



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES ASOCIADOS A MAYOR RIESGO DE MORTALIDAD
EN NIÑOS MENORES DE CATORCE AÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2016**

PRESENTADA POR

BRENDA SILVANA RETIZ FLORES

ASESOR

FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
EN PEDIATRÍA**

LIMA – PERÚ

2018



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A MAYOR RIESGO DE MORTALIDAD EN
NIÑOS MENORES DE CATORCE AÑOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2016**

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**PRESENTADO POR
BRENDA SILVANA RETIZ FLORES**

**ASESOR
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos básicos	19
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	20
3.1 Formulación de la Hipótesis	20
3.1 Variables y definiciones operacionales	20
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1 Diseño metodológico	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de la información	24
4.5 Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
FUENTES DE INFORMACIÓN	26
ANEXOS:	
Anexo 01: Matriz de consistencia	
Anexo 02: Instrumento de recolección de dato	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El diagnóstico de cáncer pediátrico es un evento de gran impacto en la sociedad. A pesar que los avances en el tratamiento han incrementado la sobrevivencia a los cinco años del diagnóstico hasta llegar aproximadamente a un 80%, este sigue siendo la segunda causa de muerte en niños entre los cinco y ocho años de edad.¹

La causa más importante de morbilidad y mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ya tratados son las infecciones. Y las tasas de mortalidad asociada a infección son diez veces más altas en países en vías de desarrollo.⁴

En el Perú, el análisis situacional realizado por el Ministerio de Salud del Perú en el año 2013 evidenció que en niños las neoplasias más frecuentes fueron las que afectan el sistema hematopoyético y retículoendotelial, alcanzando un 44.2% del total de diagnósticos de cáncer en este grupo etario.¹¹

Los datos de morbilidad y mortalidad en el Perú demuestran que las leucemias, especialmente la LLA, constituyen el principal problema oncológico en la población pediátrica.¹¹

En los datos de mortalidad informados por el Ministerio de Salud del Perú (MINSA), la leucemia linfoblástica aguda ocupa el puesto 21 en mortalidad

general, acumulando 180 muertes en 2012; ocupando el primer lugar como causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas en niños menores de 14 años, con 61 fallecimientos reportados en 2012.¹¹

Actualmente, la Unidad de Hematología Pediátrica del Hospital Alberto Sabogal Sologuren cuenta con nueve camas disponibles para enfermos menores de 14 años con diagnóstico de Leucemia, los cuales ingresan para inicio de tratamiento quimioterapéutico, o para ser tratados de alguna complicación.

Muchos de estos niños fallecen a causa de infecciones oportunistas durante los períodos de neutropenia secundarios a la inducción quimioterapéutica o durante la evolución de la enfermedad, otros por hemorragias secundarias a trastornos de coagulación por el problema medular de fondo, otros por falta de respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad, y otros por recaídas de la enfermedad.

Si bien existen estudios que demuestran que la LLA es la principal causa de mortalidad asociada a neoplasia en niños, no se han realizado aún en el Perú estudios que evidencien cuales son las causas de estas muertes, ni en que porcentaje se presentan en nuestra realidad, o que factores se encuentran asociados al mal pronóstico de estos pacientes; por lo que se considera importante conocer estos datos para poder combatir a tiempo las complicaciones prevenibles, o tratar de prevenir factores asociados y estar atentos ante las posibles complicaciones que puedan acontecer sin previo aviso, incrementando de esta manera la supervivencia de estos pacientes.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuáles son los factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad en niños menores de 14 años con leucemia linfoblástica aguda en el hospital Alberto Sabogal Sologuren 2016?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Conocer los factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad en niños con leucemia en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2016.

