y un 14,3% fallo terapéutico. El 74,5% de los pacientes finalizaron protocolo con remisión completa, y de estos el 31,1% presentan luego una recaída medular. Al completar estudio se presenta una mortalidad del 39,2%, con avance de la enfermedad como principal causa de muerte en un 42,3% de los casos. La sobrevida global de los pacientes es de 41,6% a los 3 años.

**Conclusión:** Los hallazgos encontrados en el estudio son similares a lo reportado en la literatura en la mayoría de las variables. Difiere en cuanto a reporte de biología molecular y citogenética, que se dio un porcentaje menor de pacientes con alguna alteración. La remisión al finalizar inducción, la mortalidad, causa de muerte, recaída y SV son similares. No se logró encontrar una variable independiente que afectara de forma significativa la sobrevida de los pacientes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute myeloid leukemia (AML) is heterogeneous disease and it represents the most common myeloid alteration in pediatric oncology. The likelihood of a cure with conventional therapy depends on the individual patient, disease characteristics, and its high mortality in pediatrics. The objective of this study is to achieve the clinical, epidemiologic and treatment response characterization of the patients with the diagnosis of acute myeloid leukemia with the treatment protocol of LMA 2007 modified CR.

**Methods:** Observational, retrospective, and descriptive study that involved the medical record review (both physical and digital) of the patients younger than 13 years of age, with the diagnosis of Acute myeloid leukemia seen in the Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saenz Herrera” between January 2007 to December 2020.

**Results:** A total of 51 patients were included with a male predominance of 3:1. The average age at diagnosis was 4.4 years  $\pm$  3.8 years. 29.4% of the patients had the diagnosis of Down syndrome. The most frequent symptoms at diagnosis were paleness, fever, and fatigue. 35.3% of the cases had AML M5 subtype. 22% of the patients had disease extension to their Central Nervous System (CNS) and 5.9% of the total of the patients had extramedullar disease. t(8;21) (q22;q22) was the most common anomaly detected by cytogenetic and molecular biology and present in 5% of the cases. After the second induction phase 76.2% of the patients had complete remission and 14.3% had therapeutic failure. 74.5% of the patients were able to finish their protocol with complete remission, however from this group 31.1% had medullar recurrence later. The overall mortality rate is 39.2% and the progression of disease was the main cause of death in 42.3% of the patients. The global survival rate after 3 years was 41.6%

**Conclusion:** The results of this study are similar to the findings reported in the literature for most variables. The main difference resides on cytogenetic and molecular biology anomalies as our cohort had a lower percentage. Remission after the induction phase, mortality, cause of death, recurrence and survival rate were similar. We couldn't identify an independent variable that was associated significantly to the survival rate of our patients.

**INDICE DE CUADROS**

Cuadro 1: Variables demográficas según sexo y provincia.....	49
Cuadro 2: Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) y el tiempo de evolución de los síntomas (días).....	50
Cuadro 2: Presencia de Síndrome de Down y SMD.....	50
Cuadro 4: Sintomatología al diagnóstico.....	51
Cuadro 3: Fecha de inicio de tratamiento.....	52
Cuadro 6: Clasificación morfológica de médula ósea.....	52
Cuadro 7: Estudios de inicio de tratamiento y presencia de masa mediastinal.....	53
Cuadro 8: Enfermedad extramedular y SNC al diagnóstico.....	54
Cuadro 9: Hemograma inicial.....	55
Cuadro 10: Biología molecular y citogenética.....	56
Cuadro 11. Protocolo recibido.....	57
Cuadro 12. Final de primera inducción.....	58
Cuadro 13: Final de segunda inducción.....	59
Cuadro14. Fin de tratamiento.....	60
Cuadro 15. Muerte de pacientes durante estudio y causas.....	61
Cuadro 16. Complicaciones.....	62
Cuadro 17. Recaídas y TMO.....	63
Cuadro 18. Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según sexo.....	64
Cuadro 19. Tasas de incidencia de la mortalidad, según sexo.....	64
Cuadro 20. Tasas de incidencia de la mortalidad, según síndrome de Down.....	65
Cuadro 21. Estadísticas descriptivas de sobrevida global, según síndrome de Down.....	65



Cuadro 22. Estadísticas descriptivas de sobrevida, según resultado de Biología Molecular.....	66
Cuadro 23. Estadísticas descriptivas de sobrevida global, según resultado de citogenética.....	66

**ÍNDICE DE GRÁFICOS**

Gráfico 1: Año de diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda.....	67
Gráfico 2. Sintomatología en los pacientes con diagnóstico de LMA.....	67
Gráfico 3. Año de diagnóstico y de fallecimiento de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda.....	68
Gráfico 4. Función de supervivencia global.....	68
Gráfico 5: Función de supervivencia a 5 años.....	69
Gráfico 6. Status, según recaída y TMO.....	69

**ABREVIATURAS**

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CEC: Comité Ético Científico

CF: Citometría de flujo

CR: Costa Rica

ECO: Ecocardiograma

EM: Enfermedad extramedular

EMR: Enfermedad mínima residual

FAB: Franco- Americana-Británico

Hb: Hemoglobina

HNN: Hospital Nacional de Niños

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LLA: Leucemia linfocítica aguda

LMA: Leucemia mieloide aguda

MO: Médula ósea

NE: Neutrófilos

RC: Remisión completa

RP: Remisión parcial

SIR: Síndrome de insuficiencia respiratoria

SMD: Síndrome mielodisplásico

SNC: Sistema Nervioso Central

UCI: Unidad de cuidados intensivos



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, Noylin Rodríguez Quirós, con cédula de identidad 206420948, en mi condición de autor del TFG titulado “Caracterización clínica, epidemiológica y de respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en tratamiento con esquema de manejo LMA 2007 modificado CR, atendidos en Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” en el período comprendido de enero del 2007 a diciembre del 2020”.

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. **SI**

**SI**     **NO**

\*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 representa aproximadamente el 30% de todas las neoplasias malignas en pediatría, y es el cáncer más común en los niños. Entre ellas, la leucemia mieloide aguda (LMA) es la alteración oncológica mieloide más común en pediatría, representa aproximadamente el 15% de la leucemia infantil y la supervivencia general de los niños con LMA es aproximadamente del 65 al 70%, según la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC; del inglés, International Agency for Research on Cancer).<sup>1-2</sup> La LMA es más frecuente antes de los 3 años y su incidencia disminuye durante la niñez, con el subsiguiente aumento a lo largo de la edad adulta joven con un pico de incidencia en los ancianos.<sup>3</sup>

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad heterogénea, con una probabilidad de curación con terapias convencionales que depende tanto del paciente como de las características relacionadas con la enfermedad.<sup>6</sup> Esta se trata de una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal no controlada de células precursoras anormales de linaje mieloide, eritroide, monocítico, megacarioblástico y en menor frecuencia mastocítico, basofílico y dendrítico. Infiltra la médula ósea, produce un grado variable de citopenias, compromete diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección.<sup>1-2</sup>

Después del diagnóstico, la LMA se clasifica utilizando el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basado en una combinación de morfología, inmunofenotipo, genética y características clínicas. La clasificación intenta identificar entidades biológicas distintas para definir el tipo de manejo que deben recibir estos pacientes.<sup>3</sup>

La clasificación morfológica de la LMA se ha basado en la clasificación franco-estadounidense-británica (FAB) que se basa en el fenotipo asociado al linaje, que va desde mínimamente diferenciado (FAB M0) hasta el agudo más maduro.<sup>1</sup> El inmunofenotipo de las células tumorales se puede determinar por citometría de flujo o por inmunohistoquímica. El inmunofenotipo de la célula tumoral puede distinguir rápidamente entre LMA y LLA. También puede determinar el linaje mieloide específico, pero por lo general no sustituye a la clasificación morfológica FAB. La LMA expresa numerosos marcadores, incluidos CD11b, CD34, CD33, CD45, CD64, CD65, CD117, mieloperoxidasa (MPO) y lisozima.<sup>1</sup>

La estratificación del riesgo en la LMA pediátrica se basa en las características citogenéticas y moleculares, incluido el perfil genómico y la respuesta a la terapia de inducción. Si bien existe un acuerdo general sobre las características citogenéticas de bajo riesgo, existe controversia sobre ciertas características citogenéticas de alto riesgo.<sup>1</sup>

Las anomalías citogenéticas se pueden detectar en aproximadamente el 75% de la LMA pediátrica, es genéticamente heterogénea, los perfiles moleculares difieren de los de la LMA adulta y ciertas mutaciones o perfiles genéticos tienen implicaciones pronósticas o terapéuticas.<sup>3</sup> Muchas anomalías pueden detectarse mediante cariotipo convencional, pero algunas translocaciones pueden ser crípticas y requieren FISH o secuenciación de ADN para su detección o confirmación. Además del cariotipo convencional, se debe realizar FISH para evaluar las translocaciones t(8;21), inv(16), t(15;17) y 11q23.<sup>1</sup> Además se sugiere análisis de mutación con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o secuenciación de próxima generación (NGS).<sup>3-4</sup>

La LMA con citogenética y biología molecular favorable representa aproximadamente del 20 al 30% de la LMA pediátrica e incluye a aquellos que albergan anomalías cromosómicas como:

- t(8;21) (q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- Mutación *NPM1* en ausencia de *FLT3-ITD* (cariotipo normal)
- Mutación *CEBPA* (cariotipo normal)

El Riesgo intermedio a nivel internacional lo definen como los casos que no albergan anomalías citogenéticas o moleculares que los clasifiquen como de riesgo favorable o adverso.<sup>4-5-6</sup>

Los niños con características citogenéticas adversas representan aproximadamente el 15% de la LMA pediátrica.<sup>3</sup> Y corresponden a pacientes que presentan:

- t(6;9) (p23;q34)/*DEK-NUP214*
- *NUP98-NSD1*
- Reordenamiento *MLL*
- *CBFA2T3A-GLIS2*
- Anormalidades de 3q

- Monosomía 5 o del(5q)
- Monosomía 7
- Cariotipo complejo
- *FLT3*-ITD
- EMR positive al final de la inducción

Estos pacientes con citogenética de bajo riesgo incluyen aquellos que carecen de cambios favorables y albergan cualquiera de las siguientes anomalías citogenéticas: monosomía 7, monosomía 5, deleción de 5q, anomalías de 3q, t(6;9)(p23;q34) y cariotipo complejo (definido como tres o más anomalías citogenéticas). Los niños y adolescentes que albergan estas características desfavorables tienen una supervivencia a largo plazo <50% y, en algunos casos, <20%.<sup>4-6-7</sup> Las translocaciones que implican *KMT2A* (anteriormente denominado como *MLL*) en el locus 11q23 están presentes en 15 a 20% de los casos de LMA pediátrica. Hay muchos socios de fusión y los reordenamientos que incluyen t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11.2;q23.3) y t(10;11)(p12;q23.3) se han asociado con un mal pronóstico.<sup>1-4-7</sup> Las trisomías son eventos comunes en la LMA pediátrica, que a menudo involucran a los cromosomas 8, 19 y 21 y pueden ocurrir solas o junto con anomalías cariotípicas adicionales.<sup>1</sup>

En la leucemia mieloide aguda (LMA), estas anomalías citogenéticas recurrentes son marcadores diagnósticos y pronósticos establecidos, lo que sugiere que las anomalías genéticas adquiridas desempeñan un papel esencial en la leucemogénesis.<sup>8</sup>

Un número importante de pacientes no presenta anomalías citogenéticas o moleculares con valor pronóstico, por lo que se clasifican como de riesgo intermedio. Para este grupo de pacientes, el factor pronóstico más importante es la respuesta de la enfermedad a la terapia de inducción, incluida una evaluación de la enfermedad residual medible (ERM; también conocida como enfermedad residual mínima) mediante citometría de flujo.<sup>1-8</sup> Aproximadamente el 70% después del tratamiento con quimioterapia, logran la remisión completa.<sup>1-8-9</sup>

Los síntomas de presentación más comunes de la leucemia resultan de la proliferación clonal de blastos leucémicos. El grado de anemia, trombocitopenia, y la neutropenia es muy variable. La anemia puede causar palidez, fatiga, disnea de esfuerzo, cefalea y mareos. Aunque la trombocitopenia puede ser grave, la mayoría de los pacientes no se presentan con datos de sangrado severo. La fiebre es frecuente al diagnóstico, pero

la infección o la sepsis, a veces graves, en el momento del diagnóstico es poco común. La LMA puede infiltrarse en otros órganos, que conduce a linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, y lesiones renales. Estos pacientes también pueden tener infiltración extramedular al diagnóstico con lesiones conocidas como cloromas que son colecciones de blastos leucémicos que pueden ocurrir en cualquier lugar de el cuerpo, más a menudo en los tejidos blandos y el SNC.<sup>4</sup>

El diagnóstico de afectación del SNC requiere la confirmación citológica de células leucémicas en el LCR, signos clínicos de leucemia del SNC (por ejemplo, parálisis del nervio facial, afectación cerebral/ocular) o una masa tumoral detectada mediante el estudio de imágenes, que generalmente es una tomografía craneal.<sup>1</sup>

La terapia de la leucemia mieloide aguda se ha mantenido esencialmente sin cambios durante las últimas décadas y con frecuencia se asocia con malos resultados, con respecto a la leucemia linfocítica aguda.<sup>10</sup> El tratamiento estándar actual para la terapia de primera línea para la leucemia mieloide aguda produce poca toxicidad a corto y largo plazo, pero todavía aproximadamente el 40% de los niños recaen.<sup>1-3</sup> Por lo tanto, existe una gran necesidad de poder identificar las características de estos pacientes en nuestro país, para disminuir estos efectos. El estándar de atención para la terapia de primera línea durante muchas décadas ha sido la daunorrubicina, mitoxantrone y citarabina, medicamentos con efectos secundarios importantes, lo que resulta en un riesgo de complicaciones y de cardiotoxicidad.<sup>4</sup> De ahí la importancia de conocer estas complicaciones y definir si son prevenibles en nuestro medio.

La evaluación de la enfermedad mínima residual, en pacientes con leucemia mieloide aguda en remisión morfológica proporciona información pronóstica y complementa factores previos para la continuación de tratamiento, ya que esta ayuda a la definición de leucemia residual persistente o recurrente que se asocia constantemente con un mayor riesgo de recaída y peores resultados a largo plazo.<sup>8</sup>

Aproximadamente, el 40% de los niños con LMA recaen y otros 5% de los pacientes tienen enfermedad refractaria a la terapia de inducción. Solamente el 70% de los pacientes en recaída logran una RC morfológica. La duración de la primera remisión es el factor pronóstico más importante y está relacionados con grupos de riesgo molecular y citogenético.<sup>4-5</sup>



En nuestro medio, en el Hospital de Niños, desde el 2007 hasta la actualidad, se ha utilizado el protocolo de “Esquema de manejo LMA 2007 modificado CR”, pero no se ha hecho una revisión exhaustiva sobre la respuesta a la implementación de esta terapia en estos pacientes. Debido a que el HNN es el único centro donde se atienden los pacientes pediátricos con esta patología, estos resultados nos darán una perspectiva de la enfermedad en el país y de las características de estos pacientes.

La leucemia mieloide aguda tiene un impacto en la morbimortalidad e impacto socioeconómico en la población infantil de Costa Rica, por lo que se consideran un evento de vigilancia en salud pública. Esta revisión tiene como objetivo identificar las características clínicas y demográficas de estos pacientes, así como las complicaciones asociadas presentadas durante su tratamiento, y la sobrevida posterior a su implementación. Se quiere describir de una manera objetiva, la situación actual de la población oncológica pediátrica del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN), en cuanto al diagnóstico de leucemia mieloide aguda, y valorar los diferentes factores que influyen, de manera positiva o negativa en su diagnóstico y tratamiento. Los resultados del estudio permiten comparar nuestra situación actual con la de otros países, contribuyendo también a mejorar los datos locales.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar y determinar la caracterización clínica, epidemiológica y de respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en tratamiento con esquema de manejo LMA 2007 modificado CR, atendidos en *Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”* en el período comprendido de enero del 2007 a diciembre del 2020.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar los datos demográficos de los pacientes con Leucemia mieloide aguda.
2. Identificar los datos claves en la historia clínica inicial del paciente con leucemia mieloide aguda.
3. Evaluar los resultados de laboratorio y gabinete realizados en los pacientes con leucemia mieloide aguda, durante la fase de su protocolo.
4. Identificar la presencia de complicaciones asociadas en los pacientes en tratamiento por leucemia mieloide aguda.
5. Evaluar la respuesta al tratamiento obtenida en los pacientes con leucemia mieloide aguda durante este periodo.
6. Identificar la morbimortalidad asociada a toxicidad por quimioterapia en pacientes que reciban esquema de manejo LMA 2007 modificado CR.
7. Determinar la incidencia de mortalidad y sobrevida, asociada a pacientes con leucemia mieloide aguda.
8. Identificar las principales causas de mortalidad de los pacientes dentro de la guía de tratamiento LMA 2007 modificado CR.
9. Determinar la incidencia de recaída en pacientes que reciban esquema de manejo LMA 2007 modificado CR.

## **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) y expedientes físicos, de los pacientes menores de 13 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el periodo del 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2020. 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 este correspondía a la base de estadística que fue proporcionada de los diagnósticos de LMA desde enero del 2007 hasta diciembre del 2020, que incluían desde el 01 hasta el 87, y se asignó según el orden de inclusión de los pacientes, la cual se realizó según fecha de su diagnóstico. Con estos códigos se trasladó la información a la base de datos para su posterior análisis.

