

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**PRESENCIA DEL GEN DE FUSIÓN BCR-ABL Y LA SUPERVIVENCIA
GLOBAL DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA CLÍNICA DEL
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO DURANTE EL PERIODO
2013 - 2017**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

MONTENEGRO VERÁSTEGUI CARLOS EDUARDO

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL

MÉDICO CIRUJANO

LIMA – PERÚ

2020

ASESOR

Mg. SALVADOR CARRILLO, JOSÉ FERNANDO

AGRADECIMIENTO:

Agradecer a dios por brindarme salud y permitirme alcanzar mis metas. A mis padres por estar siempre presentes alentándome para cumplirlas.

DEDICATORIA:

Dedico el presente trabajo a mis padres, hermana y a Majito por apoyarme en todo lo que me propongo.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la asociación entre la presencia del Gen de Fusión BCR-ABL y la supervivencia global (SG) en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) durante el periodo 2013 – 2017.

METODOLOGÍA: El presente trabajo es observacional de tipo analítico, de cohorte, longitudinal y retrospectivo. Se contó con una población de 46 pacientes adultos con LLA. Se buscó la asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL, los factores sociodemográficos (edad y género), recuento de leucocitos y tipo de LLA con la SG en 6, 12 y 24 meses. Los datos fueron obtenidos mediante el uso de la ficha de recolección de datos, y analizados mediante el programa SPSS 26, se obtuvo el Chi cuadrado y el riesgo relativo (RR), considerándose significativo un valor de p menor de 0,05 y 95% de intervalo de confianza (IC). Para el análisis de la SG se utilizó el método de Kaplan-Meier, la significancia se estableció mediante el test de Log-Rank.

RESULTADOS: De los 46 pacientes evaluados encontramos la presencia del gen de fusión BCR-ABL en 20% de ellos, un 74% tienen menos de 50 años, además 52% pertenecen al género masculino, también encontramos que el 54% presentan un recuento leucocitario $>10,000/\text{mm}^3$, también se encontró que 93% son de tipo B. En cuanto al análisis bivariado se encontró la asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL y la SG a los 6 y 12 meses respectivamente (RR_1 de 2,64 (IC95%: 2,08 – 4,75)), (RR_2 de 1,76 (IC95%: 1,33 – 2,33)), por otro lado a los 24 meses no se encontró asociación entre ambas variables, con respecto al recuento de leucocitos sólo se encontró asociación con la SG a los 24 meses (RR_3 de 9,52 (IC95%: 1,29 – 70,11)); con respecto a los factores sociodemográficos “edad y género” no se

encontró asociación entre estos con la SG a los 6, 12 y 24 meses, igual resultado lo encontramos al analizar la variable Tipo de LLA frente a la SG a los 6, 12 y 24 meses.

CONCLUSIONES: El gen de fusión BCR-ABL está asociado a la SG a los 6 y 12 meses, así como también el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico con la SG a los 24 meses, en pacientes adultos con LLA atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del HNDM durante el periodo 2013 – 2017.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Linfoblástica Aguda, gen de fusión BCR-ABL, Supervivencia Global, Hospital Nacional Dos de Mayo, Riesgo Relativo.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the association between the presence of the BCR-ABL Fusion Gene and overall survival (OS) in adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) cared for in the Clinical Hematology Service of the Dos de Mayo National Hospital (HNDM) during the period 2013 - 2017.

METHODOLOGY: This work is observational, analytical, cohort, longitudinal and retrospective. There was a population of 46 adult patients with ALL. The association between the presence of the BCR-ABL fusion gene, sociodemographic factors (age and gender), white blood cell count and type of ALL with OS at 6, 12 and 24 months was sought. The data were obtained using the data collection form, and analyzed using the SPSS 26 program, the Chi square and the relative risk (RR) were obtained, considering a p value of less than 0.05 and 95% to be significant. confidence interval (CI). For the analysis of the SG the Kaplan-Meier method was used, the significance was established using the Log-Rank test.

RESULTS: Of the 46 patients evaluated, we found the presence of the BCR-ABL fusion gene in 20% of them, 74% were under 50 years old, and 52% were male, we also found that 54% had a white blood cell count. $> 10,000 / \text{mm}^3$, it was also found that 93% are type B. Regarding bivariate analysis, the association between the presence of the BCR-ABL fusion gene and OS was found at 6 and 12 months respectively (RR1 of 2, 64 (95% CI: 2.08 - 4.75)), (RR2 of 1.76 (95% CI: 1.33 - 2.33)), on the other hand, at 24 months no association was found between both variables, regarding the leukocyte count, an association with OS was only found at 24 months (RR3 of 9.52 (95% CI: 1.29 - 70.11)); Regarding the sociodemographic factors "age and gender", no

association was found between these with OS at 6, 12 and 24 months. The same result was found when analyzing the variable Type of ALL versus OS at 6, 12 and 24 months.

CONCLUSIONS: The BCR-ABL fusion gene is associated with OS at 6 and 12 months, as well as the leukocyte count at the time of diagnosis with OS at 24 months, in adult patients with ALL treated in the Service of Clinical Hematology of the HNMD during the period 2013 - 2017.

KEY WORDS: Acute Lymphoblastic Leukemia, BCR-ABL fusion gene, Global Survival, Dos de Mayo National Hospital, Relative Risk.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) forma parte de un grupo de e denominadas oncohematológicas, en donde va a existir la expansión de una célula madre hematopoyética, que al no poder diferenciarse, va a aumentar en número y todo esto ocasionado principalmente por problemas genéticos. Aunque no existe una etiología determinada para desarrollar LLA, existen factores de riesgo asociados entre los que podemos mencionar los de tipo genético como la presencia del gen de fusión BCR-ABL¹. Entre otros factores de riesgo no genéticos podemos mencionar los factores sociodemográficos como edad y género y factores laboratoriales como recuento de leucocitos y tipo de LLA entre otros^{2,3}.

Diversos factores han influido en el incremento de este tipo de cáncer en América Latina. En nuestro país, conforme el registro Global de Cáncer (Globocan 2018), la frecuencia de leucemias es de 3,8% de un total de 66,627 casos reportados y ocupó el octavo lugar dentro de los cánceres que sufre nuestra población³. El riesgo de padecer LLA en el transcurrir de la vida va cambiando, comenzando con un riesgo alto en menores de 5 años, después el riesgo estimado baja hasta los 20 años, para luego alcanzar un pico alto después de los 50⁴. Se ha determinado que de cada 10 personas que padecen esta enfermedad, 4 de ellas son pacientes adultos⁵.

El objetivo del presente trabajo de investigación fue el de determinar la asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL y la SG en tres tiempos: 6, 12 y 24 meses, en pacientes adultos con LLA atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del HNDM durante el periodo 2013 – 2017; además también veremos cómo influyen otros factores como: edad, género, recuento de leucocitos y tipo de LLA con la SG en 6, 12 y 24 meses, de dichos pacientes.

Para realizar este trabajo de investigación se realizó en 5 capítulos:

En el primer capítulo, se plantea el problema de la investigación, los objetivos, tanto generales como específicos, la justificación del estudio, siendo la principal la de poder brindar un adecuado y eficaz tratamiento individualizado a los pacientes que sufren esta enfermedad.

En el segundo capítulo, Se mencionan los antecedentes nacionales e internacionales que nos proporcionan evidencias sobre factores de riesgo asociado a la patología que estamos estudiando en el mismo grupo etario, se realizó la base teórica mencionando la enfermedad estudiada y cada factor modificable que presentamos en el estudio, además planteamos las hipótesis del estudio, las variables de estudio y definición operacional de términos.

En el tercer capítulo, presentamos la metodología del presente trabajo dando a conocer el diseño metodológico, tipo y nivel de investigación, la población que está constituida por todos los pacientes adultos atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del HNDM durante el periodo 2013 – 2017, además de exponer las técnicas e instrumentos y diseño de recolección de datos, luego el procesamiento y análisis de datos y por último los aspectos éticos.

En el cuarto capítulo, exponemos los resultados obtenidos mediante tablas estadísticas para su análisis, además las discusiones del trabajo de investigación.

En el quinto capítulo, presentamos las conclusiones y recomendaciones sobre los factores del riesgo asociados a la SG medidos en 3 tiempos (6, 12 y 24 meses).

ÍNDICE

• CARÁTULA	i
• ASESOR	ii
• AGRADECIMIENTO	iii
• DEDICATORIA	iv
• RESUMEN	v
• ABSTRACT	vii
• INTRODUCCIÓN	ix
• ÍNDICE	xi
• LISTA DE TABLAS	
• LISTA DE GRÁFICOS	
• LISTA DE ANEXOS	
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.2.1. PROBLEMA GENERAL	2
1.2.2. PROBLEMA ESPECÍFICO	2
1.3. JUSTIFICACIÓN	3
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	4
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.6. OBJETIVOS	4
1.6.1. OBJETIVOS GENERALES	4
1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
1.7. PROPÓSITO	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	6
2.2. BASE TEÓRICA	8
2.3. MARCO CONCEPTUAL	13
2.4. HIPÓTESIS	14
2.4.1. HIPÓTESIS GENERAL	14
2.4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	14
2.5. VARIABLES	15
2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS	15
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	16
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO	16
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	16
3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN	16
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	17
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	17
3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	18
3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	18
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	19

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	20
4.1. RESULTADOS	20
4.2. DISCUSIÓN	31
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	355
5.1. CONCLUSIONES	355
5.2. RECOMENDACIONES	366
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS	41

LISTA DE TABLAS

TABLA N° 1: Presencia del Gen de Fusión BCFR-ABL en la población estudiada.	20
TABLA N° 2: Tabla de Contingencia: Gen de Fusión BCR-ABL y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses.	21
TABLA N° 3: Presencia del Factor Sociodemográfico “Edad” en la Población estudiada.	25
TABLA N° 4: Tabla de Contingencia: Edad al Diagnóstico y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses	25
TABLA N° 5: Presencia del Factor Sociodemográfico “Género” en la Población estudiada.	26
TABLA N° 6: Tabla de Contingencia: Género y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses	27
TABLA N° 7: Recuento de Leucocitos en la Población estudiada.	27
TABLA N° 8: Tabla de Contingencia: Recuento de Leucocitos y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses	28
TABLA N° 9: Tipo de LLA en la Población estudiada	30
TABLA N° 10: Tabla de Contingencia: Tipo de LLA y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses	30

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 1: Curva de Supervivencia: Gen de Fusión BCR-ABL y Supervivencia Global a 6 meses	22
GRÁFICO N° 2: Curva de Supervivencia: Gen de Fusión BCR-ABL y Supervivencia Global a 12 meses	23
GRÁFICO N° 3: Curva de Supervivencia: Gen de Fusión BCR-ABL y Supervivencia Global a 24 meses	24
GRÁFICO N° 4: Curva de Supervivencia: Recuento de Leucocitos y Supervivencia Global a 24 meses	29

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Matriz de consistencia	41
ANEXO 2: Matriz de operacionalización de variables	44
ANEXO 3: Ficha de recolección de datos	46
ANEXO 4: Ficha de firmas de expertos	47

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La leucemia linfoblástica aguda denominada por sus siglas como LLA es un tipo de cáncer de la sangre, el cual se va a caracterizar por presentar una producción no controlada de células de estirpe linfoide inmaduras. Son estas células, las que ingresarán a la médula ósea produciendo que la hematopoyesis se altere¹.

