



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

ANOMALIAS CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIA
LINFÁTICA AGUDA
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
2016-2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

PRESENTADO POR

ESTEFANY LUZ MENACHO MEDINA

ASESOR

GUILLERMO LUIS GÓMEZ GUIZADO

LIMA- PERÚ

2023



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

El autor 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

Unidad de Posgrado
Facultad de
Medicina Humana

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**ANOMALIAS CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIA
LINFÁTICA AGUDA
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
2016-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

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

**PRESENTADO POR
ESTEFANY LUZ MENACHO MEDINA**

**ASESOR
MTRO. GUILLERMO LUIS GÓMEZ GUIZADO**

LIMA, PERÚ

2023

PAPER NAME

version final 03.11.docx

AUTHOR

ESTEFANY LUZ MENACHO MEDINA

WORD COUNT

8928 Words

CHARACTER COUNT

50739 Characters

PAGE COUNT

49 Pages

FILE SIZE

2.4MB

SUBMISSION DATE

Nov 4, 2022 1:20 AM GMT-5

REPORT DATE

Nov 4, 2022 1:22 AM GMT-5

● **13% Overall Similarity**

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 10% Internet database
- 2% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 10% Submitted Works database

● **Excluded from Similarity Report**

- Bibliographic material
- Manually excluded text blocks



Guillermo Luis Gómez Guizado
Mtro. Gestión de los Servicios de la Salud
C.M.P. N° 32501

ASESOR

MTRO. GUILLERMO LUIS GÓMEZ GUIZADO

ÍNDICE

	Págs.
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 Objetivos generales.....	3
1.3.2 Objetivos específicos.....	3
1.4 Justificación.....	4
1.4.1. Importancia.....	4
1.4.2. Viabilidad y factibilidad	5
1.5 Limitaciones	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases Teóricas.....	14
2.3 Definición de términos básicos	20
CAPÍTULO III: HIPÒTESIS Y VARIABLES.....	21
3.1 Formulación.....	21
3.2 Variable y definición operacional.....	22
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	27
4.1 Diseño metodológico	27
4.2 Diseño muestral	28
4.3 Técnicas de recolección de datos	29
4.4 Procesamiento y análisis de datos	29
4.5 Aspectos éticos	30
CRONOGRAMA	31
PRESUPUESTO	32
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	33
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia.....	44
2. Instrumentos de recolección de datos	46

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Actualmente, se sabe que la presencia de diferentes anomalías genéticas en las neoplasias determina diferentes mecanismos biológicos, que se interpretan como diversas expresiones clínicas, así como una importante influencia en el pronóstico, sobrevida y recaída en los pacientes (1).

La detección de estas alteraciones se realiza a través de estudios citogenéticos y son considerados importantes ya que permiten adscribir a los pacientes en diferentes grupos de riesgo (2).

Una de las neoplasias sanguíneas con estas características es la leucemia linfática aguda (LLA). Se estima que a nivel mundial su incidencia es de 20 a 35 casos por cada millón de habitantes al año (3).

De acuerdo con cálculos realizados por la Sociedad Americana contra el cáncer, se espera en Estados Unidos alrededor de 6660 casos nuevos para este 2022 y se estima que aproximadamente 1560 personas morirán a causa de esta enfermedad (4).

En los Estados Unidos la incidencia es de alrededor 30 casos por millón de personas y la edad en que tiene mayor implicancia es entre los 3 y 5 años (5). En el Perú entre el año 2006 y 2011 se tuvo un registro de 5561 casos de neoplasias del sistema hematológico dentro de los cuales 1679 casos se presentó en niños y adolescentes (6).

La LLA es considerada el cáncer infantil más frecuente tanto nivel mundial como en nuestro medio (7). En menores de 14 años la incidencia esperada en el Perú es de 230 a 360 nuevos casos por año de los cuales alrededor de 100 de ellos son atendidos en el seguro social (8).

En un contexto mundial el pronóstico de esta enfermedad es favorable con una sobrevida alrededor de 90% en países desarrollados (9). El cual se debe a los

avances científicos que han permitido diagnosticar esta patología oportunamente, la detección de alteraciones citogenéticas y moleculares que estratifican a los pacientes de acuerdo con el riesgo y orientan a esquemas de tratamiento específicos, ha sido fundamental para alcanzar mejores tasas remisión (10). A pesar de ello, y de los avances en la terapia un 10-15% presenta recaídas (11).

Se sabe que, en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren perteneciente al seguro social, se reciben alrededor de 20 nuevos casos cada año entre paciente adultos, adolescentes y pediátricos. Se cuenta con guías y esquemas terapéuticos con resultados similares a otros centros hospitalarios reconocidos tanto a nivel nacional como extranjero.

La detección del perfil genómico es una herramienta útil en esta patología para determinar al paciente con alto riesgo de recaída al diagnóstico y durante el tratamiento; por lo tanto, es importante realizar estudios tanto de cariotipo como de panel molecular.

De ahí, la necesidad de este estudio dirigido al diagnóstico de esta patología, no solo para identificar los posibles mecanismos del desarrollo de la proliferación celular sino también un acercamiento sobre cómo evolucionará la enfermedad, es decir, que pronóstico tendrá cada paciente.

Se desconoce los datos exactos sobre dichas alteraciones y su relevancia en el pronóstico, sobrevida y recaída de esta enfermedad tanto en pacientes de edad pediátrica y adolescentes en nuestra institución y si tienen similitud con los estudios que han sido elaborados en otros hospitales y países; por ello, en este proyecto de investigación se busca determinar dichos registros.

1.2 Formulación del problema

¿Son factores pronósticos las anomalías citogenéticas y moleculares en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2016-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar las anomalías citogenéticas y moleculares como factores pronósticos en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Describir las características sociodemográficas y clínicas en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.

Determinar la frecuencia de recaída temprana y tardía en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.

Establecer la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en 1 y 5 años en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.

Establecer la asociación de las anomalías citogenéticas y moleculares con la recaída y la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Existen trabajos a nivel internacional que describen la asociación de diversos factores como edad, sexo, recuento leucocitario al diagnóstico, respuesta al tratamiento de inducción determinación de la biología molecular y el cariotipo con el pronóstico, la supervivencia y episodio de recaída en pacientes con esta enfermedad.

En nuestro medio he hallado un estudio que evalúa factores asociados a una menor sobrevida dentro de los cuales se encuentra un cariotipo de alto riesgo. No se encontró mayores investigaciones en centros hospitalarios de alta complejidad, además que estos exámenes especializados no se realizan en todas las instituciones donde se manejan pacientes con este diagnóstico lo que limitaría obtener resultados de forma pronta. La falta de exámenes especializados y su demora en obtenerlo se podría considerar un problema de salud pública ya que identificar estas anomalías sin interurrencias presentes nos orientarían a tener conocimiento de un probable pronóstico.

Además, esta indagación es de importancia tanto para los médicos como para los pacientes ya que, si bien estas patologías no tienen una alta prevalencia, es considerada la neoplasia sanguínea más frecuente relevante dentro de las patologías hospitalarias y de este modo los médicos podrían tener mejor información e indicar terapias adecuadas y más específicas en los enfermos, basándose en el hallazgo de dichas anomalías y los pacientes tendrían mayores oportunidades de recuperación.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El presente proyecto es viable porque cuenta con la autorización de parte de la Institución, así como del área de Hematología con el fin de acceder y revisar las historias clínicas, los resultados de laboratorio y recolectar datos sobre enfermos con leucemia linfática aguda diagnosticados entre el periodo del 2016 al 2021, los datos incluirán los resultados de laboratorio de estudios citogenéticos y moleculares realizados en otra institución, así como los realizados en el Hospital.

Cabe resaltar que durante el periodo del 2020 aproximadamente por 6 meses no se realizaron dichos estudios en la institución en el contexto de la pandemia por COVID 19.

El proyecto es factible ya que no generará costos altos, se usará internet y disponibilidad de computadoras para obtener información sobre investigaciones con antecedentes asociados y se tiene la capacidad técnica para realizar la recopilación y luego el análisis de toda la información que se obtendrá. Asimismo, se tienen programas informáticos para procesar los datos recolectados.

1.5 Limitaciones

El estudio solo evalúa el impacto de las anomalías citogenéticas y moleculares en la leucemia linfática aguda. No se abarca a la leucemia mieloide aguda.

