



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA SOBREVIVENCIA DE
PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO
ALMENARA IRIGOYEN – 2015-2017**

**PRESENTADO POR
MIRLA HUILLCAÑAHUI NAVARRO**

**ASESOR
WILFREDO SALINAS CASTRO**

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

**LIMA – PERÚ
2018**



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

La autora 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
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON LA SOBREVIVENCIA DE
PACIENTES ADULTOS DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO
ALMENARA IRIGOYEN – 2015 - 2017
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

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

**PRESENTADO POR
MIRLA HUILLCAÑAHUI NAVARRO**

**ASESOR
WILFREDO SALINAS CASTRO**

LIMA, PERÚ

2018

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	4
1.5. Viabilidad y factibilidad	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1. Antecedentes	6
2.2. Bases teóricas	10
2.3. Definición de términos básicos	16
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	19
3.1. Formulación de la hipótesis	19
3.2. Variables y su operacionalización	19
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1. Tipos y diseño	22
4.2. Diseño muestral	22
4.3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos	23
4.4. Procesamiento y análisis de datos	23
4.5. Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
PRESUPUESTO	26
FUENTES DE INFORMACIÓN	27
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Declaración jurada de confidencialidad	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la situación problemática

La leucemia linfocítica aguda es una proliferación descontrolada de un clon de células inmaduras que ocupan la médula ósea y se extienden a la sangre periférica y otros órganos como el hígado y el bazo; constituye una alteración compleja por sus distintas características clínicas y biológicas.⁽¹⁾

A nivel mundial, la leucemia linfocítica aguda representa cerca del 80% de todas las neoplasias hematológicas, llegando hasta un 75% de todas las leucemias en niños y hasta un 30% en adultos.^(2,3) Luego de una primera línea de tratamiento, se ha encontrado que la tasa de remisión completa se encuentra entre el 78 y 90%,⁽⁴⁾ sin embargo, hasta un 30% de los pacientes con riesgo estándar y un 60% con alto riesgo tendrán recaídas.⁽⁵⁾

Las tasas de supervivencia referidas en la literatura son variables, pudiendo reportarse índices de supervivencia global a 5 años de 40 al 50%⁽⁴⁾ y en otros estudios descender hasta 20 al 30%.⁽⁶⁾ El pronóstico de esta patología se relaciona con diversos factores como la edad, el estado general basal, el inmunofenotipo, la citogenética de las células neoplásicas y con la rapidez con la que se alcanza la remisión.⁽⁵⁾

En Estados Unidos, en el año 2008, se estimó una incidencia anual de leucemia aguda de 258 por millón de habitantes y en el 2011 se reportaron 11 210 casos nuevos de los cuales murió por la enfermedad el 38%.⁽⁷⁾ Mientras que, en México, en el año 2010 se reportó una incidencia anual de leucemia aguda de 2 por cada 100 000 habitantes, de estos el 65% correspondió a leucemia linfocítica aguda; y que menos del 50% de los pacientes fueron admitidos en instituciones de tercer nivel y alcanzaron una tasa de supervivencia de 82% a los 4 años de seguimiento, en tanto que los admitidos en instituciones de segundo nivel alcanzaron una tasa de supervivencia de 55%.⁽⁸⁾ En Colombia, en el año 2012, se estimó una incidencia de 1338 casos de leucemia en hombres y 1290 casos

en mujeres; y reportaron tasas de remisiones completas del 61.5% obteniendo una sobrevida global media menor de 13 meses.⁽⁷⁾

En el Perú, en el año 2010, el reporte epidemiológico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas registró 380 casos nuevos de leucemia linfocítica aguda de un total de 1417 casos nuevos de neoplasias hematológicas reportadas en Lima. Sin embargo, a nivel nacional, existe un subregistro de las neoplasias hematológicas debido a diversos factores como el escaso registro en zonas rurales, la incorrecta clasificación usando el CIE-10 o la falta de seguimiento cuando son referidos a otras instituciones de salud.⁽⁹⁾ La Vigilancia Epidemiológica de Cáncer, en el año 2011, registró 1350 personas fallecidas por leucemia lo que significó un índice de mortalidad de 4 a 5 por cada 100 000 defunciones.⁽¹⁰⁾

En el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, institución de referencia nacional, no existe información publicada respecto a las características clínico-epidemiológicas ni a los factores pronósticos de sobrevida en los pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica aguda. Por lo que no se logra valorar el real impacto de la morbimortalidad de estos pacientes.

1.2. Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con la sobrevida de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Identificar los factores de riesgo asociados con la sobrevida de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar las principales características socio-demográficas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017.
- Identificar las más frecuentes presentaciones clínicas iniciales en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017.
- Identificar las principales alteraciones hematológicas al debut en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017.
- Describir las características inmunofenotípicas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017.
- Identificar las principales alteraciones citogenéticas en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017.
- Identificar la frecuencia de la infiltración del sistema nervioso central en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017.
- Determinar la tasa de mortalidad, la tasa de remisión completa de enfermedad, la sobrevida global y la sobrevida libre de evento de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017.

1.4. Justificación

Los problemas de salud son una preocupación constante en el mundo y salvaguardar la salud humana es uno de los retos mundiales. A pesar de su baja prevalencia, las leucemias son un importante problema de Salud Pública debido a su alta mortalidad, al deterioro del bienestar y calidad de vida de los pacientes. Es por eso que, son el Estado y las Instituciones de salud las llamadas a conocer la problemática actual de estas neoplasias hematológicas.

Por lo que esta investigación puede aportar la situación actual de la leucemia linfocítica aguda en uno de los hospitales de referencia nacional como es el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y las limitaciones que se tienen al diagnóstico; y en base a esto, establecer mejoras en el proceso de diagnóstico y tratamiento, lo que favorecería el abordaje que se plantea en el Servicio de Hematología ya que se podría sentar las bases para la producción de guías de práctica clínica institucionales.

Además, este estudio permitirá conocer la importancia de tener las herramientas necesarias para la identificación de las características clínico-biológicas de la leucemia linfocítica aguda que se registran en los protocolos internacionales como determinantes para establecer el tratamiento según la clasificación de riesgo, y con esto repercutir en el pronóstico de la patología y en el bienestar de los pacientes.