La forma y la intensidad con que se presenta este cáncer es variable, la LLA en adultos es una enfermedad muy agresiva y presenta un comportamiento diferente al descrito en los niños, constituye el 20-30% de las leucemias agudas del adulto; la edad es el factor pronóstico más importante y está reportada una sobrevivencia alrededor de 80% en niños, 40% en adultos y 10% en mayores de 60 años^{2,3}. El cuanto al pronóstico de esta enfermedad podemos mencionar que está relacionado con múltiples factores como la edad, el género, el estado funcional basal, alteraciones genéticas entre otros.

Este tipo de cáncer es considerado como una enfermedad catastrófica. La Vigilancia Epidemiológica de Cáncer en el Perú informa que entre 2006-2011 un total de 5561 casos con neoplasias del sistema hematológico. Asimismo, anualmente mueren en nuestro país 1350 personas por esta enfermedad (4-5 defunciones por cada 100 000 personas)⁴.

Aunque no existe una etiología determinada para desarrollar LLA, existen factores de riesgo asociados como los de tipo genético, que presentan alteraciones en el ADN como por ejemplo el síndrome de Down, síndrome Bloon, entre otros¹. Como factores de riesgo no genéticos tenemos las

radiaciones ionizantes, el tabaquismo, la exposición a benceno, ataxia, telangectasia, entre otros. La edad también es un factor de riesgo asociado, la enfermedad en el adulto se diagnostica entre los 20 a 60 años. Diversas investigaciones determinan que el peor pronóstico se presentará en mayores de 30 a 35 años, además también se considera de mal pronóstico el aumento de leucocitos⁵.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. PROBLEMA GENERAL

¿El gen de fusión BCR-ABL está asociado a la supervivencia global de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017?

1.2.2. PROBLEMA ESPECÍFICO

¿Los factores sociodemográficos (edad y género) están asociados a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017?

¿El recuento de leucocitos al momento del diagnóstico está asociado a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017?

¿Los distintos tipos de leucemia linfoblástica aguda está asociados a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017?

1.3. JUSTIFICACIÓN

A. Justificación Teórica:

El presente proyecto de investigación será realizado bajo la motivación de que la LLA en pacientes adultos tiene un comportamiento muy agresivo, distinto al observado en los niños⁶. La mayoría de estudios realizados muestran que es en la niñez, en donde se presenta con mayor prevalencia esta enfermedad (LLA), pero a su vez, mencionan que es en la edad adulta en donde encontramos mayor cantidad de muertes, y aunado a eso, tenemos la presencia del gen de fusión BCR-ABL t(9;22), que le va a conferir un peor pronóstico con respecto a su enfermedad para el paciente⁷.

B. Justificación Práctica:

En la literatura se describen distintos factores de riesgo y factores pronósticos para esta enfermedad⁸, en este trabajo de investigación determinaremos la relación entre los diferentes factores pronósticos conocidos, con la supervivencia global de los pacientes adultos con LLA.

C. Justificación Metodológica:

Este proyecto de investigación es un estudio de analítico de cohorte retrospectiva en la cual determinaremos la asociación entre la supervivencia global y los factores pronósticos en una población determinada.

D. Justificación Económica Social:

La LLA es una enfermedad catastrófica que afecta no solo a la persona que la padece, sino también a la sociedad^{8,9}, el tratamiento de esta enfermedad es muy costoso, es por este motivo que se realiza este proyecto de investigación para que con los resultados obtenidos, podamos implementar mejores estrategias de manejo y poder así brindar mejor calidad de vida a estos pacientes.

1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

Delimitación espacial: Pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Delimitación temporal: Enero 2013 y diciembre 2017

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Podrían presentarse las siguientes limitaciones:

Limitado número de pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

Historias clínicas mal llenadas.

Demora en la autorización por parte de la dirección del Hospital para la puesta en marcha del estudio.

No existen muchos estudios de este tipo a nivel nacional.

No existen muchos estudios de este tipo para pacientes adultos.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. OBJETIVOS GENERALES

Determinar la asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer la relación entre los factores sociodemográficos (edad y género) y la supervivencia global pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

Establecer la relación entre el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

Describir la relación entre los distintos tipos de leucemia linfoblástica aguda y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

1.7. PROPÓSITO

La realización de este trabajo de investigación nos sirvió para determinar la relación entre los diferentes factores pronósticos conocidos, con la supervivencia global de los pacientes adultos con LLA atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo, con la finalidad de establecer mejores estrategias de manejo, tratamiento mejor y más oportuno y poder así brindar una mejor calidad de vida a estos pacientes.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

2.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Su-Yi, Li et al². Realizaron un estudio retrospectivo, transversal y observacional para probar las características de la LLA entre varones y mujeres en un Hospital del Sur de China entre el 2001 y el 2012; de los 705 pacientes estudiados se obtuvo una relación de género de 1.84/1.0, demostrando la predominancia en el género masculino, además se encontró que la LLA tipo T era más prevalente en hombres ($p=0.023$).

Ladines-Castro W. et al⁶. Realizaron un estudio observacional, descriptivo y analítico en México entre el 2007 – 2014, en una población de 255 pacientes, de los cuales 52.9% correspondió a género femenino y 47.1% al masculino, además la media de edad de los pacientes fue de 31 años, además se encontró que un recuento de leucocitos mayor o igual a 20,000 disminuyen la supervivencia global de los pacientes, también se encontró que la prevalencia del gen de fusión BCR-ABL fue de 1.6% de los pacientes.

Olarte-Carrillo I. et al⁷. Realizaron un estudio en México con 411 pacientes adultos con dx de LLA de novo, durante el 2000 y el 2010, buscando la presencia del gen de fusión BCR-ABL, mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa por punto final (RT-PCR), encontrándose que 14% de la población estudiada tuvo expresión positiva para la presencia del gen de fusión, la edad promedio fue de 29 años, el 53% de los estudiados fueron hombres y la mediana de leucocitos fue de 53,000 /ul.

Calderón-García J. et al¹⁰. Realizaron un estudio retrospectivo, transversal, observacional, con 208 pacientes entre 2009 y 2015 con LLA, se realizó

inmunofenotipo por citometría de flujo tanto a las muestras de médula ósea o sangre periférica, obteniendo como resultado que el 93% (193 casos) correspondía a LLA tipo B, 5.5% (12 casos) correspondió a LLA tipo T y 3 fueron no clasificables (1.5%), además no se encontró relación entre la edad los tipos de LLA.

2.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES

Castro-Arechaga S. et al¹¹. Realizaron un estudio de cohorte, retrospectivo para conocer la SG a 5 años y los factores asociados, en pacientes con LLA en Hospital Edgardo Rebagliati Martins, entre el 2000 y el 2013; de un total de 348 pacientes se obtuvo una tasa de mortalidad de 32,5 %, además los factores asociados a menor SG fueron recuento leucocitario al diagnóstico (HR: 1,01; IC95 %: 1,01-1,03), estirpe distinta a B (HR: 2,15; IC95 %: 1,06-4,41), recaída en médula ósea (HR: 6,81; IC95 %: 4,14-11,21) y falla a la inducción (HR: 3,04; IC95 %: 1,47-6,32). Concluyendo que las tasas de SG a 5 años en nuestra población son inferiores a las mundiales.

Soriano-Villalobos I. et al¹². Realizaron un descriptivo y transversal en 116 pacientes con LA en el Servicio de Patología clínica de un Hospital nivel III, Chiclayo – Perú entre el 2010 y el 2013, se obtuvieron los siguientes resultados; la media de edad fue de 27 años y del total de pacientes el 53% correspondió a pacientes de sexo masculino, además la LLA tipo B obtuvo un (54.31%) del total de casos.

Tello-Vera S. et al¹³. Realizaron un estudio analítico y retrospectivo, en Perú, durante el 2010 y el 2015, se estimó la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con diagnóstico de LLA en un Hospital de Trujillo y otro de Chiclayo; se evaluaron 447 historias clínicas y como conclusiones se obtuvieron que la supervivencia a 1 año para el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo fue de 35%

y del hospital Víctor Lazarte Echegaray 22%, mientras que a los 5 años tiende a cero en el hospital de Chiclayo y 3% en el caso del de Trujillo.

2.2. BASE TEÓRICA

La leucemia es una enfermedad maligna de la sangre y es considerado cáncer³. Éste se origina en la médula ósea donde vamos a encontrar una proliferación descontrolada de células sanguíneas, para luego pasar a sangre periférica, produciendo un impacto en la supervivencia de la persona afectada. Podemos dividir a las leucemias según la célula afecta en: mielógenas y linfocíticas¹⁴.

La LLA es una patología muy frecuente en niños (80%) y en adultos (20%). La forma en que se presenta esta enfermedad en la edad adulta es a nivel sistémico produciendo un síndrome febril, síndrome consuntivo, astenia, dolor de huesos, malestar general, hemorragias e infecciones¹⁴.

Estudios demuestran que en el 50% de todos los casos de LLA en adultos habrá una ampliación de los nodos del hígado, bazo y ganglios. El 10% a 15% de adultos con LLA presentará una masa tímica. El SNC se va a ver afectado en un 10 - 15% de pacientes adultos con LLA¹².