El estudio de panel molecular y cariotipo no es realizado en nuestra institución, se realiza en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati que pertenece a EsSalud por lo que podría registrarse datos incompletos en las historias clínicas.

El alcance del estudio solo se circunscribe al Hospital que pertenece al seguro social, no se tendrá registro de la población que acude a hospitales del Ministerio de salud.

No se tendrá datos completos en pacientes diagnosticados en el 2020 en un periodo determinado por el contexto de la pandemia ya que no realizaron esos exámenes.

Se realizará la búsqueda física de las historias clínicas de los pacientes desde el año 2016 al 2018 con probabilidad de no encontrar información requerida ya que en esas fechas no se contaba con sistema digital de historias clínicas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2021, Gonzales et al publicaron un estudio en Ecuador de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal donde describieron los hallazgos moleculares y citogenéticos en pacientes pediátricos con LLA. Se incluyó como población de estudio 338 pacientes con diagnóstico de LLA, La investigación determinó que el principal grupo etario de presentación fue entre 0 a 4 años. Encontraron que en un 24.56% (83 casos) se presentaron alteraciones cromosómicas estructurales dentro de las cuales la más frecuente fue translocación t (12, 21) en 33 de ellos (9.76 %), el estudio de cariotipo se realizó en 167 pacientes, encontrando alteraciones numéricas en 64 pacientes (38.32%) representado principalmente por las hiperdiploidias baja (n=20). El trabajo concluyo que el resultado de este estudio es similar a otras investigaciones realizadas con anterioridad y destaca la importancia de conocer estas alteraciones para poder tener conocimiento la enfermedad y obtener mejores resultados (12).

Lee et al., en 2021 desarrollaron una investigación de tipo retrospectiva en Corea, se evaluó por 10 años a pacientes con LLA de células B (n=405), entre sus hallazgos la Supervivencia libre de eventos (SSC) fue de 76,3% y la supervivencia general de 85,1%, con respecto a la detección de anomalías la más común fue ETV6/RUNX1 23% (n=93) y la hiperploidia alta 23% (n=919), la SSC en las hiperploidias altas fue de 91,2% y en ETV6/RUNX1 de 79,5%. Llegaron a la conclusión que la hiperploidia alta fue un factor pronóstico favorable en los pacientes (13).

Villa prado et al, en 2021, realizaron un estudio longitudinal en Ecuador con el objetivo de describir los hallazgos al diagnóstico y resultados del tratamiento que recibieron los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA, se tuvo como muestra

94 pacientes con edades entre 1 y 18 años, entre los hallazgos se encontró que el inmunofenotipo más frecuente fue B-común (90%), un 79% presentaron una diploidía, la evaluación al día +15 de quimioterapia fue que un 68% alcanzó una remisión completa; a partir de los datos obtenidos clasificaron a los pacientes en diferentes riesgos teniendo que 18 de ellos se encontraba en el grupo de riesgo alto y 75 en riesgo intermedio. Llegaron a la conclusión que sí pudieron realizar un análisis del tratamiento empleado y de las características de los pacientes en base al protocolo de la Sociedad española de Hematología y Oncología en los pacientes y la necesidad de realizar otros estudios comparativos para identificar las falencias y dar un mejor manejo al paciente inmunosuprimido (14).

En 2021 Martínez desarrolló una investigación en Colombia de tipo descriptivo y diseño cohortes longitudinal, se incluyó como población paciente menores de 18 años con LLA, el objetivo de la investigación fue determinar la frecuencia de las deleciones y su asociación con el pronóstico. Se tuvo una muestra (n=117), la investigación encontró deleciones aisladas como IKZF1 en un 5.98% (n=7), ETV6 (n=7), en 3 pacientes PAX5, de los pacientes que tuvieron más de 20000 leucocitos 58% (n=23) tuvo un hallazgo de deleción, de aquellos que tuvieron resultado positivo en el estudio de Citometría de flujo al final de la inducción 76.9%(n=10) presentó alguna alteración genética y de los 9 pacientes que fallecieron 45,45%(n=5), presentó alguna deleción ya mencionada. El trabajo concluyó que la deleción IKF1 y PAX5 se asoció con características de mal pronóstico, así como un mayor recuento leucocitario y edad al diagnóstico (15).

Medina et al., en 2020 realizaron un estudio de casos y controles, para lo cual emplearon la metodología de examinar 124 expedientes de los cuales 25 eran los casos ya que pertenecían al grupo que presentó episodio de recaída y 99 los controles es decir los que no presentaron. Entre sus hallazgos encontraron que el 20.2% de los pacientes que recibió tratamiento presentó recaída, el 16.2% de las recaídas presentó retraso en el inicio de la inducción, en los que se estratifico de riesgo alto un 28% (n=7) presento recaída. Llegaron a la conclusión que existe

factores asociados a recaídas en pacientes con LLA que recibieron quimioterapia como es la estratificación de riesgo alto al diagnóstico y el retraso en el tratamiento (16).

Castro et al., en 2020 en Venezuela realizaron un estudio descriptivo, transversal y prospectivo en el que se evaluó la frecuencia de las anomalías genéticas en pacientes con LLA, se tuvo como muestra a 130 pacientes, entre sus hallazgos fue que el grupo etario entre 0 y 10 años fue el más frecuente 68.5%(n=89), en 43.1%(n=56) se encontró anomalías genéticas, dentro de las cuales la t (9;22) fue en un 20.8%, seguida de un t (12;21) en un 11.5%, t (4,11) en un 8.5%. Llegaron a la conclusión que la detección de BCR-ABL es la anomalía más prevalente, tal como es descrito en la literatura, y esta mayormente presente en edad pediátrica. (17).

Hernández et al., en 2020 desarrollaron en México un estudio para lo cual emplearon la metodología descriptiva y transversal y retrospectiva en menores de 18 años con diagnóstico de LLA, en donde buscaba evaluar la frecuencia del gen de fusión BCR-ABL, se tuvo una muestra de 138 pacientes, entre sus hallazgos se encontró que el sexo masculino correspondía un 52.2% (n=72) y femenino 47.8% (n=66) y 2.17% (n=3) fueron positivos para t (9;22). Llegaron a la conclusión que la frecuencia del cromosoma Filadelfia encontrado es similar a los registrado en la literatura (18).

Ramírez-Pico J. et al., en 2019, realizaron un estudio en Guayaquil para lo cual emplearon una metodología retrospectivo, descriptivo, longitudinal y no experimental, acerca de pacientes diagnosticados con LLA en un periodo de 5 años. Estudiaron a 316 pacientes, el promedio de edad fue de 6 años. Entre sus hallazgos encontraron que un 91.8% (n=290) fue de fenotipo B y un 8.2% (n=26) de tipo T. Además 45 casos de translocaciones, de las cuales la más común fue la translocación t (12, 21) con 33 casos encontrados, se reportó 61.68% (n= 229) con cariotipo normal y con alteraciones en un aproximadamente un 27.5 %, en donde

prevaleció las hiperploidias (10,97%). Llegaron a la conclusión que el grupo etario en donde predominó el diagnóstico fue en menores de 10 años, el subtipo B-común fue el más prevalente, los principales hallazgos citogenéticos encontrados fueron similares a otros estudios y estos cumplen un papel fundamental para estratificar el riesgo de los pacientes. (19).

Pennella et al., en 2019, publicaron una investigación en Argentina, de tipo retrospectivo y observacional que incluía a 1793 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de los cuales un 3% (n=54) presentaban síndrome de Down (SD) y el resto sin esta patología. Buscaban evaluar las características que determinan el pronóstico y las tasas de recaída en esta población. Entre sus hallazgos encontrados, los pacientes con SD no se encontraron anomalías frecuentes asociadas a un mal pronóstico y en menor proporción aquellas que se asocian a buen pronóstico, como la hiperploidia y translocaciones como t (12;21) en un 11% en comparación a los pacientes No SD con un 30%, la tasa de recaída fue de 20.4% en SD y de 19,7% en No SD. Llegaron a la conclusión que los pacientes con SD tienen una tendencia a presentar sobrevida inferior, con clínica y citogenética propias, con buena respuesta al tratamiento inicial pero una sobrevida libre de enfermedad baja por la alta mortalidad por sepsis (20).

