



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**IMPACTO DE LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES MOLECULARES
SOBRE LA REMISIÓN DE ENFERMEDAD LUEGO DEL
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA
DEL HOSPITAL ALMENARA EN EL PERIODO 2010-2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

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

**PRESENTADO POR
JUAN CARLOS POVEA PALOMINO**

**ASESOR
CARLOS SOTO LINARES**

**LIMA - PERÚ
2023**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**IMPACTO DE LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES MOLECULARES SOBRE
LA REMISIÓN DE ENFERMEDAD LUEGO DEL TRATAMIENTO EN
PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA DEL HOSPITAL ALMENARA
EN EL PERIODO 2010-2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

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

**PRESENTADO POR
JUAN CARLOS POVEA PALOMINO**

**ASESOR
MTRO. CARLOS SOTO LINARES**

**LIMA, PERÚ
2023**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	6
2.3 Definiciones de términos básicos	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	16
3.2 Variables y su operacionalización	16
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	17
4.2 Diseño muestral	17
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	19
4.5 Aspectos éticos	19
CRONOGRAMA	20
PRESUPUESTO	21
FUENTES DE INFORMACIÓN	22
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

NOMBRE DEL TRABAJO

IMPACTO DE LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES MOLECULARES SOBRE LA REMISIÓN DE ENFERMEDAD LUEGO DEL TRATAMIENTO

AUTOR

JUAN CARLOS POVEA PALOMINO

RECuento de palabras

7961 Words

RECuento de caracteres

45413 Characters

RECuento de páginas

27 Pages

Tamaño del archivo

274.8KB

Fecha de entrega

Aug 28, 2023 4:05 PM GMT-5

Fecha del informe

Aug 28, 2023 4:06 PM GMT-5

● **13% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 13% Base de datos de Internet
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la leucemia aguda más común en los adultos con altas tasas de mortalidad, por lo cual realizar un diagnóstico adecuado y oportuno conllevará a un seguimiento y tratamiento adecuado de la enfermedad. Para dicho propósito se requiere de una gama de instrumentos y técnicas diagnósticas avanzadas, como lo es la citometría de flujo, el cariotipo y la detección de alteraciones moleculares, conocido también como panel molecular (1).

Existen muy pocos estudios disponibles que se hayan llevado a cabo revisando la respuesta al tratamiento de leucemia mieloide aguda, teniendo como variable el grupo en el cual se contaba con el diagnóstico molecular previo y del que no contaba con dicho recurso, en una misma población, como bien se mencionará en el apartado de antecedentes.

En estos casos el diagnóstico molecular es importante para detectar si el paciente es candidato a tratamiento diana y para ver si tuvo respuesta molecular al tratamiento (2).

La detección del gen de fusión bcr/abl origina una proteína aberrante, bcr/abl, que mediante el mecanismo de la tirosin-quinasa logra que la célula no sufra apoptosis, perdura y se clone. Esta alteración se detectó en casi todas las leucemias mieloide crónica (LMC), sin embargo también, pero en menor incidencia, en la leucemia linfocítica aguda (LLA) y en la LMA (3).

El imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina kinasa, que inhibe de forma potente la tirosina-quinasa Bcr–Abl. El compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis de líneas celulares Bcr–Abl positivas de células leucémicas (3).

La gran mayoría de las LMA de novo presentan alelos TP53 inalterados. Sin embargo, las mutaciones de TP53 se detectan con frecuencia en las AML relacionadas con una mayor inestabilidad genómica, como la relacionada con el tratamiento (t-AML) o la AML con cambios relacionados con la mielodisplasia. Es de destacar que las mutaciones de TP53 se asocian con anomalías citogenéticas complejas, edad avanzada, quimiorresistencia y malos resultados. Los avances recientes en la investigación de la AML y el desarrollo de medicamentos dirigidos a mutaciones específicas han dado lugar a una explosión de tratamientos novedosos con diferentes mecanismos. Sin embargo, la estrategia de tratamiento óptima para los pacientes que albergan mutaciones en TP53 sigue siendo un área crítica de necesidad insatisfecha (4).

El Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) no cuenta con estudio molecular para LMA hasta la fecha para la correcta estratificación de riesgo del paciente y que nos permita orientar de manera oportuna el pronóstico y elegir el esquema terapéutico más adecuado. Sin embargo, se cuenta con un porcentaje de la población con LMA que sí se ha realizado estudios moleculares con financiamiento propio o ayudas externas lo cual genera una variable a estudiar y comparar.

¿En qué medida ha podido impactar la detección del panel molecular para lograr una mejor respuesta terapéutica?.

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida influye la detección del panel molecular sobre el porcentaje de remisión de la enfermedad posterior al tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre el año 2010 al 2018?

1.3 Objetivos

a) Objetivo general

Determinar la relación entre la detección de panel molecular y el porcentaje de remisión de la enfermedad luego del tratamiento en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018.

b) Objetivos específicos

Establecer relación entre el porcentaje de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018, que contaban con estudio de Panel Molecular.

Establecer relación entre el porcentaje de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018, que lograron remisión completa de la enfermedad luego de la etapa de inducción y consolidación, mediante el estudio de mielograma y citometría de flujo.

Identificar qué alteraciones moleculares fueron estudiadas en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018.

Identificar que alteraciones moleculares fueron estudiadas en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018.

Identificar que alteraciones moleculares fueron halladas (positivas) en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018.

Comparar las complicaciones de la enfermedad asociadas a la enfermedad que se presentaron en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018, en el grupo que contaba con estudio de panel molecular del que no.