Con este análisis situacional de salud de la leucemia linfocítica aguda, se puede establecer un mejor empleo de los recursos humanos y materiales, lo cual impactaría en los gastos públicos de Salud por parte de la Institución y del Estado.

1.5. Viabilidad y factibilidad

Para la realización de la investigación se contará con el recurso humano necesario que básicamente será el investigador; se dispondrá del tiempo suficiente de acuerdo al cronograma que se elaborará; y además se contará con los recursos financieros y materiales suficientes para su despliegue ya que se buscará el apoyo económico de la Institución Hospitalaria con previa aprobación del protocolo de investigación.

Es factible realizar este tipo de investigación ya que se solicitará los permisos para la revisión de las historias clínicas al área de Archivo y el asentimiento de la Comisión de Investigación y docencia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siendo ésta una sede docente que promueve la investigación.

Por otro lado, existen escasos antecedentes sobre investigaciones nacionales que caractericen a las leucemias linfoides agudas y que sirvan como referente para la discusión de este estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

En el 2007, en Estados Unidos, se desarrolló una investigación observacional, descriptiva, retrospectiva y transversal en base al estudio internacional de Leucemia Linfocítica Aguda (*International ALL trial: MRC UKALLXII/ECOG E2993*) llevado a cabo por el Reino Unido y Estados Unidos que incluyó a 1522 pacientes menores de 65 años. Tuvo como objetivo determinar la importancia del cariotipo como factor pronóstico independiente en pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda. Se analizaron 1366 reportes citogenéticos encontrando anomalías cromosómicas específicas en el 79% de casos, siendo las principales la t(9;22) (q34;q11.2) (cromosoma philadelphia) en un 19% de casos con una tasa de supervivencia global a los 5 años de 22% versus 41% en los que no la presentaban ($p < 0.001$), la t(4;11) (q21;q23) en un 7% y el cariotipo complejo (5 o más anomalías) en un 4%, las cuales también se asociaron a una disminución de la supervivencia global a 5 años.⁽¹¹⁾

En el 2006, se ejecutó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal que se basó en el estudio internacional de Leucemia Linfocítica Aguda (*International ALL trial: MRC UKALLXII/ECOG E2993*) llevado a cabo por el Reino Unido y Estados Unidos, que incluyó a 1522 pacientes menores de 65 años. Tuvo como objetivo determinar la importancia de la infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC) en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda. Se analizaron 1508 casos, de los cuales el 5% tuvieron infiltración del SNC al debut de la enfermedad, no se encontró diferencias significativas respecto al sexo y la edad; la supervivencia global a los 5 años fue mayor en los pacientes sin infiltración del SNC comparado con los pacientes con infiltración del SNC: 42% versus 29% ($p = 0,02$). Pero la infiltración del SNC no tuvo significancia en la supervivencia libre de enfermedad.⁽¹²⁾

En el 2005, se desarrolló un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en base al estudio internacional de Leucemia Linfocítica Aguda (*International ALL*

trial: MRC UKALLXII/ECOG E2993) llevado a cabo por el Reino Unido y Estados Unidos, que incluyó a 1522 pacientes menores de 65 años. Tuvo como objetivo determinar la sobrevida global post quimioterapia de inducción y determinar los factores pronósticos. Se encontró una tasa de supervivencia global de 45% en pacientes que lograron la remisión completa luego del tratamiento de inducción y se encontraron como factores pronósticos para la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a la edad (35 años a más) ($p=0,001$) (OR=1,027) y al recuento de leucocitos al diagnóstico ($>30 \times 10^9/L$ para linaje B y $>100 \times 10^9/L$ para linaje T) ($p=0,001$) (OR=1,002).⁽¹³⁾

En el 2004, en el Centro Oncológico *M.D. Anderson* de la Universidad de Texas en Estados Unidos se ejecutó una investigación observacional, descriptiva, retrospectiva y transversal cuyo objetivo fue evaluar la respuesta al tratamiento con HiperCVAD y la sobrevida en pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda. Se estudiaron a 288 pacientes y se encontró que la edad promedio fue de 40 años, la tasa de remisión completa fue de 92% y la tasa de mortalidad fue de 5% luego de la inducción; y que la tasa de sobrevida global a 5 años fue de 38%. Además, se encontró que los factores de pobre pronóstico para la sobrevida fueron la edad (40 años a más), la leucocitosis ($\geq 50 \times 10^9/L$), la presencia del cromosoma Philadelphia y la trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/L$) ($p < 0,001$).⁽¹⁴⁾

En el 2016, en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" y en el Hospital de Alta Especialidad Bicentenario de México, se efectuó un trabajo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal que tuvo como objetivo determinar el recuento de corte de leucocitos y edad con implicancia pronóstica en pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda. Se incluyó a 255 pacientes y se encontró que edad promedio fue de 31 años y la supervivencia libre de enfermedad disminuyó desde los 20 años ($p=0,001$); y la mediana de recuento de leucocitos fue de $56,1 \times 10^9/L$ y la sobrevida libre de enfermedad disminuyó desde un recuento de leucocitos $> 20 \times 10^9/L$ ($p < 0,05$).⁽¹⁵⁾

En el 2011, en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", se desarrolló un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal de

cohortes, cuyo objetivo fue evaluar la respuesta al tratamiento de acuerdo al protocolo institucional HGMLAL07 y HGMLAL09 y el impacto pronóstico de algunos factores en la sobrevida de pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica aguda. Se estudió a 153 pacientes, la edad promedio fue de 29 años, la tasa de remisión completa fue de 63% y la de mortalidad de 26% en la inducción. Se encontró que el inmunofenotipo (linaje B versus T) ($p=0,270$) y el recuento de leucocitos al debut no tuvieron un impacto significativo en la sobrevida ($p=0,773$); mientras que la infiltración del sistema nervioso central ($p<0,000$) y la presencia del transcrito de fusión BCR/ABL presentaron impacto sobre la supervivencia ($p=0,030$).⁽¹⁶⁾