Chargoy-Vivaldo et al., en 2018, realizaron un estudio observacional y analítico en México, en donde evaluaron la supervivencia en cinco años de pacientes pediátricos menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfática aguda, Se ubicaron 135 historias clínicas con los criterios de inclusión. Se tuvo como hallazgo que sólo 20% (n=27) mostró alteraciones cromosómicas, y las translocaciones representaron 55.5% (n=15). Llegaron a la conclusión que las translocaciones más frecuentes que se encontraron fueron t (9:22) y t (1:19); sin embargo, estas no influenciaron en la supervivencia pesar de ser de mal pronóstico (21).

Ampatzidou M et al., en 2018, realizó un estudio de tipo descriptivo en donde evaluó la relación de ETV6/RUNX1 positivo con la respuesta temprana al tratamiento. Se incluyó como población de estudio 119 pacientes pediátricos. Entre los hallazgos 27 fueron positivos para ETV6/RUNX1(22,7%) dentro de ellos 70% (n=19) presentaban anomalías genéticas adicionales y 33,3% (n=9) tenían heterogeneidad clonal, en este estudio se obtuvo que las recaídas encontradas presentaban diversidad clonal. Llegaron a la conclusión que la presencia de heterogeneidad clonal en pacientes positivos para ETV6/RUNX1 influenciaban en el pronóstico (22).

Wang et al., en 2018, realizaron un estudio para lo cual emplearon la metodología de cohorte que incluía 77 pacientes con LLA positivos para ETV6/RUNX1, buscaron determinar resultados clínicos en este grupo y los factores que influyen en este. Entre sus hallazgos se encontraron a la repuesta al tratamiento post quimioterapia de inducción al día + 33 se tuvieron 29 casos con enfermedad mínima residual positivo, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue de 96%, la supervivencia general de 97% y a libre de eventos 90%. Llegaron a la conclusión que los pacientes con esta anomalía tienen un buen pronóstico y se debe tener en cuenta los resultados al final de la inducción caso de recaída para redireccionar el tratamiento (23).

Wook et al., en 2017, en Corea publicaron un estudio para la cual emplearon una metodología de tipo descriptivo y retrospectivo en donde tuvieron como hallazgo 63 pacientes con LLA positivos para ETV6/RUNX1, la supervivencia libre de eventos (SSC) a los 5 años fue 84,1%, la supervivencia general fue de 15,9%, 10 pacientes presentaron recaída, de los cuales 8 fallecieron por progresión de la enfermedad. Llegaron a la conclusión que la presencia de enfermedad mínima positiva al final de la inducción afecta negativamente en la SSC (24).

Zapata et al., en 2017, publicaron un estudio de tipo descriptivo acerca de la Identificación de alteraciones moleculares en edad pediátrica con edad entre 2 y 3 años diagnosticados con leucemia linfática aguda. Estudiaron 84 pacientes, entre sus hallazgos encontraron que el 37% (n=31) fueron positivo a alguna de las 28 translocaciones estudiadas y 63% (n=53) con resultado negativo. Llegaron a la conclusión que determinar las alteraciones cromosómicas ha permitido identificar cuales se asocian con mal pronóstico, y la importancia de que en el futuro podría modificarse el tratamiento de los pacientes mejorando su respuesta al mismo y por tanto el pronóstico (25).

Larios et al, en 2016, desarrollaron un estudio de tipo transversal en pacientes con LLA de riesgo intermedio con seguimiento de 4 años, la muestra fue de 20 pacientes. Entre sus hallazgos se encontró que un 100% fue de linaje B, en 70% de ellos (n=14) se encontró un cariotipo normal y en 25% (n=5) anormal, el 50% (n=10) presentó recaída y de los pacientes que no presentaron recaída el 70% (n=7) estuvo en vigilancia más de 24 meses, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue del 50%. Llegaron a la conclusión que las recaídas fueron mayores de las reportados en la literatura internacional en el grupo de riesgo intermedio y por lo tanto la SBL fue menor (26).

Guerra-Castillo et al., en el 2016, publicaron un estudio descriptivo y retrospectivo acerca de las alteraciones moleculares más frecuentes en pacientes pediátricos con LLA. Se tuvieron 91 muestras, se encontraron como hallazgos que el 7.21% fue positivo para TEL-AML1, para E2A-PBX1 fue de 5.15%, BCR –ABL no fue encontrado. Llegaron a la conclusión que el hallazgo TEL-AML en mayor frecuencia, coincide con la literatura donde refiere que es la translocación más común encontrada en la edad pediátrica (27).

En 2016 Huerta A desarrollo una investigación en México de tipo descriptivo donde evaluaba los inmunofenotipos que tenían mayor predisposición a recaída en pacientes con diagnósticos de LLA pediátricos, se incluyó como población de

estudio a 232 pacientes, el promedio fue de 7.6 años. La investigación determinó que un 31% (n=82) presentaron recaída, de los cuales 45 pertenecían al grupo de alto riesgo y muy alto riesgo 8, en un 82.95% el inmunofenotipo predominante fue CD19 + y en el grupo que no presento recaída fue el CD10+con 81.7%, del total fallecieron 76 pacientes durante el tratamiento. El trabajo concluyo que el inmunofenotipo que se asoció con mayor recaía fue el CD 19+ asociado a otros factores de riesgo (28).

Quijano et al., en 2013, publicaron en Bogotá un estudio de tipo descriptivo para evaluar la correlación entre la t (9;22), t (12;21) y las hiperdiploidias con inmunofenotipos aberrantes y proliferación tumoral en pacientes con LLA, se tuvo como muestra 44 pacientes entre 1 a 17 años, con fenotipo B común fueron 35. Se encontró como hallazgo que el 21% eran hiperdiploidias de índice alto, de índice bajo 47.7%. Llegaron a la conclusión que los hallazgos de hiperdiploidias se asocia con proliferación tumoral y la detección de las translocaciones mencionada ayuda a diferencias fenotipos aberrantes lo que indica serán de gran utilidad para monitorizar a los pacientes (29).

Calderón et al., en 2012, en México publicaron un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo en donde buscaban identificar alteraciones cromosómicas con valor pronóstico. Se tuvo como muestra 50 pacientes, de los cuales 21 eran menores de 17 años. Se logró realizar los exámenes en 74% (n=37) de los pacientes. Se encontró como hallazgo que un 46%(n=17) presentaban un cariotipo alterado y 54%(n=20) tenían cariotipo normal, a través del estudio de FISH se encontró 7 casos de gen de fusión BCR-ABL Y un caso para TEL/AML1.Llegaron a la conclusión que el estudio convencional de cariotipo ayuda a detectar alteraciones numéricas y estructurales y la importancia del FISH para complementar el estudio (30).

Castro A et al., en 2018, publicaron un estudio en Perú de tipo cohorte y retrospectivo por 13 años, en donde se evaluó la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) y los posibles factores que estuvieron asociados dentro de los cuales se encuentra el cariotipo de alto riesgo, se tuvo como resultado la tasa de mortalidad fue de 32.5 % y la recaída se presentó en un 66%. Llegaron a la conclusión que las SG y SLE en 5 años fue menor en comparación a cifras internacionales y sugieren ampliar estudios de más factores involucrados (31)

2.2 Bases teóricas

Leucemia linfoblástica aguda

Es una patología maligna del tejido hematopoyético en donde existe un detenimiento en la correcta división celular en la leucopoyesis produciendo una proliferación celular patológica de células inmaduras en medula ósea migrando posteriormente a sangre periférica (32).

En la leucemia linfoblástica aguda se produce una división anormal de células inmaduras en la medula ósea generando anomalías en la hematopoyesis normal. Esta enfermedad es heterogénea fenotípicamente y su etiología aún no ha sido determinada completamente, afecta a las diferentes líneas linfoides como la T o la B, encontrándose en mayor frecuencia en la edad pediátrica. En pacientes pediátricos el subtipo precursor B es el más común correspondiendo a un 85% de los casos (33).

Epidemiología

Esta enfermedad es considerada la neoplasia hematológica más frecuente en la población pediátrica, la incidencia en Estados Unidos es de alrededor de 30 casos por millón de personas en menores de 20 años con mayor presentación en la edad de 3 a 5 años (34). Predomina ligeramente en varones y en la raza blanca (35).

Diagnóstico

Se ha podido determinar el diagnóstico de esta enfermedad, debido a la clínica que manifiesta el paciente como palidez, hepatoesplenomegalia, astenia, sangrado entre otros (36). Así como, a través de la identificación de los linfoblastos en sangre periférica como en médula ósea, complementando con análisis de inmunofenotipo y perfil genómico (37).