1.4 Justificación

La siguiente investigación es relevante ya que se conoce la importancia del estudio molecular de la leucemia mieloide aguda (LMA) por varias razones cruciales que afectan tanto a la comprensión de la enfermedad como a la mejora de los enfoques de tratamiento y pronóstico ya que nos permite (5):

- Diagnóstico preciso, clasificación de subtipos y estratificación de riesgo: La LMA es un grupo heterogéneo de enfermedades que varían en términos de su biología subyacente y respuesta al tratamiento. El estudio molecular permite una caracterización más precisa de los subtipos de LMA en función de las alteraciones genéticas y moleculares presentes. Esto es esencial para una clasificación más adecuada de la enfermedad y la implementación de tratamientos específicos.
- Pronóstico individualizado: Las características moleculares de la LMA pueden tener un impacto significativo en el pronóstico del paciente. Al identificar las alteraciones genéticas y moleculares presentes en las células leucémicas, los médicos pueden evaluar mejor la agresividad de la enfermedad y prever cómo responderá el paciente al tratamiento. Esto permite ajustar las estrategias terapéuticas para mejorar las posibilidades de supervivencia.
- Selección de terapias dirigidas: Proporciona información valiosa sobre las rutas biológicas y los genes específicos que están mutados o alterados en la LMA. Esta información ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas diseñadas para atacar directamente las anomalías moleculares subyacentes. Estas terapias pueden ser más efectivas y tener menos efectos secundarios en comparación con los tratamientos convencionales.
- Desarrollo de nuevos tratamientos: El conocimiento de las alteraciones moleculares puede conducir a la identificación de objetivos terapéuticos potenciales. Los científicos pueden desarrollar y probar nuevos medicamentos que se dirijan específicamente a las vías genéticas y moleculares que impulsan el crecimiento de las células leucémicas. Esto amplía las opciones de tratamiento y puede mejorar las tasas de respuesta y supervivencia.
- Monitorización de la respuesta al tratamiento: permite evaluar cómo responden las células leucémicas a un tratamiento específico. Esto es

esencial para ajustar el plan de tratamiento según sea necesario y detectar tempranamente si la enfermedad está desarrollando resistencia a un medicamento en particular.

- Investigación y avances científicos: El estudio molecular de la LMA contribuye al conocimiento científico general sobre la biología del cáncer y las vías moleculares involucradas en su desarrollo. Esto puede llevar a descubrimientos más amplios que beneficien no solo a los pacientes con LMA, sino también a quienes padecen otros tipos de cáncer.

Por lo tanto, es importante generar nueva información local acerca de el estudio molecular de la leucemia mieloide aguda por las implicaciones profundas en el diagnóstico preciso, el tratamiento personalizado y el avance de nuestra comprensión del cáncer en general. La información obtenida a través de este tipo de investigación molecular ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a aumentar sus posibilidades de supervivencia (5).

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, ya que se cuenta con los recursos humanos y económicos que avalen el desarrollo de la investigación sin problemas.

Se cuenta con acceso a la información por medio de las historias clínicas, permiso del hospital y conocimiento del servicio de hematología del hospital Guillermo almenara Irigoyen.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Son muy pocos los estudios que se han revisado la respuesta al tratamiento de leucemia mieloide aguda, teniendo como variable el grupo en el cual se contaba con el diagnóstico molecular previo y del que no contaba con dicho recurso, en una misma población. Sin embargo, se han reportado estudios sobre alteraciones moleculares específicas en las cuales se ha desarrollado tratamiento específico en el que demuestran una mejora significativa en la respuesta al tratamiento.

En el año 2022, Castro et al. llevaron a cabo una investigación en Perú, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con el objetivo de evaluar la respuesta terapéutica de los pacientes recién diagnosticados con LMA entre los años 2015-2020. Dicho estudio realiza la estratificación de riesgo de los pacientes de acuerdo a la presencia de alteraciones moleculares en pacientes con LMA. A través de un diseño de estudio retrospectivo y tipo observacional, se analizó una población de 390 pacientes recién diagnosticados. Los resultados demostraron que la presencia de mutaciones en FLT3-ITD se asoció significativamente con un peor

pronóstico y una menor tasa de supervivencia en estos pacientes, resaltando la importancia de los estudios moleculares en la estratificación de riesgo y la toma de decisiones terapéutica (6).

En el 2015, Lovato et al, realizó un estudio en el Hospital Rebagliati Martins, que tuvo como objetivo comparar la respuesta terapéutica en pacientes con LMA en los diferentes grupos etarios, en los años 1995 – 2008. A través de un diseño de estudio retrospectivo y tipo observacional se analizaron 474 pacientes concluyendo como factor de riesgo asociado a peor pronóstico es una edad mayor a 60 años. Cabe resaltar dicha investigación peruana no toman en cuenta el estudio molecular de la enfermedad ya que en no se contaba con dicho examen en esos años lo que refleja la realidad nacional en cuestión de exámenes auxiliares disponibles (7).

En el 2020, Holtan et al, realizan un estudio que se centra en la relación entre el índice compuesto FLT3-ITD y la correlación clínica en pacientes adultos con LMA. Participaron 186 pacientes, y el objetivo era evaluar si el índice compuesto FLT3-ITD puede predecir resultados clínicos en estos pacientes. Utilizando un enfoque observacional retrospectivo, se encontró que el índice compuesto FLT3-ITD se correlaciona con la respuesta al tratamiento y la supervivencia, lo que sugiere su utilidad como marcador pronóstico en la LMA (8).

En el 2020, Rücker, et al, exploraron las alteraciones en el gen TP53 en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y cariotipo complejo. Se analizó un grupo de 458 pacientes para investigar la relación entre estas alteraciones, las alteraciones específicas del número de copias y el pronóstico en pacientes con cariotipo complejo. Mediante un enfoque retrospectivo observacional, se encontró que las alteraciones en TP53 se asocian con cambios específicos en el número de copias y están relacionadas con un pronóstico adverso en pacientes con cariotipo complejo (9).

En el 2019, Gaidzik et al, realizan una investigación donde se menciona los niveles de transcripción de mutantes DNMT3A en pacientes con LMA en remisión. El estudio incluyó a 74 pacientes y buscó determinar si los niveles de mutantes DNMT3A persisten en la remisión y si tienen un valor pronóstico. A través de un enfoque observacional retrospectivo, se concluyó que los niveles de mutantes DNMT3A persisten en la remisión, pero no predicen el resultado en pacientes con LMA (10).

En el 2012, Ding et al, los investigadores utilizaron secuenciación de genoma completo para analizar la evolución clonal en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que habían recaído después del tratamiento. Los resultados mostraron la dinámica de las alteraciones genéticas y cómo cambian con el tiempo y el tratamiento. Se identificaron mutaciones recurrentes en genes como FLT3, NRAS y KRAS, y se demostró que la heterogeneidad genética contribuye a la recaída. Este estudio resaltó la importancia de comprender la evolución clonal para mejorar las estrategias de tratamiento (11).