En el 2008, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” de México, se efectuó un trabajo observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal de cohorte, cuyo objetivo fue describir las características de los adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, su respuesta al tratamiento y evaluar los factores relacionados con la sobrevida. Se incluyó a 40 pacientes adultos y se encontró que la edad promedio fue de 27 años, la tasa de remisión completa fue de 78%, la mortalidad en el tratamiento de inducción fue de 2.8%, la mediana de sobrevida global fue de 15 meses y de sobrevida libre de enfermedad fue de 11,6 meses; y los factores asociados con disminución de la sobrevida global fueron la hiperleucocitosis ($p=0,046$), el inmunofenotipo T ($p=0,034$) y la falta de remisión completa temprana ($p=0,001$).⁽¹⁷⁾

En el 2007, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, se desarrolló una investigación observacional, descriptiva, retrospectiva y transversal cuyo objetivo fue describir las variables demográficas y los factores vinculados a supervivencia en pacientes con leucemia linfocítica aguda, incluyendo a 83 pacientes mayores de 15 años. Este estudio encontró que la edad media fue de 24 años y la mayor parte de pacientes fueron varones (62,7%); la tasa de remisión completa fue del 61% y la mortalidad del 24% durante el tratamiento de inducción con el esquema HyperCVAD, la mediana de sobrevida global (SG) fue de 11,3 meses y la sobrevida libre de evento de 7,3 meses; los factores de riesgo asociados a supervivencia fueron un recuento leucocitario mayor de

30000 al diagnóstico que disminuyó la mediana de SG de 13,9 meses a 6,5 meses ($p=0,026$); los pacientes con $t(9;22)$ tuvieron una mediana de SG de 7 meses mientras que aquellos con cariotipo normal tuvieron una tasa de SG de 13,6 meses ($p=0,040$); y el inmunofenotipo T presentó SG de 0,2 meses versus los de tipo precursor B que tuvieron una SG de 13,97 meses ($p=0,027$).⁽¹⁸⁾

En el 2008, en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Chile se efectuó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, cuyo objetivo fue determinar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de pacientes adultos diagnosticados de leucemia linfocítica aguda y la influencia étnica mapuche en la remisión. Se incluyó a 30 pacientes, cuya edad promedio fue de 34 años; se encontró una tasa de remisión completa del 50% en pacientes menores de 30 años en comparación a 16,5% en mayores de 30 años; además se reportó que la tasa de remisión completa fue del 40% para pacientes que no tenían apellido mapuche en comparación a 26,6% en pacientes con apellido mapuche; y que la tasa de sobrevida global fue del 60% a los 3 años y la sobrevida libre de enfermedad fue de 14 meses.⁽¹⁹⁾

En el 2018, en los hospitales Víctor Lazarte Echegaray y Almanzor Aguinaga Asenjo del Perú, se desarrolló un trabajo observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal que tuvo como objetivo principal estimar la sobrevida a 5 años de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda, incluyendo a 262 pacientes. Esta investigación reportó que la población adulta fue del 48,3%, la leucemia linfocítica aguda representó el 61,5%, la tasa de sobrevida al año fue de 30% y a los 5 años tendía a 0; y la mediana de supervivencia fue de 0,59 años; y concluyeron que lo encontrado respecto a los valores de supervivencia fueron inferiores a lo reportado en la literatura.⁽²⁰⁾

En el 2014, en el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo del Perú se efectuó una investigación observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, cuyo objetivo fue describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con leucemia. Se estudió a 55 pacientes y se halló que el lapso de edad más frecuente fue de 31 a 55 años (30%), las principales manifestaciones iniciales fueron palidez (69.2%) y fiebre (64.5%), y las

principales alteraciones laboratoriales fueron la trombocitopenia (98.2%) y la anemia (87.3%); concluyendo que la información obtenida concuerda con lo hallado en la literatura.⁽²¹⁾

En el 2014, en el Hospital Regional de Cajamarca del Perú, se ejecutó un análisis observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, que tuvo como objetivo establecer las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda *de novo*. Se incluyó a 52 pacientes y se reportó que la edad promedio de presentación fue a los 29 años, que la mayoría de casos se trató de leucemia mieloide aguda (61%), el principal síntoma de presentación fue la astenia (69%), la alteración laboratorial más frecuente fue la anemia (57%) y la mortalidad fue del 2%.⁽²²⁾

2.2. Bases teóricas

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es un cáncer hematológico debido a la proliferación maligna de progenitores linfocíticos inmaduros (blastos) caracterizándose por invadir la médula ósea y expandirse a la sangre periférica y otros órganos.⁽¹⁾

La LLA representa hasta un 75% de todas las leucemias en niños y hasta un 30% en adultos.^(2,3) Mundialmente, el promedio de la mortalidad anual de esta neoplasia hematológica es de 3 a 5 casos por cada 100 000 habitantes en adultos y se ha reportado que existe un incremento en la incidencia de esta enfermedad⁶.

El proceso de leucemogénesis, que lleva a transformar una célula precursora hematopoyética en neoplásica, todavía no se ha definido precisamente. No obstante, se conoce que existe cierta predisposición genética, así por ejemplo se ha visto la correspondencia que hay entre gemelos univitelinos y los síndromes de fragilidad cromosómica con un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias o alteraciones cromosómicas como el síndrome de Down

que tienen mayor posibilidad de presentar leucemia que las demás personas.⁽²³⁾

Manifestaciones clínicas

La mayoría de la sintomatología de la LLA al debut manifiestan la invasión de la médula ósea por los blastos, y se relacionan con el fallo medular como la palidez y cansancio a consecuencia de la anemia, las lesiones purpúricas o petequiales por la trombocitopenia y la fiebre e infecciones secundarias a la neutropenia.⁽²³⁾

Las LLA de estirpe T tienen manifestaciones clínicas peculiares como presentarse con recuentos leucocitarios más elevados y con masa mediastínica al diagnóstico y tienen mayor predisposición de afectar el sistema nervioso central (SNC).⁽²³⁾

El diagnóstico se basa en un estudio completo del paciente. Se debe incluir:

- Anamnesis y examen físico completo

- Evaluación del estado general basal (Escala ECOG validada por la Organización Mundial de la Salud)⁽²⁴⁾
 - ECOG 0: Asintomático, actividades normales
 - ECOG 1: Sintomático que le impide trabajos dificultosos pero ambulatorio
 - ECOG 2: Permanece en cama < 50% del día
 - ECOG 3: Permanece en cama > 50% del día
 - ECOG 4: Permanece en cama el 100% del día
 - ECOG 5: Fallecido

- Biometría hemática. Se suele observar anemia (80% de casos), trombocitopenia (75% casos) y leucocitosis con linfocitosis y neutropenia (50% casos).⁽⁹⁾

- Estudio del perfil de coagulación (fibrinógeno, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina o dímeros de fibrina).