La identificación de estas anomalías genéticas mediante estudios de cariotipo o panel molecular es fundamental para estratificar el riesgo por lo que se determina que influyen en el pronóstico. (38)

De esta manera se identifica a los pacientes con alto riesgo de recaída para que puedan recibir tratamientos de mayor intensidad, así como a los de bajo riesgo para indicar tratamientos menos agresivos.(39)

Clasificación

De acuerdo con la clasificación Franco-americana-británica (FAB) la clasificación de la LLA según la morfología de presentación se divide en tres tipos L1, L2 y L3. Dentro de los cuales la más frecuente es la de Tipo L1 (40). Sin embargo, actualmente se maneja la clasificación por inmunofenotipo en LLA-B la cual expresa marcadores como CD19, CD79, CD10, HLA-DR Y LLA-T expresa CD3, CD7, CD2 O CD5 (41).

Estratificación de riesgo

El riesgo se clasifica de acuerdo con el protocolo de tratamiento que se utilizara, dentro de los cuales encontramos al riesgo estándar, intermedio y alto, basado en parámetros como edad, recuento leucocitario al diagnóstico, respuesta a corticoides al 8vo día, respuesta al tratamiento post inducción entre otros (42).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es disminuir y/o erradicar la población cancerígena, este depende del tipo de LLA y como es la presentación clínica. Se divide en una fase de inducción y post inducción con una duración aproximada de 104 meses, así

como profilaxis del sistema nervioso central a través de quimioterapia intratecal (43).

Pronóstico

Determinar la presencia de anomalías genéticas e inmunofenotipo en los pacientes con LLA son considerados factores que modifican el pronóstico e influyen en la supervivencia libre de enfermedad (44).

Existen otros factores descritos en la literatura los cuales también influyen en el pronóstico. La edad de presentación es un factor, se consideran de alto riesgo aquellos niños menores de 1 año y los mayores de 10 años. Dentro de los factores considerados de muy alto riesgo, se encuentra la infiltración en el área testicular en los varones, así como en sistema nervioso central o la asociación con una trisomía 21 (45).

Otro factor importante que mencionar es el sexo, el cual es influenciado por la presencia de recaídas testiculares en los varones, por lo que las mujeres tienen mejor pronóstico con respecto al sexo masculino, ya que este órgano es considerado un órgano santuario, por la evidencia de que algunos quimioterápicos no llegan adecuadamente (46).

Esta mencionado también a la raza como factor, se tiene registro que los hispanos y los afros descendientes reportan porcentajes de menor respuesta al tratamiento, pero esto se debe a factores no explicados (47).

La presencia de leucocitosis como corte de valor $50000/\mu\text{L}$ o hiperleucocitosis al diagnóstico es considerado un factor que orienta a indicar esquemas de tratamiento más intensivos; por lo tanto, están asociados a un peor pronóstico (48).

El compromiso extramedular, es decir la presencia de células leucémicas en una zona diferente a la médula ósea como el sistema nervioso central, testículos,

riñones o hepática se asocian a un pronóstico desfavorable y posterior cuadros de recaídas (49).

La respuesta al tratamiento, tal como la respuesta a prednisona al día 8, que se entiende como el recuento de células inmaduras en el hemograma siendo de buen pronóstico cuando es menor a 1000 a diferencia de un conteo mayor a mil que es considerado de pronóstico no favorable (50).

Otro factor es el aspirado de medula ósea en el día 15, en donde se evalúa como ha respondido tras una semana de quimioterapia. En los casos que produzca una reducción de las células aberrantes en <5% en sangre medular sería indicador de buen pronóstico (51).

La enfermedad mínima residual (EMR) es un parámetro que evalúa la presencia de células aberrantes en aquellos pacientes que se encuentran en remisión completa un estudio convencional se realiza al final de la inducción y se utiliza como factor pronóstico ya que evalúa el impacto de respuesta al tratamiento y aquellos que tengan una EMR negativa post inducción tendrá una evolución más favorable (52).

Factores citogenéticos y moleculares

Dentro de las anomalías más frecuentes encontradas en las leucemias linfáticas agudas se encuentran las hiperdiploidias, hipodiploidías y las traslocaciones cromosómicas (53).

En las LLA de linaje B pediátrica las t (12;21) (TEL-AML/ETV6-RUNX1), gen BCR/ABL que es la t (9;22), t (1,19) (E2A-PBX1/TCF3-PBX1) y la detección del gen MMLL principalmente MLL-AF4 son las anomalías con mayor frecuencia (54).

La hiperdiploidía está asociado con un mejor pronóstico ya que se evidencia una mejor respuesta terapéutica por presentar mayor sensibilidad a diversos quimioterápicos (55).

Contrario a esto, la hipodiploidías se asocian a un mal desenlace, algunas investigaciones sugieren que se relaciona a una sobrevida libre de enfermedad menor al 40% (56).

El gen TEL-AML1 está asociados a un buen pronóstico ya que en diversos estudios a los pacientes que portan esta alteración se ha encontrado que presentan una sobrevida libre de enfermedad de más del 90% en 5 años. Por el contrario, presentar el gen BCR-ABL y/o MLL-AF4 se asocian a mal pronóstico específicamente a aquellos que portan el gen BCR-ABL por su dificultad en la terapia (57). En el caso de presentar dicho gen reciben de tratamiento inhibidores de la cinasa como el imatinib, se considera que estos pacientes son candidatos para terapias más innovadoras, así como también el trasplante de progenitores hematopoyéticos (58).

Debemos tener en cuenta que el hallazgo del cromosoma Philadelphia (Ph) generado por translocación del cromosoma (9;22), si se encuentra con hiperleucocitosis al diagnóstico aumenta empeora su pronóstico, sin mencionar que la terapia de inicio tiene un efecto transitorio y existe un riesgo elevado de recaída (59).

El hallazgo de la translocación del cromosoma 11 y del 9, que corresponde a un porcentaje del 1% de los casos de LLA tiene un pronóstico desfavorable, a pesar de ello si se encuentra en pacientes con LLA de células T se considera más favorable (60).

Otra translocación para mencionar es la del cromosoma 1 y del 19 que corresponden a un 5% de los pacientes con LLA. Esta translocación se asocia con el subtipo pre-B, es considerada de mal pronóstico (61).

Se ha clasificado el pronóstico en favorable, intermedio y adverso dependiendo del hallazgo que se obtienen en los estudios; tal como hiperploidia que orientan a un pronóstico intermedio y las hipodiploidías a uno adverso y otros tipos de translocaciones y genes asociados. El cariotipo normal indica un pronóstico favorable (62).

Recaída

Se presenta en aproximadamente 20% de los pacientes con LLA y se define como la reaparición de sintomatología y hallazgos paraclínicos en un paciente q había presentado remisión completa de la enfermedad (63). Se puede clasificar según el tiempo en temprana (si es medular dentro de los 36 meses de haber alcanzado la 1era remisión completa y extramedular dentro de los 18 meses) y tardía (mayor a los 36 meses de la 1era remisión completa y extramedular mayor a 18 meses) (64).

Supervivencia

De acuerdo con estudios realizados se sabe que los factores asociados a una menor sobrevida se encuentra la edad, sexo masculino, estirpe de alto riesgo, compromiso del sistema nervioso central, mala respuesta al tratamiento con prednisona y falta de respuesta temprana a la inducción (65).

La supervivencia de los pacientes se ha incrementado debido a los avances de los factores pronósticos que permiten orientar a un tratamiento más específico (66).

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) es el periodo post tratamiento en el cual el paciente no presenta aparición de síntomas o efectos relacionados con la enfermedad (67).

2.3 Definición de términos básicos

Translocación: Corresponde a la mutación en la que los cromosomas son fragmentados y luego se cohesionan a otros. Pueden ser equilibradas o desequilibradas dependiendo de la pérdida de material genético (68).

Hiperploidias: Hace referencia al aumento de número de cromosomas o segmentos cromosómicos (68).

Hipoploidias: Presencia de disminución de número de cromosomas (menor de 46) (68).

Blastos: Son las células tumorales inmaduras que no han seguido una maduración adecuada, no llegan a transformarse en glóbulos blancos sanos propiamente dichos (69).