En el 2016, Neuendorff et al., revisaron todos los casos de LMA con BCR-ABL reportados desde 1975, donde indicó que si bien es un subtipo raro de LMA, ahora se incluye en la clasificación de la OMS de 2016. El problema que describen es que no hay una clara distinción entre la crisis de novo BCR-ABL en LMA y LMC en fase crítica y que ha sido un tema de debate durante mucho tiempo. Sin embargo, cada vez hay más evidencias que sugieren que BCR-ABL en LMA es de hecho un subgrupo distinto. Su análisis muestra que BCR-ABL ocurre predominantemente en LMA-NOS (no especificada) y LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia. El pronóstico de LMA con BCR-ABL parece depender de la citogenética y otras alteraciones moleculares en lugar de BCR-ABL en sí (12).

En el 2006, Druker et al., revisaron los ensayos clínicos en el cual evaluaron la respuesta del imatinib sobre la LMC. Con una mediana de seguimiento fue de 5 años y las valoraciones de Kaplan-Meier de las tasas acumulativas de respuesta citogenética completa del brazo de pacientes que recibieron imatinib fueron del 69% al año y del 87% a los 5 años. Alrededor de 7% de los individuos estudiados progresaron a Leucemia Mieloide Crónica en crisis leucémica o estadio acelerado, y la supervivencia global de los individuos estudiados que recibieron imatinib como tratamiento de inicio fue del 89% a los 5 años. Los que lograron una respuesta completa citogenética o en los que la carga de transcritos BCR-ABL habían disminuido por lo menos 3 log obtenían un riesgo considerablemente menor de progresión de enfermedad que los que no lograron una respuesta citogenética completa ($P < 0,001$). Algunos paciente que presentaron como efectos secundarios toxicidades grado 3 o 4 que fueron disminuyendo con el tiempo y finalmente no hubo cambios significativos en el perfil de eventos adversos (13).

2.2 Bases teóricas

Visión general de la Leucemia Mieloide Aguda

A la leucemia mieloide aguda (LMA) actualmente se le considera un síndrome, ya que abarca un grupo heterogéneo de cánceres de células sanguíneas que surgen de la expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas malignas (2, 3).

Las células leucémicas proliferan en la médula e interfieren con la producción de células sanguíneas normales, causando debilidad, infección, sangrado y otros síntomas y complicaciones. Por lo general, la LMA es rápidamente letal a menos que se trate con quimioterapia intensiva y/o terapias dirigidas, sumado al soporte vital y manejo de las comorbilidades asociadas (3).

Historia sobre las técnicas diagnósticas de la LMA

Es importante conocer brevemente la evolución del conocimiento y los conceptos que se ha manejado sobre esta enfermedad ya que nos va permitir entender la importancia de las nuevas técnicas diagnósticas.

Los primeros diagnósticos de leucemia se lograron gracias al descubrimiento del microscopio, por ello hasta antes de 1800 no se maneja ningún informe sobre la enfermedad. El médico Velpeau, en 1827, describe el primer caso de leucemia ya que al realizar una autopsia a un paciente le llamó la atención su sangre, muy espesa, "aspecto similar a una papilla", y bajo el microscopio, vio que presentaba numerosos "glóbulos de pus en sangre", más tarde otro médico es quien acuña el término "leucemia". En 1869 se descubre la hematopoyesis analizando la celularidad medular y se propone que existe una "leucemia" que se origina por un desorden medular, por lo que se acuña el primer término de "leucemia mielógena". En 1877 se empiezan a mejorar las técnicas de tinción celular por lo que se empieza la primera clasificación de las células leucocitarias por la morfología, en particular, por los gránulos que presentaban (15).

Más adelante en 1914, se plantea que la causa primaria del cáncer son cambios en el material nuclear. En 1958 se logra un gran descubrimiento, con la detección del "cromosoma filadelfia", que no fue bien definido hasta 1972 como la t(9:22) y se asoció a la "leucemia mieloide crónica", además se descubrió la t(15;17) asociada a la leucemia promielocítica aguda (un tipo de LMA), dando el inicio de la detección de alteraciones citogenéticas asociadas a LMA que se han ido ampliando hasta la actualidad (15).

La t(9:22) o cromosoma filadelfia produce una proteína anómala llamada BCR/ABL que genera una proliferación celular acelerada. La actividad de esta proteína actualmente puede ser bloqueada gracias al descubrimiento de un medicamento llamado mesilato de imatinib, descrito en 1992. Por lo que se suma además del estudio citogenético (cariotipo) la detección de alteraciones moleculares (panel molecular) y se están realizando importantes avances para el tratamiento dirigido a dichas alteraciones en vez de tratamiento inespecífico con quimioterapia intensiva conocida por su amplia toxicidad (15).

Clasificación de la LMA en el tiempo

En 1976, por consenso, se plantea la clasificación FAB (French-American-British), cual diferenciaba 6 subtipos que luego se actualizan a 8, en el cual consideraba datos morfológicos mediante tinción celular y datos inmunohistoquímicos. Sin embargo, esta clasificación si bien tiene una gran utilidad para fines académicos, no aporta para la toma de decisiones terapéuticas, tampoco ayuda a diferenciar el grado de agresividad de la enfermedad y por ende tampoco el pronóstico.

Por ello, y ante los nuevos descubrimientos, la OMS, en 2001, plantea una clasificación incorporando la citogenética en el algoritmo diagnóstico. Esta clasificación es actualizada 2008 donde se considera, además del estudio

citogenético, la detección de alteraciones moleculares y finalmente se actualiza en el 2017 sumando la nueva evidencia. El fin de esta nueva clasificación es poder diferenciar la LMA en diferentes grupos con tratamiento dirigido y diferente comportamiento clínico (14).

Patogénesis: aspectos genéticos y moleculares de la LMA

La LMA se caracteriza por presentar una hematopoyesis aberrante que surge como consecuencia de diversos cambios genéticos y epigenéticos en las células precursoras hematopoyéticas, que crean un clon de células anormales que son capaces de proliferar, pero no pueden diferenciarse en células hematopoyéticas maduras (por ejemplo, neutrófilos). Estas se mantienen mediante un grupo de células madre leucémicas que se renuevan a sí mismas (1-3).