- Bioquímica hepática y renal, glucemia, electrolitos séricos, uricemia y lactato deshidrogenasa.
- Estudio de serología viral frente al virus de la hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana y virus linfotrópico humano de células T tipo 1.
- Evaluación de la función cardiaca. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo a través de un ecocardiograma o perfusión miocárdica en pacientes de más de 50 años o con historia de alguna anomalía cardiaca.
- Aspirado de médula ósea con tinción de May-Grünwald-Giemsa y, según cada institución, los sucesivos exámenes citoquímicos: peróxidasa, ácido peryódico de Schiff y fosfatasa ácida. Para el diagnóstico se necesita el hallazgo morfológico de $\geq 20\%$ blastos de aspecto linfoide en la médula ósea.
- Biopsia de médula ósea, en el caso de no obtener muestra del aspirado (llamado también aspirado seco). Se sugiere realizar improntas para el estudio morfológico e Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).⁽²³⁾
- Inmunofenotipo medular (preferentemente) o de sangre periférica, que debe incluir los siguientes marcadores: ⁽²³⁾

Leucemias linfoides agudas de linaje B

	cCD22	CD19	CD79a	CD34	CD10	TdT	sCD22	CD20	CD38	CD45	C μ	slg
Pro-B	+	\pm	+	+	-	+	\pm	-	++	\pm	-	-
Común	+	+	+	\pm	++	+	+	\pm	+	\pm	-	-
Pre-B	+	+	+	-	+	+	+	+	\pm	+	+	-/ \pm
Madura	+	\pm	+	-	\pm	\pm	\pm	+	\pm	+	-	+

Leucemias linfoides agudas de linaje T

	cCD3	sCD3	CD7	CD1a	TdT	CD2	CD5	CD4/CD8
Pro-T	+	-	+	-	+ 0 \pm	-	-	-/-
Pre-T	+	\pm	+	-	+ 0 \pm	+	+	-/- 0 +/-
Tímica cortical	+	+	+	+	\pm	+	+	\pm /+
Tímica madura	+	+	+	-	\pm 0 -	+	+	+/- 0 +/-

- Estudio citogenético, se deben realizar cultivos cortos de 24 y 48 horas y realizar el análisis según las normas internacionales ISCN (*International System for Human Cytogenetics Nomenclature*) 2005.⁽²³⁾ Se podrían encontrar las siguientes alteraciones:

Alteraciones numéricas	Alteraciones estructurales
Casi haploidía: 24 a 29 cromosomas	t(9;22)
Hipodiploidía: 30 a 45 cromosomas	t(4;11)
Diploidía: 46 cromosomas (sin alteración estructural)	otras alteraciones 11q23
Pseudodiploidía: 46 cromosomas (con alguna alteración estructural)	t(8;14) y variantes t(2;8) y t(8;22)
Hiperdiploidía baja: 47 a 50 cromosomas	t(12;21)
Hiperdiploidía alta: 51 a 81 cromosomas	
Casi tetraploidía: 82 a 94 cromosomas	

- Estudio citológico del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se considerará infiltración del SNC:
 - Más de 5 células/ μ L y hallazgo morfológico de blastos (tras citocentrifugación),
 - Evidencia de infiltración leucémica del SNC o neuroeje mediante Tomografía o Resonancia Magnética,
 - Presencia de sintomatología propia, inexplicables por diferentes razones (por ejemplo, la parálisis de pares craneales).

Nota: El hallazgo de infiltración oculta en el LCR a través de citofluorometría o reacción en cadena de la polimerasa no se contempla como infiltración del SNC.⁽²³⁾

Definiciones estandarizadas de infiltración del SNC	
SNC-1	No blastos en LCR
SNC-2	Blastos en el LCR y <5 células/ μ L
SNC-3	Blastos en el LCR y >5 células/ μ L
Punción lumbar traumática con blastos	Blastos en el LCR, >10 hematíes/ μ L (o >100 hematíes) y cualquier recuento celular

- Biología molecular o FISH. Existen alteraciones con mayor implicancia pronóstica en el estudio inicial del paciente.⁽²³⁾
 - TEL/AML1, que corresponde a la t(12;21)
 - Reordenamiento MLL, que corresponde a la t(4;11)
 - BCR/ABL, que corresponde a la t(9;22)
 - E2A-PBX1, que corresponde a la t(1;19)

Grupos de riesgo y pronóstico

La sobrevida de los pacientes diagnosticados con LLA ha ido en aumento en los últimos años, desde una sobrevida menor del 10% en los años sesenta hasta tener, con las recientes medidas terapéuticas, una sobrevida libre de enfermedad mayor del 80% en gran parte de los casos.⁽²³⁾

Para poder optimizar el pronóstico y mejorar el impacto de las terapias se estadia a los pacientes de acuerdo a su riesgo. Esto permite incrementar las medidas terapéuticas en los pacientes calificados como de alto riesgo de recaída por la severidad de su enfermedad y disminuir los potenciales efectos adversos y el perjuicio de quimioterapias excesivas en los pacientes calificados como de riesgo estándar.⁽²³⁾

En los pacientes adultos, la clasificación de riesgo es como sigue:⁽²⁴⁾

	Criterios de definición de LLA
Riesgo estándar	Edad menor a 30 años Leucocitos <25 x 10 ³ /dL Ninguna alteración citogenética que tengan mal pronóstico: *t(9;22) o reordenamiento BCR/ABL *Alteraciones en 11q23 o reordenamiento ALL1-AF4 (MLL)
Alto riesgo	Presencia de ≥1 de los siguientes: Edad de 30 a 55 años. Pacientes de 55 a 60 años se incorporarán de acuerdo al criterio médico. Leucocitos >30 x 10 ³ /dL en LLA de precursores B