Cromosoma Philadelphia (Ph): Es la translocación del cromosoma nueve y veintidós el cual produce un gen denominado Bcr/Abl el cual sintetiza proteínas con función de tirosincinasa (69).

Anomalías citogenéticas: En la Leucemia linfática aguda son alteraciones que tienen asociación con diferentes mecanismos para el producir una inadecuada división celular (70).

Anomalías moleculares: Alteraciones caracterizadas por presencia de genes de fusión (70)

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis nula (H0): Las anomalías citogenéticas y moleculares no son factores pronósticos en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda en el hospital sabogal del 2016-2021.

Hipótesis de investigación (H1): Las anomalías citogenéticas y moleculares son factores pronósticos en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda en el hospital sabogal del 2016-2021.

3.2 Variables y su definición operacional

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACIÓN
Edad	Periodo de vida desde el Nacimiento hasta la actualidad.	Cuantitativa	Años	Razón	Número de años cumplidos	Historia Clínica
Sexo	Grupo de características biológicas, físicas, fisiológicas que Diferencian a los seres humanos como hombres y mujeres.	Cualitativa	Desarrollo sexual	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Raza	Grupo que comparte características físicas externas	Cualitativa	Características físicas externas	Nominal	Mestiza Negra Blanca	Historia Clínica
Anomalías citogenéticas	Alteración cromosómica de tipo numérica y/o funcional	Cualitativa	Detección en el Cariotipo: Se considera presente si: Hiperdiploidía, Hipodiploidía: Se considera ausente si: Diploidía :46XX, 46XY	Nominal	Presente Ausente	Historia Clínica
Anomalías moleculares	Anomalías caracterizado por genes de fusión que tienen relación con el pronostico	Cualitativa	Detección en panel molecular Se considera presentes si: BCR-ABL , E2A-PBX1, TEL-AML1, Reordenamiento MML, etc. Se considera ausente si : No presenta alteraciones en el panel molecular.	Nominal	Presente Ausente	Historia clínica
Recuento leucocitario al diagnóstico	Células sanguíneas con función inmunitaria presentes al diagnóstico en una muestra de sangre periférica	Cuantitativa	Evaluación de recuento leucocitos por mm3 en el hemograma.	Razón	Número de leucocitos por mm3	Hemograma

Infiltración extramedular	Presencia de blastos linfoides en una zona diferente a la medula ósea	Cualitativo	<p>Para infiltración Se considerada Presente:</p> <p>Sistema nervioso central: > 5 células en Líquido cefalorraquídeo y/o clínica neurológica o evidencia por Resonancia magnética.</p> <p>Zona testicular: Hallazgos sugestivos de infiltración en ecografía testicular y/o Resonancia magnética.</p> <p>Ausente: No cursa con características anteriormente mencionadas.</p>	Nominal	Presente Ausente	Historia clínica
Clasificación De acuerdo con inmunofenotipo de LLA	Clasificación de acuerdo con la presencia de antígenos en las células aberrantes detectado a través de un estudio de inmunofenotipo.	Cualitativo	<p>Por estudio de inmunofenotipo la presencia de los siguientes antígenos en los linfoblastos será:</p> <p>LLA-B: CD19, CD20, CD21, CD24, CD10, CD3</p> <p>LLA-T: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD34</p>	Nominal	LLA –B LLA-T	Informe de inmunofenotipo al diagnóstico
Estratificación de riesgo	Clasificación de riesgo al momento del diagnóstico en base a factores pronósticos	Cualitativo	<p>De acuerdo con las características el riesgo puede ser:</p> <p>Estándar: Edad entre 1 y 5 años <20000 Leucocitos al debut.</p> <p>Conteo de blastos < 1000/uL al día 8</p> <p>Presencia de <5% de blastos en el día 15.</p> <p>EMR inferior a 0.01% al finalizar la fase de inducción I-A</p> <p>Intermedio >6 años Hiperdiploidias <50 (47-50)</p> <p>>=20000 leucocitos x mm³</p> <p>Conteo de blastos < 1000/uL al día 8</p>	Ordinal	Estándar Intermedio Alto	Historia clínica

			<p>Blastos >5% en el día 15 y/o</p> <p>EMR 0.01 % a < 0.1% al finalizar la inducción I-A</p> <p>Infiltración extramedular</p> <p>Síndrome Down</p> <p>Alto riesgo Edad < 1 año BCR/ABL o t (9;22) t (4;11) o MLL</p> <p>hipodiploidías < 44 cromosomas</p> <p>Conteo de blastos >1000/uL al día 8</p> <p>Presencia de blastos >25% en mielograma en el día 15</p> <p>Falla a la inducción: No remisión post inducción: EMR ≥ 0.1% Post inducción I-A</p>			
Recuento de células inmaduras en sangre periférica al día 8	Número de blastos en hemograma al día 8 de corticoides.	Cuantitativo	Evaluación de número de blastos linfoides en hemograma.	Razón	Numero de blastos por m3	Hemograma
Respuesta a Corticoide	Evaluación de la respuesta al corticoide en el día 8 .	Cualitativo	<p>Evaluación de número de blastos linfoides en hemograma.</p> <p>Positiva: <1000 blastos Negativa: >1000 blastos No evaluable: Mala muestra</p>	Ordinal	<p>Positiva</p> <p>Negativa</p> <p>No evaluable</p>	Hemograma
Resultado de Aspirado de Médula ósea en el día 15	Hallazgos en el mielograma en el aspirado al día 15 de corticoide	Cualitativa	<p>Cantidad en porcentaje de blastos linfoides en la medula ósea representada:</p> <p>M1: <5% De blastos M2: 5-25% blastos M3:>25% de blastos</p>	Ordinal	<p>M1</p> <p>M2</p> <p>M3</p>	Informe de Mielograma realizado en el día 15

Citometría de flujo al día 33	Examen que evalúa la presencia de blastos por estudio de Citometría de flujo en el día 33 de tratamiento (post inducción I-A)	Cualitativa	De acuerdo con el resultado de Citometría de flujo será: Positiva EMR \geq 0.01% Negativa EMR < 0.01%	Nominal	Positiva Negativa	Informe de Citometría de flujo post inducción I-A
Complicaciones post inicio de tratamiento	Eventos ocurridos durante el periodo de hospitalización ocurrido posterior al inicio de quimioterapia .	Cualitativa	De acuerdo con los eventos reportados será: Neutropenia febril: Neutrófilos <500 células Temperatura: 38 c° Eventos hemorrágicos secundario a plaquetopenia: Hemorragia digestiva alta y/o baja Hemorragia cerebral Cardiotoxicidad: Alteración evidenciada por ecocardiograma	Nominal	Neutropenia febril Eventos hemorrágicos secundario a plaquetopenia Cardiotoxicidad Trombosis Muerte	Historia clínica
Tiempo de Hospitalización	Periodo en el que el paciente se encuentra hospitalizado desde el diagnóstico.	Cualitativa	Meses	Razón	Numero de meses cumplidos	Historia clínica
Pronóstico	Estimación médica sobre el progreso del padecimiento del paciente.	Cualitativa	Evolución de la enfermedad determinado por: Favorable: Cariotipo Normal t (12;24) Hiperdiploidias 51-81 Intermedio o desfavorable: Hiperdiploidias 47-50, Hipoploidias 30-45 y Otras Translocaciones Adverso o muy desfavorable: Hipoploidias 24-29 t (9;22) o BCR/ABL+ t(4;11) O MLL+	Ordinal	Favorable Intermedio o desfavorable Adverso o muy desfavorable	Historia Clínica

Sobrevida global	Tiempo que transcurre desde el inicio de quimioterapia hasta un evento muerte	Cuantitativa	Número de años cumplidos luego del tratamiento	Razón	Número de años	Historia Clínica
Sobrevida libre de enfermedad	Tiempo de sobrevida que transcurre entre el inicio de tratamiento y un episodio de recaída.	Cuantitativa	Número de años cumplidos luego del tratamiento	Razón	Número de años	Historia Clínica
Recaída	Presencia de recurrencia de la enfermedad luego de la terapia en un paciente en remisión.	Cualitativa	<p>Recurrencia de la enfermedad. Clasificada como:</p> <p>Temprana: Medular dentro de los 36 meses de haber alcanzado la 1era remisión completa y extramedular dentro de los 18 meses</p> <p>Tardía: Medular mayor de 36 meses de haber alcanzado la 1era remisión completa y extramedular dentro de los 18 meses</p>	Ordinal	<p>Temprana</p> <p>Tardía</p>	Historia Clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El presente estudio, de acuerdo con el enfoque metodológico, es cuantitativo, ya que se usará diversas técnicas estadísticas y los resultados se podrán generalizar. Según tipo de investigación es observacional, analítico, y transversal porque medirá variable en un periodo de tiempo. Es retrospectivo porque los datos serán obtenidos de una fuente registrada antes del inicio del estudio.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes con leucemia linfática aguda diagnosticados en el servicio de Hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren entre los años 2016 y 2021.