1.3.2 Objetivo específicos

- Determinar cuales son las principales causas de muerte en niños con leucemia en nuestro medio.
- Medir la tasa de frecuencia de las causas de muerte asociadas a leucemia en niños en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2016.
- Identificar factores de riesgo asociados a un peor pronóstico de respuesta a quimioterapia, así como de peor pronóstico en niños con leucemia.
- Precisar la tasa de incidencia de leucemia en niños del hospital en 2016.
- Identificar los factores asociados a un peor pronóstico de respuesta a quimioterapia en niños con leucemia en 2016.
- Precisar la tasa de recaída en niños con leucemia en nuestra población en 2016.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

El estudio permitirá conocer la situación actual de los pacientes pediátricos ya diagnosticados con leucemia en nuestro medio. Dará a conocer datos actualmente no disponibles en nuestra realidad, respecto a incidencia, mortalidad y recaída de esta enfermedad, así como las principales causas de muerte asociadas a esta, siendo esta información muy útil en general para los profesionales de la salud en el Perú, ya que al realizarse en un hospital de referencia, los datos podrán revelar una muestra de la situación actual de por lo menos gran parte del país.

Nos permitirá conocer el acceso a tratamiento de estos pacientes, cuantos no reciben tratamiento en esquemas adecuados debido a falta de recursos del hospital, o cuantos no se hospitalizan a tiempo debido a falta de disponibilidad de camas, datos que podrían ser presentados en un futuro con el fin de mejorar los problemas administrativos de la institución.

Asimismo, ayudará a los médicos pediatras y hematólogos del hospital, ya que brindará información necesaria para tratar las complicaciones más frecuentes que se presentan en estos pacientes, como por ejemplo los principales gérmenes aislados en los pacientes con neutropenia febril, y de esta manera verificar si el esquema antibiótico actualmente recomendado es aplicable a nuestra realidad.

Por otro lado, nos ayudará a identificar posibles factores asociados a un peor pronóstico de la enfermedad, que finalmente nos ayudará a prevenirlos en caso de

ser prevenibles, o de lo contrario a estar atentos a posibles factores y sus complicaciones.

1.4.2 Viabilidad

El estudio es viable ya que se cuenta con los recursos materiales, humanos y de tiempo necesarios, y al formar parte el hospital de la seguridad social nacional, los exámenes auxiliares requeridos o los medicamentos necesarios no generarán ningún gasto durante esta investigación.

Para los gastos referentes a la elaboración del proyecto se cuenta con recursos económicos suficientes los cuales serán financiados por el investigador.

Además se cuenta con la apoyo completo del comité de investigación del hospital, quienes fomentan constantemente la investigación en esta institución.

1.5 Limitaciones

Al realizarse la investigación en un hospital de referencia a nivel nacional sólo de la zona centro del país, los resultados no podrán ser extrapolados a la población en general.

Podría darse un sesgo debido a que el hospital pertenece a la seguridad social de nuestro país, y al no ser este el único sistema de salud actualmente, no se atienden pacientes de zonas con mayor índice de pobreza.

Existen también limitaciones bibliográficas debido a que no se cuenta con estudios de mortalidad específica para leucemia en pacientes pediátricos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Caniza. *et al.* publicaron una revisión en 2015 en la cual indicaron a las infecciones como la principal causa de morbimortalidad en niños con tratamiento para leucemia linfoblástica aguda. Se reportó también riesgo incrementado de infecciones por organismos adquiridos en la comunidad, organismos intrahospitalarios, patógenos multidrogoresistentes y microorganismos oportunistas en pacientes procedentes de países con ingreso económico bajo y mediano, que además del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) presentaban bajo peso.⁴

En 2014 O'Connor. *et al.* realizaron un estudio descriptivo de muertes causadas por sepsis en pacientes pediátricos con LLA, siendo esta la cohorte más grande reportada hasta el momento. Encontraron que a los cinco años del diagnóstico la incidencia acumulada de muertes por cualquier causa fue de 8.5%; la incidencia de muerte asociada a que el paciente estuviese recibiendo algún tipo de tratamiento fue de 3.8%, representando el 44.7% de todas las muertes, y que la incidencia acumulada de muertes asociadas a infección fue de 2.4% (CI 95%, 1.9%-3.0%), siendo en total 75 del total de 249 muertes estudiadas (30%) y 75 del total de 117 muertes asociadas a que el paciente estuviera recibiendo tratamiento (64%). Se reportó también mayor incidencia en pacientes durante la fase de inducción respecto a otras fases de tratamiento (77% vs 56%; $p = 0.02$). El mayor porcentaje de muertes fue asociado a infección bacteriana (64% gram-negativos) y