El periodo de análisis del estudio se determinó del 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2020, esto con el fin de incluir la mayoría de pacientes posibles desde la implementación del protocolo de “Esquema de manejo LMA 2007 modificado CR”. Según la base estadística, el total de los pacientes correspondía a 87 pacientes. Es importante mencionar que este estudio se realizó con registros del HNN, lugar donde fueron diagnosticados todos los pacientes. Este centro pertenece a la Caja Costarricense de Seguro Social, y esta institución el 24 de mayo del 2022 sufrió un hackeo a nivel institucional, provocando desde ese momento la pérdida de todos los registros digitales de los pacientes, por lo cual solo se pudieron incluir en el estudio los pacientes que habían completado la recolección previo a dicho evento y los que aún contaban con un registro físico en el HNN. Esto provocó que algunos pacientes debieran ser excluidos del estudio debido a la falta de información, por lo que aunque el estudio incluye desde 2007 hasta 2020, solo incluyeran pacientes del 2007 al 2010 y del 2016 al 2020, con pérdida de información de los pacientes diagnosticados con LMA en el periodo entre enero del 2011 y diciembre del 2015.

Se recolectaron los siguientes datos acerca del momento del diagnóstico (ver hoja de recolección de datos en ANEXO #):

- Datos demográficos: sexo, edad, provincia de residencia.
- Datos de historia clínica: fecha de diagnóstico, peso, presencia o ausencia de Síndrome de Down, sintomatología presentada al diagnóstico, tiempo de evolución de síntomas.
- Datos del diagnóstico: fecha de diagnóstico, radiografía de tórax, realización de ecocardiograma, presencia o ausencia de enfermedad en SNC, tipo de clasificación morfológica, biología molecular, citogenética, laboratorios del ingreso y fecha de diagnóstico.

Se hicieron las siguientes aclaraciones o definiciones acerca de algunas variables. La edad del paciente se documentó en meses cumplidos al momento del diagnóstico.

Con respecto a la fecha de diagnóstico, se tomó como el día que se reporta el aspirado de medula ósea o biopsia de medula ósea según corresponda. Según aspirado de medula ósea se toma como presencia de células blásticas en 20% o más, determinado como porcentaje de todas las células nucleadas medulares.

La sintomatología de los pacientes es un aproximado dado por los padres al momento del diagnóstico, debido a que en muchas ocasiones no recuerdan exactamente el inicio de estos. Si un paciente ha consultado al HNN en varias ocasiones, pero no se había logrado realizar un diagnóstico, se toma como día de síntomas, los que presente en el momento en el que se realiza el diagnóstico.

El ecocardiograma al diagnóstico se toma como todos los pacientes que tengan un ecocardiograma en el momento de diagnóstico, aunque se realizara en días anteriores a diagnóstico.

La enfermedad extramedular se tomó como presencia de enfermedad al momento del diagnóstico, en un lugar distinto a médula ósea o SNC. Esto principalmente asociado a infiltración extramedular de blastos leucémicos proliferantes en tejidos blandos con confirmación histológica de diferenciación mieloide. Y la enfermedad en SNC se toma como LCR con presencia de glóbulos blancos  $>5/\mu\text{l}$  en LCR, con la presencia de blastos, o independiente de los hallazgos en LCR, la presencia de manifestaciones clínicas como, afectación de nervios craneales o signos de enfermedad meníngea, o la presencia de una

masa en SNC documentada por estudios de imagen (Tomografía computarizada o resonancia magnética).

Con respecto a la biología molecular y citogenética, se tomó solamente si se registró al diagnóstico, si se encontraba positiva o negativa, y el resultado de dicha positividad, pero no se da seguimiento a esta variable a lo largo del tiempo, debido a la falta esta de información en la mayoría de los pacientes.

En la evaluación del hemograma inicial, se toma como el hemograma reportado el día de diagnóstico, y debido a que según sexo y edad estos valores pueden variar, se decidió tomar valores específicos a considerar:

- Anemia: presencia de hemoglobina menor a 11 g/dl.
- Leucocitos normales entre 5000 y 10000 mm<sup>3</sup>. Leucopenia menor a 5000mm<sup>3</sup> y leucocitosis mayor a 10000mm<sup>3</sup>.
- Neutropenia: presencia de menos a 1500 mm<sup>3</sup> neutrófilos.
- Plaquetopenia: presencia de menos de 150000 mm<sup>3</sup> plaquetas.

Para el protocolo recibido por el paciente se toma como:

- Brazo reducido: Aplica para pacientes Síndrome de Down, todo niño menor de 1 año de edad y/o pacientes con infección severa que pone en riesgo su vida al momento del diagnóstico.
- Brazo pleno: Aplica para todos los pacientes que no cumplan las condiciones del brazo reducido.

Al final de la primera inducción se realizó aspirado de médula ósea, LCR y toma de EMR, reportada como citometría de flujo. Para evaluar la respuesta hematológica se usará la siguiente clasificación:

- M1: médula ósea hipo o normocelular, con blastos < 5%.
- M2: 5 a 25% blastos en médula ósea.
- M3: médula ósea con blastos  $\geq$  25%.

La respuesta en el SNC será cuando ocurra negativización de LCR en los casos inicialmente positivos. Y la citometría de flujo se tomó como negativa un resultado menor a 0.1% y positiva si el resultado es mayor o igual a 0.1%.

En el momento de valoración de la respuesta al final de la primera y segunda inducción, se toman los siguientes parámetros:

- Remisión Completa (RC): Presencia de menos de 5% de blastos en una médula ósea normocelular, con LCR negativo ( $<5$  glóbulos blancos/ul y sin la evidencia de blastos), y sin ninguna evidencia de enfermedad extramedular.
- Remisión parcial (PR): Mayor o igual del 5% de blastos y menos del  $<25\%$ .
- Fallo de inducción: Pacientes que después de haber completado los dos bloques de terapia de inducción han sobrevivido y no han alcanzado la RC (presencia de  $>20\%$  blastos en médula ósea o LCR positivo para enfermedad).

La valoración de respuesta de los pacientes en la segunda inducción se documentó solo los pacientes que al final de la primera inducción no habían logrado una remisión completa, y el control de LCR se documenta solo en los que al final de la primera inducción aun tenían datos de infiltración a SNC.

Se toma como fecha de fin de tratamiento, la fecha en que se realizan los estudios de LCR y aspirado de médula ósea, luego de completado el esquema de tratamiento. Y se toma como si finalizó protocolo si completó los bloques de tratamiento y si completó estudios de fin de tratamiento.

La condición de vivo o muerto del paciente, se toma como si se encuentra vivo o muerto al culminar el período de estudio y no de fin de tratamiento, para lograr valorar sobrevida posterior.

La recaída en estos pacientes se define como reaparecimiento de la enfermedad después de haber alcanzado la remisión completa. Además, los tipos de recaída se definen como:

- Recaída Medular: si se demuestra la presencia de  $\geq 5\%$  blastos en un aspirado de médula ósea, después de haber documentado una remisión completa.
- Recaída a SNC: si en LCR se demuestra la presencia de glóbulos blancos  $\geq 5$ /ul y con la presencia de blastos en el citocentrifugado.
- Recaída combinada: cuando ocurra recaída extramedular (incluido SNC) asociada a la recaída de la médula ósea.

### **Población de estudio**

Se analizó los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el periodo del 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2020.

### **Criterios de inclusión**

1. Rango de edad: De 0 a 13 años
2. Género: femenino y masculino
3. Etnia: cualquier etnia
4. Inclusión de grupos especiales o participantes vulnerables: Pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Niños dentro del periodo en estudio, con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda
5. Tiene expediente clínico físico o electrónico en HNN
6. Pruebas de laboratorio o gabinete: no se realizarán (serán recopiladas del expediente: hemograma, control metabólico, pruebas de coagulación, medula ósea con frotis y citometría de flujo, citogenética, FISH, biología molecular, LCR con frotis y citometría de flujo, radiografía de tórax, ecocardiograma, entre otros)

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con expedientes clínicos incompletos: más 50% de la información faltante.
2. Pacientes con leucemia promielocítica (FAB M3) con t(15;17)

## **Tamaño de la muestra**

Se incluyó el total de pacientes menores de 13 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, atendidos en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, durante el periodo del 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2020. Se excluyeron de este estudio los pacientes que no se logro recolectar los datos debido al hackeo que presento la CCSS. Del total de 87 con este diagnóstico, 34 pacientes fueron excluidos debido a la pérdida de información, y dos pacientes debido a que nunca lograron iniciar el tratamiento con el protocolo, por lo cual tampoco cumplían los criterios. El resultado final de la muestra es de 51 pacientes.

## **Análisis de datos**

Se recolectó la información tanto del expediente digital (EDUS y/o Medisys) de cada paciente, como de expedientes físicos aun guardados en el archivo 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 EpiData 2008, y Microsoft® Excel 2021. Se utilizó el programa STATA 2016, versión 14.2, para el análisis estadístico de los datos.

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

Para el análisis de las variables dependientes se usaron modelos de regresión logística ordinal, debido a que estas variables son muy heterogéneas (muy variables). Las variables politómicas (más de 2 categorías), se introdujeron al modelo por medio de n-variables ficticias (dummies). Se ajustaron los modelos de regresión logística ordinal con la variable dependiente y cada una de las variables independientes, se evaluó su significancia al 25% mediante la prueba de Wald. Posteriormente se aplicó la regresión stepwise a aquellas variables que tuvieron significancia al 25% para determinar si realmente eran significativas.

En las variables cuantitativas, se tomaron en cuenta la distribución de la



edad de presentación de los pacientes, se analizaron los días entre diagnóstico e inicio de tratamiento.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficas comparativas. Para las variables cuantitativas se utilizó estadística descriptiva como medidas de tendencia central (media y mediana).

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

- Punto de inicio del estudio: Fecha de inicio del tratamiento.
- Punto final del estudio: Fecha de finalización del estudio (31/12/2020) o fecha de muerte.
- Censura: Pacientes que no murieron durante el estudio.

Se realizó estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida global de los pacientes con leucemia mieloide aguda entre las fechas de inicio y finalización del estudio. Se define tasa de incidencia de mortalidad por leucemia mieloide aguda en el HNN entre enero del 2007 a diciembre del 2020, por cada 1000 personas-mes.

También se utilizó estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida global de los pacientes con leucemia mieloide aguda, en relación a sexo, TMO, SMD, recaída y presencia de biología molecular y citogenética. 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 CEC del HNN el 16 de diciembre del 2021, en la sesión número CEC-HNN-332-2021. El número de protocolo asignado fue: CEC-HNN-021-2021. Este estudio responde a lo dictado en las guías internacionales, nacionales e institucionales correspondientes a la investigación observacional y de las buenas prácticas clínicas.

Se respetarán 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.

### *Sobre discriminación de participantes*

En este estudio no se hará ningún tipo de discriminación a la hora de elegir los participantes, ya que se incluirán todos aquellos que cumplan los criterios de inclusión sin distinción.

### *Sobre coacción de los participantes*

No se va a tener contacto alguno con los participantes, si no solo con la información en sus expedientes respectivos, por lo que en este caso no se tomaran medidas ya que no puede haber coacción sobre los pacientes.

### *Evolución de riesgo*

En este estudio la probabilidad y la magnitud de daño o molestia anticipada en el protocolo de investigación para los participantes, no es mayor que los que puedan ocurrir en la vida diaria, debido a que no se involucra directamente a los participantes. 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 y a resguardarla de la manera más segura posible, bajo llave y con acceso solo de los investigadores.

### *Beneficios*

Si bien este estudio no conlleva un beneficio directo para el paciente, si se verán beneficiadas terceras personas.

Se verá beneficiados pacientes pediátricos que presenten el mismo diagnóstico en un futuro, para mejoría en el diagnóstico, manejo y seguimiento a largo plazo, o cualquier otra medida o cambio que se pueda implementar posterior al estudio.

La institución tendrá beneficios al lograr tener una base de datos de estos pacientes para poder realizar comparaciones con otras instituciones internacionales, y porque el buen manejo de estos pacientes, la eficacia en su diagnóstico, el evitar complicaciones y el mejorar el seguimiento, puede ayudar a hacer más eficientes los recursos del hospital.

Al país lo beneficia, debido a que el Hospital Nacional de Niños es el único centro de referencia de este país para en este tipo de patología, por lo que se verán beneficiados pacientes pediátricos toda la región.

### *Daños potenciales*

No existirán daños potenciales a los participantes, debido a que no serán sometidos a ningún tipo de intervención, sin riesgos físicos, psicológicos, sociales ni económicos. Solo se valorarán sus expedientes, lo cual no conlleva un daño potencial en ellos.

### *Balance entre el beneficio / riesgo de la investigación biomédica*

Los participantes no tendrán daños potenciales, debido a que no estarán expuestos a una intervención, y por el contrario los beneficios para terceras personas, la institución y el país con respecto a la información recolectada de estos participantes y la aplicación que está pueda hacer sobre el manejo de esta patología en un futuro, es de gran importancia y relevancia clínica.

### *Compensación*

No se realizará ningún tipo de compensación económica.

### *Confidencialidad*

- Los investigadores del estudio de comprometen a guardar confidencialidad sobre toda la información recopilada de los participantes.
- Se le asignara un código a cada participante, para guardar la identidad de los participantes, sin ser utilizados en la base de datos ni su nombre, ni su numero de expediente o de identificación.
- Las únicas personas que tendrán acceso a la información serán los tres investigadores incluidos en el estudio.
- Los documentos se guardarán en el Hospital Nacional de Niños bajo llave, y con único acceso de los investigadores. La base de datos solo será recopilada en

equipo electrónico (computadora) personal bajo una clave de acceso de los investigadores.

#### *Documento de consentimiento*

Este protocolo no requirió consentimiento, debido a que se trata de estudio retrospectivo que solo tomó información de expedientes clínicos.

#### *Informe a los pacientes*

Al ser estudio observacional retrospectivo, los beneficios serán en terceras personas tratadas en un futuro con este diagnóstico, por lo que no se quiere crear falsas expectativas en participantes en los cuales este estudio no dará algún aporte.

#### **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**

Según la estadística, el número de la muestra era de 87 pacientes. Del total de 87 con este diagnóstico, 34 pacientes fueron excluidos debido a la pérdida de información, presentada por las causas antes mencionadas en la metodología y dos pacientes debido a que nunca lograron iniciar el tratamiento con el protocolo, por lo cual tampoco cumplían los criterios. El resultado final de la muestra de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión es de 51 pacientes.

### **1. Caracterización de la población en estudio**

#### **1.1 Caracterización según sexo y demografía**

El 60.8% (31/51) de los pacientes del estudio son hombres y el 39.2 % (20/51) son mujeres. Esto quiere decir que seis de cada 10 pacientes con leucemia mieloide aguda son niños. (Cuadro 1)

Aproximadamente el 39.2% (20/51), de la población estudiada provenía de la provincia de San José, el 15.7% (8/51) de Alajuela, el 13.7% (7/51) de la provincia de Heredia, con el mismo porcentaje los pacientes provenientes de Limón, solo 4 pacientes provienen de Cartago y 4 de Guanacaste lo que corresponde a un 7.8% y solo se presentó un paciente diagnosticado de la provincia de Puntarenas, que corresponde al 2%. Casi el 55% (28/51) del total de la población provienen de solo de dos provincias (San José y Alajuela). (Cuadro 1).

#### **1.2 Caracterización según el año del diagnóstico**

No se observa una tendencia marcada en el número de pacientes diagnosticados por año, con un rango de entre 4 a 8 pacientes por año. (Gráfico 1).

#### **1.3 Caracterización de la población según edad de diagnóstico y tiempo de evolución de síntomas**

El promedio de edad al diagnóstico de los pacientes en estudio es  $4.4 \pm 3.8$  años; con un rango de edad entre 0.07 años (25 días) y 13 años; el 75% de los niños y niñas tiene 7.8 años al diagnóstico o menos. (Cuadro 2).

El tiempo promedio de la evolución de los síntomas en los pacientes en estudio es  $24.6 \pm 15.2$  días; con un rango de evolución entre 2 días y 60 días; al 75% de los niños y niñas los síntomas les evolucionó a los 30 días o menos. (Cuadro 2).

#### **1.4 Caracterización según presencia de Síndrome de Down y SMD en la población**

Del total de la población de estudio, el 29.4% (15/51) tenía síndrome de Down, y el 11,8% (6/51) al momento del diagnóstico tenía también el diagnóstico de síndrome mielodisplásico. (Cuadro 3).

#### **1.5 Sintomatología presentada en la población de estudio al momento de diagnóstico**

Los síntomas más prevalentes son la palidez, fiebre, adinamia y pérdida de peso con el 55,6% de los casos ( $n = 84$  casos). El número de casos es mayor a de la población de estudio, esto debido a que el mismo paciente se puede presentar con varios síntomas en el momento del diagnóstico. (Gráfico 2). (Cuadro 4).

No es parte de la sintomatología, pero dentro de los signos clínicos encontrados en esta población de estudio, 21% (11/51) de los pacientes presentaron hepatomegalia en el momento del diagnóstico y 19.6% (10/51) de los pacientes presentaron esplenomegalia.