Población de estudio

Todos los pacientes con leucemia linfática aguda menores de 18 años, diagnosticados en el servicio de Hematología con resultados citogenéticos y moleculares del Hospital Alberto Sabogal Sologuren entre los años 2016 y 2021.

Criterios de elegibilidad

De inclusión

Enfermos con leucemia linfática aguda diagnosticados en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, entre 01 enero del 2016 al 31 diciembre del 2021.

Pacientes mayores de 1 año y menores de 18 años de ambos géneros.

Pacientes con diagnóstico de leucemia linfática aguda que cuenten con resultado del estudio de panel molecular y cariotipo.

De exclusión

Enfermos de otras neoplasias hematológicas malignas diagnosticados en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren, entre los años 2016 y 2021.

Enfermos con diagnóstico de leucemia aguda Bifenotípica es decir con componente linfática y mieloide.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se realizará por conveniencia por lo que tomará una muestra de 120 pacientes.

Selección de la muestra

El trabajo es considerado no probabilístico, se realizará por conveniencia, hasta completar 120 pacientes.

4.3 Técnicas de recolección de datos

Para la recolección de datos, utilizaremos la técnica de análisis de documentos en donde obtendremos información de los registros de los resultados de paneles moleculares y cariotipo de todos los pacientes, así como las edades y género, la fuente primaria la constituirán las historias clínicas; que se localizan en el servicio de hematología del hospital Alberto Sabogal Sologuren, se identificará sin dificultad ya que las historias clínicas se encuentran rotuladas por año y mes. Se realizará una solicitud a la oficina de Docencia e investigación del Hospital Alberto Sabogal para revisión de las historias clínicas, así como a la Jefe de servicio de hematología. Posteriormente se procederá a trasladar dicha información a una ficha de recolección de datos como instrumento. La revisión de la historia clínica estará a cargo del investigador, en el área de la biblioteca del Hospital Alberto Sabogal en el turno de la tarde y durante dos meses.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Nuestro instrumento será una ficha de recolección de datos evidenciado en el anexo 2, previamente diseñado por la investigadora y posteriormente se elaborará una base de datos con la herramienta de Microsoft Excel 2017 donde se colocará datos de resultados de la cantidad de paciente con diagnóstico de LLA entre el 2016 y 2021 con resultados de panel molecular y cariotipo, las edades y su evolución evidenciando si hay asociación del hallazgo de las anomalías citogenéticas y moleculares con el pronóstico del paciente.

La variable recuento leucocitario al diagnóstico se categorizará en leucocitosis $<20\ 000$ y $>20\ 000$ y para el recuento de células inmaduras en sangre periférica al día 8 se tomará como punto de corte $>$ o $<$ de $10\ 000$ blastos en el hemograma.

Se considerará el protocolo de tratamiento ALL IC-BFM 2009, así como la clasificación de riesgo, de acuerdo con la guía de práctica clínica del IETSI (Instituto de evaluación y tecnología en salud e investigación).

4.4 Procesamiento de análisis de datos

Se realizará el procesamiento de los datos en un Equipo Lenovo; la cual se empleará para la recolección de datos en el programa Excel y se analizarán en el programa SPSS versión 22.

Para el análisis descriptivo se evaluarán las variables cualitativas a través de sus frecuencias de forma absoluta y relativa, con sus intervalos de confianza al 95%. A las variables cuantitativas se realizarán las pruebas de tendencia central con su desviación estándar.

Para establecer el factor pronóstico positivo de la Leucemia Linfática Aguda con las anomalías citogenéticas y moleculares, se basarán en la menor proporción de recaídas tempranas y tardías y en la mayor supervivencia global y libre de la enfermedad; y para establecerlo como factor negativo con la mayor proporción de recaídas tempranas y tardías y la menor supervivencia global y libre de la enfermedad.

Para establecer si hay asociación se aplicarán pruebas de χ^2 para variables cualitativas y prueba de t Student o la prueba de U de Mann Whitney para las variables cuantitativas, dependiendo si presentan distribución normal o no. Para evaluar si hay distribución normal se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis inferencial se realizarán análisis bivariado y multivariado, este a través de un modelo de regresión logística. En el análisis multivariado se realizará el ajuste con las variables edad, sexo, raza, recuento leucocitario al diagnóstico, infiltración extramedular, presencia de complicaciones, tiempo de hospitalización, clasificación de la LLA según el inmunofenotipo, recuento de células inmaduras en sangre periférica al día 8 de tratamiento y EMR por Citometría de flujo al día 33. Se calcularán los OR con sus intervalos de confianza al 95% y se aplicará un nivel de significancia del 5%.

Para calcular la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad se utilizará el método de Kaplan y Meier y la prueba de Long Rank para determinar la comparación entre las curvas de sobrevida.

4.5 Aspectos éticos

El proyecto por realizar no es experimental ni utilizará información personal de los pacientes, tampoco tiene conflictos de interés, ya que la información que se obtendrá será de registros en historias clínicas de pacientes atendidos en el servicio de hematología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, con total anonimato sobre sus resultados de estudios citogenéticos y moleculares. Además, no se estaría poniendo en riesgo a los pacientes y se prevalece el respeto de ellos por encima de los intereses de este estudio, de esta manera se estaría tomando en cuenta los principios básicos de justicia, beneficencia y no maleficencia

CRONOGRAMA

MESES				
FASES				
Aprobación del proyecto de investigación	*			
Recolección de datos		*		
Procesamiento y análisis de datos			*	
Elaboración el informe				*
Setiembre				
Octubre		*		
Noviembre		*		
Enero			*	
Febrero			*	
Marzo				*

PRESUPUESTO

PERSONAL	COSTOS	COSTOTOTAL
Escribano	200	500
Asesoría	100	
Analista estadístico	300	
SERVICIOS		
Transporte	100	400
Alimentación	100	
Fotocopiado	50	
Anillado	50	
Navegación en Red	100	
SUMINISTROS, INSUMOS		
Papel	30	100
Folder, archivador	20	
Manila	10	
USB	40	
OTROS	20	20
TOTAL		1020

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Alonso C, Gallego M, Alfaro Elizabeth, Rossi J, Felice María. Caracterización molecular en leucemia linfoblástica aguda pediátrica en una institución hospitalaria. *Revista de hematología* [Internet] 2016;10(1): 8-12, [Citado 10 enero 2022]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-481581>
2. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
3. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in México City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011; 11:355. doi:10.1186/1471-2407-11-355.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2022*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2022.
5. Linabery A, Ross J. Childhood and Adolescent Cancer Survival in the U.S. by Race and Ethnicity (Diagnostic Period 1975–1999). *Cancer* [Internet]. 2008;113(9):2575-96.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2765225/>
6. Ramos Muñoz, Willy; Venegas Ojeda, Diego. *Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013*. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Epidemiología. Noviembre, 2013.
7. Hernández-Santillán GA, Eyzaguirre-Zapata R, Salazar-Zuloeta J. Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

durante 2008–2010. Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo. 2011;4(2):99-102.

8. Dirección General de Epidemiología, Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico (Lima). Del 03 al 09 de agosto del 2014. Volumen 23-Semana epidemiológica N° 32 [Internet]. Lima: MINSA; 2014. Disponible en <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/32.pdf>

9. Wang L, Lin S, Yasui Y. Racial and Ethnic Differences in Socioeconomic Position and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am J Epidemiol*. 2017;185(12):1263-71. doi: 10.1093/aje/kww164

10. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62:47-60.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.004>

11. Goodman EK, Reilly AF, Fisher BT, et al. Association of Weekend Admission With Hospital Length of Stay, Time to Chemotherapy, and Risk for Respiratory Failure in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Leukemia at Freestanding US Children's Hospitals. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):925–931. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.1023.