Como ya hemos mencionado, la LMA se asocia con anomalías cromosómicas, que incluyen translocaciones no aleatorias, ganancia o pérdida de cromosomas completos (o partes de) y otras anomalías cariotípicas. En algunos casos, las translocaciones cromosómicas generan genes de fusión quiméricos que nunca se expresan en células normales. Como ejemplo, en la leucemia promielocítica aguda (LPA), una translocación cromosómica yuxtapone el locus del receptor de ácido retinoico-alfa (*RARA*) en el cromosoma 17 y el gen de la LPA en el cromosoma 15 para generar la oncoproteína PML-*RARA* (2).

Además, los reguladores clave del crecimiento y la diferenciación celular se ven alterados por mutaciones puntuales y pequeñas duplicaciones o deleciones de genes que no son detectables en los cariotipos de rutina (2).

Los ejemplos de anomalías genéticas en la AML incluyen defectos en las siguientes categorías de genes (16):

- Factores de transcripción: *RARA* (retinoic acid receptor-alpha), CBF (core-binding factor), *CEBPA* (CCAAT/enhancer-binding protein alpha).
- Reguladores epigenéticos: *KMT2A* (histone-lysine N-methyltransferase, also referred to as *MLL*, mixed-lineage leukemia), *TET* (ten-eleven translocation)
- Supresores de tumores: *TP53* (tumor protein p53), *WT1* (Wilms tumor suppressor gene).
- Reparación del ADN: *TP53*
- Señalización: *NRAS* (neuroblastoma-RAS), *FLT3* (FMS-related tyrosine kinase 3)
- Metabolismo celular: *IDH* (isocitrate dehydrogenase)
- Ensamblaje de nucleoproteínas: *NPM1* (nucleophosmin-1)

Epidemiología

Aunque la AML es la leucemia aguda más común en los adultos, es una enfermedad relativamente rara; La AML representa poco más del 1% de las muertes por cáncer en adultos en los Estados Unidos. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años y la incidencia aumenta con la edad. La proporción hombre: mujer es de aproximadamente 5: 3, y los blancos no hispanos tienen una incidencia más alta que otros grupos raciales y étnicos (17).

La AML se ha asociado con factores ambientales (por ejemplo, exposición a sustancias químicas, radiación, tabaco, quimioterapia, retrovirus) (17).

En casos raros, la LMA en adultos se asocia con anomalías genéticas familiares (p. Ej., Trisomía 21; anemia de Fanconi; síndrome de Bloom; mutaciones familiares de CEBPA, DDX41, RUNX1) (17).

Síndrome	Malignidad asociada	Estudio molecular
Desorden plaquetario familiar con predisposición a malignidades mieloides (OMIM 601399).	LMA/SMD	RUNX1
Trombocitopenia 2 (OMIM 188000).	LMA/SMD	5 UTR
LMA familiar con mutación CEPBA (OMIM 116897).	LMA	CEPBA
LMA familiar con mutación DDX41 (OMIM 137295).	LMA/SMD	DDX41
LMA/SMD familiar con mutación GATA2 (OMIM 137295).	LMA/SMD	GATA2

Cuadro 1: mutaciones familiares asociados a leucemia mieloides aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD) conocidas (17).

Diagnóstico

La LMA debe sospecharse en cualquier individuo con células blásticas circulantes (células mieloides inmaduras), citopenias inexplicables y/o síntomas relacionados (por ejemplo, sangrado, debilidad, infección) y ciertas emergencias metabólicas/oncológicas inexplicables (por ejemplo, síndrome de lisis tumoral, hiperleucocitosis) (1).

La LMA se diagnostica mediante aspirado de médula ósea y biopsia mediante análisis morfológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos y citogenéticos / moleculares. Estos hallazgos permiten el diagnóstico según los criterios de la Organización Mundial de la Salud; distinguir la LMA de otros trastornos

hematológicos y tienen importantes implicaciones para la clasificación, el pronóstico y la terapia (3).

Los criterios diagnósticos son los siguientes (2):

1. Conteo de blastos de al menos el 20 % de la celularidad total de la muestra de biopsia de médula ósea o del recuento de glóbulos blancos de sangre periférica.
Las excepciones que se consideran sin tener en cuenta el recuento de blastocitos en la médula ósea incluyen leucemias con ciertas anomalías genéticas específicas, sarcoma mielóide y compromiso del sistema nervioso central con mieloblastos.
2. Las formas de blastos deben identificarse como células del linaje mielóide. La mayoría de las veces, la presencia de antígenos mieloides en la superficie de las células blásticas se detecta mediante citometría de flujo. La presencia de varillas Auer es una característica de la AML (LN, ASH, WHO, Canadian).

Clasificación

La actual clasificación propuesta por la OMS, es la siguiente:

Leucemia mielóide aguda y neoplasias relacionadas:
LMA con anormalidades genéticas recurrentes: <ul style="list-style-type: none"> • LMA con RUNX1-RUNX1T1 • LMA con CBFβ-MYH-11 • LPA con PML-RARA • LMA con MLLT3-KMT2A • LMA con DEK-NUP214 • LMA con GATA2, MECOM • LMA megacarioblástica con RBM15-MKL1 • LMA con NPM1 mutado • LMA con mutación bialélica del CEBPA
LMA con cambios mielodisplásicos asociados
Neoplasia mielóide asociado a terapia
Sarcoma mielóide
Proliferación mielóide asociado a síndrome de Down <ul style="list-style-type: none"> • Mielopoyesis anormal transitoria • LMA asociado a síndrome de Down.
LMA, no especificado: <ul style="list-style-type: none"> • LMA con diferenciación mínima • LMA sin maduración • LMA con maduración • Leucemia mielomonocítica aguda • Leucemia monoblástica aguda • Leucemia eritroide pura • Leucemia megacarioblástica aguda • Leucemia basofílica aguda • Panmielosis aguda con mielofibrosis

Cuadro 2: Clasificación de LMA de la Organización Mundial de la salud (WHO) (14).

Factores Pronósticos

Las características clínicas del paciente y las características citogenéticas / moleculares de la leucemia contribuyen al pronóstico en la LMA (20).