	<p>Alguna de las siguientes alteraciones cromosómicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Alteraciones en 11q23 o reordenamiento MLL *Cariotipo complejo (> 5 alteraciones) <p>LLA Pro-B</p> <p>LLA Pro-T/ Pre-T o T madura con cualquier recuento de leucocitos</p> <p>LLA T tímica cortical y leucocitos >100x10³/dL</p>
Muy alto riesgo	<p>Respuesta lenta al tratamiento (>10% blastos en el aspirado medular del día 14 de inducción)</p> <p>*Observación: Puede abarcar pacientes adultos con LLA de bajo riesgo con respuesta lenta al tratamiento.</p> <p>Persistencia de niveles de Enfermedad Mínima Residual (EMR) al final de la inducción (>0,1%) y al final de la consolidación (>0,05%) o reaparición de niveles valorables de EMR (>0,05%) al final de la consolidación en pacientes con EMR <0,1% al final de la inducción.</p> <p>*Observación: Pacientes en los que el estudio de EMR no se realice se les asignará el grupo de riesgo según las características iniciales y la respuesta medular del día 14.</p>

El tratamiento de la leucemia linfocítica aguda incluye las siguientes fases:⁽²⁵⁾

- **Inducción:** Cuyo objetivo es eliminar más del 99% de la carga tumoral leucémica, mediante la administración de más de 4 drogas quimioterápicas: glucocorticoides (prednisona, dexametasona), vincristina, daunomicina asparaginasa, ciclofosfamida, arabinósido de citosina. Nivel de Evidencia IIA
- **Esquemas de tratamiento post Remisión:** Incluye a la consolidación e intensificación o reinducción destinadas a eliminar la leucemia residual. En los esquemas de consolidación se consideran: altas dosis de quimioterapia (metotrexate, arabinósido de citosina, asparaginasa), trasplante alogénico; y en los esquemas de intensificación, el tratamiento es muy similar a los de inducción. Nivel de evidencia IIA.

- **Profilaxis al Sistema Nervioso Central:** Se debe iniciar prontamente. La terapia intratecal asociada a las altas dosis de quimioterapia han logrado desplazar la radioterapia profiláctica Algunos estudios clínicos sólo emplean radioterapia a pacientes de muy alto riesgo de recaer como son las LLA de estirpe T o recuento de leucocitos $>100\ 000\ \text{cel/mm}^3$ al debut. Nivel de evidencia IIA.
- **Mantenimiento:** Pacientes con LLA requieren terapia prolongada continua por razones que todavía no se han explicado, en muchos estudios clínicos el tratamiento se prolonga más de 2 años. La combinación de metotrexate administrado semanalmente y mercaptopurina diario es la base de la terapia de mantenimiento. Nivel de evidencia IIA.

Los pacientes calificados como de alto riesgo deben ir a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en primera remisión, post segundo curso de consolidación de altas dosis de quimioterapia (Nivel de evidencia IIA). Mientras que en los pacientes calificados como de riesgo estándar con donante histocompatible el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos estaría indicado.⁽²⁵⁾

2.3. Definición de términos básicos

- **Características socio-demográficas:** Conjunto de características biológicas y socio-económicas que están presentes en la población. Entre las que se considerará:
 - **Edad:** Años cumplidos desde la fecha del nacimiento hasta el momento del diagnóstico.
 - **Sexo:** Grupo de atributos biológicos, físicos y anatómicos que categorizan a los seres humanos como varón y mujer.
 - **Nivel socio-económico:** Conjunto de características económicas, sociológicas, educativas y laborales por las que se califica a un individuo o grupo dentro de una jerarquía.

- Presentación clínica inicial más frecuente: Signo y/o síntoma que motivó al paciente a acudir a la institución de salud. Siendo las principales:
 - Palidez: Coloración blanquecina de piel y/o mucosas.
 - Cansancio: Falta de fuerza física o debilidad.
 - Fiebre: Incremento de la temperatura del cuerpo mayor o igual de 38°C, que se acompaña de aumento del ritmo cardíaco y respiratorio.

- Principales alteraciones hematológicas al debut: Hallazgo laboratorial en el hemograma del paciente al momento del diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. Siendo las principales:
 - Leucocitosis: Recuento de leucocitos mayor o igual a 11000 cel/mm³.
 - Anemia: Síndrome caracterizado por palidez, cansancio, hiporexia y disminución de Hemoglobina por debajo de 11g/dL.
 - Trombocitopenia: Recuento de plaquetas menor de 150000 cel/mm³.

- Características inmunofenotípicas de la leucemia linfocítica aguda: Estudio inmunológico que permite establecer el estadio madurativo de las células leucémicas y su identificación fenotípica para el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda. Se puede encontrar dos linajes:
 - Linaje B: Clasificación de la leucemia linfocítica aguda según los marcadores de linaje como el CD19, CD79a y CD10.
 - Linaje T: Clasificación de la leucemia linfocítica aguda según los marcadores de linaje como el cCD3 y sCD3.

- Principales alteraciones citogenéticas: Estudio cromosómico según el cultivo realizado al diagnóstico de la leucemia linfocítica aguda. Siendo los principales hallazgos:
 - Cariotipo normal: Hallazgo de cariotipo 46XX en la mujer y 46XY en el varón.
 - t(9;22): Hallazgo del cromosoma philadelphia.
 - Cariotipo complejo: Hallazgo de 5 a más alteraciones cromosómicas.