Con el paso de los años se ha avanzado bastante en nuevas tecnologías como son la citogenética, el PCR, el inmunofenotipo³. Es así como ahora se puede determinar la presencia o no del gen de fusión BCR-ABL, conocido como cromosoma Filadelfia (Ph), el cual va a conferir mal pronóstico². Todos los pacientes que son Ph (+) requieren tratamiento agresivo de quimioterapia convencional y además, el trasplante alogénico de células madre para lograr una cura.

2.2.1. La Leucemia Aguda en el Perú

En el Perú, fallecen anualmente 1350 personas por leucemia, esto es a 4-5 defunciones por cada 100 000 personas. Según la Dirección General de Epidemiología, las leucemias son el cáncer con mayor carga con 51 835 años de vida saludable perdidos (AVISA)⁴.

Según el Registro Global de cáncer (Globocan 2018), la leucemia en el Perú se encuentra en 8° lugar y son los varones quienes más la padecen (8.3 por cada 100000 personas)¹⁵.

Esta enfermedad es considerada catastrófica, por los elevados costos de su tratamiento, como son quimioterapia y radioterapia llegando incluso hasta el trasplante de médula ósea⁴.

2.2.2. Etiología de la LLA

Hasta el momento no se conoce la causa de esta enfermedad, independientemente de si que la persona presenta uno o más factores de riesgo conocidos⁶. Durante los últimos años, la ciencia y la tecnología han avanzado a pasos agigantados, por ejemplo se está buscando entender como algunos cambios en el ADN pueden ocasionar que las células normales de la médula ósea se transformen en células malignas¹².

Esta enfermedad puede ser causada por alteraciones en el ADN determinarán la activación de oncogenes o la desactivación de los genes supresores de tumores^{8,12}. Dentro de estos cambios del ADN, podemos mencionar a las translocaciones que puede dar lugar a esta enfermedad, esto sucede cuando parte del ADN de un cromosoma se desprende y se une a otro¹³, es así como aparece el gen de fusión BCR-ABL, también conocido como cromosoma Filadelfia (t(9;22))¹⁰, lo vamos a encontrar en a uno de cada cuatro casos de LLA en adultos⁷.

2.2.3. Factores de Riesgo asociados a LLA

Podemos mencionar los siguientes¹⁶:

- Exposición prenatal a rayos X.
- Exposición a dosis altas de radiación
- Síndrome de Down y otras afecciones genéticas.
- Polimorfismos genéticos heredados.

2.2.4. Factores Pronósticos asociados a LLA

Dentro de los factores pronósticos descritos en la literatura podemos agruparlos en 3 categorías:

- **Característica del paciente al momento del diagnóstico**

Edad: constituye un factor pronóstico muy importante. Podemos ver como esta enfermedad en adultos es más agresiva comparada con la de los niños¹⁷.

Recuento de Glóbulos blancos (GB): se han hecho estudios en los que se determinó que 53,000/ul era el punto de corte para determinar si una persona tenía mejor pronóstico que otra¹⁷.

Género: según diferentes estudios se ha encontrado mayor prevalencia de la enfermedad en varones⁵.

Raza: Las tasas de supervivencia en personas afroamericanas e hispanas con esta enfermedad fueron más bajas que las tasas presentadas por las personas blancas¹².

- **Características de las células al momento del diagnóstico**

Morfología: Se va a clasificar según el tipo de células, por citometría de flujo en L1, L2 y L3¹⁶.

Inmunofenotipo: se determinará si es LLA tipo B o LLA tipo T¹⁶.

Estudio Citogenético: aquí vamos a encontrar a las anomalías cromosómicas, como la hiperdiploidia, fusiones hasta las traslocaciones como lo es la presencia del cromosoma Filadelfia (t[9;22])¹³.

2.2.5. Clínica de la LLA

La forma de presentación de esta enfermedad va a reflejar el grado de insuficiencia de la medula ósea y de infiltración en sangre periférica. Cerca del 50% de los pacientes cursan con síndrome febril el 3% de estos se debe a un foco infeccioso. También podemos mencionar como frecuentes a la astenia y adinamia debidas a la disminución de hemoglobina⁶.

Podemos mencionar como característica principal de esta enfermedad su forma de inicio brusco, tanto los síntomas y signos clínicos se van a presentar de un momento a otro, lo cual refleja el desequilibrio homeostático de los elementos celulares de la medula ósea¹⁴. Conforme avanza la enfermedad, vamos a encontrar que el paciente va a presentar: infección, hemorragia, palidez, fatiga, debilidad, dolor óseo y articular entre otros¹².

2.2.6. Diagnóstico de la LLA

Los pacientes con LLA van a presentar diferentes trastornos hematológicos como la pancitopenia o la hiperleucocitosis¹⁷, además de una buena historia clínica y examen físico, los análisis iniciales deben incluir¹⁴:

- ✓ Hemograma completo.
- ✓ Exámenes bioquímicos (que incluyan pruebas hepáticas, electrolitos, pruebas para medir la función renal entre otros).
- ✓ Exámenes de Coagulación.
- ✓ Marcadores en busca de infección activa.
- ✓ Biopsia y aspirados de médula ósea para determinar la extensión del compromiso medular¹⁶.
- ✓ Citometría de flujo se debe llevar a cabo para la caracterización de antígenos que van a determinar el linaje y permitir la determinación de los subtipos específicos de la LLA¹⁶.
- ✓ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o técnica de FISH, detectar el gen de fusión BCR-ABL^{12,16}.

2.2.7. Tratamiento

Existen varias opciones o tipos de tratamiento para LLA, la elección de alguna de ellas va a depender de varios factores, entre ellos, el tipo y la clasificación de LLA, los efectos secundarios que pueda aparecer después de la instauración de alguno de ellos, las preferencias del paciente y el estado de salud general del paciente^{3,8,9}:

✓ Quimioterapia

Es el uso de fármacos para poner fin a la capacidad de crecer y dividirse de las células malignas¹⁸. Estos fármacos ingresan de forma sistemática en el torrente sanguíneo para que puedan atacar a las células cancerosas presentes en el organismo del paciente². Existen diversos tipos en que estos fármacos se pueden administrar al paciente:

- Intravenoso.
- Intramuscular.
- Oral

✓ Radioterapia

Es el uso de rayos x de alta potencia para destruir células cancerosas¹⁸. En el caso de la LLA, este tipo de tratamiento, se utiliza para áreas determinadas del cuerpo, como por ejemplo, el cerebro o columna vertebral¹⁹. Podemos mencionar como efectos secundarios del uso de este tratamiento: la fatiga, irritación de la piel y deposiciones líquidas. Estos efectos secundarios desaparecen poco tiempo después de finalizado el tratamiento.

✓ Trasplante de Médula Ósea

Es el cambio de una médula ósea enferma por otra que no lo está, primero se tiene que destruir la médula ósea con LLA para luego reemplazarla por células muy especializadas, denominadas células madre hematopoyéticas². El uso de esta técnica o tratamiento mejora enormemente el pronóstico de las personas que sufren esta enfermedad^{3,20}.

2.3. MARCO CONCEPTUAL

- ✓ **Leucemia:** Es el cáncer de la sangre, caracterizada por una alteración de los precursores sanguíneos en la médula ósea para posteriormente invadir la sangre periférica⁶.
- ✓ **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA):** Es el cáncer de la sangre que se presenta de forma brusca y crece aceleradamente, vamos a encontrar la presencia de linfocitos inmaduros en la sangre y la médula ósea⁶.
- ✓ **Gen de Fusión BCR-ABL:** Definido como un intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22 para formar el gen de fusión BCR-ABL y recibe el nombre de cromosoma Filadelfia. Indica mal pronóstico^{7,20}.
- ✓ **Características laboratoriales:** Son los datos o resultados de laboratorio determinados al momento del diagnóstico¹⁴.
- ✓ **Factores Sociodemográficos:** Edad y Género
- ✓ **Edad:** Viene a ser el tiempo (años) transcurrido desde su nacimiento hasta la fecha del diagnóstico, reportados en la historia clínica⁵.
- ✓ **Género:** se usa para identificación del paciente reportado en la historia clínica como masculino o femenino¹¹.
- ✓ **Leucopenia:** Disminución del número de leucocitos en la sangre por debajo de 4,000 células por ml⁵.

- ✓ **Leucocitosis:** Aumento del número de leucocitos en la sangre por encima de 10,000 células por m^5 .

- ✓ **Supervivencia Global:** definida como el tiempo (meses) transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la muerte del paciente¹³.

2.4. HIPÓTESIS

2.4.1 HIPÓTESIS GENERAL

HG: La presencia del gen de fusión BCR-ABL está asociado a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

2.4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

H1: Los factores sociodemográficos (edad y género) están asociados a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

H2: El mayor número de recuento de leucocitos al momento del diagnóstico está asociado a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

H3: La leucemia linfoblástica aguda tipo B está asociada a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

2.5. VARIABLES

Variable Dependiente: Supervivencia Global

Variable Independiente: Gen de Fusión BCR-ABL

Variables Intervinientes:

- Factores sociodemográficos (edad y género)
- Recuento de Leucocitos
- Tipo de LLA

2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

- **Supervivencia global:** tiempo en meses transcurridos desde el diagnóstico hasta la muerte del paciente con LLA²⁰.
- **Edad:** pacientes mayores de 18 años al momento del diagnóstico¹⁷.
- **Género:** masculino o femenino, registrado en la historia clínica⁶.
- **Recuento de Leucocitos:** número absoluto de leucocitos en sangre al momento del diagnóstico, procesado por un equipo automatizado y registrado en la historia clínica¹⁷.
- **Tipo de LLA:** determinado a través del inmunofenotipo si es LLA tipo B o LLA tipo T³.
- **Gen de fusión BCR-ABL:** determinado por PCR presencia o ausencia^{10,20}.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación es observacional, analítico tipo cohorte longitudinal y retrospectivo.

OBSERVACIONAL: No existe intervención del investigador, no se manipularon deliberadamente las variables a estudiar como edad, género, recuento de leucocitos, tipo de LLA y gen de fusión BCR-ABL.

ANALITICO: se relacionaron las variables (edad, sexo, recuento de leucocitos, tipo de LLA y presencia del gen de fusión BCR-ABL) con la supervivencia global en tres tiempos 6, 12 y 24 meses, en pacientes adultos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda.