20% a infección fúngica. El síndrome de down fue el principal factor de riesgo para muerte asociada a infecciones (OR 12.08; CI 95%, 6.54-22.32; $p < 0.0001$). Además se encontró mayor riesgo de muerte asociada a infecciones en pacientes de sexo femenino (OR 1.63; CI 95%, 1.02-2.61; $p = 0.04$). Se reportó que los pacientes con síndrome de Down tuvieron mayor riesgo durante la fase de mantenimiento del mantenimiento ($P=0.048$).⁵

Un estudio realizado en Centroamérica en 2014 mostró que un 3,3% de niños tratados y con remisión completa fallecen como consecuencia de infecciones, hemorragias y otras causas. Asimismo encontró que 7% abandonan el tratamiento luego de haber alcanzado una remisión completa y hasta un 15% presentan recaídas.⁶

Gupta. *et al.* realizaron un estudio analítico en 2015, en el cual encontraron que el recuento absoluto de linfocitos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda sería un importante predictor del pronóstico de estos pacientes. Correlacionaron la tasa de curación, la ausencia de recaídas y la tasa de supervivencia en general con el recuento absoluto de linfocitos (RAL), obteniendo como resultado que estos eventos se presentaron en mayor porcentaje en pacientes con RAL al día 15 de tratamiento ≥ 500 cel/ μ L y al día 29 ≥ 1000 cel/ μ L (81.7% \pm 4%, 86.4% \pm 2.8%, 91.0% \pm 3% respectivamente), comparada con aquellos pacientes con menores recuentos linfocitarios (16.6% \pm 5.6%, 19.3% \pm 6.4%, 32.8% \pm 7.2%, $p < 0.001$).⁷

En 2016, Acharya *et al.* realizaron un estudio en Norteamérica, en el que utilizaron el registro de datos de pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer en los estados de Texas y Florida, en los que encontraron un incremento de mortalidad de 1,8% en aquellos pacientes provenientes de las zonas más pobres de esos estados, comparado con aquellos provenientes de las zonas menos pobres (HR 1.8; CI 95%, 1.41-2.30). Además se encontró mayor riesgo de mortalidad en pacientes hispanicos (HR 1.18; CI 95%, 1.01-1.39) y pacientes de raza negra (HR 1.31; CI 95%, 1.03-1.66).⁸

Un estudio retrospectivo realizado por Trehan *et al.* en 2015, comparó dos cohortes en La India, no encontrando diferencias en la primera, sin embargo la segunda cohorte mostró mayor tasa de supervivencia en aquellos niños con peso para la edad sobre el percentil 10, comparado con aquellos niños con peso para la edad por debajo del mismo ($p = 0.026$) y con una tasa de mortalidad mayor en el grupo de pacientes con peso para la edad bajo ($p = 0.011$).⁹

En 2015, den Hoed *et al.* realizaron un estudio prospectivo en el que realizaron un análisis multivariado que demostró que aquellos pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que presentaban bajo peso presentaban mayor riesgo de recaída (HR: 1.88, CI 95%, 1.13-3.13), pero similar tasa de supervivencia que aquellos pacientes con peso normal o sobrepeso. Asimismo reportaron que aquellos pacientes que presentaron una disminución de su índice de masa corporal (IMC) durante las primeras 32 semanas de iniciado el tratamiento para leucemia linfoblástica aguda, presentaron un riesgo de recaída similar a aquellos

pacientes que mantuvieron su índice de masa corporal, pero este mismo grupo de pacientes (con disminución de IMC) presentaron menor tasa de supervivencia que el resto (HR: 2.10, CI 95%; 1.14-3.87).¹⁰

