

**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**IMPACTO DEL RETRASO AL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA DE  
PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES DIAGNOSTICADOS  
CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS B EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DURANTE  
EL PERIODO 2015 – 2020**

**TESIS**

**PRESENTADA POR BACHILLER**

**ESPINO ORTIZ JOHAN MANUEL**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE**

**MÉDICO CIRUJANO**

**LIMA – PERÚ**

**2024**

**ASESOR**

**DR. DANIEL JAIR ENRIQUEZ VERA**

**ORCID: 0000-0002-0855-8936**

**TESISTA**

**JOHAN MANUEL ESPINO ORTIZ**

**ORCID: 0000-0003-0447-5794**

**LINEA DE INVESTIGACIÓN**  
Prevención y control del cáncer

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco al Mg. Salvador, Dr. Enriquez, Dr. Haro y al INEN por brindarme las puertas para la realización de esta investigación.

## **DEDICATORIA**

Dedicado a la toda la comunidad científica interesada en la investigación, a mi familia que nunca dejo de confiar en mí y a E.S.S por su apoyo durante este proceso.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de diseño analítico retrospectivo de cohorte, los datos clínicopatológicos de los pacientes con LLA fueron obtenidos del servicio de epidemiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y sociodemográficos del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC). Para determinar la asociación en el retraso al tratamiento y la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemias linfoblástica aguda de células B, atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020

**Resultados:** La mediana de tiempo de diagnóstico al tratamiento de 3 días. A un seguimiento de 34 meses, la supervivencia global (OS) de los pacientes con retraso fue de 18 meses (IC 95%, 28.87-39.95) sin embargo esto no resulta estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ), La mediana de OS de los adolescentes fue de 16 meses (IC 95%, 10.68-22.45) en un seguimiento de 40 meses y a un seguimiento 27 meses la supervivencia libre de eventos, la mediana fue de 5 meses (IC 95%, 28. 0.21-10.9) teniendo un  $p = 0.18$  y  $p = 0.62$  respectivamente según la prueba de Log Rank.

**Conclusiones:** No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el retraso al tratamiento mayor igual a dos y la supervivencia de los pacientes AYA diagnosticados con LLA B atendidos en el INEN durante el periodo 2015-2020

**Palabras claves:** *Tiempo de Tratamiento, Leucemia Linfoblástica, análisis de supervivencia (Fuente: DeCs*

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the impact of delay to treatment on survival in adolescent and young adult patients diagnosed with B-cell acute lymphoblastic leukemia seen at the National Institute of Neoplastic Diseases during the period 2015 - 2020.

**Material and methods:** A retrospective cohort analytical study was conducted, where clinical and pathological data of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) were obtained from the epidemiology department of the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN), while sociodemographic data were gathered from the National Registry of Identification and Civil Status (RENIEC). The aim was to determine the association between treatment delay and survival among adolescent and young adult patients diagnosed with B-cell acute lymphoblastic leukemia, treated at the National Institute of Neoplastic Diseases during the period 2015-2020.

**Results:** The median time from diagnosis to treatment was 3 days. At a follow-up of 34 months, the overall survival (OS) of patients with treatment delay was 18 months (95% CI, 28.87-39.95); however, this did not reach statistical significance ( $p < 0.05$ ). The median OS for adolescents was 16 months (95% CI, 10.68-22.45) at a follow-up of 40 months, and for event-free survival, the median was 5 months (95% CI, 0.21-10.9) at a follow-up of 27 months, with p-values of 0.18 and 0.62, respectively, according to the Log Rank test.

**Conclusions:** No statistically significant association was found between treatment delay of two or more and the survival of AYA patients diagnosed with B-cell ALL treated at the INEN during the period 2015-2020

**Keywords:** *Leukemia Lymphoid, Time-to-Treatment, Treatment Delay, Survival Analysis (Source: MeSH)*

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) considera como la neoplasia hematología más frecuente en la población pediatría, a comparación de otros grupos de pacientes. En nuestro país se vienen reportando aumentos de casos de esta enfermedad y peores índices de supervivencia; no solo en la población pediátrica, sino también en otras poblaciones como la de los adolescentes y adultos jóvenes, existen pocos estudios que buscan la causa del aumento de casos y casi nulos los estudios a nivel global y nacional que abordan los factores que influyen en la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos, por lo que resulta de suma importancia conocer el impacto del retraso al tratamiento y la supervivencia.

El objetivo del estudio fue determinar el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020; de acuerdo con lo encontrado en la investigación, se identificó que retraso al tratamiento no se encontró asociado a una menor supervivencia global y supervivencia libre de eventos.

El estudio está conformado los siguientes cinco capítulos: el capítulo I, el problema; el capítulo II, marco teórico; capítulo III, metodología de la investigación; capítulo IV, análisis y resultados, y el capítulo V, conclusiones y resultados. Al ultimo encontraran la bibliografía y los anexos.