12. González A, Alvarado D, Cisneros M, Ramírez J, Poveda M, Espín L. r J, Venegas C. Hallazgos moleculares y citogenéticos en pacientes pediátricos, diagnosticados de leucemia linfocítica aguda: Un estudio de centro único. *Rev. Oncol. Ecu* 2021;31(2):141-154. DOI: <https://doi.org/10.33821/561>.

13. Lee JW, Kim S, Jang PS, Chung NG, Cho B. Differing Outcomes of Patients with High Hyperdiploidy and ETV6-RUNX1 Rearrangement in Korean Pediatric Precursor B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res Treat*. 2021 Apr;53(2):567-575. doi: 10.4143/crt.2020.507

14. Cedeño Mera R, Villaprado Meza C. Experiencia en la terapia de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en SOLCA de Manabí. Higía 2021;4(1). Disponible en:

<https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/494>.

15. Martínez Gutiérrez, C Caracterización molecular de delección de IKZF1 y otros genes en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de precursores B. [Internet]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2021 [citado: 2022, septiembre] 1 recurso en línea (30 páginas)

16. Medina R, Saucedo L, Fú2 L, Rodríguez G. Factores Asociados a Recaídas en Leucemia Linfoblástica Aguda Tratados en Niños del Hospital Escuela. Archivos de Medicina ,2020; Vol. 16 No. 2:4. doi: 10.3823/1427.

17. Castro Y.C, Utrera R. Identificación de alteraciones moleculares en pacientes Venezolanos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. BAG, J. basic appl. genet. 2020; 31(1): 33-43. DOI: 10.35407/bag.2020.31.01.04.

18. Hernández-Alcaraz M, Dueñas-Arias JE. Frecuencia de cromosoma Filadelfia en niños con leucemia linfoblástica aguda. Rev Mex Pediatr. 2020;87(5):170-175. doi:10.35366/97170

19. Ramírez J., Espín González A, Alvarado D. Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría. Revista de Oncología Ecuatoriana [Internet] 2019; 29(2), 127-136. Disponible en:<https://www.roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/89>.

20. Pennella CL, Rossi JG, Baialardo EM, et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de

Down. Arch Argent Pediatr 2018;116(4):e500-e507. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n4a09.pdf>.

21. Chargoy E, Martínez C, Cacique C, Jimaréz JM, Gómez Translocaciones en leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años en niños. Revista de Hematología Mexicana. 2018; 19(4):165-173. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184b.pdf>.

22. Ampatzidou M, Papadimitriou SI, Paterakis G, Pávidas D, Tsitsikas K, Kostopoulos IV, Papadakis V, Vassilopoulos G, Polychronopoulou S. ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): The spectrum of clonal heterogeneity and its impact on prognosis. Cancer Genet. 2018 Aug;224-225:1-11. doi: 10.1016/j.cancergen.2018.03.001. Epub 2018 Mar 27.

23. Wang Y, Zeng HM, Zhang LP. ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia in China: excellent prognosis with improved BFM protocol. Ital J Pediatr. 2018 Aug 16;44(1):94. doi: 10.1186/s13052-018-0541-6.

24. Lee JW, Kim SK, Jang PS, Chung NG, Jeong DC, Kim M, Cho B, Kim HK. Outcome and Prognostic Factors for *ETV6/RUNX1* Positive Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at a Single Institution in Korea. Cancer Res Treat. 2017 Apr;49(2):446-453. doi: 10.4143/crt.2016.211.

25. Zapata T, Sánchez H, Vilchis O, Juárez V, Sánchez U, López Identificación de las alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. Revista de hematología mexicana. 2017; 18 (2)47-57. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re172b.pdf> .

26. Larios-Farak TC, Rendón-García H, Ornelas-Ceballos JR, et al. Supervivencia de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Intermedio. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2016;33(1):19-25.

27. Guerra-Castillo FX, Ramos-Cervantes MT, Rosel-Pech C, et al. Detección de translocaciones relevantes por PCR en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(Suppl: 3):302-308.

28. Huerta-Moreno A. Inmunofenotipos con mayor predisposición a recaída en leucemia aguda linfoblástica atendido en un hospital pediátrico del tercer nivel. Tesis de Especialidad. Puebla, México. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2016. 33 pp. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/13134>.

29. Quijano Sandra Milena, Torres María Mercedes, Vásquez Liliana Edith, Cuéllar Gina Elizabeth, Romero Martha Liliana, Martín Edna Liliana et al. Correlación de la t(9;22), t(12;21) e Hiperdiploidía de ADN con el inmunofenotipo y la tasa de proliferación de células B neoplásicas en niños con leucemia linfoblástica aguda de precursores. *Biomédica.* 2013;33(3):468-486. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1441>.

30. Calderón-Pizaña D, Reyes-Hernández OD, García-Jiménez E, et al. Identificación de marcadores cromosómicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Hosp Jua Mex.* 2012;79(4):243-251. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2012/ju124f.pdf>

31. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2018;35(3):416-24. doi: 10.17843/rpmesp.2018.353.2947.

32. Harrison CJ. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013:118-125. doi:10.1182/asheducation-2013.1.118

33. Linka y, Ginzel S, Krüger M. The impact of TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) expression in precursor B cells and implications for leukaemia using three different genome-wide screening methods. *Blood Cancer J* .2013;3:151.

34. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972.

35. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014; 123: 70-7.

36. J. F. Margolin, K. R. Rabi, C. P. Steuber and D. G. Poplack, "Acute Lymphoblastic Leukemia," In: P. A. Pizzo and D. G. Poplack, Eds., *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011, pp. 518-565.

37. Rengifo LA, Suárez A. Protocolo de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda LLA-INC 2012. Basado en LLA-PINDA 2009. *Inst Nac Cancerol*. 2012;1-42.

38. Campbell M, Luis C, Riccheri C, Janic D, Jazbec J, Kaiserova E, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia linfoblástica infantil. ALL IC-BFM 2009. Santiago de Chile: Ministerio de Salud de Chile; 2009. p. 1-174

39. Hernández A, Menendez P. Linking pesticide exposure With pediatric leukemia: Potential underlying mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 461.

40. Lupo P, Dietz D, Kamdar K. Gene-environment interactions and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: Exploring the role of maternal folate genes and folic acid fortification. *Pediatric hematology Oncology*. 2014; 31:160-180.

Disponible

en:

<https://www.informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/08880018.2013.825684?journalCode=ipho20>.

41. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23:655-674.

42. Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo de tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda LLA - INC 2012 basado en LLA - PINDA IC 2009. 2012. p. 1–4

43. Sun Y, Long S, Liu W. Observation of the molecular genetics among children with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study based on the SEER database. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(21)

44. Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, Olsson L, Rissler M, Castor A, et al. The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2015;47(6):672–6.

45. Mei Y, Gao C, Wang K, Cui L, Li W, Zhao X, et al. Effect of microRNA-210 on prognosis and response to chemotherapeutic drugs in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci.* 2014; 105:463-472.

Doi: <https://doi.org/10.1111/cas.12370>

46. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's oncology group study AALL0031. *Leukemia.* 2014 Jul;28(7):1467-1471. DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2014.30>

47. Pui C., Evans W. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354:166-178

48. Burmeister T, Gokbugget N, Schwartz S, Fisher L, Hubert D. Clinical features and prognostic implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in adult acute lymphoblastic leukemia. *Revist Hematology* [Internet] 2010 ;95(2): 242-260. [Citado 10 enero 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713226/>.

49. Cuker A, Altman J, Gerds A, Wun T. American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program, Seventh Edition. Seventh Edition. 2019. p. 593–620.

50. Dorbeker-Azcona R, Cárdenas-Cardós R, Braun-Roth G, Morales-Hernández E. Diagnóstico de infiltración testicular por medio de biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con leucemia aguda. *GAMO*. 2009;8(5):69-7.

51. Pacheco G, Lucchini M, Valsecchi, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Nicaragua: long-term results in the context of an international cooperative program. *Pediatr Blood Cancer* [Internet] 2014;61(5):827-832. [Citado 10 enero 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24376241>.

52. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10230):1146–62.

53. Risk assesment in childhood and adolescent acute lymphoblastic leukemia. En: Brondy WC, Berliner W, Larson RA, editors. *Hematology* 2004. San Diego, California: ASH Educational Book; 2004. p. 119-22.