## **2. Características del momento del diagnóstico inicial**

### **2.1 Intervalo entre fecha de diagnóstico y fecha de inicio de tratamiento**

En el 82,4% (42/51) el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y el inicio del tratamiento es de cero días; es decir, el mismo día que se diagnosticó se inició el tratamiento. El máximo de duración desde diagnóstico hasta el inicio de tratamiento es de 3 días en un único paciente del estudio.

Solo 9 pacientes del estudio, que corresponde al 17,6% no lograron iniciar tratamiento el mismo día, y esto debido al resultado de biopsia en un horario en el que no se lograba iniciar tratamiento, o en dos ocasiones a que los pacientes se encontraban inestables clínica o hemodinamicamente, y se retraso el inicio de la terapia. (Cuadro 5)

## **2.2 Resultado de aspirado de medula ósea y clasificación morfológica de LMA**

Se realizó aspirado de medula ósea al total de los pacientes, el 90.2% (46/51) cumplían con los criterios para diagnóstico de LMA, con un porcentaje de blastos mieloides en aspirado mayor o igual al 20%. El 9.8% (5/51) de los pacientes no se logró un diagnóstico por AMO, por lo cual requirieron realizar una biopsia de medula ósea con lo cual se confirmó el diagnóstico. (Cuadro 6)

Se realizó clasificación morfológica según la FAB. EL 35.3% (18/51) de los pacientes diagnóstico con LMA M5, el 23.5% (12/51) con diagnóstico de LMA M7, 15.7% (8/51) con LMA M1, 11.8% (6/51) LMA M2, 7.8% (4/51) con diagnóstico de LMA M4, 3.9% (2/51) fue reportado como LMA M3, solo 2% (1/51) con LMA M0 y no hubieron reportes de pacientes con LMA M6. (Cuadro 6).

## **2.3 Presencia de radiografía de tórax y ECO, y si presentó masa mediastinal al diagnóstico.**

Al 94.1% (48/51) se les realizó radiografía de tórax, solo 3 paciente no tenían reporte de radiografía, que corresponde al 5.8%. Esto se tomó tanto las radiografías tomadas en el HNN, como las tomadas en los centros de referencia del paciente y que se encontraban físicas o reportadas en referencia. (Cuadro 7).

De los 48 pacientes que tenían radiografía de tórax, se reportó en el 6,3% la presencia de masa mediastinal al diagnóstico, pero es importante señalar que los tres pacientes tenían síndrome de Down, y en los tres estaban documentado de previo una cardiopatía asociada, por lo cual el ensanchamiento mediastinal podría corresponder a dicha patología. (Cuadro 7).

En el momento del diagnóstico el 33.3% (17/51) de los pacientes contaban con reporte de un ECO previo, y la mayoría de estos pacientes, en este caso el 88% (15/17) tenían el diagnóstico de síndrome de Down, por lo cual el ECO estaba dentro de sus estudios requeridos por este diagnóstico. (Cuadro 7).



## **2.4 Presencia de enfermedad extramedular al diagnóstico e infiltración a SNC**

El 22% (11/51) presentó enfermedad en el SNC, de los cuales 10 pacientes fueron por alteración en el LCR y un paciente con alteración neurología al diagnóstico y en el que se documentó una masa ocular derecha por medio de un TAC. De un paciente no se conoce los datos debido a que por la inestabilidad al diagnóstico, se difiere realizar punción lumbar y posteriormente fallece en inducción, por lo que nunca se logró descartar o confirmar la presencia de alteración en LCR. El 76.5% (40/51) de los pacientes del estudio se encontraban con un LCR sin alteraciones en el momento del diagnóstico. (Cuadro 8).

Con respecto a la enfermedad extramedular, solo 3 de los pacientes, que corresponde a un 5.9% tenían presencia de algún dato de enfermedad extramedular, diferente a infiltración de SNC. Esta infiltración se documentó como lesiones en piel, que se confirmó mediante la toma de biopsias que reportaban la infiltración mieloide. (Cuadro 8).

## **2.5 Alteraciones en el hemograma de los pacientes del estudio el día del diagnóstico**

En el momento del diagnóstico, los pacientes contaban con un hemograma antes de inicio de tratamiento el cual se tomó como hemograma inicial.

Los datos más comunes en el hemograma fueron la presencia de anemia, blastos y plaquetopenia. El 88.24% (45/51) de los pacientes del estudio tenían anemia en el momento del diagnóstico, el 90.2% (46/51) presentaban blastos en sangre periférica, y el 84.31% (43/51) tenían plaquetopenia en grados variables. En menor medida, el 45.1% (23/51) presentaban neutropenia y el 58.82% (30/51) presentaron leucocitosis, siendo esta mucho más frecuente que la leucopenia o que el valor normal de leucocitos. (Cuadro 9).

## **2.6 Biología molecular y citogenética de la LMA en los pacientes del estudio**

Primero se identificó a cuales pacientes se les tomó muestras para biología molecular, que corresponde al 82.4% (42/51): Del total de los pacientes que se les envió muestra para la valoración de biología molecular, el 85.7% (42/51) dio como resultado negativo y el 14.3% dio positivo, que corresponde a 6 pacientes.

De los 6 paciente con biología molecular positiva, 3 fueron positivos para t(8;21) (q22;q22); *RUNXI-RUNXIT1*, que corresponde al 5% (3/51) del total de los pacientes y a un 7% (3/42) del total de pacientes que si se les tomó biología molecular. Para inv(16)(p13.1q22) sólo se reportó un paciente positivo, que corresponde al 2% (1/51) del total de la población en estudio y a un 2.4% (1/42) del total de pacientes a los que se le tomó muestra para biología molecular. Se reportaron 2 pacientes positivos con FLT3, que corresponde al 3.9% (2/51) del total de los 51 pacientes y un 4.7% del total de pacientes a los que se le tomó biología molecular. (Cuadro 10).

Para la citogenética se tomó muestra al 76.5% (39/51) de la población en estudio. Del total de los 39 pacientes que si tenían muestra para estudio, 82.1% (32/51) se reportó negativa y 17.9% (7/51) positiva para alguna alteración.

De los 7 pacientes que dieron positivos en citogenética, 2 fueron positivos para t(8;21) (q22;q22), que corresponde a 4% (2/51) del total de la población en estudio y a un 10% (2/39) del total de los pacientes que se les tomó citogenética. Luego se presentaron positivas la monosomía 7, inv(16)(p13.1q22), Rearreglo MLL, t(6;9) (p23;q34)/*DEK-NUP214* y trisomía 8, cada una con un paciente positivo, que corresponde a 2% (1/51) de la población total del estudio y a un 2.5% (1/39) del total de pacientes que tenían reportado citogenética, esto para cada una de las alteraciones mencionadas. (Cuadro 10).

## **2.7 Protocolo recibido en los pacientes**

El 35.3% (18/51) recibieron como protocolo brazo reducido y el 64.7 % ( 33/51) recibieron el protocolo de brazo pleno. Dentro de los pacientes que recibieron el protocolo reducido, el 83.3% (15/18) lo hicieron por presentar síndrome de Down, y el 16.7 % (3/18) por tener menor de un año al momento del diagnóstico. Ninguno se reportó con infección severa que requiriera aplicación de brazo reducido. (Cuadro 11).

## **3. Valoración al final de la primera inducción**

### **3.1 Pacientes que terminaron la primera inducción**

El 90.2% (46/51) del total de la población de estudio, lograron completar la primera inducción del protocolo recibido. El 9.8% (5/51) no terminaron la inducción, y

fue a causa de que fallecieron durante este período entre el diagnóstico y el final de inducción. (Cuadro 12).

### **3.2 Citometría de flujo al final de la primera inducción**

Del total de 46 pacientes que lograron terminar la primera inducción el 45.1% (23/44) lograron una EMR <0.1% lo cual significa que está negativa (remisión completa). El 41.2% (21/44) presentó una EMR mayor o igual a 0.1%, lo cual significa que se encontraba positiva.

Un total de 7 pacientes no se reportó EMR al final de la inducción, esto debido a que 5 fallecieron antes de realizar dichos estudios y 2 pacientes debido a que en el diagnóstico inicial 5 pacientes requirieron diagnóstico por biopsia, de estos a 3 se les logró hacer seguimiento de EMR porque tenían blastos en aspirado de médula ósea, pero a dos de estos pacientes no se reportaban blastos en AMO, por lo cual no se logró realizar un seguimiento de la EMR, y se controló únicamente por biopsia de médula ósea, reportando en los dos pacientes médula ósea sin células malignas al final de la inducción. (Cuadro 12).

Al final de inducción 23 pacientes tenían EMR negativa y dos sin malignidad reportados por biopsia, por lo cual el 49% (25/51) de los pacientes del total del estudio, lograron una remisión al final de aplicación de la primera inducción del protocolo.

### **3.3 Líquido cefalorraquídeo al final de la inducción**

Se tomaron LCR al final de inducción a los 46 pacientes que lograron culminar el tratamiento, que corresponde al 90.2% (46/51), y en el 100% (46/46) se reportó como LCR sin alteraciones, esto quiere decir sin presencia de datos de infiltración en SNC. (Cuadro 12).

### **3.4 Valoración de morfología de médula ósea**

Según los reportes de aspirado de médula ósea y de biopsia de médula, el 76.5% (39/46) lograron tener una médula ósea en M1 al final de la inducción, el 7.8% (4/46) con médula ósea en M2 y 5.9% (3/46) con médula ósea en M3. A 5 de los pacientes no se reportaron resultados que fueron los que fallecieron antes de culminar inducción. (Cuadro 12).

### **3.5 Valoración de respuesta al final de la primera inducción**

Al final de la primera inducción completaron los estudios 46 pacientes, de los cuales el 82.6% (38/46) lograrán una remisión completa, y el 17.4% (8/46) lograron una respuesta parcial. (Cuadro 12).

A pesar de que 38 pacientes lograron remisión completa según la definición establecida, algunos de ellos aún presentaban una EMR positiva, por lo que al final de segunda inducción se vuelven a valorar con MO y a valorar su respuesta.

## **4. Valoración al final de la segunda inducción**

### **4.1 Citometría de flujo al final de la segunda inducción**

Se completaron estudios del final de segunda inducción a los 21 pacientes que aun presentaban EMR positiva al final de la primera inducción.

El 57.1% (12/21) de los pacientes lograron EMR negativa (menor a 0.1%) al final de la segunda inducción y un total de 42.9% (9/21) aún presentaban EMR positiva (mayor o igual a 0.1%). (Cuadro 13).

Con respecto al total de la población de estudio, el 75% (33/44) de la población que completo las dos inducciones, presenta al final de la segunda inducción una EMR negativa. Se puede decir que al final de la segunda inducción 33 pacientes tenían EMR negativa y dos sin malignidad reportados por biopsia, por lo cual el 64,7% (33/51) de los pacientes del total del estudio, lograron una remisión al final de aplicación de la segunda inducción del protocolo.

### **4.2 Valoración de morfología de medula ósea**

Se valora morfología de medula ósea en segunda inducción a los pacientes que al final de la primera inducción aun tenían una EMR positiva. Según los reportes de aspirado de medula ósea el 81% (17/21) lograron tener una medula ósea en M1 al final de la segunda inducción, el 4.8% (1/21) con medula ósea en M2 y 14.3% (3/21) con medula ósea en M3. (Cuadro 13).

### **4.3 Valoración de respuesta al final de la segunda inducción**

Al final de la segunda inducción, de los 21 pacientes que aún al final de primera inducción tenían EMR positiva, el 76.2% (16/21) lograron una remisión completa de la enfermedad, un 9.5% (2/21) presentaron una remisión parcial y un 14.3% (3/21) presentaron una fallo en la inducción luego de completar las dos inducciones. (Cuadro 13).

Del total de los pacientes del estudio, el fallo en la inducción se presentó en el 6.5% (3/46) de los pacientes. Esto tomando en cuenta los 46 pacientes que aun viven al final de la segunda inducción.

## **5. Valoración de fin de tratamiento**

### **5.1 Pacientes que finalizaron protocolo**

Se valoran paciente al final de la aplicación de protocolo. El 74.5% (38/51) lograron finalizar el protocolo, y el 25.5% (13/51) no terminaron el protocolo. Esto concluye que el 74.5% tuvieron una respuesta al tratamiento aplicado. (Cuadro 14).

De los 38 pacientes que terminaron el protocolo el 100% presentaron una remisión completa, con una EMR negativa y un LCR sin datos de enfermedad en SNC.

### **5.2 Razones por las que no se término tratamiento**

Se valoraron las causas por las cuales 13 de los pacientes no lograron completar el tratamiento. El 46.2% (6/13) no lo completaron por no presentar respuesta al tratamiento. El 38.5% (5/13) murieron durante el tratamiento y 15.4% (2/13) presentaron recaída durante el tratamiento. (Cuadro 14).

Con respecto al total de los pacientes del estudio, el 9.8% (5/51) murieron durante el tratamiento, el 11.8% (6/51) se sacaron del protocolo por no presentar una respuesta y el 4% (2/51) presento recaída durante tratamiento.

### **5.3 Fase en la que se saca de protocolo**

Se valoraron los pacientes que se sacaron del protocolo debido a que no tuvieron una respuesta al tratamiento o presentaron una recaída durante el mismo.

De las dos recaídas presentadas, una se dio en la 2da consolidación y otra se dio en la tercera consolidación, momento en el cual se sacaron del protocolo ambos pacientes.

De los pacientes que no presentaron una respuesta al tratamiento, 5 se sacaron en la segunda inducción, 3 de estos por presentar fallo en inducción y dos porque a pesar de tener una remisión parcial, tenían una EMR positiva, por lo que se decidió sacar de protocolo. Y otro paciente se saca de protocolo en la primera consolidación por presentar aún EMR positiva luego de completar esta fase. (Cuadro 14).

## **6. Muertes de pacientes durante estudio**

### **6.1 Condición de pacientes al final del estudio**

Al completar el periodo del estudio, el 60.8% (31/51) de los pacientes estaba vivo, y el 39.2 % (20/51), murieron durante este periodo. (Cuadro 15).

Del total de las muertes presentadas en el estudio, el 65% (13/20) murieron fuera de protocolo, el 25% (5/20) murieron en la primera inducción, y un paciente murió en primera consolidación y otro paciente en segunda consolidación. (Cuadro 15).

### **6.2 Causas de fallecimiento**

Dentro de las causas de muerte presentadas en estos pacientes, las más comunes son la presencia de enfermedad activa, el shock séptico y hemorragia. Con un 42.3% (11/26) la presencia de enfermedad activa, es la causa más común de muerte.

Se presenta varias causas de muerte, debido a que el mismo paciente puede tener varias causas de muerte en el momento del fallecimiento. (Cuadro 15).

El síndrome de lisis tumoral solo se presentó en 2 de los pacientes, uno falleció a causa de cirugía, esto debido a complicaciones asociadas a neumotórax provocado en colocación de catéter venoso central, y en ninguno se reportó toxicidad cardiaca asociada a medicación, o tiflitis como causa de fallecimiento. (Cuadro 15).

## **7. Complicaciones durante tratamiento**

### **7.1 Presencia de complicaciones en pacientes del estudio**

En el 86.3% (44/51) se presento una o más complicaciones. Solo 13.7% de los pacientes no reportaron complicaciones durante el tratamiento.

La mayoría de los paciente en un 41.2% (21/44) presentaron dichas complicaciones durante la primera inducción. (Cuadro 16).

Dentro de las complicaciones presentadas las más comunes fueron shock séptico en un 31.4%, neutropenia febril, síndrome de lisis tumoral y síndrome de insuficiencia respiratoria. Y el 17.64% (9/51) de los pacientes que presentaron complicaciones requirieron traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos. (Cuadro 16).

## **8. Recaídas durante periodo de estudio**

### **8.1 Recaída durante estudio y tipo de recaída**

El 31.1% (14/51) presentó recaídas, el 85.7% (12/14) presentó las recaídas fuera del protocolo y durante el tratamiento solo se presentaron dos recaídas, en segunda y tercera consolidación.

El 92.9% (13/14) del total de las recaídas fueron de tipo medular. Con respecto al total de los pacientes solo el 2% (1/51) presentó una recaída a SNC. No se presentó recaída a SNC de forma aislada. (Cuadro 17).

Además en un paciente también se reportó la presencia de recaída medular, asociada a recaída testicular.

## **9. Pacientes con Trasplante de medula ósea**

### **9.1 Realización de TMO**

Se documento que en un 11.8% (6/51) de los pacientes se realizo un TMO. (Cuadro 17).

## **10. Sobrevida de los niños con leucemia mieloide aguda**

### **a. Definición de conceptos**

- Punto de inicio del estudio: Fecha de inicio del tratamiento.
- Punto final del estudio: Fecha de finalización del estudio (31/12/2020) o fecha de muerte.
- Censura: Pacientes que no murieron durante el estudio.

El número total de pacientes en estudio es de 51 niños. El porcentaje de niños que murieron durante el estudio fue del 39.2%; es decir, 20 niños fallecidos.