COHORTE: La población de estudio de esta investigación estuvo constituida por todos los pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

LONGITUDINAL: se evaluaron las variables más de una vez durante el estudio.

RETROSPECTIVO: las historias clínicas de las cuales se sacaron los datos se encuentran comprendidas entre los años 2013 y 2017.

3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo es una investigación de nivel Correlacional, ya que se encontrará el grado de relación de una variable respecto a otra y esto nos

permitirá conocer cómo se comporta una determinada variable, conociendo el comportamiento de la otra.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio de esta investigación estuvo constituida por **TODOS (46 pacientes)** los pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.

Se utilizó un muestreo no probabilístico y por conveniencia, debido al número limitado de casos, en el cual se utilizaron los datos de todos los pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes adultos (>18 años) con Diagnóstico de LLA.• Pacientes adultos con LLA que tengan resultado de biopsia.• Pacientes adultos con LLA que tengan resultado de estudio genético, inmunofenotipo y PCR.	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes no adultos (<18 años) con Diagnóstico de LLA.• Pacientes adultos con LLA que no tengan resultado de biopsia.• Pacientes adultos con LLA que no tengan resultado de estudio genético, inmunofenotipo y PCR.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recolectará información con fuentes secundarias: las historias clínicas, de los pacientes se recopilarán los datos a evaluar

Se utilizó una ficha de recolección de datos:

Datos de filiación (N° HC, edad y género: masculino o femenino)

Presenta 6 items, siendo las preguntas las variables a evaluar (Edad, Género: masculino o femenino, recuento de leucocitos, tipo de LLA, presencia o no del Gen de Fusión BCR-ABL).

Respuestas cerradas, dicotómica (Si o No)

La ficha de recolección de datos fue validada por un metodólogo, un estadista y un médico Hematólogo.

3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recolectará información de las historias clínicas mediante el instrumento (ficha de recolección de datos).

Se desarrollará el tamizaje utilizando los criterios de inclusión y exclusión

Se elaborará una base de recolección de datos en Microsoft Excel y se importará al SPSS versión 26.

Los datos que serán recolectados mediante el uso de la ficha de recolección de datos, será digitalizada y posteriormente tabulada usando Microsoft Office Excel 2017.

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Procesamiento de datos: Los datos serán recolectados mediante el uso de la ficha de recolección de datos, serán digitalizados y posteriormente tabulados usando Microsoft Office Excel 2017.

Análisis de datos: Los datos que serán recolectados mediante la ficha de recolección de datos, serán procesados y analizados mediante el programa SPSS 26, debido a que las variables estudiadas son cualitativas para evidenciar la relación entre las variables se obtendrá el Chi cuadrado y el

riesgo relativo (RR), considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$, IC de 95%. Para el análisis de la supervivencia se utilizará el método de Kaplan-Meier, la significancia se establecerá mediante el test de log-rank.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente Trabajo de investigación fue aprobado en primera instancia por el comité de ética de la UPSJB, luego aprobado por la oficina de capacitación del Hospital Nacional Dos de Mayo, este último dio la autorización para utilizar las historias clínicas y poder aplicar la ficha de recolección de datos, respetando de esta manera los principios éticos de privacidad y confidencialidad.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. RESULTADOS

En el presente estudio se contó con una población de 59 pacientes con diagnóstico de LLA, atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017, de estos, se eliminaron 13 por no cumplir con los criterios de inclusión (8 de ellos por ser menores de 18 años y 5 por no tener estudios completos).

TABLA N° 1: Presencia del Gen de Fusión BCR-ABL en la Población estudiada.

Gen de Fusión BCR-ABL	n	%
Presencia	9	20%
Ausencia	37	80%
TOTAL	46	100%

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: Se observa que en los pacientes evaluados (n=46) se encontró la presencia del Gen de Fusión BCR-ABL en 9 de ellos, lo que corresponde a un 20% del total, mientras que los 37 (80%) restantes no lo presentaron.

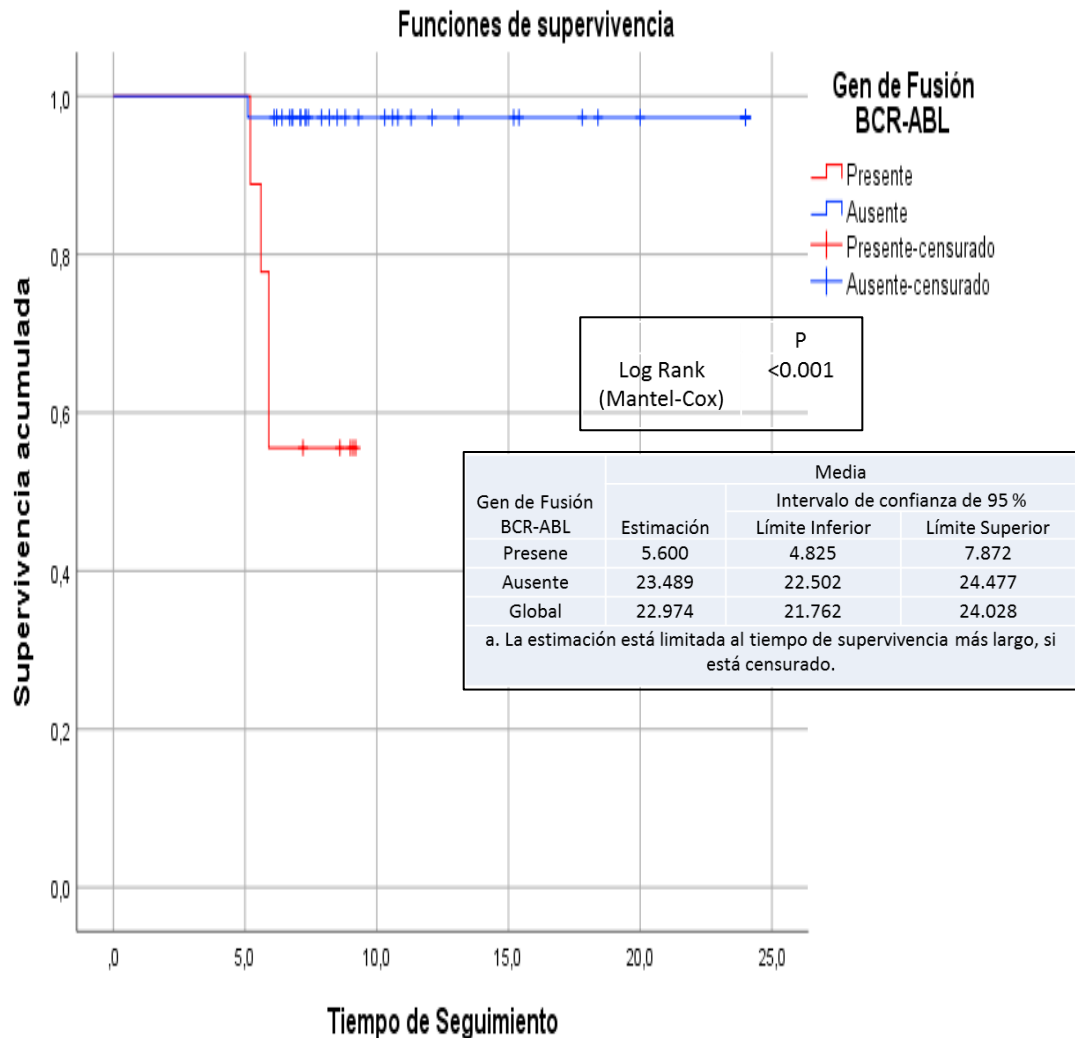
TABLA N° 2: Tabla de Contingencia: Gen de Fusión BCR-ABL y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses.

		Supervivencia Global a 6 meses		Supervivencia Global a 12 meses		Supervivencia Global a 24 meses	
		Muerto	Vivo	Muerto	Vivo	Muerto	Vivo
Gen de Fusión BCR-ABL	Presente	4 80.0%	5 12.2%	9 30,0%	0 0.0%	9 30.0%	0 0.0%
	Ausente	1 20.0%	36 87.8%	21 70,0%	16 100,0%	28 75,7%	9 100.0%
TOTAL		5 100.0%	41 100.0%	30 100.0%	16 100.0%	37 100.0%	9 100.0%
P		< 0.001		0.015		0.099	
RR		2.644		1.762		1.321	
IC 95%		2.082 - 4.746		1.330 - 2.334		1.101 - 1.586	

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: La Supervivencia Global encontrada para los 6, 12 y 24 meses fue de 41 (89,2%), 16 (34,8%) y 9 (9,6%) respectivamente. El análisis bivariado entre la presencia del Gen de Fusión BCR-ABL y la SG se realizó en 3 tiempos, al analizarlo frente a la SG a 6 meses se obtuvo un RR de 2,644 (IC95%: 2,082 – 4,746), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de $p < 0,001$, con esto rechazamos la hipótesis nula, al analizarlo frente a la SG a 12 meses se obtuvo un RR de 1,762 (IC95%: 1,330 – 2,334), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de $p=0,015$, con esto se rechaza la hipótesis nula; al analizarlo frente a la SG a 24 meses se obtuvo un RR de 1,321 (IC95%: 1,101 – 1,586), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de $p=0,099$, con esto no se puede rechazar la hipótesis nula además estos resultados son estadísticamente no significativos debido a que el p es mayor a 0,05.