54. Mullighan CG. The genomic landscape of acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014; 2014:174-180.

55. Jiménez E, Jaimes E, Arellano J, García X-Jiménez, Tiznado H, Dueñas M. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute. *BioMed Research International*. 2015; 1-10
56. Krentz S, Hofl J, Mendioro A, Vaggopoulou R. Prognostic value of genetic alterations in children with first bone marrow relapse of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pubmed* 2013. 27(2):295-304.
57. Nguyen K, Devidas M, Cheng S-C, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008;22(12):2142-50. doi: 10.1038/leu.2008.251.
58. American Cancer Society, ACS. Survival Rates for Childhood Leukemias, 2015, Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosisstaging/survival>
59. National Center for Biotechnology Information; National Library of Medicine. Medical Subject Headings [Internet]. Bethesda MD (USA): National Institutes of Health. [Citado 2015 Sep 04] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
60. Wolff JA, Brubaker CA, Murphy ML, Pierce MI, Severo N. Prednisone therapy of acute childhood leukemia: prognosis and duration of response in 330 treated patients. *J Pediatr*. 1967,70: 626-631. DOI: 10.1016/s0022-3476(67)80052-0.
61. Ruiz G, Núñez A, Olivares J. cambio de linaje de leucemia linfática aguda a leucemia mieloide aguda, Reporte de un caso *Rev. cuerpo méd. Elsevier*. 2017;19(74):27-31.

62. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard. Global, regional and national cancer incidence, mortality, years of life, years lived with disability – adjusted life-years for 29 cancer groups. 2019. *Jama oncology* ;5 (12): 1749 -1768.

63. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield. Acute Myeloid Leukemia. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield. Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med* 2015 (373): 1136-1152.

64. Sajaroff E, Rubio P, Medina A, Sanz M, Alonso C, Bernasconi . Determinación de la enfermedad mínima residual en leucemias agudas. *Medicina Infantil* 2012; XIX: 287-295.

65. Rossi G, Minervini MM, Carella AM, de Waure C, di Nardo F, Melillo L, D'Arena G, Zini G, Cascavilla N. Comparison between multiparameter flow cytometry and WT1-RNA quantification in monitoring minimal residual disease in acute myeloid leukemia without specific molecular targets. *Leuk Res.* 2012 ;36(4):401-6. doi: 10.1016/j.leukres.2011.11.020. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22196957.

66. Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, Liu HC, Zhou X, Song G, Shurtleff SA, Pounds S, Cheng C, Ma J, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Girtman K, Williams WK, Raimondi SC, Liang DC, Shih LY, Pui CH, Downing JR. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2004 ;104(12):3679-87. doi: 10.1182/blood-2004-03-1154. Epub 2004 Jun 29. PMID: 15226186.

67. Holmes L, Hossain J, Desvignes-Kendrick M, Opara F, Holmes L, Hossain J, et al. Sex Variability in Pediatric Leukemia Survival: Large Cohort Evidence, Sex Variability in Pediatric Leukemia Survival: Large Cohort Evidence. *ISRN Oncol.* 2012; 2012:439070. doi: 10.5402/2012/439070.

68. Ortega M, Osnaya L, Rosas J. Leucemia linfoblástica aguda. *Rev de Med Int Mex* 2007;23(4): 26-33.

69. C. Layton-Tovar. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares, 2015;3 (1):85-91.

70. Harrison CJ. The detection and significance of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev.* 2001 Mar;15(1):49-59. doi: 10.1054/blre.2001.0150.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>¿Son factores pronósticos las anomalías citogenéticas y moleculares en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda en Hospital Alberto Sabogal Sologuren 2016-2021?</p>	<p>Objetivo General:</p> <p>Determinar las anomalías citogenéticas y moleculares como factores pronósticos en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.</p> <p>Objetivos Específicos:</p> <p>Describir las características sociodemográficas y clínicas en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.</p> <p>Determinar la frecuencia de</p>	<p>Hipótesis nula (H0):</p> <p>Las anomalías citogenéticas y moleculares no son factores pronósticos en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda en el hospital sabogal del 2016-2021.</p> <p>Hipótesis de investigación (H1):</p> <p>Las anomalías citogenéticas y moleculares son factores pronósticos en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda en el hospital sabogal del 2016-2021.</p>	<p>Observacional</p> <p>Analítico y transversal.</p>	<p>Población de estudio:</p> <p>Todos los pacientes con leucemia linfática aguda menores de 18 años, diagnosticados en el servicio de Hematología con resultados citogenéticos y moleculares del Hospital Alberto Sabogal Sologuren entre los años 2016 y 2021.</p> <p>Se usará el programa SPSS versión 22.</p> <p>Procesamiento de datos: Para el análisis descriptivo: a las variables cualitativas se hará frecuencias absoluta y relativa, con sus intervalos de confianza al 95%. A las variables cuantitativas se realizarán pruebas de tendencia central con desviación estándar.</p> <p>Para establecer el pronóstico positivo de la LLA con las anomalías citogenéticas y moleculares, se basará en la</p>	<p>Ficha de recolección de datos evidenciado en el Anexo N°2, previamente diseñado por la investigadora</p>

	<p>recaída temprana y tardía en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.</p> <p>Establecer la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en 1 y 5 años en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.</p> <p>Establecer la asociación de las anomalías citogenéticas y moleculares con la recaída y la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfática aguda del Hospital Alberto Sabogal Sologuren del 2016-2021.</p>			<p>menor proporción de recaídas y en la mayor proporción de sobrevida.</p> <p>Para establecer asociación se aplicarán pruebas de Ch2 y prueba de t Student o la prueba de U de Mann Whitney, según distribución normal. Para evaluar distribución normal se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov.</p> <p>Para el análisis inferencial se realizarán análisis bivariado y multivariado, este a través de un modelo de regresión logística. Se realizará el ajuste con las variables confusoras. Se calcularán los OR con sus intervalos de confianza al 95% y se aplicará un nivel de significancia del 5%.</p> <p>Para calcular la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad se utilizará el método de Kaplan y Meier y la prueba de Long Rank para determinar comparación entre las curvas de sobrevida.</p>	
--	--	--	--	---	--

2. Instrumentos de recolección de datos

Ficha de recolección de datos	
DATOS PRELIMINARES	
FECHA DE DIAGNÓSTICO	INDICAR FECHA, MES YAÑO
N.º de HISTORIA CLÍNICA	NUMERAL
VARIABLES	CATEGORÍAS
EDAD	AÑOS CUMPLIDOS
SEXO	FEMENINO MASCULINO
RAZA	MESTIZA BLANCA NEGRA
RECUENTO LEUCOCITARIO AL DIAGNOSTICO	LEUCOCITOS POR MM3
ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS	PRESENTES AUSENTES
TIPOS DE ANOMALIAS CITOGENETICAS	HIPERDIPLOIDIAS HIPODIPLOIDIAS
ANOMALÍAS MOLECULARES	PRESENTES AUSENTES
TIPOS DE ANOMALIAS MOLECULARES	BCR/ABL(P210) BCR/ABL(P190) TEL/AML1 E2A/PBX MLL/AF4
CLASIFICACION DE LLA SEGÚN INMUNOFENOTIPO	LLA B LLA T
INFILTRACION EXTRAMEDULAR	PRESENTE AUSENTE
ESTRATIFICACION DEL RIESGO	ESTANDAR INTERMEDIO ALTO RIESGO
RECUENTO DE CÉLULAS INMADURAS EN SANGRE PERIFÉRICA AL DÍA 8	NUMERO DE BLASTOS LINFOIDES POR M3
RESPUESTA A CORTICOIDE	POSITIVA NEGATIVA
RESULTADO DE ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA EN EL DÍA 15	M1 M2 M3
CITOMETRÍA DE FLUJO AL DÍA 33	POSITIVA NEGATIVA

COMPLICACIONES	NEUTROPENIA FEBRIL EVENTOS HEMORRÁGICOS SECUNDARIO A PLAQUETOPENIA CARDIOTOXICIDAD TROMBOSIS MUERTE
TIEMPO DE HOSPITALIZACION	MESES
PRONÓSTICO	FAVORABLE INTERMEDIO ADVERSO
RECAIDA	TEMPRANA TARDIA
SOBREVIDA GLOBAL	AÑOS
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	AÑOS