### **10.1 Estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida global de los pacientes con leucemia mieloide aguda entre las fechas de inicio del tratamiento y finalización del estudio**

El primer paciente murió a los 0,7 meses (21 días) desde el inicio de tratamiento con una probabilidad de 0,98. Las probabilidades de sobrevida desde el inicio del tratamiento hasta el fin del estudio se encuentran entre el percentil 98,04 y el percentil 58,42; lo que quiere decir que la probabilidad de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio es alta para el total de pacientes en estudio. El primer paciente en el estudio fallece a los 0,7 meses (21 días); es decir, el 2,0% de los pacientes sobrevivirá desde la fecha de inicio del tratamiento al menos 21 días; el último paciente en el estudio fallece a los 38,8 meses (3,2 años); es decir, el 41,6% de los pacientes sobrevivirá desde la fecha de inicio del tratamiento al menos 3,2 años. (línea de color azul) (Cuadro 18) (Gráfico 4).

El promedio de tiempo de sobrevida por pacientes es 59,4 meses (4,9 años), la sobrevida mediana (aproximadamente entre 25 y 26 pacientes) por paciente es 25,3 meses (2,1 años); es decir, el 50% de los pacientes en estudio sobreviven 2,1 años o menos y el otro 50%, 2,1 años o más, con una probabilidad de 0,6120. (Cuadro 18).

### **10.2 Incidencia de mortalidad desde enero del 2007 a diciembre 2020**

La tasa de incidencia de mortalidad por leucemia mieloide aguda en el HNN entre enero del 2007 a diciembre del 2020, fue de aproximadamente 0,66 por cada 100000 personas-mes. (Cuadro 19).



### **10.3 Sobrevida e incidencia de la mortalidad para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según síndrome de sexo**

La primera paciente mujer en el estudio fallece a los 2,1 meses; es decir, el 5,0% de las pacientes mujeres sobrevivirá desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio al menos 2,1 meses; la última paciente mujer en el estudio fallece a los 25,3 meses (2,1 años); es decir, el 27,5% de las pacientes mujeres sobrevivirá desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el fin del estudio al menos 25,3 meses. Fallecieron 5 mujeres. (Cuadro 18).

El primer paciente hombre en el estudio fallece a los 0,7 meses (21 días); es decir, el 3,2% de los pacientes hombres sobrevivirá desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el fin del estudio al menos 21 días; el último paciente hombre en el estudio fallece a los 38,8 meses (3,2 años); es decir, el 50,4% de los pacientes hombres sobrevivirá desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el fin del estudio al menos 3,2 años. Fallecieron 15 hombres. (Cuadro 18).

El promedio de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio en las pacientes mujeres fue 69,1 meses (5,8 años) y la mediana de sobrevida por paciente de 44,6 meses (3,7 años); es decir, el 50% de las mujeres (10 pacientes aproximadamente) sobrevivirán 3,7 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 3,7 años o más. En los pacientes hombres el promedio de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio fue 53,1 meses (4,4 años) y la mediana por paciente 20,1 meses (1,7 años); es decir, el 50% de los hombres (15 pacientes aproximadamente) sobrevivirá 1,7 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 1,7 años o más. (Cuadro 18).

La tasa de incidencia de mortalidad para las mujeres es 0,0036 por cada 1000 personas-mes y para los hombres 0,0091 por cada 1000 personas-mes. (Cuadro 19).

Se realizó la prueba de Log Rank, para probar la igualdad de las curvas de sobrevida. Las hipótesis comprobaron que el valor de p en la prueba fue igual a 0,1003, con lo que se concluye que las curvas de sobrevida son iguales; es decir la sobrevida desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el fin del estudio es similar por sexo.

#### **10.4 Sobrevida e incidencia de la mortalidad para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según síndrome de Down**

La tasa de incidencia de mortalidad para los pacientes sin síndrome de Down es 0,0080 por cada 1000 personas-mes y para los pacientes con síndrome de Down 0,0039 por cada 1000 personas-mes. (Cuadro 20).

El promedio de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio en los pacientes sin síndrome de Down fue 55,8 meses (4,7 años) y la mediana de sobrevida por paciente de 22,9 meses (1,9 años); es decir, el 50% de los pacientes sin síndrome de Down (18 pacientes aproximadamente) sobrevivirán 1,9 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 1,9 años o más. En los pacientes con síndrome de Down el promedio de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio fue 68,0 meses (5,7 años) y la mediana por paciente 38,2 meses (3,2 años); es decir, el 50% de los pacientes con síndrome de Down (7 pacientes aproximadamente) sobrevivirá 3,2 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 3,2 años o más. (Cuadro 21).

El valor de p en la prueba fue igual a 0,2739, con lo que se concluye que las curvas de sobrevida son iguales; es decir la sobrevida desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el fin del estudio es similar por síndrome de Down.

#### **10.5 Sobrevida e incidencia de la mortalidad para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según biología molecular**

El promedio de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio en los pacientes con resultado negativo en biología molecular fue 56,2 meses (4,7 años) y la mediana de sobrevida por paciente de 24,8 meses (2,1 años); es decir, el 50% de los pacientes con resultado negativo en biología molecular (18 pacientes aproximadamente) sobrevivirán 2,1 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 2,1 años o más. En los pacientes con resultado positivo en biología molecular el promedio de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio fue 45,2 meses (3,8 años) y la mediana por paciente 34,9 meses (2,9 años); es decir, el 50% de los pacientes con resultado positivo en biología molecular (3 pacientes aproximadamente) sobrevivirá 2,9 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 2,9 años o más. (Cuadro 22).

La tasa de incidencia de mortalidad para los pacientes con resultado negativo en biología molecular es 0,0074 por cada 1000 personas-mes y para los pacientes con resultado positivo en biología molecular 0,0074 por cada 1000 personas-mes.

Se realizó la prueba de Log Rank, para probar la igualdad de las curvas de sobrevida. El valor de p en la prueba fue igual a 0,7423, con lo que se concluye que las curvas de sobrevida son iguales; es decir la sobrevida desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el fin del estudio es similar por grupo.

### **10.6 Sobrevida e incidencia de la mortalidad para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según citogenética**

El promedio de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio en los pacientes con resultado negativo en citogenética fue 57,2 meses (4,8 años) y la mediana de sobrevida por paciente de 23,0 meses (1,9 años); es decir, el 50% de los pacientes con resultado negativo en citogenética (16 pacientes aproximadamente) sobrevivirán 1,9 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 1,9 años o más. En los pacientes con resultado positivo en citogenética el promedio de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio fue 44,6 meses (3,7 años) y la mediana por paciente 38,2 meses (3,2 años); es decir, el 50% de los pacientes con resultado positivo en citogenética (3 pacientes aproximadamente) sobrevivirá 3,2 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 3,2 años o más. (Cuadro 23).

La tasa de incidencia de mortalidad para los pacientes con resultado negativo en citogenética es 0,0082 por cada 1000 personas-mes y para los pacientes con resultado positivo en citogenética 0,0032 por cada 1000 personas-mes.

Se realizó la prueba de Log Rank, para probar la igualdad de las curvas de sobrevida. El valor de p en la prueba fue igual a 0,1703, con lo que se concluye que las curvas de sobrevida son iguales; es decir la sobrevida desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el fin del estudio es similar por grupo.

### **11. Sobrevida de los niños con leucemia mieloide aguda a 5 años**

El número total de pacientes en estudio es de 31 niños., que son los niños que completaron un total de 5 años o mas de observación al terminar el período de estudio. El porcentaje de niños que murieron durante el estudio fue del 32,3%; es decir, 10 niños fallecidos.

El primer paciente murió a los 1,1 meses desde el inicio de tratamiento con una probabilidad de 0,97. Las probabilidades de sobrevida desde el inicio del tratamiento hasta el fin del estudio se encuentran entre el percentil 96,77 y el percentil 65,23; lo que quiere decir que la probabilidad de sobrevida desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio es alta para los cinco años. El primer paciente en el estudio fallece a los 1,1 meses; es decir, el 3,2% de los pacientes sobrevivirá desde la fecha de inicio del tratamiento al menos 1,1 meses; el último paciente en el estudio fallece a los 25,3 meses (2,1 años); es decir, el 34,8% de los pacientes sobrevivirá desde la fecha de inicio del tratamiento al menos 2,1 años (línea de color azul). (Gráfico 5).

Gráficamente el estimador de Kaplan-Meier para la función de sobrevida en los pacientes con leucemia mieloide aguda tiene las siguientes características: (Gráfico 5)

- El promedio de tiempo de sobrevida por pacientes es 54,7 meses (4,6 años), la sobrevida mediana (aproximadamente entre 15 y 16 pacientes) por paciente es 77,4 meses (6,5 años); es decir, el 50% de los pacientes en estudio sobreviven 6,5 años o menos y el otro 50%, 6,5 años o más, con una probabilidad de 0,6523.

La tasa de incidencia de mortalidad por leucemia mieloide aguda en el HNN entre enero del 2007 a diciembre del 2016, fue de aproximadamente 0,0059 por cada 1000 personas-mes.

### **12. Status vivo o fallecido, según recaída y TMO.**

Del total de pacientes que no presentó recaídas; el 100,0% no tuvieron TMO y de ellos el 67,7% sobrevivió. Del total de pacientes que presentó al menos una recaída, el 75,0% falleció sin TMO y 33,3% falleció con TMO. (Gráfico 6).

## ANÁLISIS DE DATOS

### 1. POBLACION DE ESTUDIO

#### 1.1 Incidencia y demografía

La leucemia aguda representa aproximadamente el 30 por ciento de todas las neoplasias malignas infantiles y es el cáncer más común en los niños. La leucemia mieloide aguda (LMA) representa aproximadamente 15 por ciento de la leucemia infantil y es mucho menos común en la población pediátrica LLA, que representa el 80 por ciento de la leucemia aguda pediátrica.<sup>19</sup>

En nuestro país se muestra una incidencia más baja de lo mostrado en la literatura. Se diagnostica LMA aproximadamente de 4-6 pacientes por año, pero esto solo son datos para la población menor a 13 años que es la atendida en el HNN. Según lo reportado por la Comisión de Cáncer en Niños De Costa Rica<sup>20</sup>, es de aproximadamente 4.7%, pero esto como lo mencionado debido a la diferenciación de menores a 13 años, y la mayoría de estudios incluyen en este rango hasta 18-19 años de edad.

La incidencia LMA en el estudio fue mayor para las provincias de San José, Alajuela y Heredia, que son parte de la región Central y en ellas se concentra más de la mitad de los diagnósticos de LMA, además que es donde demográficamente se concentra la mayoría de población en el país.<sup>20</sup>

Esto es similar a los datos reportados por el Registro Nacional de Cáncer de Costa Rica, que reportó diagnósticos de LMA en niños del año 2000 al 2014, con una tasa de incidencia en región central mayor al doble del resto de la población, y siendo la región Huetar Atlántica y Huetar Norte, las regiones con menos diagnostico, que es compatible con lo encontrado en este estudio.<sup>20</sup>

#### 1.2 Sexo

En el presente estudio se reporta que el 60.8% de los pacientes son hombres, con una proporción de hombre mujer de 3:2, similar a los datos a nivel mundial.

En Brasil, de Lima *et al.*<sup>21</sup> reporta un porcentaje menor en hombre, pero si con una proporción mayor de hombre que mujeres de 2:1, al igual que Karalexi *et al.*<sup>22</sup> en el análisis del Consorcio Internacional de Leucemia Infantil, que incluyen 22 estudios sobre

epidemiología, que reporta un 52% de LMA en hombres, siendo levemente mayor sobre el sexo femenino.

### **1.3 Edad**

La edad promedio del diagnóstico fue de 4.4 años, con  $DE \pm 3.8$  años, en el cual el paciente más joven tenía 25 días al momento de diagnóstico y el mayor 13 años, con una mediana en 7.8 años, que es una edad un poco menor que lo reportado en la literatura. De Lima *et al.*<sup>21</sup> reporta una edad media al diagnóstico fue de 7,3 años ( $DE \pm 4,8$  años) con una mediana de 9 años. La edad más joven al diagnóstico fue 19 días y la mayor, 14 años.

### **1.4 Síndrome de Down y síndrome mielodisplásico**

Los niños con enfermedades congénitas específicas tienen un mayor riesgo de desarrollar LMA, siendo el síndrome de Down el trastorno genético más frecuente asociado con una mayor probabilidad de LMA.<sup>23-24</sup>

En el estudio se reportan 5 pacientes con síndrome de Down, que corresponde al 29.4% del total de la población de estudio. Esto es un poco mayor a lo reportado en la literatura, Creutzig *et al.*<sup>23</sup>, reporta que 10-20% de los pacientes con Síndrome de Down pueden presentar LMA dentro de los primeros 4 años.

Boucher *et al.*<sup>24</sup>, reporta que entre 17 -23 % de pacientes con síndrome de Down pueden presentar en los primeros 5 años, una LMA.

Los niños con síndrome de Down o mosaicismo de síndrome de Down tienen un riesgo de 14 a 20 veces mayor de desarrollar leucemia aguda. Aproximadamente el 5% de los recién nacidos con síndrome de Down tiene leucemia transitoria (también conocida como leucemia transitoria anormal) mielopoyesis o trastorno mieloproliferativo transitorio), que suele desaparecer espontáneamente.<sup>23-24</sup>

Zeller *et al.*<sup>25</sup>, demostró que los resultados de la LLA en niños con síndrome de Down son peores que los de los niños sin SD, mientras que los resultados de pacientes con LMA y síndrome de Down fueron mejores que los de la leucemia mieloide en niños sin SD.

Una posible explicación de los mejores resultados en LMA y Down, es la sensibilidad a la quimioterapia.<sup>26</sup> Taub *et al.*<sup>27</sup>, estudió el metabolismo y la sensibilidad de los mieloblastos de pacientes con síndrome de Down a la citarabina. Los mieloblastos del SD aumentaron el metabolismo y aumentaron la sensibilidad a la citarabina en comparación con los mieloblastos que no son del SD.<sup>27</sup>

En los pacientes con síndrome de Down el promedio de supervivencia en este estudio, desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el fin del estudio fue 68,0 meses (5,7 años) y la mediana por paciente 38,2 meses (3,2 años); es decir, el 50% de los pacientes con síndrome de Down (7 pacientes aproximadamente) sobrevivirá 3,2 años o menos y el otro 50% sobrevivirá 3,2 años o más. El valor de p en la prueba fue igual a 0,2739, con lo que se concluye que las curvas de supervivencia son iguales; es decir la supervivencia desde la fecha del inicio del tratamiento hasta el fin del estudio es similar por síndrome de Down, al igual que no fue significativo para síndrome mielodisplásico.

LMA con síndrome de Down se puede tratar con éxito con reducción de intensidad quimioterapia y sin TMO. Uffmann *et al.*<sup>28</sup>, reportan que los pacientes lograron una supervivencia global a los 5 años del 89 %. Sin embargo, se logra determinar que, si tienen una supervivencia en meses mayor, en comparación con los que tienen SMD, que tienen una supervivencia menor en meses, pero las curvas de supervivencia no dieron significativo.

Los pacientes con LMA que tienen antecedentes de SMD o tienen anomalías citogenéticas relacionadas con SMD tienen un mal resultado con la terapia convencional. A pesar de esto, Miesner *et al.*<sup>29</sup>, en un estudio retrospectivo con 408 casos, logró demostrar una supervivencia libre de eventos a los tres años (SSC; mediana, 13,8 frente a 16,0 meses) y supervivencia general a 3 años (SG; 45,8 % frente a 53,9 %) no difirió significativamente entre los pacientes con SMD versus sin el. En este estudio tampoco se logró identificar una diferencia significativa entre la supervivencia en paciente con SMD y sin el, pero si tenían una supervivencia en meses menor.

### **1.5 Sintomatología al diagnóstico**

El promedio de la evolución de los síntomas es de 24.6 días, con una DE  $\pm$  15.2 días, pero los datos son muy sugestivos debido a que es un promedio de días dado por los padres al momento de la evaluación inicial.

Los síntomas y signos clínicos al diagnóstico fueron similares a lo descrito en la literatura, con manifestaciones inespecíficas como fiebre, vómitos, pérdida de peso, sangrado, adenomegalia generalizada, dolor óseo generalizado y palidez, que pueden estar presentes en muchas enfermedades comunes de la infancia.

Dentro de los síntomas más comunes reportados esta palidez (56%), fiebre (45%), adinamia (31%) y pérdida de peso (31%). Esto es similar a reportado en la literatura, donde Hotch *et al.*<sup>30</sup>, reporta en un estudio en Brasil, sangrado en un 67% de los pacientes, dolor en 62%, fiebre en 62% y astenia en 58%. El sangrado en dicho estudio, fue el más frecuente principalmente porque este estudio incluyó la LPA, a diferencia de este, y en la LPA el principal síntoma fue el sangrado.

Otros síntomas menos comunes reportados son, sangrado, dolor óseo, hiporexia, vómitos, diarrea, dermatitis y en un único caso el paciente se encontraba asintomático, debido a que fue un hemograma de rutina en paciente con síndrome de Down.

## **2. CARACTERÍSTICAS AL DIAGNÓSTICO**

### **2.1 Clasificación de LMA**

El diagnóstico de la fase blástica (BP) todavía requiere al menos un 20 % de blastos en la sangre o en la MO o la presencia de una acumulación extramedular de blastos. En este estudio el diagnóstico de 90% de los pacientes se realizó por aspirado de médula ósea y el restante que corresponde a 5 pacientes, se realizó por biopsia de médula ósea.

Según lo reportado en biopsia y aspirado, dentro de la clasificación de la FAB, la LMA más común fue la M5 con un 35 % de los casos, luego la M7 con 23.5% y luego la M1 con 15.7 %. No se reportó ningún paciente con LMA m6. Estos son similares a la mayoría de estudios a nivel internacional.