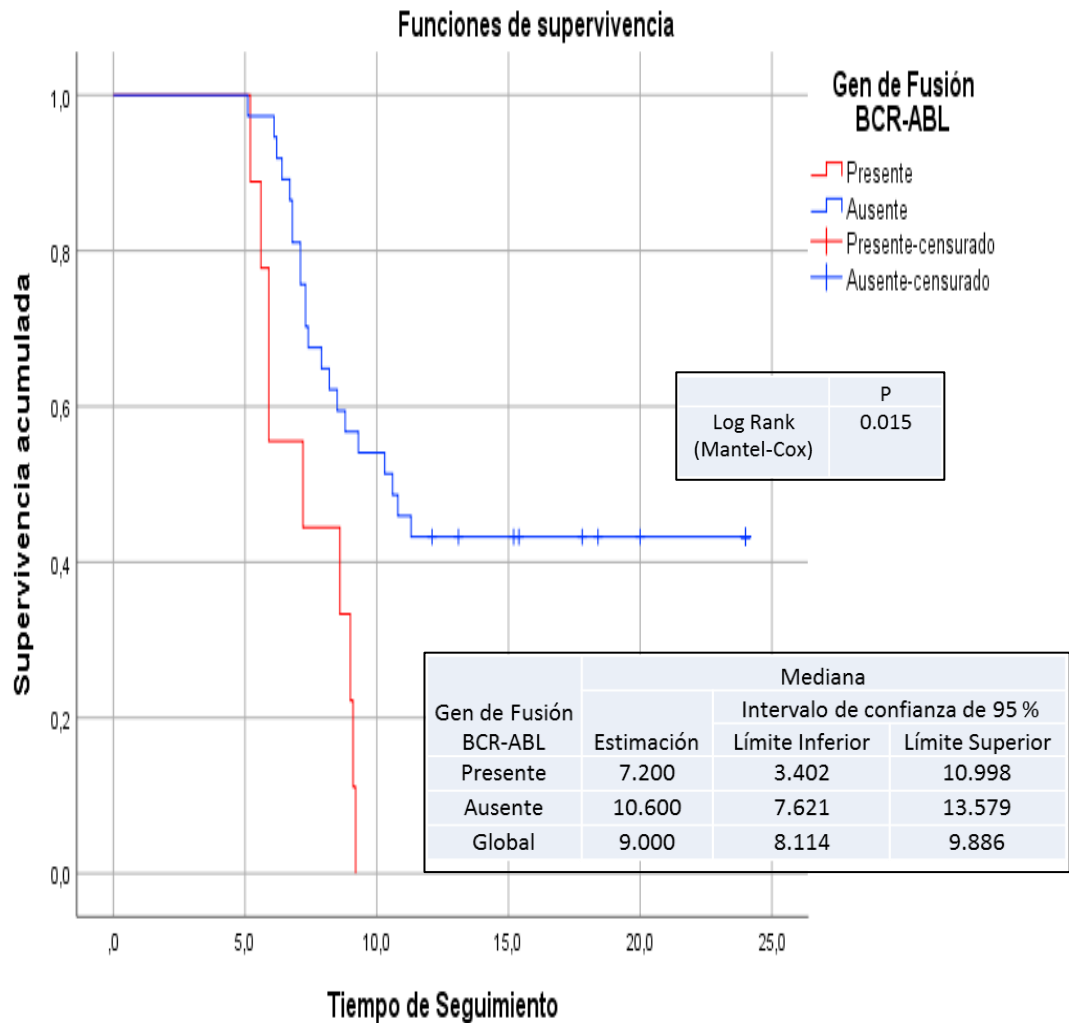
GRÁFICO N° 1: Curva de Supervivencia: Gen de Fusión BCR-ABL y Supervivencia Global a 6 meses



Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: En el análisis de la Supervivencia Global a 6 meses para la variable Gen de Fusión BCR-ABL según la prueba de Log Rank, se obtuvo un valor de $p < 0.000$, lo que es estadísticamente significativo, nos dice que sí existe relación entre ambas variables que podemos descartar la hipótesis nula, además que el tiempo de supervivencia promedio de los pacientes que presentan el Gen de Fusión BCR-ABL es de 5.600 meses frente a los 23.489 meses de los paciente que no presentan el Gen de Fusión BCR-ABL.

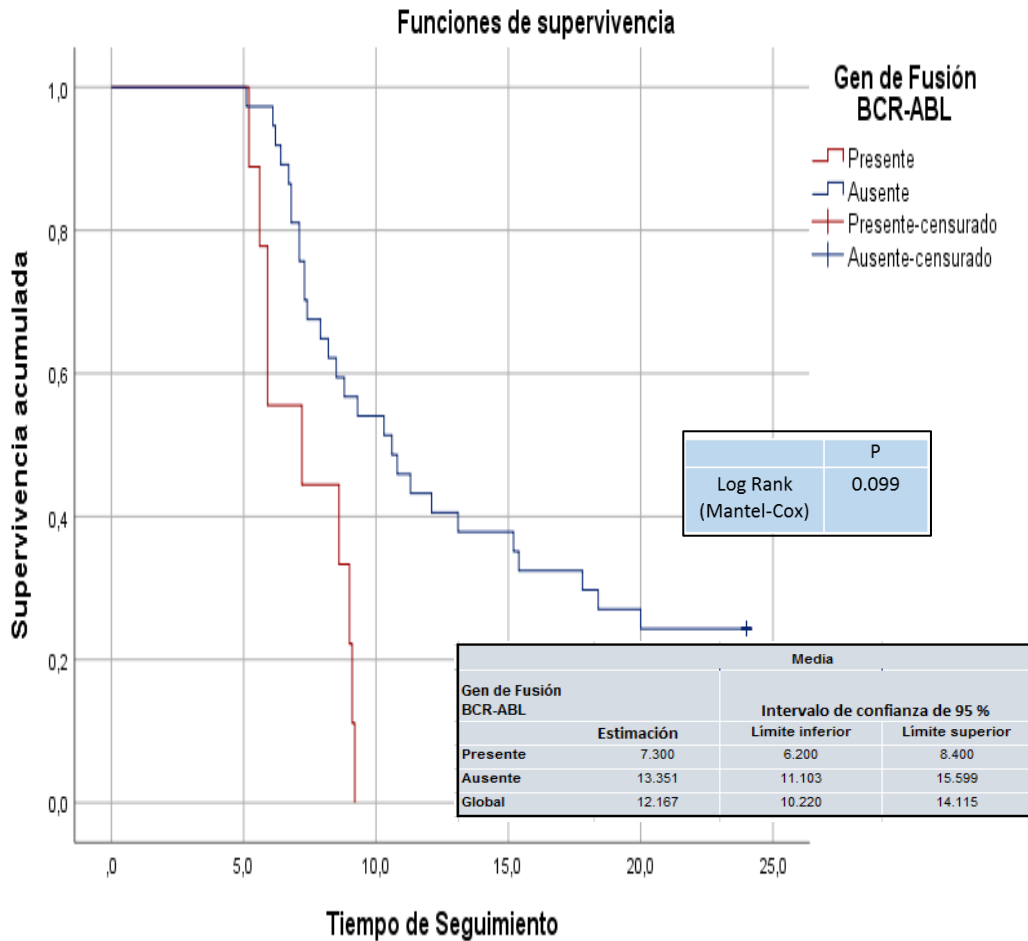
GRÁFICO N° 2: Curva de Supervivencia: Gen de Fusión BCR-ABL y Supervivencia Global a 12 meses



Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: En el análisis de la Supervivencia Global a 12 meses para la variable Gen de Fusión BCR-ABL según la prueba de Log Rank, se obtuvo un valor de $p < 0,001$, lo que es estadísticamente significativo, se traduce en que sí existe relación entre ambas variables, además que la mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes que presentan el Gen de Fusión BCR-ABL es de 7,200 meses frente a los 23,489 meses de los paciente que no presentan el Gen de Fusión BCR-ABL.

GRÁFICO N° 3: Curva de Supervivencia: Gen de Fusión BCR-ABL y Supervivencia Global a 24 meses



Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: En el análisis de la Supervivencia Global a 24 meses para la variable Gen de Fusión BCR-ABL se encontró que la media para el tiempo de supervivencia de los pacientes que presentan el Gen de Fusión BCR-ABL es de 7,300 meses frente a los 13,351 meses de los paciente que no lo presentan, además en la prueba de log Rank se obtuvo un valor de $p=0,099$, lo que no es estadísticamente significativo.

TABLA N° 3: Presencia del Factor Sociodemográfico “Edad” en la Población estudiada.

Edad al Diagnóstico	n	%
< 50 años	34	74.0%
> 50 años	12	26.0%
TOTAL	46	100%

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: Se observa que en los pacientes evaluados (n=46) se encontró que 34 (74%) tienen menos de 50 años y que 12 (26%) tienen más de 50 años, la media de edad fue de 40 años, la edad mínima fue 18 años y la máxima 81 años.

TABLA N° 4: Tabla de Contingencia: Edad al Diagnóstico y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses

		Supervivencia Global a 6 meses		Supervivencia Global a 12 meses		Supervivencia Global a 24 meses	
		Muerto	Vivo	Muerto	Vivo	Muerto	Vivo
Edad al Diagnóstico	< 50 años	4 80.0%	30 73.2%	20 66.7%	14 87.5%	26 70.3%	8 88.9%
	> 50 años	1 20.0%	11 26.8%	10 33.3%	2 12.5%	11 29.7%	1 11.1%
TOTAL		5 100.0%	41 100.0%	30 100.0%	16 100.0%	37 100.0%	9 100.0%
P		0.743		0.125		0.254	
RR		1.412		2.471		2.824	
IC 95%		0.175 - 11.416		0.655 - 9.317		0.393 - 20.286	

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: El análisis bivariado entre la Edad al Diagnóstico (fue dividido en 2 grupos pronósticos: pacientes menores de 50 años y pacientes mayores de 50 años) y la Supervivencia global se realizó en 3 tiempos, al analizarlo

frente a la Supervivencia Global a 6 meses se obtuvo un RR de 1,412 (IC95%:0,175 – 11,416), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,743, al analizarlo frente a la supervivencia Global a 12 meses se obtuvo un RR de 2,471 (IC95%: 0,655 – 9,347), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,125; al analizarlo frente a la supervivencia Global a 24 meses se obtuvo un RR de 2,824 (IC95%: 0,393 – 20,286), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,254.

TABLA N° 5: Presencia del Factor Sociodemográfico “Género” en la Población estudiada.

Género	n	%
Femenino	22	48%
Masculino	24	52%
TOTAL	46	100%

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: Se observa que en los pacientes evaluados (n=46) se encontró que 22 (48%) son de género femenino y que 24 (52%) son de género masculino.