Factores de riesgo clínico: varios hallazgos clínicos ayudan a predecir la probabilidad de lograr una remisión completa y subsiguiente supervivencia sin enfermedad en la LMA:

FACTORES FAVORABLES	FACTORES DESFAVORABLES
Edad < 50	Edad > 50
Score de Karnofsky > 60	Score de Karnofsky < 60
Fenotipo MDR 1 negativo	Fenotipo MDR 1 detectado
Sin antecedente de neoplasia hematológica	Con antecedente de neoplasia hematológica
t(8;21), inv(16)/t(16;16),t(15;17)	Cariotipo complejo (más de 2 alteraciones genéticas)
NPM1 mutado, CEBPA mutado	FLT3/ITD mutado, reordenamiento del MLL, mutaciones en IDH1 o IDH2.

Cuadro 3: Estratificación del riesgo en LMA (20).

Características citogenéticas y moleculares: la AML se clasifica según los hallazgos citogenéticos, moleculares y clínicos que son pronósticos importantes. El sistema de clasificación desarrollado por European LeukemiaNet, que estratifica a los pacientes en categorías de riesgo favorable, intermedio y adverso.

2017 European LeukemiaNet risk stratification of acute myeloid leukemia by genetics

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low¶} Biallelic mutated <i>CEBPA</i> Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high¶}
Intermediate	Wild type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> ^{low¶} (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ^Δ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVII)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn (17p)
Adverse	Complex karyotype, [◇] monosomal karyotype [§] Wild type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> ^{high¶} Mutated <i>RUNX1</i> [‡] Mutated <i>ASXL1</i> [‡] Mutated <i>TP53</i> [‡]

Cuadro 4: Estratificación del riesgo basado en características moleculares y citogenéticas (NCCN) (1).

Metas del tratamiento

El logro de una remisión completa (definida como la desaparición de células de leucemia detectables) es necesario para la curación de la LMA. La inducción de la remisión es un objetivo apropiado para la mayoría de los pacientes con AML, ya que los pacientes que logran una RC pueden prolongar la supervivencia y lograr una mejor calidad de vida.

Para algunos enfermos con LMA, el tratamiento con la intención de lograr una RC (o incluso modificar el curso de la enfermedad) puede ser desaconsejable debido a su edad avanzada, debilidad, problemas médicos coexistentes y/o tratamiento previo. En tales circunstancias, puede ser apropiado proporcionar atención de apoyo solo (por ejemplo, transfusiones de sangre, antibióticos) u otros medios para brindar alivio de los síntomas (3).

Evaluación previa al tratamiento

Debe incluir una historia y un examen físico completos para identificar los hallazgos clínicos y las condiciones comórbidas que pueden alterar el pronóstico o complicar el manejo, y estudios de laboratorio específicos (incluido el aspirado / biopsia de médula ósea) para establecer el diagnóstico y evaluar los factores pronósticos.

La evaluación también debe incluir la determinación del nivel de funcionamiento físico, las medidas de comorbilidad y la función cognitiva, especialmente en personas mayores o débiles (3).

Terapia de inducción

En adultos jóvenes y con buena condición física generalmente comienza con quimioterapia de inducción intensiva, con el objetivo de obtener una RC. Esta generalmente incluye una infusión continua de siete días de citarabina junto con un tratamiento de antraciclina en los días 1 a 3 (llamados regímenes "7 + 3"). Esto generalmente implica hospitalización durante al menos cuatro semanas, en espera de la recuperación de los recuentos sanguíneos normales y el manejo de las complicaciones de la enfermedad y su tratamiento (3).

En ciertas circunstancias, un tercer medicamento agregado a un régimen 7 + 3 puede proporcionar un beneficio clínico.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una excepción importante a los regímenes de inducción para LMA, en base a sus distintas presentaciones clínicas, características genéticas, complicaciones y pronóstico.

La quimioterapia de inducción puede ser altamente tóxica, principalmente para los sistemas hematopoyético y gastrointestinal, y requiere un monitoreo y manejo cuidadoso de las citopenias, infecciones, anormalidades de sangrado / coagulación, síndrome de lisis tumoral, desequilibrios de electrolitos y otras complicaciones. La mortalidad relacionada con el tratamiento aumenta con la edad avanzada (1-3).

La respuesta inicial al tratamiento se evalúa con un aspirado de médula ósea de 7 a 10 días después de completar la quimioterapia de inducción para demostrar la eliminación adecuada de las células de leucemia reflejadas por la hipoplasia de la médula. También se debe realizar un examen de la médula ósea después de la recuperación de los neutrófilos y las plaquetas para documentar el estado de remisión (1-3).

Dependiendo de la edad, la selección del paciente y las diversas características pronósticas, entre el 60 y el 80 por ciento de los adultos jóvenes logran una RC con estos regímenes, pero solo alrededor de un tercio de los pacientes en general se curan de la LMA finalmente. Algunos pacientes pueden necesitar dos cursos de inducción para alcanzar una RC (1-3).

Terapia posterior a la remisión completa

Se puede esperar una recaída en casi todos los pacientes que inicialmente alcanzan la RC, a menos que se administre la terapia posterior a la remisión. El objetivo de la terapia posterior a la remisión es eliminar cualquier enfermedad residual no detectable y lograr una cura. La terapia posterior a la remisión puede incluir dos fases: terapia de consolidación y mantenimiento; estos se distinguen por el momento de administración y la intensidad del tratamiento (1-3).

Consolidación: la terapia de consolidación es un tratamiento intensivo que se realiza poco después del logro de la RC. La consolidación generalmente comprende uno o más cursos de quimioterapia (usualmente infusiones de citarabina en dosis altas, llamada terapia HiDAC), trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HCT, por sus siglas en inglés) o HCT alogénico. Las decisiones con respecto a la terapia de consolidación óptima están influenciadas por la clasificación de LMA, la estratificación de riesgo basada en las características genéticas cromosómicas y moleculares y la condición médica del individuo. Las consideraciones adicionales son si el paciente es candidato para HCT y si hay un donante compatible disponible para HCT alogénico (1-3).

Trasplante de células hematopoyéticas (HCT): se prefiere para la mayoría de los pacientes con LMA con pronóstico desfavorable o intermedio, especialmente para los menores de 60 años. Cuando se puede identificar un donante adecuado, es preferible usar HCT alogénico a HCT autólogo o quimioterapia de consolidación. La HCT alogénica induce un importante efecto de "injerto contra leucemia" que no es provocado por el trasplante autólogo o la quimioterapia sola. La HCT alogénica se complica por toxicidades a corto y largo plazo, denominadas enfermedad aguda de injerto contra huésped (GVHD) y GVHD crónica, que se contrarrestan con la inmunosupresión y otras terapias (1-3).