Morais *et al.*<sup>31</sup>, en un estudio de Brasil, con 149 niños, y excluyendo la M3 que no se tomó en cuenta en este estudio, los datos son similares, con mayor frecuencia M4, M5 y M7, y con menor frecuencia la M6.



Masseti *et al.* <sup>32</sup>, en Italia, reporta al igual que nuestro estudio un mayor número de LMA M5 con un 32%, luego M7 con un 19% M0 y M1 con un 13% y no se reportan casos de M6, de un total de 63 niños con LMA.

En Bélgica y Alemania, Walter *et al.* <sup>33</sup>, reportan en una nuestra cohorte que incluyó 5848 pacientes, que la M0, M6 y, en particular, M7 fueron consistentemente raros, mientras que hubo más variabilidad en los subtipos más comunes: M1 (rango, 16 % a 27 %), M4 (13 % a 27 %) , y M5 (12% a 26%), pero este estudio incluía tanto niños como adultos.

## **2.2 Enfermedad extramedular y SNC**

La leucemia aguda puede presentarse en una variedad de tejidos extramedulares (EM) con o sin enfermedad de la médula ósea. La participación de EM es un fenómeno relativamente raro, pero clínicamente significativo, que a menudo plantea dilemas terapéuticos. El sarcoma mielóide (MS) y la leucemia cutis (LC) representan 2 manifestaciones bien conocidas de EM. La EM (también conocida como sarcoma granulocítico o cloroma) es un tumor EM raro de células mieloides inmaduras. Fue descrita por primera vez en 1811. <sup>34-35</sup>

En este estudio se reportó una presencia de enfermedad extramedular, sin contar enfermedad en SNC, en un 5.9% que corresponde a 3 casos, los cuales fueron confirmados como lesión en piel con biopsia positivas. Bakst *et al.* <sup>34</sup>, reportan algo similar con respecto a EM, donde se notifica en el 2,5 %-9,1 % de los pacientes con LMA, y que se produce de forma concomitante, después o, en raras ocasiones, antes de la aparición de la leucemia sistémica de la médula ósea.

También la infiltración extramedular se puede dar en órbitas y se conoce como cloroma. En este estudio se reporta un caso, que corresponde a un 2%, que es similar a lo reportado por Johnston *et al.* <sup>36</sup>, que reporta cloroma en 2% y EM en un 4% de un total de 1459 pacientes.

Por el contrario, Masetti *et al.* <sup>32</sup>, en Italia, de 63 pacientes, se reporta una incidencia mayor de enfermedad extramedular en un 15%. Morais *et al.* <sup>31</sup>, si reporta una incidencia similar en 6.7% de un total de 149 pacientes en Brasil.

Con respecto a la enfermedad en SNC en el momento del diagnóstico, de 51 pacientes, 50 tenían un LCR reportado inicial, y únicamente solo no se tomó en un caso debido a inestabilidad hemodinámica. Se documentó enfermedad de SNC en 21.6% de los pacientes, esto es mayor a lo reportado en la literatura a nivel mundial.

Johnston *et al.* <sup>36</sup>, reporta solo 11% de afectación en SNC de un total de 1459 pacientes, Moris *et al.* <sup>31</sup> en Brasil, reporta solo el 6% de los pacientes afectados a nivel de SNC.

Johnston *et al.* <sup>37</sup>, en otro estudio en EEUU, en el 2017, con 1345 pacientes reporta enfermedad de SNC, con SNC2 y SNC3 en 29% de los pacientes, lo cual es más similar a lo presentado en este estudio.

### **2.3 Biología molecular y citogenética**

Del total de los pacientes del estudio, se les tomó muestra para biología molecular a 42 pacientes, que corresponde al 82% de la población total del estudio. La biología molecular resultó negativa en 85% de los pacientes y solo se reportó algún hallazgo en 6 pacientes, que corresponde a un 14%. Estos hallazgos son mucho menores que los encontrados en la literatura internacional. En cuanto a citogenética, se reportó alteración en 18% de los pacientes, y en la literatura se reporta un 50% de alteración en el cariotipo.

38-39

Las anomalías cromosómicas más frecuentes en niños con LMA incluyen t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) y anomalías reorganizadas en 11q23/MLL (hasta un 25 %), que en conjunto representan el 50% de la LMA pediátrica, una cantidad mucho mayor frecuencia que en adultos. <sup>23</sup>

La estratificación del riesgo en LMA pediátrica se ha basado previamente en la presencia de un puñado de características y respuestas genéticas a la terapia. Aquellos con genética favorable incluyen t(8;21), inv(16), mutaciones NPM1 y mutaciones CEBPA. Mutaciones en NPM1 y CEBPA son adiciones más recientes al grupo de pronóstico favorable y se asocian de manera similar con una mejora pronóstico tanto en niños como en adultos. <sup>40-41</sup>

Para la t(8;21) (q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*, fueron positivos 3 pacientes, que corresponde a un 7% (3/42) del total de pacientes que si se les tomó biología molecular,

siendo esta la de mayor frecuencia. Elgarten *et al.*<sup>11</sup>, reporta algo más similar en la incidencia con un 10-12%.

Para inv(16)(p13.1q22) sólo se reportó un 2% del total de la población en estudio, esto es mucho menor a lo reportado en la literatura. Masetti *et al.*<sup>32</sup> en donde de 63 paciente en Italia, reporta 9,5% albergaban la codificación inv(16)(p13.3q24.3). Elgarten *et al.*<sup>11</sup>, reporta la incidencia con un 10-12%, siendo mayor lo reportado en la literatura.

La LMA con factor de unión al núcleo (CBF) es un subtipo de LMA definido citogenéticamente que se caracteriza por la presencia de aberraciones cromosómicas estructurales t(8;21)(q22;q22) o inv(16)(p13q22), en adelante denominadas t(8;21) e inv(16), respectivamente. La LMA CBF representa aproximadamente el 20-25% de los casos de LMA pediátrica y se clasifica como un subtipo de riesgo favorable. Casi el 90% de los pacientes logran una remisión completa con quimioterapia sola y, por lo general, no se requiere un trasplante de médula ósea para la curación. Esto es una incidencia mucho mayor que reportada en nuestro estudio, donde solo se reporta solamente un 9% de pacientes positivos en estas dos alteraciones cromosómicas.<sup>39-40</sup>

En contraste con los resultados favorables asociados con CBF en LMA y NPM1 o CEBPA, ciertas características han mostrado consistentemente malos resultados en niños y adultos largo de las décadas. Esto incluye la monosomía del cromosoma 7, o 5 o supresión de 5q. Estas características de recursos humanos son más comunes en adultos y colectivamente ocurren en menos del 5% de la LMA en niños. De estos, la monosomía 7 es más común y conlleva una alta tasa de falla de inducción.<sup>40-41</sup>

Conneely *et al.*<sup>40</sup>, reporta que la aneuploidía es común en todas las leucemias infantiles, incluida la AML. Sin embargo, solo la rara pérdida del cromosoma 5 (-5) (o -5q) y el cromosoma 7 (-7) son de pronóstico en la LMA. Al igual que en la LMA de adultos, -7 y -5 o -5q se asocian con un mal pronóstico en niños con LMA, aunque son bastante raros y ocurren en < 5 % de los niños con LMA.

Otros cambios cromosómicos en la LMA pediátrica son relativamente comunes, pero la mayoría generalmente no están asociados con el resultado. Las anomalías de 3q (< 5 %), la trisomía 8 (10–15 %), la trisomía 21 adquirida (~ 5 %) y las raras trisomías de los cromosomas 4, 6, 13 y 19 son recurrentes en la AML pediátrica, pero no son constantes. Asociado con el resultado.<sup>39-40</sup>

De los 7 pacientes que dieron positivos en citogenética, 2 fueron positivos para t(8;21) (q22;q22). Luego se presentaron positivas la monosomía 7, inv(16)(p13.1q22), Rearreglo MLL, t(6;9) (p23;q34)/*DEK-NUP214* y trisomía 8, cada una con un paciente positivo, que corresponde a un 2.5% (1/39) del total de pacientes que tenían reportado citogenética, esto para cada una de las alteraciones mencionadas. Estos datos son menores que los reportados a nivel internacional.

La tirosina quinasa 3 similar a FMS (FLT3) es una mutación recurrente gen en la LMA, que ocurre en 20-25% de los niños y 30% de adultos.<sup>40</sup> FLT3 (CD135) es uno de los genes mutados con mayor frecuencia en la LMA tanto en adultos como en niños, publicada ha demostrado que, tanto en estudios pediátricos como en adultos, la mayoría de las mutaciones de FLT3-TKD no tienen un impacto independiente en el pronóstico.<sup>39</sup>

Se reportaron 2 pacientes positivos con FLT3, que corresponde a un 4.7% del total de pacientes a los que se le tomó biología molecular, esto es mucho menor a lo reportado en la literatura.

Con respecto a la supervivencia asociada a factores de buen pronóstico y mal pronóstico en cuanto a hallazgos de citogenética y biología molecular, no se encontró un valor significativo de relevancia clínica en este estudio.

### **3. RESULTADOS DE TRATAMIENTO**

#### **3.1 Fin de inducción**

La respuesta temprana a la quimioterapia de inducción es un predictor del resultado en la leucemia mieloide aguda (LMA).

Al final de la primera inducción completaron los estudios 46 pacientes, de los cuales el 82.6% lograrán una remisión completa, y el 17.4% lograron una respuesta parcial. Al final de la segunda inducción 33 pacientes tenían EMR negativa y dos sin malignidad reportados por biopsia, por lo cual el 64,7% de los pacientes del total del estudio, lograron una remisión al final de aplicación de la segunda inducción del protocolo.

Del Children's Oncology Group<sup>42</sup>, se estudiaron EMR de 249 niños, donde se documentó que, de los 188 pacientes en remisión morfológica completa, 24% tenían enfermedad detectable por EMR, lo cual es similar a los resultados de este estudio. La presencia de remisión parcial al final de la inducción y el final de la terapia fue igualmente predictiva de un mal resultado.<sup>42</sup>

Masetti *et al.*<sup>32</sup>, en Italia reporta que 82% de los pacientes lograron remisión completa luego de inducción. No respondedores un 14% y muertes durante tratamiento 3%. Rubnitz *et al.*<sup>42</sup>, reporta que la remisión completa se logró en el 80 % (173 de 216 pacientes) después de la inducción 1 y en el 94 % (203 de 216) después de la segunda inducción, lo cual es similar en cuanto a resultados de remisión completa en primera inducción, pero en este estudio se reporta una menor remisión en segunda inducción.

Según Rubnitz *et al.*<sup>42</sup>, los fracasos de la inducción incluyeron dos muertes por efectos tóxicos y diez casos de leucemia resistente (5%).<sup>42</sup> En esta estudio se presentó muerte durante la inducción en 9.8% de los pacientes y 5.8% presentaron un fallo en la inducción, siendo este fallo en terapia al final de la segunda inducción, catalogado como leucemia resistente, y es un porcentaje similar a lo reportado en la literatura.<sup>23</sup>

### **3.2 Fin de tratamiento**

Un total de un 74% de los pacientes del estudio, lograron finalizar el tratamiento y se encontraban en remisión completa. Esto es similar a otros estudios, con Hotch *et al.*<sup>30</sup>, que reporta una remisión completa en 65% de los pacientes.

## **4. MORTALIDAD**

### **4.1 Incidencia de mortalidad**

Durante la aplicación del protocolo, murieron un 9,8% de los pacientes. La mortalidad al finalizar el periodo del estudio fue de un 39.2%. El 65% de las muertes se dieron fuera de protocolo.

Hotch *et al.*<sup>30</sup>, reporta una mortalidad de un 33% de los pacientes en el curso de la enfermedad, cuatro casos con RC y 13 con enfermedad recidivante o refractaria.

## 4.2 Causas de muerte

Dentro de las causas comunes de muerte, la más común fue la presencia de enfermedad activa en un 42% de los pacientes, y otras comunes son el shock séptico y hemorragia. Es similar a lo reportado a nivel mundial.

Hotch *et al.*<sup>30</sup>, reporta como causas de muerte 33% por progresión de enfermedad, septicemia en 35 %, insuficiencia respiratoria 12 %, insuficiencia renal aguda 12 %, shock cardiogénico 6%, y el síndrome de lisis se reportó en el 6% de las muertes, similar a los hallazgos de este estudio que reportó 7.7% de pacientes con lisis tumoral.

Morais *et al.*<sup>31</sup>, reporta que un total de 72 (48,3%) pacientes fallecieron. Las principales causas de muerte fueron la progresión de la enfermedad en 41,6 % y la infección 43 %. Un 12,5% pacientes fallecieron por complicaciones del tratamiento, y en menor porcentaje con complicaciones hemorrágicas. <sup>31</sup>

## 5. RECAÍDA

La recaída sigue siendo la principal causa de fracaso del tratamiento en la leucemia mieloide aguda pediátrica. Del total de los pacientes del estudio un 27.5% presentaron al menos una recaída en algún momento dentro o fuera del tratamiento. El 4% se dió durante la aplicación del tratamiento, y sucedió en 2 pacientes, las cuales se dieron durante la consolidación. Del total de los pacientes que terminaron el tratamiento que fueron 38 pacientes, el 31% de estos pacientes recayeron posterior a terminar el tratamiento. Esto es similar a lo reportado en la literatura.

Morais *et al.*<sup>31</sup>, reporta que, de los pacientes del estudio, un total de 48 (32,2%) pacientes recayeron, además el 93,7% tuvieron una recaída en la médula ósea y tres (6,3%) tuvieron una recaída en el SNC. Esto similar a los hallazgos de este estudio, donde se documentó, recaídas medulares en 92% de los casos, y un 7%, que corresponde a un único paciente con recaída a SNC, y se presentó de forma combinada, SNC y medular.

Hotch *et al.*<sup>30</sup>, reporta un menor porcentaje en las recaídas con un 25%, con un 100% de recaídas a nivel de médula ósea y un 4% con recaída en SNC, lo cual si se asemeja a los hallazgos encontrados.

Kaspers *et al.*<sup>44</sup>, también reporta datos similares con un riesgo acumulativo de recaída entre los diferentes grupos de estudio suele rondar el 30-40%, con recaídas del sistema nervioso central (SNC), ya sea aisladas o combinados, que ocurren en 2 a 9% de los pacientes en general.

Sander *et al.*<sup>45</sup>, reporta que en general, un tercio de los niños con LMA recidivante pueden curarse hoy, esto es similar a lo encontrado, donde se documenta que, del total de las recaídas, 32% sobrevivieron.

## **6. TMO**

El TMO sigue siendo un pilar fundamental en los pacientes con LMA, principalmente en aquellos con una segunda remisión posterior a una recaída.<sup>46</sup> De los pacientes del estudio, el 11.8% se llevaron a un TMO. Solo un paciente que corresponde al 2% lo hizo posterior a primera inducción, y correspondía a un paciente con FLT3, y los otros pacientes se llevaron a TMO posterior a recaída fuera de tratamiento y lograr una segunda remisión. Morais *et al.*<sup>31</sup>, reporta en la literatura un porcentaje un poco mayor de TMO, en un 22.3%.

## **7. SOBREVIDA**

Con respecto a la sobrevida global de los pacientes del estudio, el promedio de tiempo de sobrevida por pacientes es 59,4 meses (4,9 años), la sobrevida mediana (aproximadamente entre 25 y 26 pacientes) por paciente es 25,3 meses (2,1 años); es decir, el 50% de los pacientes en estudio sobreviven 2,1 años o menos y el otro 50%, 2,1 años o más.

En el mundo desarrollado, la supervivencia de 5 años de la LMA ha mejorado al 70%. Sin embargo, las tasas de supervivencia en los países en desarrollo mundo están por debajo del 40%. Los principales factores que contribuyen a estas tasas de supervivencia reducidas son una presentación tardía, desnutrición y alta mortalidad relacionada con el tratamiento.<sup>46</sup>

Según la sobrevida a 5 años en este estudio, el promedio de tiempo de sobrevida por pacientes es 54,7 meses (4,6 años), la sobrevida mediana (aproximadamente entre 15 y 16 pacientes) por paciente es 77,4 meses (6,5 años); es decir, el 50% de los pacientes en estudio sobreviven 6,5 años o menos y el otro 50%, 6,5 años o más,

Morais *et al.*<sup>31</sup>, reporta sobrevida a 3 años, similar, con 67,7 % (DE, 7,1 %) en pacientes M3 y del 36,7 % (DE, 4,8 %) en pacientes no M3. Ghafoor *et al.*<sup>47</sup>, es un estudio en Pakistan, después de una mediana de seguimiento de  $40,96 \pm 26,23$  meses, con una sobrevida a 5 años de un 40,6%.



## **LIMITACIONES Y SEGOS**

Las limitaciones fueron las propias de un estudio retrospectivo observacional. Se perdió mucha información que no se anotaba en los expedientes, y ya había muchos expedientes físicos archivados lo que dificultaba la recolección de datos.

Cabe destacar que la CCSS sufrió un Hackeo de todo su sistema, lo que causó que el EDUS, Medisys y la base de datos de archivo del HNN, no se pudieran usar desde mayo 2022 hasta la actualidad, esto provocó que no se pudieran incluir pacientes desde el 2011 hasta el 2016, debido a que no contaban ni con el 50% de la información recolectada, y este era un criterio de exclusión del estudio.