TABLA N° 6: Tabla de Contingencia: Género y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses

		Supervivencia Global a 6 meses		Supervivencia Global a 12 meses		Supervivencia Global a 24 meses	
		Muerto	Vivo	Muerto	Vivo	Muerto	Vivo
Género	Femenino	2 40.0%	20 48.8%	13 43.3%	9 56.3%	17 45.9%	5 55.6%
	Masculino	3 60.0%	21 51.2%	17 56.7%	7 43.7%	20 54.1%	4 44.4%
TOTAL		5 100.0%	41 100.0%	30 100.0%	16 100.0%	37 100.0%	9 100.0%
P		0.711		0.404		0.605	
RR		1.039		1.403		1.364	
IC 95%		0.850 - 1.270		0.630 - 3.123		0.419 - 4.441	

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: El análisis bivariado entre el Género y la Supervivencia global se realizó en 3 tiempos, al analizarlo frente a la Supervivencia Global a 6 meses se obtuvo un RR de 1,039 (IC95%: 0,850 – 1,270), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,711, al analizarlo frente a la supervivencia Global a 12 meses se obtuvo un RR de 1,403 (IC95%: 0,630 – 3,123), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,404; al analizarlo frente a la supervivencia Global a 24 meses se obtuvo un RR de 1,364 (IC95%: 0,419 – 4,441), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,605.

TABLA N° 7: Recuento de Leucocitos en la Población estudiada.

Recuento de Leucocitos	n	%
< 10,000	21	46%
> 10,000	25	54%
TOTAL	46	100%

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: Se observa que en los pacientes evaluados (n=46) se encontró que 21 (46%) presentan un recuento de leucocitos < 10,000 y que 25 (54%) presentan un recuento leucocitario > 10,000.

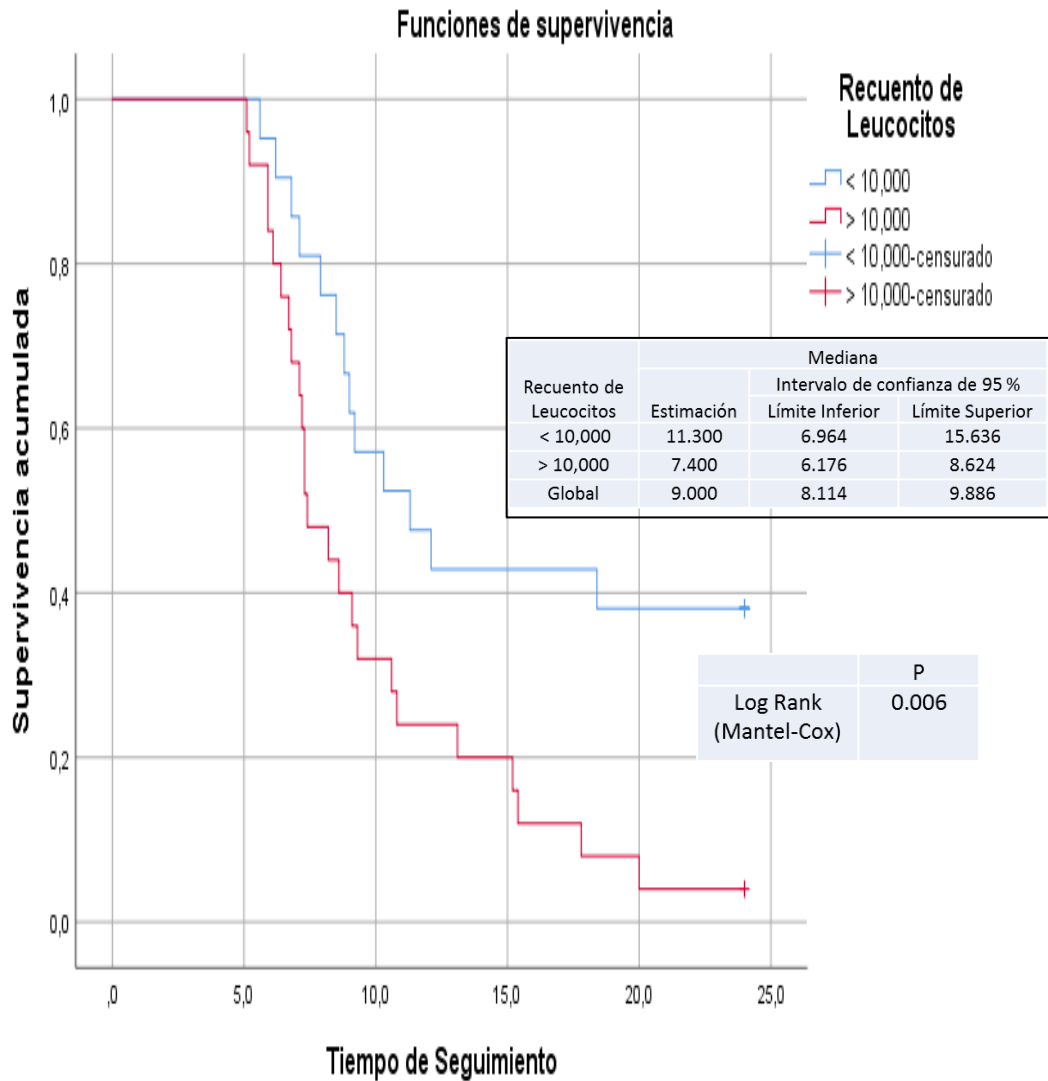
TABLA N° 8: Tabla de Contingencia: Recuento de Leucocitos y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses.

		Supervivencia Global a 6 meses		Supervivencia Global a 12 meses		Supervivencia Global a 24 meses	
		Muerto	Vivo	Muerto	Vivo	Muerto	Vivo
Recuento de Leucocitos	< 10,000	1 20.0%	20 48.8%	11 36.7%	10 62.5%	13 35.1%	8 88.9%
	> 10,000	4 80.0%	21 51.2%	19 63.3%	6 37.5%	24 64.9%	1 11.1%
TOTAL		5 100.0%	41 100.0%	30 100.0%	16 100.0%	37 100.0%	9 100.0%
P		0.223		0.094		0.004	
RR		1.134		1.984		9.524	
IC 95%		0.932 - 1.379		0.866 - 4.547		1.294 - 70.109	

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: El análisis bivariado entre el Recuento de Leucocitos (fue dividido en 2 grupos pronósticos: pacientes con recuento de Leucocitos menores de 10,000 pacientes con recuentos mayores de 10,000) y la Supervivencia global se realizó en 3 tiempos, al analizarlo frente a la Supervivencia Global a 6 meses se obtuvo un RR de 1,134 (IC95%: 0,932 – 1,379), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,223, al analizarlo frente a la supervivencia Global a 12 meses se obtuvo un RR de 1.984 (IC95%: 0,866 – 4,547), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,094; siendo todos estos resultados estadísticamente no significativos debido a que el valor de p es >0,05 y en los dos tiempos analizados el intervalo de confianza incluye a la unidad, al analizarlo frente a la supervivencia Global a 24 meses se obtuvo un RR de 9,524 (IC95%: 1,294 – 70,109), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,004.

GRÁFICO N° 4: Curva de Supervivencia: Recuento de Leucocitos y Supervivencia Global a 24 meses



Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: En el análisis de la Supervivencia Global a 24 meses para la variable Recuento de Leucocitos según la prueba de Log Rank, se obtuvo un valor de $p=0,006$, lo que es estadísticamente significativo, se traduce en que sí existe relación entre ambas variables, además que la mediana del tiempo de supervivencia de los pacientes que presentan un recuento leucocitario $>10,000$ es de 7,400 meses frente a los 11,300 meses de los paciente que presentan un recuento leucocitario $<10,000$ al momento del diagnóstico.

TABLA N° 9: Tipo de LLA en la Población estudiada.

Tipo de LLA	n	%
LLA tipo B	43	93%
LLA tipo T	3	7%
TOTAL	46	100%

Tipo de LLA	n	%
LLA tipo B	43	93%
LLA tipo T	3	7%
TOTAL	46	100%

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: Se observa que en los pacientes evaluados (n=46) se encontró que 43 (93%) son de tipo B (LLA tipo B) y que 3 (7%) son de tipo T (LLA tipo T).

TABLA N° 10: Tabla de Contingencia: Tipo de LLA y la Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses

		Supervivencia Global a 6 meses		Supervivencia Global a 12 meses		Supervivencia Global a 24 meses	
		Muerto	Vivo	Muerto	Vivo	Muerto	Vivo
Tipo de LLA	LLA tipo B	5 100.0%	38 92.7%	28 93.3%	15 93.8%	34 91.9%	9 100.0%
	LLA tipo T	0 0.0%	3 7.3%	2 6.7%	1 6.2%	3 8.1%	0 0.0%
TOTAL		5 100.0%	41 100.0%	30 100.0%	16 100.0%	37 100.0%	9 100.0%
P		0.532		0.957		0.377	
RR		0.884		0.977		0.791	
IC 95%		0.793 - 1.035		0.426 - 2.239		0.678 - 1.109	

Fuente: Elaborado por el autor.

Interpretación: El análisis bivariado entre Tipo de LLA y la Supervivencia global se realizó en 3 tiempos, al analizarlo frente a la Supervivencia Global a 6 meses se obtuvo un RR de 0,884 (IC95%: 0,793 – 1,035), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,532, al analizarlo frente a la supervivencia Global a 12 meses se obtuvo un RR de 0.977 (IC95%: 0,26 – 2,239), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,957; al analizarlo frente a la supervivencia Global a 24 meses se obtuvo un RR de 0,791 (IC95%: 0,678 – 1,109), además presentó, a la prueba de Chi², una significancia de p=0,377, siendo todos estos resultados estadísticamente no significativos debido a que el valor de p es >0,05 y en los tres tiempos analizados el intervalo de confianza incluye a la unidad, por lo que no podemos rechazar la hipótesis nula.

4.2. DISCUSIÓN

La Leucemia Linfoblástica aguda es un problema de salud pública que como ya se mencionó, está considerada como una enfermedad catastrófica, anualmente fallecen en nuestro país 1350 personas por esta enfermedad⁴, es por ello que es importante conocer los factores de riesgo y pronósticos, tanto

genéticos, sociodemográficos y laboratoriales para poder brindar un adecuado tratamiento individualizado al paciente.