Mantenimiento: la terapia de mantenimiento describe el tratamiento no mielosupresor con quimioterapia y / o un agente terapéutico dirigido que se administra durante un período de meses a años. Si bien no es necesario para la mayoría de los tipos de LMA, ciertas categorías de LMA pueden beneficiarse de la terapia de mantenimiento después de la recuperación de la terapia de consolidación (1-3).

2.3 Definición de términos básicos

Agente alquilante: Medicamentos contra el cáncer que interactúan con el material genético (ADN) de tal manera que evitan la división de las células. Los medicamentos de este tipo incluyen busulfano, clorambucilo, ciclofosfamida y melfalan.

Aspirado de médula ósea: Se extrae un pequeño volumen de médula ósea con anestesia local o general, generalmente del hueso de la cadera (pelvis) u ocasionalmente del esternón (esternón). Las células en la muestra se pueden examinar bajo el microscopio o con una prueba especial para identificar cualquier anomalía en las células sanguíneas en desarrollo.

Antraciclinas: Medicamentos utilizados en la terapia de leucemia para prevenir la división celular al alterar la estructura del ADN. Los medicamentos de este tipo incluyen daunorrubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina e idarrubicina.

Biopsia: Una pequeña muestra de tejido fresco, por ejemplo, ganglios linfáticos o médula ósea, extraída para análisis de laboratorio para establecer un diagnóstico exacto.

Cariotipo: Análisis para verificar el número, la forma y la estructura de los cromosomas. Esto puede proporcionar información valiosa para ayudar en el diagnóstico y la selección del tratamiento.

Células blásticas: Las células blásticas de la sangre que normalmente representan hasta el cinco por ciento de las células en la médula ósea. Las cuales se dividen para reponer las células normales en la médula ósea. Normalmente no son visibles en sangre periférica sana. La leucemia aguda se caracteriza por la acumulación de células blásticas anormales que se apoderan de la médula ósea y a menudo se incorporan al torrente sanguíneo.

Células madre: Las células más primitivas en la médula ósea de las cuales se derivan todos los diversos tipos de células sanguíneas. Estos pueden ser normales o leucémicos.

Citogenética: El estudio de la estructura de los cromosomas. Se realizan pruebas citogenéticas en muestras de sangre y médula ósea tomadas de pacientes con leucemia para detectar anomalías cromosómicas asociadas con la enfermedad. Estos ayudan en el diagnóstico y la selección del tratamiento óptimo. Los resultados pueden retrasarse porque las células pueden necesitar crecer durante días en un tubo de ensayo antes del análisis.

Citopenia: Una reducción en el número de células que circulan en la sangre.

Cromosoma: Los cromosomas contienen el código genético empaquetado de manera compacta. Son visibles bajo el microscopio cuando una célula se divide. Los cromosomas transportan los 100.000 genes que proporcionan el modelo heredado de cada individuo. En los humanos, normalmente hay 23 pares contenidos en el núcleo de cada célula. Las alteraciones en el número u

organización de los cromosomas pueden desempeñar un papel clave en el desarrollo del cáncer.

Corticosteroides (esteroides): Un grupo de hormonas sintéticas que incluyen prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona utilizadas en el tratamiento de algunas leucemias y también para suprimir el rechazo del injerto y la enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea. Los efectos secundarios incluyen un mayor riesgo de infección, aumento de peso, cambios de humor y, a veces, ablandamiento de los huesos con el uso a largo plazo.

ADN (ácido desoxirribonucleico): Proporciona el componente esencial para almacenar material genético en "cintas" o cromosomas. Hay cuatro compuestos químicos diferentes de ADN (bases) organizados en secuencia codificada como genes que determinan las características heredadas de un individuo.

Granulocitos: Un tipo de glóbulos blancos que contienen gránulos en su citoplasma (por ejemplo, neutrófilos, eosinófilos, basófilos). Protegen el cuerpo contra la infección al buscar y matar microorganismos. Los granulocitos neutrófilos se denominan comúnmente neutrófilos.

Inmunofenotipo: Prueba de laboratorio especializada utilizada para detectar marcadores en la superficie de las células. Estos marcadores identifican el origen de la célula.

Inmunosupresión: Una reducción inducida por el tratamiento en los mecanismos de defensa del cuerpo. La inmunosupresión deliberada es una parte necesaria del procedimiento de trasplante de médula ósea para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped y el rechazo del injerto.

Marcadores celulares: Características bioquímicas o genéticas que distinguen y discriminan entre diferentes tipos de células. Son como banderas pegadas al exterior de una celda que se pueden analizar en máquinas especiales.

Remisión completa: Cuando el tratamiento contra el cáncer ha tenido éxito y se ha destruido gran parte de la enfermedad, ya no se puede detectar con la tecnología actual. En personas con leucemia, esto significa que la proporción de células blásticas en la médula se ha reducido a menos del cinco por ciento. No hay células blásticas presentes en la sangre circulante y el recuento sanguíneo ha vuelto a la normalidad.

Plaquetas: Pequeños cuerpos parecidos a células derivados de megacariocitos en la médula ósea. Circulan en la sangre y juegan un papel importante en la prevención y el control del sangrado. Valores normales, 150-400 x 10⁹ por litro.

Quimioterapia: Tratamiento con medicamentos contra el cáncer. Estos pueden usarse solos o en combinación para matar o prevenir el crecimiento y la división de las células. Aunque dirigida a las células cancerosas, la quimioterapia moderna seguirá afectando, hasta cierto punto, inevitablemente a las células normales que se dividen rápidamente, como el cuero cabelludo y el intestino, causando pérdida

de cabello y náuseas, que generalmente son temporales y reversibles. Hay una variedad de sustancias en desarrollo que pueden proteger las células normales durante el tratamiento de quimioterapia.

Terapia ablativa: Dosis altas de quimioterapia o radioterapia destinadas a destruir las células cancerosas residuales, pero que al mismo tiempo destruyen la médula ósea del paciente y, por lo tanto, requieren el rescate de células madre.

Trasplante alogénico de células madre: Un trasplante de células madre usando médula colectada de un donante sano compatible, generalmente un hermano o hermana. El riesgo asociado con dicho trasplante aumenta con la edad y hasta ahora 55 años se ha considerado como el límite superior de edad para los pacientes.