En 2012, Vera. *et al.* desarrollaron un estudio descriptivo, que incluyó como población a todos los pacientes fallecidos por leucemia aguda, hasta los quince años en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Este estudio permitió reconocer los factores asociados a la muerte, demostrando que las posibles demoras durante todo el proceso de la enfermedad serían un problema importante. Se encontró que el 87,5% de fallecimientos tuvo como causa básica la leucemia linfoblástica aguda. El 58% de los pacientes estaban afiliados al régimen subsidiado. Se demostró que la demora para obtener el tratamiento adecuado y a tiempo, fue la más común entre el total de muertes analizadas.¹³

Miranda Lora y col. realizaron un estudio transversal analítico en México en 2012, en el que un hospital fue la unidad de análisis. Los factores asociados a la supervivencia fueron la presencia de médicos residentes de oncología/hematología pediátrica, la disponibilidad de cuartos aislados y de un tomógrafo, el número de pacientes asignados a cada médico o enfermera por turno laboral, y la existencia de médicos adscritos a oncología/hematología, como infectólogos pediatras y cirujanos pediatras.¹⁴

2.2 Bases teóricas

Las leucemias constituyen un grupo de neoplasias que surgen a partir de alteraciones genéticas que regulan todo el proceso de vida hasta el momento de la muerte de las células hematopoyéticas. El clon leucémico aumentará de forma progresiva, suprimiendo así el crecimiento normal de dichas células.¹⁵

Llamaremos leucemia aguda a la proliferación incrementada y desmedida de células inmaduras y la crónica a la de células más diferenciadas.^{15,16}

Clasificación

La leucemia aguda se clasifica en linfoblástica y en mieloblástica según el linaje celular que se haya afectado. Distintas características (morfológicas, citoquímicas, inmunológicas y genéticas) permiten dividir estos grupos en diversas variedades, cada una con distinto abordaje terapéutico y pronóstico.^{17,18}

Características de leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda se produce debido a la proliferación clonal de linfoblastos, que luego infiltrarán la médula ósea, llegando a producir un déficit de células hematológicas normales, comprometiendo así también diferentes órganos y/o sistemas. Es debido a esta infiltración medular por la que pueden producir la muerte secundaria a hemorragia y/o infección. La incidencia reportada es de 1,6 por cada 100000 individuos por año en Estados Unidos. Argentina reportó una incidencia de 30 casos por cada 1000000 en menores de 15 años.

La presentación según grupo de edades tiene una distribución bimodal con dos picos importantes, el primero en menores de 20 años (cerca al 60%) y el segundo en mayores de 45 años de edad (cerca al 20%).¹⁹

La presentación según sexo reporta una mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda en varones, predominantemente durante la pubertad. También se presentan diferencias geográficas en esta enfermedad. Los países en desarrollo presentan mayor incidencia de linfomas y leucemia linfoblástica aguda tipo T, mientras que en países desarrollados la leucemia linfoblástica aguda tipo B es la más frecuente de las patologías hematológicas malignas. En países con población heterogénea se presenta mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda en personas de raza blanca.²⁰

Multifactorial

Se conoce la multifactoriedad que conduce a una serie de eventos que van a conducir finalmente a la malignización de la célula. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda, esto ocurre durante el desarrollo de las células linfoides. Estas células tienen una alta tasa de proliferación, lo que apoya la aparición de mutaciones espontáneas que facilitan la malignización de las mismas.²¹

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la leucemia linfoblástica aguda reflejan la infiltración medular de elementos jóvenes y la extensión extramedular de esta patología. Los síntomas más comunes al momento del diagnóstico son

secundarios a la insuficiencia medular que se genera, como la palidez o astenia secundaria a anemia, presencia de equimosis o petequias secundarias a la trombocitopenia y fiebre secundaria a la neutropenia.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda presentan hepatoesplenomegalia, la cual es usualmente asintomática. La duración de los síntomas es muy variable, pudiendo durar de días a meses. La anorexia también es usual, más no el síndrome consuntivo. Hasta un 25% de pacientes puede presentar dolores en huesos largos o artralgias al debut.