- Infiltración leucémica del sistema nervioso central: Hallazgo de más de 5 células de aspecto blástico/ μl en el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) o evidencia de infiltración mediante tomografía o resonancia magnética.
- Tasa de mortalidad: Es un indicador de la proporción de la población que muere a causa de la leucemia linfocítica aguda en el lapso de un año.
- Tasa de remisión completa de enfermedad: Mide la cantidad de personas que logran la remisión completa de la enfermedad luego del tratamiento. Se caracteriza por la ausencia de sintomatología atribuible a la leucemia, Hb $>10\text{g/dL}$ sin requerimiento de soporte transfusional, neutrófilos $>1 \times 10^3/\text{mm}^3$, plaquetas $>1 \times 10^5/\text{mm}^3$ (sin requerimiento de soporte transfusional) y médula ósea normocelular (menos de 5% de blastos) y sin blastos en LCR.
- Sobrevida global: Periodo de tiempo entre el diagnóstico y fallecimiento por cualquier causa o fecha de la última atención del paciente.
- Sobrevida libre de evento: Lapso de tiempo entre el diagnóstico hasta un evento (recaída, fracaso terapéutico, deceso por cualquier causa o fecha de la última atención del paciente).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la Hipótesis

- Hipótesis de trabajo (H_i): Los factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda son la edad mayor de 30 años, la leucocitosis al debut, la citogenética con presencia del cromosoma philadelphia, el inmunofenotipo de linaje T y el compromiso del sistema nervioso central.
- Hipótesis nula (H₀): Los factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda no son la edad mayor de 30 años, la leucocitosis al debut, la citogenética con presencia del cromosoma philadelphia, el inmunofenotipo de linaje T y el compromiso del sistema nervioso central.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición Operacional	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Características sociodemográficas						
Edad	Número de años cumplidos al debut	Cuantitativa	Número de años	Razón	18 - 30 años = 1 > 30 – 65 años = 2 > 65 años = 3	Historia clínica
Sexo	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer	Cualitativa	Género	Nominal	Masculino = 0 Femenino = 1	Historia clínica
Nivel socio-económico	Medida de la posición económica y social de una persona u hogar	Cuantitativa	Ingreso familiar en soles/ mes	Ordinal	Bajo: < 750 = 1 Medio: 750-1500 = 2 Alto: > 1500 = 3	Historia clínica

Presentación clínica inicial	Signo o síntoma principal en el debut	Cualitativa	Síntoma	Nominal	Palidez = 1 Cansancio = 2 Fiebre = 3 Otros (dolor, sangrado, adenopatías, convulsión) = 4	Historia clínica
Alteración hematológica inicial						
Leucocitosis	Número de leucocitos en sangre $\geq 11000/\text{mm}^3$	Cuantitativa	N° células/ mm^3	Razón	11000 – 30000 = 1 >30000 – 100000 = 2 >100000 = 3	Historia clínica
Anemia	Disminución de la hemoglobina en sangre por debajo de 11g/dL	Cuantitativa	Hemoglobina en g/dL	Ordinal	Leve: <11 – 9 = 1 Moderada: <9 – 7 = 2 Severa: < 7 = 3	Historia clínica
Trombocitopenia	Número de plaquetas en sangre < 150000/ mm^3	Cuantitativa	N° células/ mm^3	Razón	100000 – <150000 = 1 20000 – <100000 = 2 <20000 = 3	Historia clínica
Características inmunofenotípicas de leucemia linfocítica aguda	Clasificación inmunológica según el inmunofenotipo	Cualitativa	Estirpe de línea linfocítica	Nominal	LLA de línea B = 1 LLA de línea T = 2	Historia clínica
Alteración citogenética	Hallazgo cromosómico según el cultivo realizado al diagnóstico	Cualitativa		Nominal	Normal = 0 Philadelphia = 1 Complejo = 2 Otros (sin crecimiento, no datos) = 3	Historia clínica
Afectación del Sistema Nervioso Central	Hallazgo de más de 5 células de aspecto blasto/ μl en el estudio de líquido cefalorraquídeo o evidencia de infiltración mediante	Cualitativa		Nominal	No = 0 Sí = 1	Historia clínica

	Tomografía o Resonancia Magnética					
Mortalidad	Número de muertes por leucemia aguda en un año	Cuantitativa	Porcentaje de casos	Razón	0 – 30% = 1 >30% – 60% = 2 >60% – 100% = 3	Historia clínica
Remisión completa	Número de pacientes que alcanzaron la remisión completa de la enfermedad	Cuantitativa	Porcentaje de casos	Razón	0 – 20% = 1 >20 – 50% = 2 >50 – 90% = 3 >90 – 100% = 4	Historia clínica
Sobrevida global	Tiempo entre el diagnóstico y la muerte o la fecha del último chequeo	Cuantitativa	Número de meses	Razón	0 – 6 meses = 1 >6 – 12 meses = 2 >12 meses = 3	Historia clínica
Sobrevida libre de evento	Tiempo entre el diagnóstico y un evento	Cuantitativa	Número de meses	Razón	0 – 6 meses = 1 >6 – 12 meses = 2 >12 meses = 3	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Se realizará un estudio de tipo cuantitativo, observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo

4.2 Diseño muestral

No probabilístico por conveniencia.

a) Población universo

Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda.

b) Población de estudio

Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde 2015 al 2017.

c) Tamaño de la muestra

No se va a trabajar con muestra porque se incluirá toda la población de estudio.

d) Muestreo o selección de la muestra

No se va a trabajar con muestra.

e) Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años al momento del diagnóstico.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia linfocítica aguda debut ya sea con aspirado de médula ósea o con inmunofenotipo de sangre periférica.
- Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica aguda que recibieron quimioterapia de inducción dentro del período de estudio.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica que recibieron quimioterapia de consolidación o rescate.
- Pacientes con antecedente de leucemia mieloide crónica (que están en crisis blástica linfocítica).
- Pacientes que tengan síndrome de Down (trisomía 21).

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se identificará a los pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica aguda desde el 2015 al 2017 registrados en el área de Estadística del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Luego, se solicitará a la dirección del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen el permiso para obtener las historias clínicas del área de Archivo de historias clínicas del hospital.

Después, se revisarán las historias clínicas verificando el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda y se procederá a la revisión de cada caso.

Se elaborará una ficha de recolección de datos, donde se incluirán las variables a analizar, según la operacionalización de variables, con las cuales se buscará dar respuesta a los objetivos planteados.

Se realizará una prueba piloto con la ficha de recolección de datos para posteriormente validarla como instrumento de recolección. Luego de validar el instrumento se dará inicio al recojo de datos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Con los datos recolectados con el instrumento, se realizará una base de datos en hojas de cálculo de Microsoft Excel y luego se migrarán los datos a SPSS versión 21.0.