En este estudio se evidenció que la SG para los 6, 12 y 24 meses fue de 89,2%, 34,8% y 9,6% respectivamente, que concuerda con lo encontrado por Tello-Vera S. et al (2018) en el cual reportaron una supervivencia a 1 año de 35% y 22 % en dos Hospitales del Norte del Perú. En cuanto a la presencia del Gen de Fusión BCR-ABL en la población estudiada lo encontramos en un 20% del total de pacientes estudiados y al realizar el análisis bivariado se encontró que aumenta en 2,64 veces el riesgo de morir dentro de los 6 primeros meses (RR 2.64 (IC95%: 2,08 – 4,75)), y 1,762 veces dentro de los 12 meses (RR 1.76 (IC95%: 1,33 – 2,33)), y al analizarlos en las curvas de supervivencia se encontró que la supervivencia a los 6 y 12 meses fue significativamente menor (5,6 y 7,2 meses respectivamente), que en los pacientes que no presentaron; resultados muy parecidos a los encontrados por: Su-Yi, Li et al. (2015), que en 705 pacientes con LLA encontraron la presencia del gen de fusión BCR-ABL en un 17,7% y Olarte-Carrillo I. et al (2015), que estudiaron a 411 pacientes y encontraron la presencia de este gen en 14% de ellos; y nuestros resultados fueron superiores a los presentados con por estudios de: Ladines-Castro W. et al (2016), que de un total de 255 pacientes con LLA, 1.6% presentaron el Gen de Fusión BCR-ABL y el de Castro-Arechaga, S. et al (2018), de un grupo de 348 pacientes se encontró la presencia del gen en 1.4% de los pacientes.

Con respecto al factor sociodemográfico “Edad”, fue dividido en dos grupos pronósticos: pacientes con edad menor de 50 años (34 pacientes, que corresponden al 74%) y pacientes con edad mayor de 50 años (12 pacientes, que corresponden al 26% de la población estudiada), se hizo esta división basado en el estudio publicado por Tello-Vera S. et al (2018), en donde encontraron que a partir de los 46 años en adelante la SG disminuía drásticamente (0,5%), además al tener una muestra relativamente pequeña (46 pacientes) al hacer subgrupos con rangos más pequeños de edad,

algunos quedaban con población cero; además el promedio de edad fue de 40 años, la edad mínima fue de 18 años y la máxima de 81 años, al realizar el análisis bivariado y las curvas de supervivencia para 6, 12 y 24 meses, encontramos que no existe asociación entre las variables debido a que el valor de p es mayor que 0.05, tanto para la prueba de χ^2 , como para la de Log Rank; a diferencia de los resultados obtenidos en el estudio realizado por Tello-Vera S. et al (2018), en donde encontraron que los pacientes menores de 46 años tenían SG a 1 año de 30% a diferencia de los que tenía más de 46 años, donde la SG fue de 0,5% (Log Rank $p < 0,001$).

Con respecto al factor sociodemográfico “Género” en la población estudiada se encontró que 22 (48%) son de género femenino y que 24 (52%) son de género masculino, lo que concuerda con los estudios realizados por Olarte-Carrillo, I et al (2015); Su-Yi, Li et al (2015); Soriano-Villalobos, I et al (2015); Calderón-García, J et al (2017); Tello-Vera, S et al (2018); en donde encontraron 55%, 65%, 53%, 51% y 52% respectivamente de población masculina, y nuestros resultados difieren de los obtenidos por Ladines-Castro, W et al (2016) y Castro-Arrechaga, S et al (2018) en donde se encontró que había la población femenina era mayor (53% en ambos estudios), al realizar el análisis bivariado y las curvas de supervivencia para 6, 12 y 24 meses, encontramos que no existe asociación entre las variables debido a que el valor de “ p ” $> 0,05$, tanto para la prueba de χ^2 , como para la de Log Rank, lo que concuerda con el estudio realizado por Tello-Vera S. et al (2018), en el que tampoco encontraron datos estadísticamente significativos al cruzar estas variables hallando una “ p ”=0,850.

Con respecto a la variable “Recuento de Leucocitos” fue dividido en dos grupos pronósticos: pacientes con recuento de leucocitos $< 10,000$ (21 pacientes, que corresponden al 46%) y pacientes con recuento de leucocitos $> 10,000$ (25 pacientes, que corresponden al 54%), lo que concuerda con el estudio realizado por Castro-Arrechaga, S et al (2018),

donde encontraron leucocitos $< 10,000$ en el 43,1% de los casos; al realizar el análisis bivariado se obtuvo que el tener un recuento de leucocitos $> 10,000$ aumenta en 9,52 el riesgo de morir dentro de 24 meses (RR = 9,52 (IC95%: 1,29 – 70,11)), al analizarlo en la curva de supervivencia se encontró que la mediana de supervivencia de los pacientes con recuentos leucocitario $>10,000$ es de 7,4 meses frente a los 11,3 meses de los paciente que presentan un recuento leucocitario $<10,000$ al momento del diagnóstico, a diferencia de los resultados obtenidos en el estudio realizado por Ladines-Castro W. et al (2016), en el cual encontraron que la supervivencia de los pacientes disminuía a partir de un recuento de leucocitos mayor a 20,000.

Con respecto a la variable “Tipo de LLA” en la población estudiada se encontró que 43 (93%) son de tipo B (LLA tipo B) y que 3 (7%) son de tipo T (LLA tipo T), esto concuerda con los resultados obtenidos por Soriano-Villalobos, I et al (2015); Olarte-Carrillo, I et al (2015); Su-Yi, Li et al (2015); Calderón-García, J et al (2017); Tello-Vera, S et al (2018); Castro-Arrechaga, S et al (2018), donde se encontró que el tipo de LLA predominante era la LLA tipo B, como lo demuestran sus cifras 92,6%, 81,6%, 78%, 93%, 88% y 88% respectivamente; el análisis bivariado y las curvas de supervivencia para 6, 12 y 24 meses, encontramos que no existe asociación entre las variables debido a que el valor de “p” $> 0,05$, tanto para la prueba de χ^2 , como para la de Log Rank.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

Existe asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global a 6 y 12 meses de los pacientes adultos con LLA atendidos en el servicio de Hematología Clínica del HNDM durante el periodo 2013 – 2017.

No Existe asociación entre los factores sociodemográficos “edad y género” con la supervivencia global a 6, 12 y 24 meses, de los pacientes adultos con LLA atendidos en el servicio de Hematología Clínica del HNDM durante el periodo 2013 – 2017.

Existe asociación entre el recuento de leucocitos y la supervivencia global a 24 meses, de los pacientes adultos con LLA atendidos en el servicio de Hematología Clínica del HNMD durante el periodo 2013 – 2017.

No Existe asociación entre el tipo de LLA con la supervivencia global a 6, 12 y 24 meses, de los pacientes adultos con LLA atendidos en el servicio de Hematología Clínica del HNMD durante el periodo 2013 – 2017.

5.2. RECOMENDACIONES

Considerar los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación ya que se determinó que la presencia del gen de fusión BCR-ABL es un factor de riesgo para la supervivencia global a 6 y 12 meses, así como también el recuento de leucocitos $> 10,000$ al momento del diagnóstico con la supervivencia global a 24 meses, para poder darles un tratamiento más adecuado e individualizado a este grupo de pacientes.

Se recomienda capacitar mejor al personal asistencial, para que se pueda captar a mayor cantidad de pacientes con LLA y concientizarlos en el apego al tratamiento, así como también realizarles todos los exámenes, tanto

laboratoriales, citometría de flujo y PCR-RT, para poder clasificarlos y darles un mejor tratamiento.

Se recomienda realizar estudios más amplios, que abarquen mayor cantidad de tiempo y número de pacientes con LLA, tanto en el HNDM, como en otros hospitales de Lima y Provincias, con el fin de obtener datos generales sobre la población nacional con diagnóstico de LLA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarria-Bardales G, Limache-García A. Control del cáncer en el Perú: un abordaje integral para un problema de salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):93–8.
2. Li, Su Yi, Jie Yu Ye, Fan Yi Meng, Chun Fu Li, and Mo Yang, 'Clinical Characteristics of Acute Lymphoblastic Leukemia in Male and Female Patients: A Retrospective Analysis of 705 Patients', *Oncology Letters*, 10.1 (2015), 453–58 <<https://doi.org/10.3892/ol.2015.3202>>

3. OMS. Peru - Globocan 2018. Oms [Internet]. 2019;598:2018–9. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
4. Ramos W. Boletín Epidemiológico (Lima). 2014;23(32).
5. Ramírez-Duarte S, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Salinas-Meritú I, Díaz-Estrada I, Martínez-Murillo C, et al. Correlación entre la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico de leucemia aguda. *Rev Hematol Mex*. 2013;14:9–14.
6. Washington Ladines-Castro, Adrián Santoyo-Sánchez, Etta Rozen-Fuller, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martinez-Tovar, Humberto Castellanos-Sinco, uan Collazo-Jaloma, Christian Omar Ramos-Peñañiel, 'Vista de Edad y Recuento Leucocitario Como Factores Pronósticos En Leucemia Linfoblástica Aguda: Cohorte Hgmla07 | Duazary', *Revista Duazary*, 2016, pp. 142–48 <<http://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/1720/1195>> [accessed 23 December 2019]
7. Olarte-Carrillo I, Ramos-Peñañiel CO, Miranda-Peralta E, Mendoza-Salas I, Nacho-Vargas KA, Zamora-Domínguez JA, et al. Frequency of the minor BCR-ABL (e1;a2) transcript oncogene in a Mexican population with adult acute lymphoblastic leukaemia. *Medical Journal of the General Hospital of Mexico* 2015 Jul;78(3):119–23.
8. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute

lymphoblastic leukemia. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2005. p. 1517–27.

9. Kielstra P. Cancer control, access and inequality in Latin America: A history of light and shadow. Econ Intell Unit [Internet]. 2017;74. Available in: https://eiuperspectives.com/sites/default/files/images/Cancer_control_access_and_inequality_in_Latin_America.pdf
10. Calderón-García J, Ramos-Peñafiel CO, Palmeros- Morgado G, Rozen-Fuller E y col. Expresión de CD19 y CD22 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda: relación con la edad y variantes morfológicas. Hematol Méx. 2017 abr;18(2):58-67.
11. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2018;35(3):416-24. doi: 10.17843/rpmesp.2018.353.2947.
12. Soriano-Villalobos I, Vásquez-Danjanovic E, Niquén-Fiestas S, Fernández- Infantes M, Castañeda-Coronel K, Fernández-Mogollón J, et al. Caracterización inmunofenotípica de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital Nivel III en el periodo 2010-2013, Chiclayo-Perú. Cuerpo méd [Internet]. 2015;8(1):5–8. Available in: www.imbiomed.com.mx
13. Tello-Vera S, Colchado-Aguilar J, Carpio-Vásquez W, Rodríguez-Gueorguiev N, Díaz-Vélez C. Survival of patients

with acute leukemia in two hospitals of the Peruvian social security. *Rev Venez Oncol*. 2018;30(1):2–9.