Es posible que la enfermedad debute con un cuadro de pancitopenia severa, sin embargo esto no es muy frecuente, por lo que de ser el caso debe descartarse siempre un cuadro de aplasia medular.²⁶

Diagnóstico

Para el diagnóstico se requiere de la presencia de $\geq 20\%$ de infiltración blástica a nivel medular. Se basa en la evaluación citomorfológica de la médula ósea, sangre periférica y líquido cefalorraquídeo, lo que se complementará con diversas técnicas como citometría de flujo, citogenética y biología molecular.²¹

Pronóstico

La presencia de ciertas características, tanto clínicas como biológicas, son importantes para determinar el pronóstico de estos pacientes, las cuales servirán para clasificar su grado de riesgo tomando en cuenta: edad, número de leucocitos

al inicio de la enfermedad, inmunofenotipo, cromosomopatías asociadas y la respuesta al inicio del tratamiento.²³

Se ha descrito en los últimos años que en los países en desarrollo existe un mayor riesgo de mortalidad asociada a infecciones, llegando a ser esta hasta diez veces mayor comparado con pacientes procedentes de países desarrollados.

Los pacientes procedentes de países con menor ingreso económico, presentarían mal pronóstico debido a que el diagnóstico inicial se hace en estadios avanzados de la enfermedad, a una mayor tasa de abandono de tratamiento, y a la mayor asociación de muertes por infección.⁴

Asimismo, se ha confirmado al síndrome de down como un factor de riesgo alto para muerte asociada a infecciones, por lo que se sugiere la antibioticoterapia profiláctica en los pacientes de alto riesgo y durante los períodos de mayor riesgo.⁵

Clasificación por pronóstico

En la actualidad, el mayor factor pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda es la respuesta precoz al tratamiento. De acuerdo a la presencia de estos, se podrían dividir en cuatro categorías de riesgo:

Bajo riesgo:

- Leucemia linfoblástica aguda tipo B

- Edad 1-9 años
- Recuento leucocitario inicial $< 50 \times 10^9/L$
- Presencia de la fusión del gen TEL (cromosoma 12) con el gen AML1 (cromosoma 21)
- Hiperdiploidia (más frecuente la presencia de un tercer cromosoma 4, 10 y/o 17)

Riesgo estándar:

- Las características presentes en el grupo antes mencionado pero sin alteraciones genéticas.

Alto riesgo:

- Resto de los pacientes con LLA tipo B
- LLA tipo T.

Muy alto riesgo:

- Pacientes que no muestran respuesta adecuada a los agentes quimioterapéuticos, no llegando a remisión completa tras el tratamiento.²⁶

Tratamiento

El tratamiento de la LLA en niños se planifica según el grupo de riesgo al que es asignado el paciente al diagnóstico. En resumen, se administrará tratamiento

mucho más intenso al paciente mientras mayor sea el riesgo de recaída al diagnóstico y se intentará no sobretratar al paciente con menor riesgo de recaída. Debido a esto la importancia antes mencionada de clasificar a los pacientes según grupos de riesgo.

Se recomienda que las evaluaciones previas al inicio de tratamiento y los controles del mismo se realicen en centros especializados. Todo tratamiento comprenderá tres fases.

Inducción

El principal objetivo de esta fase inicial es reducir en casi un 100% las células malignas y reiniciar una proliferación normal de células hematológicas.

Se define la remisión completa a la ausencia de leucemia en examen físico y en los exámenes auxiliares realizados después del tratamiento. El conteo de células en sangre periférica deberá ajustarse a los valores adecuados según grupo etario, y a nivel medular se debe encontrar porcentaje de células dentro de la normalidad, con presencia menor a un 5% de blastos. La remisión completa se caracterizará también por la ausencia de enfermedad en el sistema nervioso central. Llegar a la remisión completa es un requisito imprescindible para asegurar una sobrevida prolongada. Con el avance en los protocolos de tratamiento, la tasa de remisión completa actualmente se ha incrementado alcanzando hasta un 99%. Aunque no se observan diferencias significativas entre los diferentes protocolos a

nivel mundial, el uso de ciclofosfamida y asparraginasa sí han demostrado beneficio en la primera fase de tratamiento de la LLA tipo T.