Se realizará el análisis estadístico descriptivo para las variables cualitativas nominales y ordinales a través de frecuencias absolutas y relativas. Y para las variables cuantitativas se utilizarán tasas (mortalidad y remisión completa) y medidas de tendencia central como la mediana y media aritmética.

Se realizará el cruce de variables mediante tablas de contingencia y se realizará el análisis estadístico inferencial usando la prueba de ji-cuadrado (X^2) para determinar la independencia de las variables y se utilizará el nivel de significancia $p < 0,05$.

Para estimar el riesgo se estratificará a la población y luego se aplicará el odds ratio (OR) para evaluar la asociación de las variables con la sobrevida.

Las estimaciones de sobrevida global y sobrevida libre de evento se determinarán usando el método de Kaplan-Meier, que es un método no paramétrico. Y para las comparaciones entre funciones de sobrevida se utilizará la prueba de los rangos logarítmicos (log-rank).

4.5 Aspectos éticos

Los datos serán tomados de las historias clínicas por lo que no es necesario solicitar consentimiento informado. Se mantendrá estricta privacidad de la información personal de los pacientes incluidos.

Se realizará una declaración jurada de compromiso de confidencialidad de los datos recolectados al revisar las historias clínicas por parte del investigador, el cual será el único que tendrá acceso a dicha información.

Cada ficha de recolección de datos tendrá un código seriado para su identificación y no se tomarán datos del nombre del paciente por lo que se mantendrán en el anonimato.

Se elaborará una carta a la dirección del Hospital para la autorización de la revisión de las historias clínicas.

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2018						2019			
	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril
FASE I										
Recolección de información y elección del tema	X									
Redacción del proyecto de investigación		X	X							
Presentación y aprobación				X						
FASE II										
Recolección de datos					X	X				
Tabulación de datos						X	X			
Procesamiento y análisis de datos							X			
FASE III										
Redacción del informe								X		
Revisión del trabajo de investigación									X	
Presentación y aprobación										X
Publicación del artículo científico										X

PRESUPUESTO

Clasificador de Gasto	Descripción del Bien o servicio	Costo unitario	Total (Soles)
RECURSOS HUMANOS	Investigador	500.00	2 600.00
	Asesor	800.00	
	Metodólogo	500.00	
	Especialista médico	800.00	
UTILERIA	Papel	50.00	95.00
	Lapiceros	20.00	
	Plumones	10.00	
	Reglas	5.00	
	Calculadora	10.00	
SERVICIOS	Internet	400.00	800.00
	Impresión	100.00	
	Empaste	100.00	
	Movilidad	200.00	
MANTENIMIENTO	Computadora	100.00	200.00
	Impresora	100.00	
TOTAL (Soles)			3 695.00

Será financiado por la investigadora.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. *Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies*. *Cancer*. 2010; 116(5): 1165-76
2. Pui CH, Robison LL, Look AT. *Acute lymphoblastic leukaemia*. *Lancet*. 2008; 371(9617): 1030-43.
3. Mejía Arangure, JM. Epidemiología de la leucemia aguda linfoblástica infantil. *Revista de Hematología*. 2010; 11: 35-6
4. Bassan R, Hoelzer D. *Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Oncol*. 2011; 29(5): 532-43.
5. Gökbüget N, Stanze D, Beck J, et al. *Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation*. *Blood*. 2012; 120(10): 2032-41.
6. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. *Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial*. *J Clin Oncol*. 2004; 22(20): 4075-86
7. García M. Leucemia aguda infantil: caracterización clínico-biológica e investigación en modelo transgénico murino Sca1- TEL-AML1. [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca, Facultad de Medicina; 2014.
8. Crespo E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematología* 2010; 11(1): 37-9.
9. Tasayco C. Características epidemiológicas, inmunofenotípicas y aspectos de laboratorio de las neoplasias hematológicas en niños menores de 1 año, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 2000-2010. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana; 2013.
10. Ramos W. La carga de las leucemias en el Perú. *Bol Epidemiol Lima*. 23 (32): 630-1. [Internet] 2014. Extraído el [11 de setiembre del 2018]; Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/boletin.php>.
11. Moorman A. et al. *Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (LLA): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern*

- Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood* 2007; 109(8): 3189-97.
12. Lazarus H. et al. *Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALLXII/ECOF E2993. Blood* 2006; 108(2): 465-72.
 13. Rowe J. et al. *Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALLXII/ECOG E2993. Blood* 2005; 106(12): 3760-7.
 14. Kantarjian H. et al. *Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer* 2004; 101:2788-801.
 15. Ladines W. et al. *Edad y recuento leucocitario como factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda: Cohorte HGMLA07. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud* 2016; 13(2): 142-8.
 16. Ramos C. et al. *Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del adulto. Experiencia de un hospital en la Ciudad de México. Rev Med Chile* 2011; 139: 1135-42.
 17. Arteaga L. et al. *Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo 0195. Rev Invest Clin* 2008; 60(6): 459-69.
 18. Combariza J. et al. *Supervivencia en adultos con leucemia linfocítica aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia) entre enero de 2001 y junio de 2005. Rev Colomb Cancerol* 2007; 11(2): 92-100.
 19. Yañez C. *Sobrevida libre de enfermedad y supervida global en adultos tratados por leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena – Temuco. Estudio Retrospectivo entre los años 2000 al 2006. [Tesis]. Valdivia: Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias; 2008.*
 20. Tello S, Colchado J, Carpio W, Rodríguez N, Díaz C. *Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la Seguridad Social del Perú. Rev Venez Oncol* 2018; 30(1): 2-9.