14. Díaz-Ruiz R, Aguilar-López L, Vega-Ruiz A, Garcés-Ruiz O, Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B. Análisis de características clinicobiológicas de leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 23]. Available from: www.anmm.org.mx
15. Medica R, Rica DEC, Lxxi C. H E M Ato - O N C O L O G Í a Diagnóstico Molecular Y. *Rev Medica Costa Rica y Centroam LXXI*. 2014;(609):39–45.
16. Society Leukemia and Lymphoma. Pruebas moleculares y el tratamiento del cáncer. 2018;1–7. Available from: https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/FS31S_Cancer_Molecular_Profiling_Spanish.pdf
17. Washington Ladines-Castro, Adrián Santoyo-Sánchez, Etta Rozen-Fuller, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martinez-Tovar, Humberto Castellanos-Sinco, uan Collazo-Jaloma COR-P. Vista de Edad y recuento leucocitario como factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda: cohorte hgmla07 | Duazary [Internet]. *Revista Duazary*. 2016 [cited 2019 Dec 23]. p. 142–8. Available from: <http://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/1720/1195>
18. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult

patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(April):v69–82.

19. Li SY, Ye JY, Meng FY, Li CF, Yang M. Clinical characteristics of acute lymphoblastic leukemia in male and female patients: A retrospective analysis of 705 patients. *Oncol Lett.* 2015;10(1):453–8.
20. Boddu P, Yin CC, Kanagal-Shamanna R, Tang G, Thakral B, Kadia T, et al. An Unsuspected Finding of t(9;22): A Rare Case of Philadelphia Chromosome-Positive B-Lymphoblastic Lymphoma. *Case Rep Hematol.* 2017;2017:1–4.

ANEXOS

ANEXO I: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ALUMNO: Carlos Eduardo Montenegro Verástegui

ASESOR: Mg. José Fernando Salvador Carrillo

LOCAL: SAN BORJA

TEMA: “Presencia del gen de fusión BCR_ABL y la Supervivencia Global de Pacientes Adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017.”

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS
<p><u>GENERAL</u></p> <p>¿El gen de fusión BCR-ABL está asociado a la supervivencia global de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017?</p>	<p><u>GENERAL</u></p> <p>Determinar la asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p>	<p><u>GENERAL</u></p> <p>La presencia del gen de fusión BCR-ABL disminuye la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p>
<p><u>ESPECÍFICOS</u></p> <p>¿Los factores sociodemográficos (edad y género) al momento del diagnóstico están</p>	<p><u>ESPECÍFICOS</u></p> <p>Analizar la relación entre los factores sociodemográficos (edad y género) al momento</p>	<p><u>ESPECÍFICAS</u></p> <p>Los factores sociodemográficos (edad y género) disminuyen la supervivencia global en pacientes</p>

<p>asociados a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017?</p>	<p>del diagnóstico y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p>	<p>adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p>
<p>¿El recuento de leucocitos al momento del diagnóstico está asociado a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017?</p>	<p>Establecer la relación entre el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p>	<p>El mayor número de recuento de leucocitos al momento del diagnóstico disminuye la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p>
<p>¿Los distintos tipos de leucemia linfoblástica aguda están asociados a la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017?</p>	<p>Describir la relación entre los distintos tipos de leucemia linfoblástica aguda y la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p>	<p>La leucemia linfoblástica aguda tipo B disminuye la supervivencia global en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p>

DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICA E INSTRUMENTO
<p>Nivel: Correlacional</p> <p>Tipo de Investigación: Analítica tipo cohorte.</p> <p>Alcance: Local</p> <p>Diseño: Longitudinal, Retrospectivo</p>	<p>POBLACIÓN: La población de estudio de esta investigación estuvo constituida por todos (46 pacientes) los pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017.</p> <p>MUESTRA: Se utilizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, debido al número limitado de casos, en el cual se utilizarán los datos de todos los pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 – 2017 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.</p>	<p>TÉCNICA: Los datos que serán recolectados mediante el uso de la ficha de recolección de datos, serán digitalizados y posteriormente tabulados usando Microsoft Office Excel 2017, serán analizados mediante el programa SPSS 26, debido a que las variables estudiadas son cualitativas para evidenciar la relación entre las variables se obtendrá el chi cuadrado y el Odds Ratio, considerándose significativo un valor de $p < 0.05$, 95% IC. Para el análisis de la supervivencia se utilizará el método de Kaplan-Meier, la significancia se establecerá mediante el test de log-rank</p> <p>INSTRUMENTO: Ficha de recolección de datos diseñada por el autor, se indagará datos relativos a: Edad, Género, Recuento de Leucocitos, Tipo de Leucemia Linfoblástica Aguda, presencia del gen de fusión BCR-ABL, tiempo de Supervivencia Global a 6, 12 y 24 meses.</p>

.....
Mg. José Salvador Carrillo
Asesor

.....
Mg. Aquino Dolorier, Sara
Estadístico



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
ANEXO 02: MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

ALUMNO: Carlos Eduardo Montenegro Verástegui

ASESOR: Mg. José Fernando Salvador Carrillo

LOCAL: SAN BORJA

TEMA: “Presencia del gen de fusión BCR_ABL y la Supervivencia Global de Pacientes Adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017.”

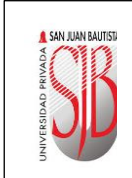
VARIABLE INDEPENDIENTE:			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTOS
Gen de Fusión BCR-ABL	Presencia Ausencia	Cualitativo, Nominal	Ficha de recolección de datos
VARIABLES INTERVINIENTES:			
Factor Sociodemográfico (Edad)	< 50 años > 50 años	Cualitativo, Ordinal	Ficha de recolección de datos

Factor Sociodemográfico (Género)	Masculino Femenino	Cualitativo, Nominal	Ficha de recolección de datos
Recuento de Leucocitos	< 10,000 >10,000	Cualitativo, Ordinal	Ficha de recolección de datos
Tipos de LLA	LLA tipo B LLA tipo T	Cualitativo, Nominal	Ficha de recolección de datos

VARIABLE DEPENDIENTE:			
INDICADOR	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
Supervivencia Global	Supervivencia Global a 6 meses Supervivencia Global a 12 meses Supervivencia Global a 24 meses	Cualitativo, Nominal	Ficha de recolección de datos

.....
 Dr. José Salvador Carrillo
 Asesor

.....
 Mg. Aquino Dolorier, Sara
 Estadístico



UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUA BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Título: Presencia del Gen de Fusión BCR-ABL y la Supervivencia Global de Pacientes Adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017

Autor: Carlos Eduardo Montenegro Verástegui

Fecha: Febrero 2020

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS (INSTRUMENTO)

Ficha de Recolección de Datos N° -- FICHA: ----- N° H.C: -----

1. Edad: < 50 años () > 50 años ()

2. Género

Masculino () Femenino ()

Año de Diagnóstico:

Tratamiento:.....

3. Resultados de laboratorio:

Hemoglobina: Hematocrito: Plaquetas:

Recuento de leucocitos: < 10,000 () > 10,000 ()

4. Tipo de Leucemia Linfoblástica Aguda por Inmunofenotipo:

LLA tipo B () LLA tipo T ()

5. Presencia del gen de fusión BCR-ABL por Citogenética y PCR

Presente ()

Ausente ()

6. Supervivencia global (N° meses:.....)

Abandono:.....

Supervivencia global a 6 meses ()

Supervivencia global a 12 meses ()

Supervivencia global a 24 meses ()

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Salvador Carrillo Sosa Fernando
- 1.2 Cargo e institución donde labora: Docente UPSSB
- 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
- 1.4 Nombre del instrumento:
- 1.5 Autor (a) del instrumento: Carlos Eduardo Montenegro Varásbegui

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					100%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					100%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre la relación entre el gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global de los pacientes con LLA.					100%
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					100%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					100%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período 2013 - 2017.					100%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					100%
COHERENCIA	Entre los ítems e indicadores.					100%
METODOLOGÍA	Nivel: Correlacional Tipo: Analítica de cohorte. Alcance: Local Diseño: Longitudinal, Retrospectivo.					100%

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

100% (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

100%

DR. SALVADOR CARRILLO SOSA FERNANDO
DR. C. SALVADOR CARRILLO SOSA FERNANDO
 DOCENTE E INVESTIGADOR
 Especialista Profesional de Medicina Humana
 UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAPTISTA

Lugar y Fecha: Lima, 25 de mayo 2020

Firma del experto

D.A.I. N°

4666639

Teléfono

443423634

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: ADRIANO DOLORIEN SARA
 1.2 Cargo e institución donde labora: DOCENTE UPSJF
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento:
 1.5 Autor (a) del instrumento:
 Carlos Eduardo Montenegro Verástegui

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Está formulado con un lenguaje claro.					95%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.					95%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre la relación entre el gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global de los pacientes con LLA.					95%
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					95%
SURGENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					95%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017.					95%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					95%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					95%
METODOLOGIA	Nivel: Correlacional Tipo: Analítica de cohorte. Alcance: Local Diseño: Longitudinal, Retrospectivo					95%

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

APLICABLE (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

95%

Lugar y Fecha: Lima, 30 Enero 2020


 Firma del Experto
 D.N.I N° 87498001
 Teléfono 993083992

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Rodrigo Premio Oscar,
 1.2 Cargo e institución donde labora: H A D M
 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
 1.4 Nombre del instrumento:
 1.5 Autor (a) del instrumento:
Carlos Eduardo Montenegro Varástegui

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 - 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 - 60%	Muy Buena 61 - 80%	Excelente 81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					100%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					100%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre la relación entre el gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global de los pacientes con LLA					100%
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					100%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					100%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la asociación entre la presencia del gen de fusión BCR-ABL y la supervivencia global en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2013 - 2017					100%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					100%
COHERENCIA	Entre los ítems e indicadores.					100%
METODOLOGÍA	Nivel: Correlacional Tipo: Analítica de cohorte. Alcance: Local Diseño: Longitudinal, Retrospectivo					100%

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Apto (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

100%

Lugar y Fecha: HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO
10 de Mayo 2020
 Firma del Experto:
D.N.J. Nº 07214991
 Teléfono: 956665668