De igual manera, el tratamiento con inhibidores han incrementado la tasa de remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda portadores del cromosoma Philadelphia.

Intensificación (consolidación)

Esta fase corresponde a la aplicación de un tratamiento de alta intensidad inmediatamente después de la primera fase. Con el fin de eliminar las células malignas residuales que no fueron destruídas durante la inducción, disminuyendo la posibilidad de recaída.

Posteriormente, se realiza una reinducción. En esta fase se repite el esquema de inducción con algunas alteraciones posterior a los 3 meses de alcanzar remisión completa.

Mantenimiento

Esta fase de mantenimiento suele ser muy prolongada. Se reconoce que pacientes con aparente remisión completa posterior al análisis con técnicas

moleculares, muestran presencia de enfermedad mínima residual. Es debido a esto que se prefiere mantener esta fase por un período mínimo de 24 meses, con monitoreo frecuente para poder detectar recaídas.

Este tratamiento consiste en el uso de mercaptopurina diaria y de metotrexate semanal. Durante esta fase, estos pacientes deben recibir profilaxis antibiótica con cotrimoxazol tres días a la semana.

Trasplante hematopoyético

A pesar de que se observan resultados excelentes con la terapia de los pacientes con LLA, el grupo de pacientes de mayor riesgo, así como los pacientes que hayan recaído, tienen mala evolución posterior a los tratamientos convencionales. Es en este grupo de pacientes, en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos ha logrado incrementar su sobrevida.

En la actualidad, las indicaciones de trasplante en la LLA son:

- Pacientes que no alcanzan remisión completa tras la primera fase.
- Enfermedad mínima residual después de la tercera fase.
- Hipodiploidía extrema al diagnóstico.

- Pacientes < 6 meses con reordenamiento del gen MLL e con hiperleucocitosis.
- Recaída medular antes de los 6 meses tras finalizar el tratamiento.
- Recaída combinada o extramedular dentro de los primeros 18 meses después de hecho el diagnóstico.²⁶

2.3 Definición de términos básicos

Leucemia linfoblástica aguda: Infiltración blástica en médula ósea $\geq 20\%$.

Remisión completa: la médula ósea deberá presentar una celularidad normal (< 5% blastos), valores en sangre periférica deberán compararse con valores de referencia clasificados como normales según el grupo etario.

Enfermedad mínima residual: detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa, haciendo uso de métodos como la citogenética, la citometría de flujo y las técnicas de biología molecular.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

No requiere de una hipótesis.

3.2 Variables y definición operacional

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medios de verificación
Edad	Edad del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Años cumplidos	De razón	-	-	Historia clínica
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa	Si es hombre o mujer	Nominal	Masculino Femenino	1: Masculino 2:Femenino	Historia clínica
Raza	Raza del paciente	Cualitativa	Raza Negra Raza Mestiza	Nominal	Negra Mestiza	1:Negra 2:Mestiza	Historia clínica
Zona de procedencia	Si el paciente procede de zona pobre	Cualitativa	Zona pobre Zona no pobre	Nominal	Zona pobre Zona no pobre	1:Zona pobre 2:Zona no pobre	Historia clínica
Estado nutricional	Estado nutricional del paciente basado en el percentil en el que se encuentra el IMC calculado para la edad actual	Cualitativa	Bajo peso Peso normal Sobrepeso Obesidad	Ordinal	Bajo peso Peso normal Sobrepeso Obesidad	IMC en percentil <3: bajo peso IMC en percentil 3-85: peso normal. IMC en percentil 85-97: sobrepeso IMC en percentil >97: obesidad	Historia clínica

Recuento absoluto de linfocitos	Cifra de linfocitos en el hemograma	Cuantitativa	≥ 500 cel/μL al día 15 de tto.	De razón	-	-	Historia clínica
			< 500 cel/μL al día 15 de tto.				
			≥ 1000 cel/μL al día 29 de tto.				
			< 1000 cel/μL al día 29 de tto.				
Causa de Muerte	Cual fue la causa básica de la muerte asociada al diagnóstico de LLA.	Cualitativa	Causa que provocó la muerte registrada en la ficha de datos	Nominal	Progresión enfermedad	1: Progresión enfermedad	Historia clínica
					Lisis Tumoral	2: Lisis Tumoral	
					Hemorragia cerebral	3: Hemorragia cerebral	
					Sepsis	4: Sepsis	
					Otra	5: Otra	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

- Según la intervención del investigador: observacional
- Según el alcance que tiene de demostrar una relación causal: descriptivo
- Según el número de medición de variables de estudio: transversal
- Según la planificación de la toma de datos: retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los niños menores de 14 años diagnosticados de Leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren.