Se trató de disminuir al máximo la variabilidad del investigador al recolectar la información según las variables de la base de datos, sin embargo, algunas variables pueden variar según interpretación del recolector.

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio en su gran mayoría son comparables con la literatura y con estudios internacionales. Se confirma que la mayoría de pacientes pediátricos con LMA son hombres en una relación 3:2, con un promedio de edad de 4,4 años, con un promedio de evolución de síntomas al diagnóstico de 24,6 días.

Del total de la población un 29% de los pacientes tenían síndrome de Down y un 12% síndrome mielodisplásico, pero no se logró demostrar una diferencia significativa en la supervivencia de estos pacientes con respecto a los que no tenían un síndrome asociado.

Los síntomas presentados son similares a lo descrito en la literatura, siendo palidez, fiebre y adinamia los más frecuentes reportados. Según la clasificación de LMA, la LMA más frecuente reportada es la M5, posterior la M7, y no casos reportados de M6.

Con respecto a la enfermedad extramedular, se presentó en un 5.9% y la enfermedad en SNC en un 22% del total de los pacientes. En el hemograma los datos más frecuentes encontrados fueron la plaquetopenia y la anemia.

Los resultados positivos en biología molecular y citogenética en estos pacientes, fueron menores a los reportados en la literatura, pero si coincide que la t(8;21) (q22;q22), es la más frecuente reportada, y posterior la inv(16). No se logró demostrar una asociación significativa entre la biología molecular y la supervivencia de los pacientes del estudio.

Luego de la inducción se logró una remisión morfológica y por EMR en 64% de los pacientes, similar a lo reportado, con un fallo en la inducción en 5,8% de los pacientes. Además un 74% de los pacientes logran finalizar el tratamiento con remisión completa.

Se presenta una mortalidad de un 39,2%, de los cuales el 42% se debe a presencia de enfermedad activa, siendo esta la principal causa de muerte en los pacientes. La principal causa de fracaso en el tratamiento son las recaídas, que se presentaron en un 27% de los pacientes, y en casi su totalidad fueron recaídas a nivel medular. Del total de pacientes que presentó al menos una recaída, el 75,0% falleció sin TMO y 33,3% falleció con TMO.

La sobrevida de los paciente con LMA 59,4 meses (4,9 años), la sobrevida mediana por paciente es 25,3 meses (2,1 años). La sobrevida a 5 años en este estudio, el promedio de tiempo de sobrevida por pacientes es 54,7 meses (4,6 años), la sobrevida mediana por paciente es 77,4 meses (6,5 años).

## **RECOMENDACIONES**

Implementación de un estudio de LMA pediátrica, pero de forma prospectiva, con el objetivo de evitar la pérdida de información, los sesgos y lograr recolectar la máxima información posible.

Si se logra recuperar la información de los pacientes con información pérdida, se recomienda completar el estudio con estos pacientes del 2011 al 2016 que no se lograron incluir en el presente estudio, esto con la finalidad de tener mayor cantidad de pacientes y lograr una mejor perspectiva de la realidad nacional en cuanto a LMA pediátrica.

Mejorar los sistemas de registro medico del Hospital Nacional de Niños, con mejoría en registro hospitalario, con datos actualizados y crear bases de datos completas de los pacientes oncológicos para facilitar recolección de datos.

Realizar publicaciones científicas para dar a conocer los datos a nivel nacional e internacional, y poder compararlos con otros estudios realizados.

## ANEXOS

## ANEXO 1. CUADROS

**Cuadro 4. Variables demográficas según sexo y provincia de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

(n = 51 pacientes)

Variable	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Sexo</b>				
Femenino	20	39,2	39,2	39,2
Masculino	31	60,8	60,8	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Provincia Procedencia</b>				
San José	20	39,2	39,2	39,2
Alajuela	8	15,7	15,7	54,9
Heredia	7	13,7	13,7	68,6
Limón	7	13,7	13,7	82,4
Cartago	4	7,8	7,8	90,2
Guanacaste	4	7,8	7,8	98,0
Puntarenas	1	2,0	2,0	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 2. Estadísticas descriptivas de la edad al diagnóstico (años) y el tiempo de evolución de los síntomas (días) de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Máximo
Edad Dx (años)	51	4,4	3,8	0,07	1,0	3,0	7,0	13,0
Tiempo evolución síntomas (días)	51	24,6	15,2	2,00	14,0	27,5	30,0	60,0

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 5. Presencia de Síndrome de Down y SMD. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Síndrome de Down</b>				
No	36	70,6	70,6	70,6
Si	15	29,4	29,4	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>SMD</b>				
No	45	88,2	88,2	88,2
Si	6	11,8	11,8	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>		

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 4. Sintomatología al diagnóstico. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Sintomatología</b>				
Palidez	29	22,3	22,3	22,3
Fiebre	23	17,7	17,7	40,0
Adinamia	16	12,3	12,3	52,3
Pérdida de peso	16	12,3	12,3	64,6
Astenia	14	10,8	10,8	75,4
Sangrado	9	6,9	6,9	82,3
Dolor óseo	6	4,6	4,6	86,9
Hiporexia	4	3,1	3,1	90,0
Dolor abdominal	3	2,3	2,3	92,3
Adenopatías	2	1,5	1,5	93,8
Diarrea	2	1,5	1,5	95,4
Masa abdominal	2	1,5	1,5	96,9
Vómitos	2	1,5	1,5	98,5
Asintomático	1	0,8	0,8	99,2
Dermatitis	1	0,8	0,8	100,0
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 6. Fecha de inicio de tratamiento. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Días entre la echa diagnóstico y la fecha de inicio de tratamiento</b>				
Mismo día	42	82,4	82,4	82,4
Uno	6	11,8	11,8	94,1
Dos	2	3,9	3,9	98,0
Tres	1	2,0	2,0	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Días entre la echa diagnóstico y la fecha de inicio de tratamiento agrupada</b>				
Mismo día	42	82,4	82,4	82,4
Al menos un día después	9	17,6	17,6	17,6
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 6. Clasificación morfológica de médula ósea. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Médula ósea</b>				
Mayor o igual a 20%	46	90,2	90,2	90,2
Menor a 20%	5	9,8	9,8	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	



Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Tipos de clasificación morfológica</b>				
M0	1	2,0	2,0	2,0
M1	8	15,7	15,7	17,6
M2	6	11,8	11,8	29,4
M3	2	3,9	3,9	33,3
M4	4	7,8	7,8	41,2
M5	18	35,3	35,3	76,5
M6	0	0	0	76,5
M7	12	23,5	23,5	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 7. Estudios de inicio de tratamiento y presencia de masa mediastinal. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Radiografía de tórax</b>				
No	3	5,9	5,9	5,9
Si	48	94,1	94,1	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Masa mediastinal</b>				
No	45	93,7	93,7	93,7
Si	3	6,3	6,3	100,0
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>		

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Ecocardiograma al diagnóstico</b>				
No	34	66,7	66,7	66,7
Si	17	33,3	33,3	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 8. Enfermedad extramedular y SNC al diagnóstico. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Enfermedad en el sistema nervioso central (SNC)</b>				
No	39	76,5	78,0	78,0
Si	11	21,6	22,0	100,0
<b>Sub total</b>	<b>50</b>	<b>98,0</b>	<b>100,0</b>	
Missing	1	2,0		
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>		
<b>Infiltración testicular inicial</b>				
No	31	100,0	100,0	100,0
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>		
<b>Infiltración extramedular</b>				
No	48	94,1	94,1	94,1
Si	3	5,9	5,9	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>		

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 9. Hemograma inicial. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

<b>Variable</b>	<b>Niños</b>	<b>Porcentaje</b>
Anemia	45	88.24
Normal	6	11.76
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>
Presencia Blastos	46	90.2
Normal	5	9.8
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>
Neutropenia	23	45.1
Normal	28	54.9
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>
Leucopenia	9	17.64
Normal	12	23.53
Leucocitosis	30	58.82
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>
Plaquetopenia	43	84.31
Normal	8	15.69
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 10. Biología molecular y citogenética. Pacientes con diagnóstico de LMA. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Biología Molecular</b>				
No	9	17,6	17,6	17,6
Si	42	82,4	82,4	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>		
<b>Resultado Biología Molecular</b>				
Negativo	36	85,7	85,7	85,7
Positivo	6	14,3	14,3	100,0
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Tipos positivos BM</b>				
RUNX1-RUN1T1	3	50,0	50,0	50,0
CBFB-MYH11	1	16,7	16,7	67,7
FLT3	2	33,3	33,3	98,0
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Citogenética</b>				
No	12	23,5	23,5	23,5
Si	39	76,5	76,5	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>		
<b>Resultado Citogenética</b>				
Negativo	32	82,1	82,1	82,1
Positivo	7	17,9	17,9	100,0
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Resultados positivos citogenética</b>				
Monosomía 7	1	14,3	14,3	14,3
T (8;21)	2	28,6	28,6	42,9
Inv16	1	14,3	14,3	57,2
Re arreglo del MLL	1	14,3	14,3	71,5
T (6,9)	1	14,3	14,3	85,8
Trisomía 8	1	14,3	14,3	100,0
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>		

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 11. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Protocolo Recibido</b>				
Brazo pleno	33	64,7	64,7	64,7
Brazo reducido	18	35,3	35,3	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Razones uso brazo reducido</b>				
Menor a 1 año	3	16,7	16,7	16,7
Síndrome Down	15	83,3	83,3	100,0
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 12. Final de primera inducción. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Terminaron Inducción</b>				
No	5	9,8	9,8	9,8
Si	46	90,2	90,2	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Citometría de flujo sangre periférica</b>				
Mayor o igual a 0.1	21	41,2	47,7	47,7
Menor a 0,1	23	45,1	52,3	100,0
<b>Sub total</b>	<b>44</b>	<b>86,3</b>	<b>100,0</b>	
No reportado	7	13,7		
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>LCR</b>				
No	5	9,8	9,8	9,8
Si	46	90,2	90,2	100,0
<b>Sub total</b>	<b>51</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>	
<b>Medula ósea - Morfología</b>				
M1	39	76,5	84,8	84,8
M2	4	7,8	8,7	93,5
M3	3	5,9	6,5	100,0
<b>Sub total</b>	<b>46</b>	<b>90,2</b>	<b>100,0</b>	
No reportado	5	9,8		
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Respuesta de fin de inducción</b>				
Remisión completa RC	38	82.6	82,6	82,6
Remisión parcial RP	8	17.4	17.4	100,0
<b>Sub total</b>	<b>46</b>	<b>90.2</b>	<b>100,0</b>	
No reportado	5	11,8		
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 13. Final de segunda inducción. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Citometría de flujo sangre periférica</b>				
Mayor o igual a 0.1	9	42,9	42,9	42,9
Menor a 0.1	12	57,1	57,1	100,0
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Medula ósea- Morfología fin 2da inducción</b>				
M1	17	81,0	81,0	81,0
M2	1	4,8	4,8	84,8
M3	3	14,3	14,3	100,0
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Respuesta de fin de segunda inducción</b>				
Fallo inducción	3	14,3	14,3	14,3
Remisión completa RC	16	76,2	76,2	90,5
Remisión parcial RP	2	9,5	9,5	100,0
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro14. Fin de tratamiento. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Fin de tratamiento</b>				
No	13	25,5	25,5	25,5
Si	38	74,5	74,5	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Razones por las que no terminó protocolo</b>				
	<b>Casos</b>			
No respuesta al tratamiento	6	46,2	46,2	46,2
Muerte Durante Tratamiento	5	38,5	38,5	84,6
Recaída a cualquier sitio	2	15,4	15,4	100,0
Abandono del Tratamiento	0	0,0	0,0	100,0
Toxicidad que impida continuar el tratamiento	0	0,0	0,0	100,0
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Fase en la que se saca de protocolo por no respuesta</b>				
1ra Consolidación	1	12,5	12,5	12,5
2da Consolidación	1	12,5	12,5	25
2da Inducción	5	62,5	62,5	87,5
3ra Consolidación	1	12,5	12,5	100,0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.



**Cuadro 15. Muerte de pacientes durante estudio y causas. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Condición</b>				
Muerto	20	39,2	39,2	39,2
Vivo	31	60,8	60,8	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Fase Muerte</b>				
1ra Consolidación	1	5,0	5,0	5,0
1ra Inducción	5	25,0	25,0	30,0
2da Consolidación	1	5,0	5,0	35,0
Fuera protocolo	13	65,0	65,0	100,0
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Causa de muerte</b>				
	<b>Casos</b>			
Enfermedad activa	11	42,3	42,3	42,3
Shock séptico	9	34,6	34,6	76,9
Hemorragia	3	11,5	11,5	88,5
Síndrome de lisis tumoral	2	7,7	7,7	96,2
Cirugía	1	3,8	3,8	100,0
Toxicidad cardiaca	0	0,0	0,0	100,0
Infección	0	0,0	0,0	100,0
Tiflitis	0	0,0	0,0	100,0
Leucoestasis	0	0,0	0,0	100,0
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 16. Complicaciones. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Complicaciones</b>				
No	7	13,7	13,7	13,7
Si	44	86,3	86,3	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Fase en que se presentaron las complicaciones</b>				
1ra Consolidación	10	19,6	19,6	33,3
1ra Inducción	21	41,2	41,2	74,5
2da Consolidación	4	7,8	7,8	82,4
2da Inducción	7	13,7	13,7	96,1
3ra Consolidación	2	3,9	3,9	100,0
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Tipo de complicaciones</b>				
<b>Tipo de complicaciones</b>	<b>Casos</b>			
Neutropenia febril	22	31,4	31,4	31,4
Shock séptico	12	17,1	17,1	48,6
Traslado UCI	9	12,9	12,9	61,4
Síndrome de lisis tumoral	7	10,0	10,0	71,4
SIR	6	8,6	8,6	80,0
Septicemia	5	7,1	7,1	87,1
Tiflitis	4	5,7	5,7	92,9
Celulitis	1	1,4	1,4	94,3
Cirugía	1	1,4	1,4	95,7
Endocarditis	1	1,4	1,4	97,1
Hemorragia en SNC	1	1,4	1,4	98,6

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Neumotórax	1	1,4	1,4	100,0
Diabetes	0	0,0	0,0	100,0
Toxicidad cardiaca	0	0,0	0,0	100,0
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100,0</b>	100,0	

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 17. Recaídas y TMO. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Recaídas</b>				
No	37	72,5	72,5	72,5
Si	14	27,5	27,5	100,0
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>		
<b>Fase del protocolo en que se presentó la recaída</b>				
2da Consolidación	1	7,1	7,1	7,1
3ra Consolidación	1	7,1	7,1	14,3
Fuera de protocolo	12	85,7	85,7	100,0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	
<b>Tipo de recaída</b>				
Combinada	1	7,1	7,1	7,1
Medular	13	92,9	92,9	100,0
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Variable	Niños	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>TMO</b>				
No	45	88,2	88,2	88,2
Si	6	11,8	11,8	100,0
<b>Total</b>	51	100,0		

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 18. Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según sexo. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020. (n = 51 pacientes)**

Sexo	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
<b>Femenino</b>	20	2,1	69,1	44,6	167,1
<b>Masculino</b>	31	0,7	53,1	20,1	167,5
<b>Total</b>	51	0,7	59,4	25,3	167,5

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 19. Tasas de incidencia de la mortalidad para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según sexo. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 20120. (n = 51 pacientes)**

Sexo	Tasa de incidencia por 1000 personas-mes	Pacientes	Tiempo de sobrevida (meses)		
			25%	50%	75%
<b>Femenino</b>	0,0036	20	25,3	-	-
<b>Masculino</b>	0,0091	31	6,2	38,8	-
<b>Total</b>	0,0066	51	9,8	-	-

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 20. Tasas de incidencia de la mortalidad para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según síndrome de Down. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 20120.**

(n = 51 pacientes)

Síndrome de Down	Tasa de incidencia por 1000 personas-mes	Pacientes	Tiempo de sobrevida (meses)		
			25%	50%	75%
No	0,0080	36	7,0	-	-
Si	0,0039	15	20,1	-	-
<b>Total</b>	0,0066	51	9,8	-	-

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 21. Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según síndrome de Down. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**

(n = 51 pacientes)

Síndrome de Down	Pacientes	Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)			
		Mínimo	Promedio	Mediana	Máximo
No	36	1,1	55,8	22,9	167,5
Si	15	0,7	68,0	38,2	153,2
<b>Total</b>	51	0,7	59,4	25,3	167,5

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Cuadro 22. Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según resultado de Biología Molecular. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020. (n = 42 pacientes)**

<b>Resultado Biología Molecular</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)</b>			
		<b>Mínimo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
<b>Negativo</b>	36	0,7	56,2	24,8	162,9
<b>Positivo</b>	6	4,6	45,2	34,9	149,1
<b>Total</b>	51	-	-	-	-