Supervivencia a largo plazo: Término utilizado para describir a los pacientes con leucemia de supervivencia que han estado libres de enfermedad durante períodos prolongados de tiempo, generalmente al menos cinco años. La posibilidad de que la enfermedad regrese (recaída) disminuye con el tiempo (18).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Hipótesis general:

La detección del panel molecular incorporado al diagnóstico de leucemia mieloide aguda influye mejorando porcentaje de éxito en el tratamiento.

Hipótesis estadística:

Ho: No existe mejora al tratamiento en paciente con LMA cuando se incorpora la detección de panel molecular en el diagnóstico.

Ha: Existe mejora al tratamiento en pacientes con LMA cuando se incorpora la detección de panel molecular en el diagnóstico.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Remisión completa de la enfermedad	No detección de enfermedad luego del tratamiento por medio de aspirado de médula ósea (MO).	Cualitativa	< 5% de blastos presentes en MO.	Nominal	Sí: <5% en MO No: ≥5% en MO	Historia clínica

Detección del Panel Molecular	Estudio de alteraciones moleculares por técnica FISH, PCR o Secuenciación de DNA.	Cualitativa	Estudio molecular realizado.	Nominal	No alteraciones moleculares detectadaSe s. Alteración molecular detectada (BCR/ABL, AML, FLT 3, PML-RARA, CEBPA, NPM1, etc)	Historia clínica
Edad	Lapso de vida desde el nacimiento.	Cuantitativa	Años	Razón	1 a 100	Historia clínica
Sexo	Sexo al nacer	Cualitativa	Tipo de sexo	Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Antecedentes patológicos	Enfermedades diagnosticadas además de LMA.	Cualitativa	Patologías diagnosticadas	Nominal	Hipertensión Arterial Diabetes Meillitus Asma Mioardíopatía Otros	Historia Clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Enfoque: Cuantitativo

Tipo: Observacional

Métodos: Analítico

Diseño: Observacional analítico (cohorte)

4.2 Diseño muestral

Población universo

Todos los pacientes con leucemia mieloide aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Población de estudio

Pacientes adultos con leucemia mieloide aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre el año 2010 – 2018.

Tamaño de la muestra

Se toma la decisión de estudiar a la totalidad de pacientes con prueba de panel molecular en el periodo de tiempo indicado. Se indagó la cantidad de pacientes con esta prueba y se obtuvo que en un año se tiene 50 pacientes con este

examen. En el tiempo delimitado en el trabajo se tiene el total de 450 pacientes. Por lo tanto, el grupo expuesto contará con 450 pacientes, mientras que el grupo no expuesto contará con el mismo número presente en el grupo expuesto para asegurar la homogeneidad entre los grupos.

Muestreo o selección de la muestra

Probabilístico, muestreo aleatorio simple.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el HNGAI entre el año 2010-2018.
- Los criterios diagnósticos serán según indica la OMS (Organización Mundial de la Salud), con actualización del 2016, obligatoriamente debe contar con mielograma con recuento de blastos mayor a 20% y citometría de flujo tipificando el subtipo de leucemia mieloide aguda.
- Pacientes que entre 18 a 60 años.
- Pacientes que recibieron tratamiento según la guía de práctica clínica nacional sobre leucemia mieloide aguda, sin diferimientos en el tratamiento mayores a 1 mes.

Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten otra comorbilidad, cómo diabetes, hipertensión arterial, o alguna otra enfermedad hematológica.
- Pacientes que no continuaron regularmente el tratamiento o iniciaron el tratamiento después de un mes de realizado el diagnóstico.
- Pacientes que recibieron tratamiento individualizado o no acorde con la guía de práctica clínica nacional sobre leucemia mieloide aguda.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Técnica: La técnica a usar es la ficha de registro, por lo tanto, no habrá necesidad de realizar alguna validación de instrumento. Esta ficha será de uso exclusivo por el investigador.

Procedimiento: Se solicitará autorización al área de investigación y docencia del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen para revisión de historias clínicas con fines de investigación. Se realizará la revisión de historias clínicas del archivo del hospital según la base de datos del servicio de hematología clínica, donde se encuentra la lista de pacientes diagnosticados con LMA para finalmente realizar el llenado de fichas de recolección de datos para su procesamiento.

Instrumentos de recolección y medición de variables

La ficha de recolección de datos (anexo 1).

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos serán introducidos en una base de datos y el análisis de los mismos se realizará con el programa de datos estadístico SPSS 15^a ed. ®.

Análisis estadístico descriptivo

Las **variables categóricas** estarán descritas en porcentaje y frecuencias absolutas. La forma de presentar será mediante gráficos de barra, gráficos de torta o tablas de frecuencia. Las variables categóricas por describir serán: remisión completa de la enfermedad, detección del panel molecular, sexo, antecedentes patológicos.

Las **variables numéricas** serán descritas con el uso de medidas de tendencia central (mediana o media) y medidas de dispersión (rango intercuartílico o desviación estándar). La decisión sobre la medida de resumen a usar dependerá de la distribución de los datos. Las variables numéricas a describir será: edad.

Análisis estadístico analítico

Como parte del análisis estadístico bivariado, las variables categóricas se analizarán con prueba exacta de Fisher o Chi cuadrado. La comparación de una variable numérica en dos categorías se describirá con el uso de la prueba de T students o U Mann-Whitney.

Para el análisis multivariado se considera como variable dependiente a la remisión de la enfermedad (y), mientras que la variable independiente principal será la prueba de panel molecular (x1). Se utilizarán modelos de regresión cuyo estimado a medir serán RR, con su respectivo intervalo de confianza al 95 %. Se consideraron como significativos valores de $P < 0,05$.

4.5 Aspectos éticos

El estudio se realizará respetando las normas del comité de ética del hospital. En caso de publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los pacientes.