Población de estudio

Constituida por los pacientes menores de catorce años con diagnóstico de leucemia que fallecieron en 2016 estando hospitalizados en la Unidad de Hematología Pediátrica del hospital Alberto Sabogal Sologuren.

Muestreo

La muestra será no probabilística, censal accidental; con registro en historia clínica de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que hayan fallecido durante su hospitalización en el período mencionado.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 0 y 13 años, 11 meses, 29 días de edad.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda.
- Pacientes con síndrome de down.
- Pacientes que hayan fallecido estando hospitalizados más de 24 horas.

Criterios de exclusión

- Pacientes que ingresaron al hospital por causas traumáticas o accidentales.
- Pacientes con comorbilidad previa al diagnóstico de LLA. (diabetes, hipertensión, enfermedad genética de alto riesgo)
- Pacientes con diagnóstico de otra neoplasia concomitante.
- Pacientes con historia clínica incompleta

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La recolección de datos se ejecutará revisando historias clínicas de los pacientes fallecidos en el período indicado, los cuales se ingresarán a tablas en el programa EXCEL.

Instrumento

Se utilizará una ficha de recolección de datos, la cual constará de diversas preguntas con respuesta múltiple según cada variable de estudio, que serán llenadas con los datos de historias clínicas por el investigador. (Anexo 2)

4.4 Procesamiento y análisis de la información

Los datos serán recabados y ordenados en Excel. Se utilizarán estadísticas de correlación para las variables. Se obtendrán la media y moda para las diversas variables según sea posible su aplicación.

4.5 Aspectos éticos

Los datos se obtendrán datos de historias clínicas, por lo que no será necesario solicitar consentimiento informado. Asimismo se tendrá el cuidado ético de no mencionar nombres de los pacientes. El presente estudio no requiere debido a ellos permiso de la Comisión de Ética de la institución.

		2017												2018														
		Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero				Marzo						
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
Fuentes de información	x	x	x	x																								
Definición del tema		x	x																									
Elaboración del proyecto			x	x	x	x	x	x																				
Presentación del proyecto								x																				
Elaboración de instrumentos									x	x																		
Selección de la muestra													x	x														
Recolección de datos														x	x													
Organización de datos																	x	x										
Procesamiento estadístico																												
Análisis de interpretación																												
Elaboración del informe																												
Presentación del informe																												

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2014;64:83–103.
2. Mertens A C, Liu Q, Neglia J P, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1368–1379.
3. Villalba Toquica CP, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Pediatr* 2016;49(1):17–22.
4. Caniza, M A, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert review of hematology* 2015;5(8):627-645.
5. O'Connor D, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 2014;124(7):1056-1061.
6. Navarrete M, Rossi E, Brivio E, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in central America: a lower middle income countries experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:803-9.
7. Gupta A, et al. Absolute Lymphocyte Count Recovery Independently Predicts Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience From a Tertiary Care Cancer Center of a Developing Country. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2015;37(3):143-149.

8. Acharya S, Hsieh S, Shinohara ET, DeWees T, Frangoul H, Perkins SM. Effects of Race/Ethnicity and Socioeconomic Status on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 May 12. [Epub ahead of print]
9. Trehan A, Prabhu V, Bansal D. The impact of weight for age on survival in acute lymphoblastic leukemia: Report from a tertiary care center in North India. *Indian J Cancer* 2015;52:203-6.
10. den Hoed M, et al. The negative impact of underweight and weight loss on survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100(1):62-69.
11. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013.
12. Rodríguez Zúñiga M. Transplante de médula ósea para niños en el Perú. *An Fac med* 2014;75(3):269-70.
13. Vera A, Pardo C, Duarte M, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012;32(3):355-364.
14. Dorantes Acosta E, Zapata-Tarrés, M, Manuell-Lee G, Garduño-Espinosa J, y Muñoz-Hernández O. Hospital structure and its relation to survival in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Boletín Médico del* 2012;69(3):196-202.