21. Polo M. et al. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Aguda del Servicio de Hematología del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. *Horiz Med* 2014; 14(1): 18-23.
22. Alva C. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda debut en el servicio de Hematología del Hospital Regional de Cajamarca de enero de 2010 a diciembre de 2013. [Tesis]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca, Facultad de Medicina Humana; 2014.
23. Protocolo para el tratamiento de la Leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo BCR/ABL negativa en adultos PETHEMA. 2011: 1-46.
24. Oriol A, Vives S, Hernández J, et al. *Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica.* 2010; 95(4): 589-96.
25. Guía de práctica clínica de leucemia linfoblástica aguda del adulto. EsSalud - Red Asistencial Rebagliati. 2011(1): 1-43.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipótesis (cuando corresponda)	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017	¿Cuáles son las principales características socio-demográficas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017?	Identificar las principales características socio-demográficas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017	Las principales características socio-demográficas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda son la edad, el sexo y el nivel socio-económico.	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde 2015 al 2017. Se utilizarán frecuencias absolutas y relativas.	Ficha de recolección de datos
Factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017	¿Cuáles son las más frecuentes presentaciones clínicas iniciales en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017?	Identificar las más frecuentes presentaciones clínicas iniciales en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017	Las más frecuentes presentaciones clínicas iniciales en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda son la palidez, el cansancio y la fiebre.	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde 2015 al 2017. Se utilizarán frecuencias absolutas y relativas.	Ficha de recolección de datos

Factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017	¿Cuáles son las principales alteraciones hematológicas al debut en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017?	Identificar las principales alteraciones hematológicas al debut en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017	Las principales alteraciones hematológicas al debut en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda son la leucocitosis, la anemia y la trombocitopenia.	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde 2015 al 2017. Se utilizarán frecuencias absolutas y relativas.	Ficha de recolección de datos
Factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017	¿Cuáles son las características inmunofenotípicas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017?	Determinar las características inmunofenotípicas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017	Las características inmunofenotípicas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda son de linaje B y linaje T.	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde 2015 al 2017. Se utilizarán frecuencias absolutas y relativas.	Ficha de recolección de datos
Factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda	¿Cuáles son las principales alteraciones citogenéticas en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en	Identificar las principales alteraciones citogenéticas en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en	Las principales alteraciones citogenéticas en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda son el cromosoma	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara	Ficha de recolección de datos

en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017	el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017?	el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017	philadelphia y el cariotipo complejo.		Irigoyen desde 2015 al 2017. Se utilizarán frecuencias absolutas y relativas.	
Factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017	¿Cuál es la frecuencia de la afectación del sistema nervioso central en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017?	Identificar la frecuencia de la afectación del sistema nervioso central en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017	La frecuencia de la afectación del sistema nervioso central en los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda es menor del 10%	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde 2015 al 2017. Se utilizarán frecuencias absolutas y relativas.	Ficha de recolección de datos
Factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017	¿Cuál es la tasa de mortalidad, la tasa de remisión completa de enfermedad, la sobrevida global y la sobrevida libre de evento de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del	Determinar la tasa de mortalidad, la tasa de remisión completa de enfermedad, la sobrevida global y la sobrevida libre de evento de los factores de riesgo asociados con la sobrevida de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital	La tasa de mortalidad es menor del 30%, la tasa de remisión completa es mayor del 50%, la sobrevida global es mayor de 12 meses y la sobrevida libre de evento es mayor de 6 meses pero menor de 12 meses en los pacientes adultos diagnosticados	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoide aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde 2015 al 2017. Se utilizarán frecuencias absolutas y relativas. Las estimaciones de sobrevida se	Ficha de recolección de datos

	2015 a diciembre del 2017?	Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017	con leucemia linfocítica aguda		realizarán usando el método de Kaplan-Meier y se compararán con la prueba de los rangos logarítmicos (log-rank).	
Factores de riesgo asociados con la supervivencia de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017	¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con la supervivencia de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017?	Identificar los factores de riesgo asociados con la supervivencia de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2015 a diciembre del 2017	Los factores de riesgo asociados con la supervivencia de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda son la edad mayor de 30 años, la leucocitosis al debut, la citogenética con presencia del cromosoma Philadelphia, el inmunofenotipo de linaje T y el compromiso del sistema nervioso central	Cuantitativo Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo	Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen desde 2015 al 2017. Se realizará el cruce de variables y se utilizará la prueba de ji-cuadrado (X^2) y se cuantificará la asociación usando el odds ratio (OR).	Ficha de recolección de datos

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

Ficha de recolección de datos

FECHA:	N° Ficha:
Características socio-demográficas	
Edad: _____ años 18 – 30 años () > 30 – 65 años () > 65 años ()	Sexo: Masculino () Femenino ()
Nivel socio-económico: Bajo: < 750 soles/mes () Medio: 750-1500 soles/mes () Alto: > 1500 soles/mes ()	
Presentación clínica inicial	
Palidez () Cansancio () Fiebre () Otros: dolor, sangrado, adenopatías, convulsión ()	
Alteraciones hematológicas	
Leucocitosis: _____ /mm ³ 11000 – 30000 () > 30000 – 100000 () > 100000 ()	Anemia: _____ g/dL Leve: < 11 – 9 () Moderada: < 9 – 7 () Severa: < 7 ()
Trombocitopenia: _____ /mm ³ 100000 – < 150000 () 20000 – < 100000 () < 20000 ()	
Características inmunofenotípicas de leucemia linfoide aguda	Alteraciones citogenéticas
Linaje B () Linaje T ()	Normal () Philadelphia t(9;22) () Complejo () Otros: sin crecimiento, no datos ()
Infiltración del sistema nervioso central	
Sí () No ()	

Remisión completa	Fallecido
Sí ()	Sí ()
No ()	No ()
Sobrevida global	Sobrevida libre de evento
0 – 6 meses ()	0 – 6 meses ()
> 6 – 12 meses ()	> 6 – 12 meses ()
> 12 meses ()	> 12 meses ()

Anexo 3. Declaración jurada de confidencialidad

Declaración jurada de confidencialidad

Yo, Mirla Huillcañahui Navarro, identificada con DNI N°: 45820296, investigadora del proyecto de investigación titulado “Factores de riesgo asociados con la sobrevida de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 2015-2017” declaro bajo juramento que me comprometo a mantener la confidencialidad de los datos personales de las historias clínicas de los pacientes incluidos en este trabajo y que nadie más tendrá acceso a la información que identifique a quien pertenece los datos consignados.

Lima, 03 de octubre del 2018.

Mirla Huillcañahui Navarro
DNI N°: 45820296