CRONOGRAMA

Pasos	2023										
	Feb	Marzo	Marzo	Marzo	Marzo	Octubre	Octubre	Octubre	Noviembre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del plan de tesis	X	X									
Aprobación del plan de tesis			X								
Recolección de datos				X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe						X	X				
Revisión y aprobación de la tesis								X	X		
Sustentación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

Para la ejecución de la siguiente investigación, se necesitará contar con los siguientes recursos:

Concepto	Unidad de medida	Costo unitario (nuevos soles)	Costo total (nuevos soles)
Utensilios de escritorio	01 unidad	5.00	50.00
Compra de Software	01 software	300.00	300.00
Empastado/anillado de proyecto y tesis	01 servicio	60.00	120.00
Imprenta	01 hoja	0.12	120.00
Movilidad	01 servicio	20.00	200.00
TOTAL			842.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology – Acute myeloid leukemia, 2018.
2. ELN: Recommendations from an international expert panel on the diagnosis and management of AML in adults, 2018.
3. College of American Pathologists (CAP) and the American Society of Hematology (ASH): Guideline on initial diagnostic workup of acute leukemia, 2017.
4. Molica M, Mazzone C, Niscola P, de Fabritiis P. TP53 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Still a Daunting Challenge? Front Oncol. 2021.
5. Thol F. What to use to treat AML: The role of emerging therapies. Hematology. 2021 Dec 10;2021(1):16-23.
6. Castro-Mollo M, Heredia M, Meza J, Roque K, Haro JC, Enriquez DJ, Arnao VY, Alcarraz C, Mallma V, Lopez L, Quintana S. Overview of Acute Myeloid

- Leukemia in Adults at the Peruvian National Cancer Institute (INEN). *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):11649-50.
7. P. Lovato, Pedro Eduardo. Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. *Rev Med Hered* [online]. 2015, vol.26, n.3
 8. Holtan S, et al. Composite FLT3-ITD index and clinical correlation in adult acute myeloid leukemia. *Blood Advances*, 4(12), (2020).
 9. Rücker F, et al (2020). TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*, 135(11), 733-747.
 10. Gaidzik, V, et al. DNMT3A mutant transcript levels persist in remission and do not predict outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 33(12), 2861-2864, (2019).
 11. Ding L et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*, 481(7382), 506-510 . (2012).
 12. N. Neuendorff, T. Burmeister, B. Dörken, et al., BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features, 2016.
 13. B. J. Druker, F. Guilhot, S. G. O'Brien et al., "Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia," *The New England Journal of Medicine*, vol. 355, pp. 2408–2417, 2006.
 14. World Health Organization (WHO): Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition, 2017.
 15. Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología Rev Latinoam* 2013;51(1):58-69.
 16. West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014 Mar;1310(1):111-8.
 17. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML) – Revised Canadian consensus guidelines, 2017.
 18. Australian Leukaemia Foundation: Glossary of terms. Extraído el 12 de abril de 2019, disponible en: <https://www.leukaemia.org.au/disease-information/blood-cancer-resources/glossary-of-terms/#glossary>.
 19. Arber DA. The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. In *Seminars in hematology* 2019 Apr 1 (Vol. 56, No. 2, pp. 90-95). WB Saunders.
 20. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 Update on risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2014 Nov;89(11):1063-81.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección

IMPACTO DE LA DETECCIÓN DE ALTERACIONES MOLECULARES SOBRE LA REMISIÓN DE ENFERMEDADES LUEGO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA DEL HOSPITAL ALMENARA EN EL PERIODO 2010-2018	¿En qué medida influye la detección del panel molecular sobre el porcentaje de remisión de la enfermedad posterior al tratamiento en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen entre el año 2010 al 2018?	Objetivo general	Hipótesis general	Enfoque: Cuantitativo Tipo: Observacional Métodos: Analítico Diseño: Observacional analítico (cohorte)	Pacientes adultos con leucemia mieloide aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre el año 2010 - 2018. La pruebas estadísticas a emplear será Chi cuadrado, el software estadístico que usará para el análisis será el SPSS y los resultados serán mostrados en tablas.	Ficha de recolección de datos.
		Objetivos específicos	Hipótesis específicas			
		<p>Determinar la relación entre la detección de panel molecular y el porcentaje de remisión de la enfermedad luego del tratamiento en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018.</p>	<p>La detección del panel molecular al momento del diagnóstico de leucemia mieloide aguda influye mejorando porcentaje de éxito en el tratamiento.</p>			
		<p>Establecer el porcentaje de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018, que contaban con estudio de Panel Molecular.</p>	<p>La no detección del panel molecular influye en que no se pueda iniciar tratamiento diana para alteraciones moleculares específicas, por consiguiente disminuye la precisión del tratamiento para algunos subtipos de LMA.</p>			
		<p>Establecer el porcentaje de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018, que lograron remisión completa de la enfermedad luego de la etapa de inducción y consolidación, mediante el estudio de mielograma y citometría de flujo.</p>	<p>La no detección del panel molecular influye en que no se pueda estratificar adecuadamente el riesgo de la LMA a tiempo.</p> <p>La no detección del panel molecular en LMA, influye negativamente sobre otras variables como el aumento del tiempo de hospitalización, no respuesta al tratamiento o recaída temprana.</p>			
		<p>Identificar qué alteraciones moleculares fueron estudiadas en los pacientes con Leucemia Mieloide</p>				

		<p>Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018.</p> <p>Identificar que alteraciones moleculares fueron estudiadas en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018.</p> <p>Identificar que alteraciones moleculares fueron halladas (positivas) en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018.</p> <p>Comparar las complicaciones de la enfermedad asociadas a la enfermedad que se presentaron en los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, en el periodo 2010-2018, en el grupo que contaba con estudio de panel molecular del que no.</p>				
--	--	---	--	--	--	--

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº HCL	
EDAD	
SEXO	M () F ()
PROCEDENCIA	
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	Descibir:
CITOMETRIA DE FLUJO DEBUT	Descibir:
ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA DEBUT	Descibir:
CITOGÉNÉTICA AL DEBUT	Descibir:
PANEL MOLECULAR (ESPECIFICAR QUE ALTERACIONES FUERON ESTUDIADAS Y RESULTADO)	SÍ () NO () ALTERACIONES ESTUDIADAS:
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO AL DEBUT	STANDARD () ALTO () MUY ALTO ()
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDO	Descibir:
CITOMETRIA DE FLUJO CONTROL	Descibir:
ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA CONTROL	Descibir:
REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD LUEGO DE LA INDUCCIÓN	SÍ () NO ()
REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD LUEGO DE LA CONSOLIDACIÓN	SÍ () NO ()
FALLECIMIENTO	SÍ () NO ()