15. Greaves MF. The new biology of leukemia. En: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. Leukemia. 6a edición. Philadelphia: WB Saunders, 1996:34- 45.
16. Pui CH. Leucemias infantiles. En: Murphy GP, Laurence Jr W, Lenhard Jr RE, eds. Oncología Clínica. Manual de la American Cancer Society. 2a edición. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1996: 561-586.
17. Rubnitz JE, Look AT. Molecular Genetics of childhood leukemias. J Pediatr Hematol Oncol 1998; 20: 1-11.
18. Margolin JF, Poplack DG, Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2a edición. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 409-462.
19. Sociedad Argentina de Hematología. Guía de diagnóstico y tratamiento. Leucemia Linfoblástica Aguda. Argentina. Edición 2015.
20. A. Lassaletta. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatr Integral 2012; XVI(6): 453-462
21. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Principles and practice of pediatric oncology. En: Pizzo A, Poplack D, eds. Capítulo 19. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2011. p. 518-65.
22. Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Cancer Treat Rev. 2003; 29(1): 31-44..

23. Pui C, Evans W. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2006;354(2):166-178.
24. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. Vol 2 (ed Fourth). Lyon:IARC; 2008.
25. Vrooman L, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Current opinion of pediatrics* 2009;21: 1–8.
26. A. Lassaletta. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integral* 2012; XVI(6): 453-462

ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de
Factores asociados a mayor riesgo de mortalidad en niños menores de catorce años con leucemia linfoblástica aguda Hospital "Alberto Sabogal Sologuren" 2016	¿Cuáles son los factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda en el hospital "Alberto Sabogal Sologuren" en 2016?	<p>Objetivo general: Conocer los factores asociados a un mayor riesgo de mortalidad en niños con leucemia en el Hospital "Alberto Sabogal Sologuren" en 2016</p> <p>Objetivos específicos: -Determinar cuales son las principales causas de muerte en niños con leucemia en nuestro medio. -Medir la tasa de frecuencia de las causas de muerte asociadas a leucemia en niños en el Hospital "Alberto Sabogal Sologuren". -Identificar factores de riesgo asociados a un peor pronóstico de respuesta a quimioterapia, así como de peor pronóstico en niños con leucemia. -Precisar la tasa de incidencia de leucemia en niños de nuestra población. -Identificar los factores asociados a un peor pronóstico de respuesta a quimioterapia en niños con leucemia -Precisar la tasa de recaída en niños con leucemia en nuestra población.</p>	<p>Enfoque -Observacional -Descriptivo -Transversal -Retrospectivo.</p>	Niños menores de catorce años con diagnóstico de leucemia que fallecieron en el período entre enero y diciembre del 2016 en el hospital "Alberto Sabogal Sologuren".	Ficha de recolección de datos

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad (años): _____

Sexo: M () F ()

Raza: Negra () Mestiza ()

Zona de Procedencia: Zona pobre () Zona no pobre ()

Peso (kg): _____ Talla (mts): _____

Índice de masa corporal: _____

- Obesidad ()
- Eutrófico ()
- Sobrepeso ()
- Desnutrición ()

Recuento absoluto de linfocitos al día 15 y 29 del tratamiento:

- ≥ 500 cel/ μ L día 15 de tto. ()
- ≥ 1000 cel/ μ L día 29 de tto. ()
- < 500 cel/ μ L día 15 de tto. ()
- < 1000 cel/ μ L día 29 de tto. ()

Causa de Muerte:

- Progresión enfermedad ()
- Hemorragia ()
- Lisis Tumoral ()
- Sepsis ()
- Hemorragia cerebral ()
- Otra ()