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

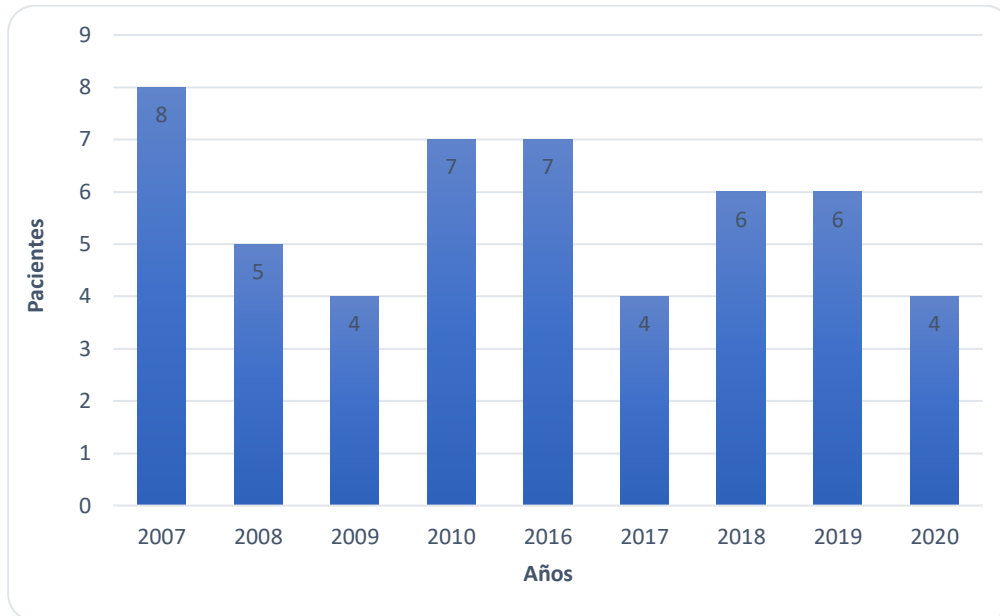
**Cuadro 23. Estadísticas descriptivas de sobrevida global para los pacientes con leucemia mieloide aguda, según resultado de citogenética. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020. (n = 39 pacientes)**

<b>Resultado citogenética</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Estadísticas de sobrevida por pacientes (meses)</b>			
		<b>Mínimo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
<b>Negativo</b>	32	0,7	57,2	23,0	162,9
<b>Positivo</b>	7	4,6	44,6	38,2	149,1
<b>Total</b>	39	-	-	-	-

Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

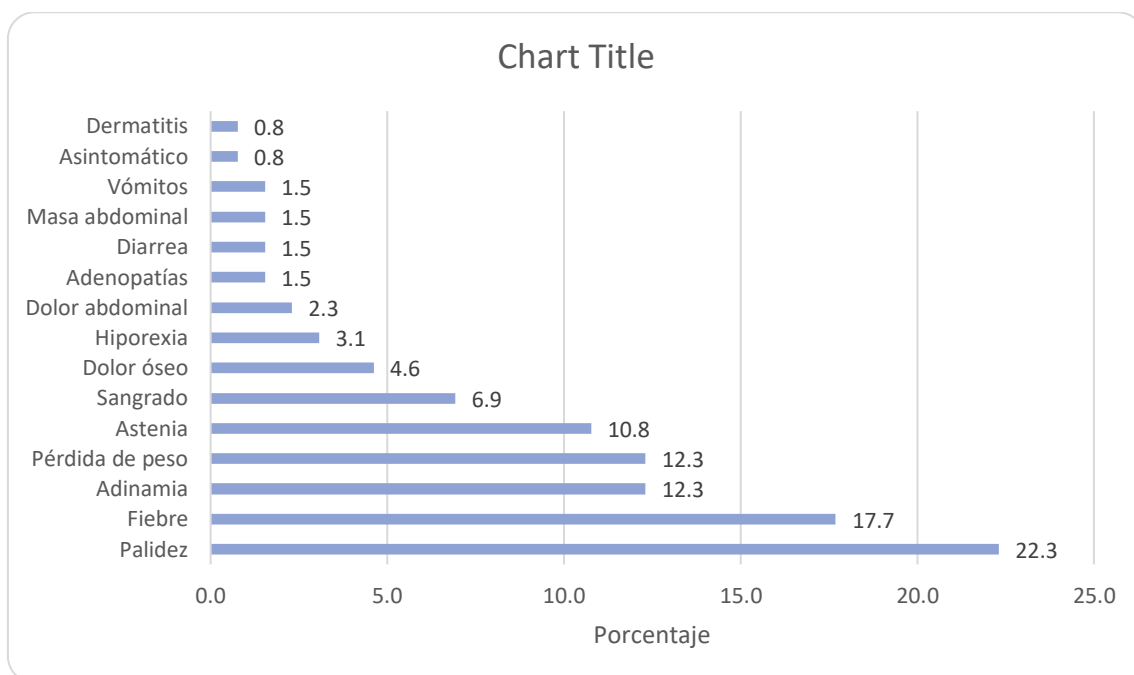
## ANEXO 2. GRÁFICOS

**Gráfico 1. Año de diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020. (n = 51 pacientes)**



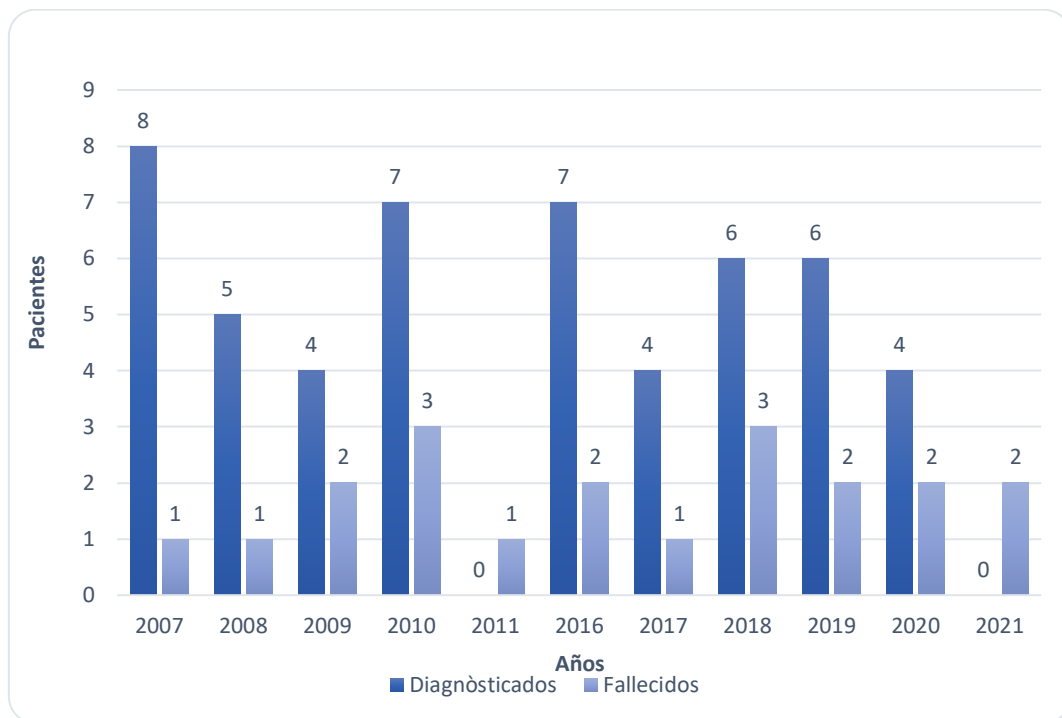
Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Gráfico 2. Sintomatología en los pacientes con diagnóstico de LMA. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020. (n = 130 casos)**



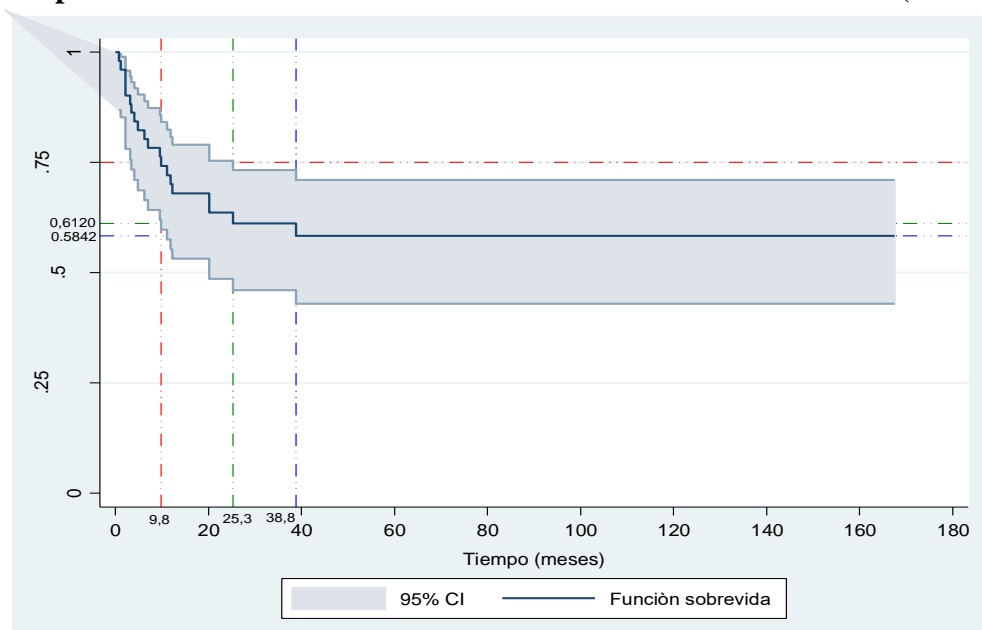
Fuente: Expedientes de pacientes. HNN

**Gráfico 3. Año de diagnóstico y de fallecimiento de los pacientes con diagnóstico de LMA. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020. (n = 51 pacientes)**



Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

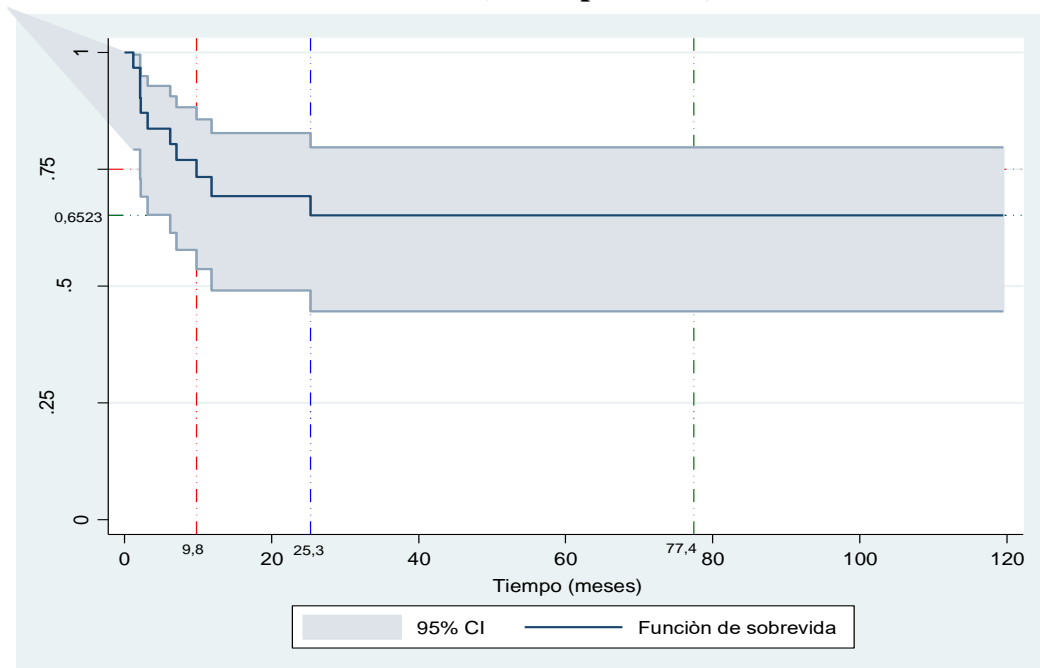
**Gráfico 4. Función de supervivencia global para los pacientes con diagnóstico de LMA. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020. (n = 51)**



Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

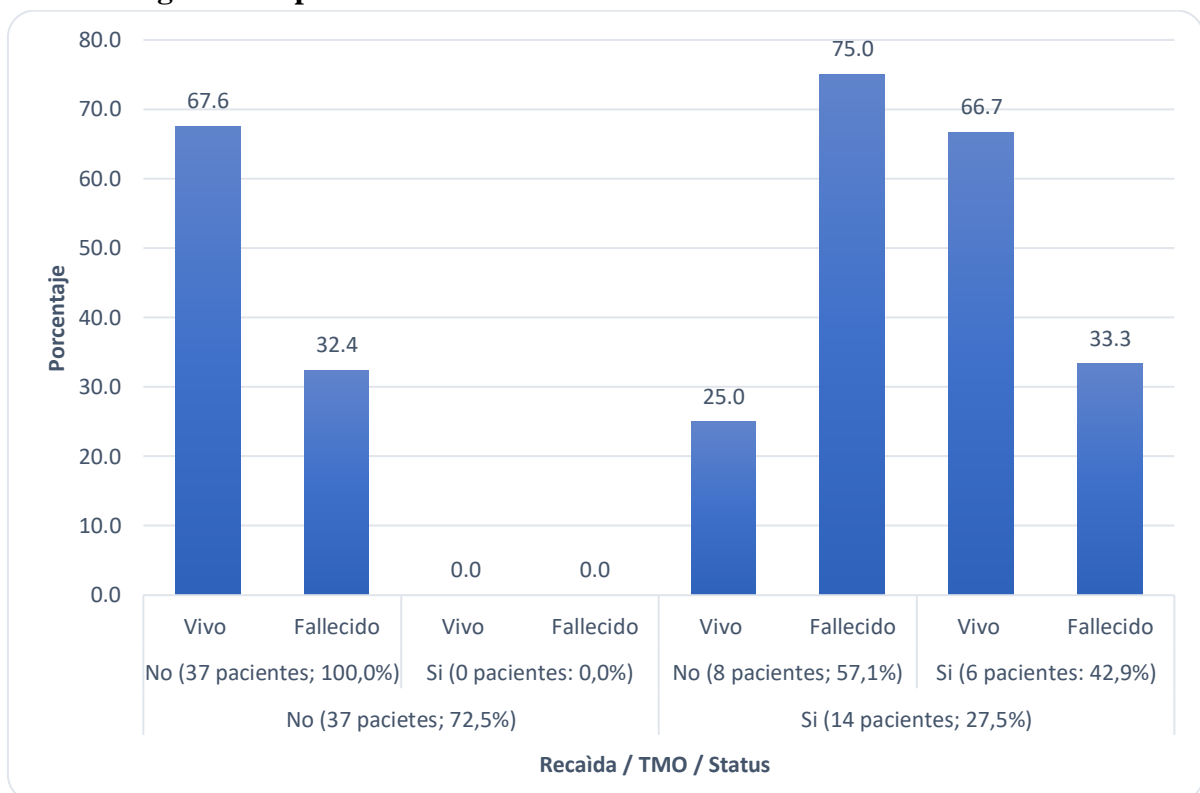


**Gráfico 5. Función de supervivencia a 5 años para los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020. (n = 31 pacientes)**



Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

**Gráfico 6. Status, según recaída y TMO. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Hospital Nacional de Niños. Enero del 2007 a diciembre del 2020.**



Fuente: Expedientes de pacientes. HNN.

## ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Hoja de recolección de datos**

Protocolo:

Caracterización clínica, epidemiológica y de respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en tratamiento con esquema de manejo LMA 2007 modificado CR, atendidos en Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en el período comprendido de enero del 2007 a diciembre del 2020.

**Criterios de inclusión de participantes:**

7. Rango de edad: De 0 a 13 años
8. Género: femenino y masculino
9. Etnia: cualquier etnia
10. Inclusión de grupos especiales o participantes vulnerables: Pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Niños dentro del periodo en estudio, con diagnóstico de Leucemia mieloide aguda
11. Tiene expediente clínico físico o electrónico en HNN
12. Pruebas de laboratorio o gabinete: no se realizarán (serán recopiladas del expediente: hemograma, control metabólico, medula ósea con frotis y citometría de flujo, citogenética, FISH, biología molecular, LCR con frotis y citometría de flujo, radiografía de tórax, ecocardiograma, etc)

Criterios de exclusión de participantes:

3. Pacientes con expedientes clínicos incompletos: más 50% de la información faltante.
4. Pacientes con leucemia promielocítica (FAB M3) con t(15;17)

Puede ser incluido en estudio \_\_\_ SI \_\_\_ NO

Identificación alfa-numérica del paciente \_\_\_\_\_

Persona que recolecta datos: \_\_\_\_\_

Fecha recolección de datos: \_\_\_\_\_

- **Datos Demográficos**

1.1 Fecha de nacimiento \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ (dd/mm/aa)

1.2 Edad \_\_\_\_\_ (años) \_\_\_\_\_ (meses)

1.3 Sexo 1. Masculino 2. Femenino

Provincia de Procedencia:

1\_\_\_ San José                      3\_\_\_ Cartago                      5\_\_\_ Puntarenas                      7\_\_\_ Limón  
 2\_\_\_ Alajuela                      4\_\_\_ Heredia                      6\_\_\_ Guanacaste

• **Datos de historia clínica**

Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_  
 Peso (kg): \_\_\_\_\_ Talla (cm): \_\_\_\_\_ Superficie Corporal. SC (m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_  
 Síndrome de Down: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

Sintomatología:

( ) 1. Palidez                                      ( ) 4. Adinamia                                      ( ) 7. Pérdida de peso  
 ( ) 2. Dolor óseo                                      ( ) 5. Sangrado                                      ( ) 8. Esplenomegalia  
 ( ) 3. Astenia                                      ( ) 6. Fiebre                                      ( ) 9. Hepatomegalia  
 ( ) 10. Otro Síntomas \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución de síntomas: Meses: \_\_\_\_\_ Días: \_\_\_\_\_

• **Día 1 de tratamiento: Fecha** \_\_\_\_\_

Radiografía de tórax: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_  
 Masa mediastinal: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

Ecocardiograma al diagnóstico: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

Enfermedad en SNC: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

**LCR#1:**

SNC 1: Leucos 1a: \_\_\_\_\_ Eritros 1a: \_\_\_\_\_ Blastos 1a (%): \_\_\_\_\_  
 SNC 2: Leucos 2b: \_\_\_\_\_ Eritros 1b: \_\_\_\_\_ Blastos 1b (%): \_\_\_\_\_  
 SNC 3: Leucos 3c: \_\_\_\_\_ Eritros 1c: \_\_\_\_\_ Blastos 1c (%): \_\_\_\_\_

Citometría de flujo 1: Blastos CF1 (%): \_\_\_\_\_ Leucos CF1: \_\_\_\_\_

**Medula ósea #1:**

Blastos Morfología (%): \_\_\_\_\_  
 Citometría de flujo: Blastos CF (%): \_\_\_\_\_

Tipos Clasificación Morfológica:

M0 \_\_\_\_\_                                      M4 \_\_\_\_\_  
 M1 \_\_\_\_\_                                      M5 \_\_\_\_\_  
 M2 \_\_\_\_\_                                      M6 \_\_\_\_\_  
 M3 \_\_\_\_\_                                      M7 \_\_\_\_\_

**Biología molecular:** 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

*RUNX1- RUNX1T1* producto de t(8;21) \_\_\_\_\_ número de copias \_\_\_\_\_  
 CFBF-MYH11 producto de inv16/ t(16;16) \_\_\_\_\_ Numero de copias \_\_\_\_\_  
 Otros: \_\_\_\_\_

**Citogenética:** 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

Monosomía 7 \_\_\_\_\_                                      Inv16 \_\_\_\_\_                                      T(8;21) \_\_\_\_\_

Rearreglo del MLL \_\_\_\_\_ EVT6 fusión \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_

cantidad de cromosomas \_\_\_\_\_

Infiltración testicular inicial: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

Infiltración extramedular: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

• **Día 1 Inducción** \_\_\_\_\_

Hemograma Día #1

Hb (g/dL): \_\_\_\_\_

Leucocitos: (µL) \_\_\_\_\_

Blastos (%): \_\_\_\_\_

Linfocitos: (µL) \_\_\_\_\_

NE: (µL) \_\_\_\_\_

Plaquetas: (µL) \_\_\_\_\_

CM Día#1

Na (mmol/L): \_\_\_\_\_

K (mmol/L): \_\_\_\_\_

Ca (mg/dL): \_\_\_\_\_

Cl (mmol/L): \_\_\_\_\_

P (mmol/L): \_\_\_\_\_

Ac. Úrico (mg/dL): \_\_\_\_\_

DHL (mg/dL): \_\_\_\_\_

Proteínas (g/dL): \_\_\_\_\_

Albúmina (g/dL): \_\_\_\_\_

Glucosa (mg/dL): \_\_\_\_\_

UN (mg/dl) \_\_\_\_\_

Cr (mg/dl) \_\_\_\_\_

Coagulación Día #1

TP: \_\_\_\_\_

TTP: \_\_\_\_\_

Fibrinógeno: \_\_\_\_\_

**Protocolo Recibido:**

1. Brazo reducido: \_\_\_\_\_
2. Brazo pleno: \_\_\_\_\_

Razones para uso de brazo reducido:

1. Snd Down: \_\_\_\_\_
2. Infección severa: \_\_\_\_\_
3. Menor a 1 año: \_\_\_\_\_

• **Fin de la inducción: Fecha** \_\_\_\_\_

Hemograma de fin de inducción:

Hb (g/dL): \_\_\_\_\_

Leucocitos: (µL) \_\_\_\_\_

Blastos (%): \_\_\_\_\_

Linfocitos: (µL) \_\_\_\_\_

NE: (µL) \_\_\_\_\_

Plaquetas: (µL) \_\_\_\_\_

Citometría de flujo sangre periférica : % blastos \_\_\_\_\_

LCR: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Morfología de LCR: \_\_\_\_\_

Medula ósea- Morfología \_\_\_\_\_

M1 \_\_\_\_\_ M2 \_\_\_\_\_ M3 \_\_\_\_\_

CF de MO: \_\_\_\_\_

Valoración de respuesta de fin de inducción:

1. Remisión completa (RC): \_\_\_\_\_
2. Remisión parcial (RP): \_\_\_\_\_
3. Fallo inducción: \_\_\_\_\_

- **Segunda inducción: Fecha** \_\_\_\_\_

Hemograma:

Hb (g/dL): \_\_\_\_\_

Blastos (%): \_\_\_\_\_

NA: (μL) \_\_\_\_\_

Leucocitos: (μL) \_\_\_\_\_

Linfocitos: (μL) \_\_\_\_\_

Plaquetas: (μL) \_\_\_\_\_

- **Fin de segunda inducción:**

Citometría de flujo sangre periférica : % blastos \_\_\_\_\_

LCR: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Morfología de LCR: \_\_\_\_\_

Medula ósea- Morfología \_\_\_\_\_

M1\_\_\_\_ M2\_\_\_\_ M3\_\_\_\_

CF de MO: \_\_\_\_\_

Valoración de respuesta de fin de segunda inducción:

1. Remisión completa (RC): \_\_\_\_\_
2. Remisión parcial (RP): \_\_\_\_\_
3. Fallo inducción: \_\_\_\_\_

- **Primera consolidación: Fecha** \_\_\_\_\_

Hemograma:

Hb (g/dL): \_\_\_\_\_

Blastos (%): \_\_\_\_\_

NE: (μL) \_\_\_\_\_

Leucocitos: (μL) \_\_\_\_\_

Linfocitos: (μL) \_\_\_\_\_

Plaquetas: (μL) \_\_\_\_\_

- **Segunda consolidación: Fecha** \_\_\_\_\_

Hemograma:

Hb (g/dL): \_\_\_\_\_

Blastos (%): \_\_\_\_\_

NE: (μL) \_\_\_\_\_

Leucocitos: (μL) \_\_\_\_\_

Linfocitos: (μL) \_\_\_\_\_

Plaquetas: (μL) \_\_\_\_\_

- **Tercera consolidación: Fecha** \_\_\_\_\_

Hemograma:

Hb (g/dL): \_\_\_\_\_

Leucocitos: ( $\mu$ L) \_\_\_\_\_

Blastos (%): \_\_\_\_\_

Linfocitos: ( $\mu$ L) \_\_\_\_\_

NE: ( $\mu$ L) \_\_\_\_\_

Plaquetas: ( $\mu$ L) \_\_\_\_\_

- **Fin de tratamiento: Fecha** \_\_\_\_\_

Hemograma de fin de tratamiento:

Hb (g/dL): \_\_\_\_\_

Leucocitos: ( $\mu$ L) \_\_\_\_\_

Blastos (%): \_\_\_\_\_

Linfocitos: ( $\mu$ L) \_\_\_\_\_

NE: ( $\mu$ L) \_\_\_\_\_

Plaquetas: ( $\mu$ L) \_\_\_\_\_

Citometría de flujo sangre periférica : % blastos \_\_\_\_\_

LCR: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Morfología de LCR: \_\_\_\_\_

Medula ósea- Morfología \_\_\_\_\_

M1\_\_\_\_ M2\_\_\_\_ M3\_\_\_\_

CF de MO: \_\_\_\_\_

- **Condición: Vivo** \_\_\_\_\_ **Muerto** \_\_\_\_\_

Fase del protocolo en la que murió:

1. Primera inducción: \_\_\_\_\_
2. Segunda inducción: \_\_\_\_\_
3. Primera consolidación: \_\_\_\_\_
4. Segunda consolidación: \_\_\_\_\_
5. Tercera consolidación: \_\_\_\_\_

Causa de muerte:

1. Shock séptico \_\_\_\_\_
2. Infección \_\_\_\_\_
3. Tiflitis \_\_\_\_\_
4. Leucoestasis: \_\_\_\_\_
5. Cirugía \_\_\_\_\_
6. Toxicidad cardíaca \_\_\_\_\_
7. Hemorragia \_\_\_\_\_
8. Síndrome de lisis tumoral \_\_\_\_\_

- **Finalizó protocolo: 1. Si** \_\_\_\_\_ **2. No** \_\_\_\_\_

Razones por las que no terminó:

1. Muertes durante tratamiento: \_\_\_\_\_
2. Recaída a cualquier sitio: \_\_\_\_\_
3. Abandono del tratamiento: \_\_\_\_\_
4. Toxicidad que impida continuar el tratamiento: \_\_\_\_\_
5. No respuesta al tratamiento: \_\_\_\_\_

Fase en la que se saca de protocolo por no respuesta:

1. Primera inducción: \_\_\_\_\_
2. Segunda inducción: \_\_\_\_\_
3. Primera consolidación: \_\_\_\_\_
4. Segunda consolidación: \_\_\_\_\_
5. Tercera consolidación: \_\_\_\_\_

- **Complicaciones: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_**

Fase del protocolo en que se presentaron las complicaciones:

1. Primera Inducción: \_\_\_\_\_
2. Segunda inducción: \_\_\_\_\_
3. Primera consolidación: \_\_\_\_\_
4. Segunda consolidación: \_\_\_\_\_
5. Tercera consolidación: \_\_\_\_\_

Tipo de complicaciones:

1. Shock séptico \_\_\_\_\_
2. Síndrome de lisis tumoral \_\_\_\_\_
3. Traslado a UCI \_\_\_\_\_
4. SIR \_\_\_\_\_
5. Tiflitis \_\_\_\_\_
6. Celulitis \_\_\_\_\_
7. Cirugía \_\_\_\_\_
8. Diabetes \_\_\_\_\_
9. Toxicidad cardíaca \_\_\_\_\_
10. Otros \_\_\_\_\_

- **Realización de ECO durante tratamiento:**

1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

- **Recibió profilaxis de infección durante tratamiento:**

1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

- **Recaídas: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_**

Fecha Recaída: \_\_\_\_\_

Fase del protocolo en que se presentaron las recaídas:

1. Primera Inducción: \_\_\_\_\_
2. Segunda inducción: \_\_\_\_\_
3. Primera consolidación: \_\_\_\_\_
4. Segunda consolidación: \_\_\_\_\_
5. Tercera consolidación: \_\_\_\_\_
6. Fuera de tratamiento: \_\_\_\_\_

Tipo de Recaída:

1. Medular: \_\_\_\_\_
2. SNC: \_\_\_\_\_
3. Combinada: \_\_\_\_\_

Metronómica: 1. Si \_\_\_\_\_ 2. No \_\_\_\_\_

Fecha Inicio Metronómica: \_\_\_\_\_

Fecha Fin Metronómica: \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acute myeloid leukemia in children and adolescents Authors: Katherine Tarlock s/f. Up to date. Revisado: Apr 21, 2021.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World-wide in 2012. Organización Mundial de la Salud, International Agency for Research on Cancer. 2012.
3. Pearson ADJ, Zwaan CM, Kolb EA, Karres D, Guillot J, Kim SY, et al. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development for acute myeloid leukaemia in children and adolescents: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur J Cancer* 2020; 136:116–29.
4. Md SG, Mbbs PS, Larson RA, Deputy MD, editores. Classification of acute myeloid leukemia Authors: Charles A Schiffer, MD: s/f. Up to date. Set 2021.
5. Children Joel A. Kaplan L, D O. MPH Department of Pediatrics, Atrium Health Levine Children's Hospital s/f. Leukemia in Children. *Pediatrics in Review* 2019;40;319. DOI: 10.1542/pir.2018-0192
6. Conneely1 RE. The genomics of acute myeloid leukemia in children Shannon E s/f. *Cancer Metastasis Rev.* 2020 March; 39(1): 189–209. doi:10.1007/s10555-020-09846-1
7. Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med* 2018; 24:103.
8. Short NJ, Ravandi F. How close are we to incorporating measurable residual disease into clinical practice for acute myeloid leukemia? *Haematologica* 2019; 104:1532–41.
9. Sabine Kayser1,2, Mark J. Levis. Clinical implications of molecular markers in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2019 January; 102(1): 20–35. doi:10.1111/ejh.13172.
10. Pievani A, Biondi M, Tomasoni C, Biondi A, Serafini M. Location first: Targeting acute myeloid leukemia within its niche. *J Clin Med* 2020; 9:1513.
11. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32:57–66.



12. Michelozzi IM, Kirtsios E, Giustacchini A. Driving CAR T stem cell targeting in acute myeloid leukemia: The roads to success. *Cancers (Basel)* 2021; 13:2816.
13. Xu J, Niu T. Natural killer cell-based immunotherapy for acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* 2020; 13:167.
14. Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, Harrison CJ, Haas OA, de Haas V, et al. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Münster AML-study group. *Blood* 2013; 122:2704–13.
15. Villatoro A, Konieczny J, Cuminetti V, Arranz L. Leukemia stem cell release from the stem cell niche to treat acute myeloid leukemia. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8:607.
16. Rubnitz JE. Current management of childhood acute myeloid leukemia. *Paediatric Drugs* 2017; 19:1–10.
17. Arad-Cohen N, Rowe JM, Shachor-Meyouhas Y. Pharmacological prophylaxis of infection in pediatric acute myeloid leukemia patients. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21:193–205.
18. Panina SB, Pei J, Kirienko NV. Mitochondrial metabolism as a target for acute myeloid leukemia treatment. *Cancer Metab* 2021; 9:17.
19. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer; Cancer research UK. World Cancer Factsheet. Cancer Research UK, London; 014.
20. Erdmann F, Li T, Luta G, Giddings BM, Torres Alvarado G, Steliarova-Foucher E, et al. Incidence of childhood cancer in Costa Rica, 2000–2014: An international perspective. *Cancer Epidemiol.* 2018;56:21–30.
21. De Lima MC, da Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2016;92(3):283–9.
22. Karalexi MA, Dessypris N, Ma X, Spector LG, Marcotte E, Clavel J, et al. Age-, sex- and disease subtype-related foetal growth differentials in childhood acute myeloid leukaemia risk: A Childhood Leukemia International Consortium analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;130:1–11.
23. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120:3187.

24. Boucher AC, Caldwell KJ, Crispino JD, Flerlage JE. Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia* 2021; 35:3352.
25. Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, Abrahamsson J, Clausen N, Heldrup J, et al. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol.* 2005;128(6):797–804. [PubMed: 15755283]
26. Frost BM, Gustafsson G, Larsson R, Nygren P, Lönnerholm G. Cellular cytotoxic drug sensitivity in children with acute leukemia and Down's syndrome: an explanation to differences in clinical outcome? *Leukemia.* 2000;14(5):943–4. [PubMed: 10803530]
27. Taub JW, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Gurney JG, Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;87(8):3395–403. [PubMed: 8605357]
28. Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, von Neuhoff C, Creutzig U, Dworzak M, et al. Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. *Blood.* 2017;129(25):3314–21. [PubMed: 28400376]
29. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as “AML not otherwise specified” (AML-NOS) or “AML with myelodysplasia-related changes” (AML-MRC). *Blood [Internet].* 2010;116(15):2742–51.
30. Hoch REE, Cóser VM, Santos IS, de Souza APD. Lymphoid markers predict prognosis of pediatric and adolescent acute myeloid leukemia. 2021;107(106603):106603.
31. Morais RV de, Souza MV de, Silva KA de S, Santiago P, Lorenzoni MC, Lorea CF, et al. Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(2):204–10.
32. Masetti R, Rondelli R, Fagioli F, Mastronuzzi A, Pierani P, Togni M, et al. Infants with acute myeloid leucemia treated according to the associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica 2002/01 protocol have an outcome comparable to that of older children. *Haematologica.* 2014; 99:127---9.24.

33. Walter RB, Othus M, Burnett AK, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood* 2013; 121:2424.
34. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118:3785.
35. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120:3187.
36. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58:519.
37. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Woods WG, Meshinchi S, et al. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2017;64(12):e26612. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/xbc.26612>
38. Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012; 150:264.
39. Conneely SE, Rau RE. The genomics of acute myeloid leukemia in children. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2020;39(1):189–209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-020-09846-1>
40. Conneely SE, Stevens AM. Acute myeloid leukemia in children: Emerging paradigms in genetics and new approaches to therapy. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(2):16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-020-01009-3>
41. Bolouri H, Farrar JE, Triche T Jr, Ries RE, Lim EL, Alonzo TA, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med* [Internet]. 2018;24(1):103–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4439>
42. 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.

43. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, Ribeiro RC, Bowman WP, Taub J, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:543--52.22
44. Kaspers GJL, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* [Internet]. 2005;19(12):2025–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2403958>
45. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2010; 24:1422.
46. Chang T-Y, Wang Y-L, Chang C-C, Chen S-H, Wen Y-C, Tsay P-K, et al. Comparable outcomes between adolescent/young adults and children with acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic cell transplantation: A single-center experience. *Transplant Proc* [Internet]. 2021;53(10):3075–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.09.022>
47. Ghafoor T, Khalil S, Farah T, Ahmed S, Sharif I. Prognostic factors in childhood acute myeloid leukemia; Experience from A developing country. *Cancer rep* [Internet]. 2020;3(5):e1259. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cnr2.1259>