## INDICE

CARATULA .....	I
ASESOR Y TESISISTA .....	II
LINEA DE INVESTIGACIÓN .....	III
AGRADECIMIENTO .....	IV
DEDICATORIA .....	V
RESUMEN .....	VI
ABSTRACT .....	VII
INTRODUCCIÓN .....	VIII
INDICE .....	IX
INFORME ANTIPLAGIO .....	XI
LISTA DE TABLAS .....	XIII
LISTA DE GRAFICOS .....	XIV
LISTA DE ANEXOS .....	XV
<b>CAPITULO I: EL PROBLEMA .....</b>	<b>1</b>
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	2
1.2.1. GENERAL .....	2
1.2.2. ESPECIFICOS .....	2
1.3. JUSTIFICACIÓN .....	3
1.4. DELIMITACIÓN DEL AREA DE ESTUDIO .....	4
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN .....	4
1.6. OBJETIVOS .....	5
1.6.1. GENERAL .....	5
1.6.2. ESPECIFICOS .....	5
1.7. PROPOSITO .....	6
<b>CAPITULO II: MARCO TEORICO .....</b>	<b>7</b>
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS .....	7
2.2. BASE TEORICA .....	11
2.3. MARCO CONCEPTUAL .....	24
2.4. HIPOTESIS .....	24
2.4.1. GENERAL .....	24
2.4.2. ESPECIFICOS .....	25

2.5.	VARIABLES.....	25
2.6.	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TERMINOS.....	26
	<b>CAPITULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>28</b>
3.1.	DISEÑO METODOLOGICO .....	28
3.1.1.	TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	28
3.1.2.	NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	28
3.2.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	28
3.3.	TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
3.4.	DISEÑO Y RECOLECCIÓN DE DATOS.....	30
3.5.	PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS.....	30
3.6.	ASPECTOS ETICOS.....	31
	<b>CAPITULO IV: ANALISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
4.1.	RESULTADOS .....	33
4.2.	DISCUSIÓN .....	43
	<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>46</b>
5.1.	CONCLUSIONES .....	46
5.2.	RECOMENDACIONES.....	46
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>48</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>54</b>

## INFORME ANTIPLAGIO

TESIS - ESPINO ORTIZ JOHAN MANUEL

### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>20%</b> INDICE DE SIMILITUD	<b>20%</b> FUENTES DE INTERNET	<b>7%</b> PUBLICACIONES	<b>8%</b> TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<a href="http://repositorio.upsjb.edu.pe">repositorio.upsjb.edu.pe</a> Fuente de Internet	<b>9%</b>
<b>2</b>	<a href="http://repositorio.unfv.edu.pe">repositorio.unfv.edu.pe</a> Fuente de Internet	<b>3%</b>
<b>3</b>	<a href="http://aprenderly.com">aprenderly.com</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<a href="http://idoc.pub">idoc.pub</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<a href="http://www.cancer.gov">www.cancer.gov</a> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<a href="http://issuu.com">issuu.com</a> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	<a href="http://www.ils.org">www.ils.org</a> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	Submitted to Universidad Privada San Juan Bautista Trabajo del estudiante	<b>&lt;1%</b>
<b>9</b>	Submitted to Universidad de Guadalajara Trabajo del estudiante	



**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA  
LOCAL /FILIAL CHORRILLOS

INFORME DE VERIFICACIÓN DE SOFTWARE ANTIPLAGIO

**FECHA:** 12/04/2024

**NOMBRE DEL AUTOR (A) / ASESOR (A):**

Johan Manuel Espino Ortiz

**TIPO DE PROINVESTIGACIÓN:**

- PROYECTO ( )
- TRABAJO DE INVESTIGACIÓN ( )
- TESIS ( x )
- TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL ( )
- ARTICULO ( )
- OTROS ( )

INFORMO SER PROPIETARIO (A) DE LA INVESTIGACIÓN VERIFICADA POR EL SOFTWARE ANTIPLAGIO TURNITIN, EL MISMO TIENE EL SIGUIENTE TÍTULO: IMPACTO DEL RETRASO AL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DURANTE EL PERIODO 2015 – 2020

CULMINADA LA VERIFICACIÓN SE OBTUVO EL SIGUIENTE PORCENTAJE: 20 %

**Conformidad Autor:**

Nombre: Johan Manuel Espino Ortiz

DNI: 72194052

Huella:



GYT-FR-64

**Conformidad Asesor:**

Nombre: Daniel Jair Enriquez Vera

DNI: 45042385

V.1

14/02/2020

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Características sociodemográficas de la cohorte.....	35
<b>Tabla 2:</b> Características clinicopatológicas de la cohorte.....	35
<b>Tabla 3:</b> Asociación entre el retraso al tratamiento y las características sociodemográficas de los pacientes.....	37
<b>Tabla 4:</b> Supervivencia según retraso al tratamiento.....	39
<b>Tabla 5:</b> Supervivencia global de los adolescentes y jóvenes adultos.....	41
<b>Tabla 6:</b> Supervivencia libre de eventos de los adolescentes y jóvenes adultos...	42

## LISTA DE GRAFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Diagrama de selección de muestra del estudio.....	35
<b>Gráfico 2:</b> Curva de Kaplan-Meir para el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes.....	40
<b>Gráfico 3:</b> Curva de Kaplan.Meier para supervivencia global para los adolescentes y adultos jóvenes.....	41
<b>Gráfico 4:</b> Curva de Kaplan Meier para la supervivencia libre de eventos para los adolescentes y adultos jóvenes.....	42

## LISTA DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Cuadro de operacionalización de variables.....	54
<b>Anexo 2.</b> Ficha de recolección de datos.....	57
<b>Anexo 3.</b> Matriz de consistencia.....	60
<b>Anexo 4.</b> Constancia de aprobación de proyecto de tesis.....	64
<b>Anexo 5.</b> Valides de instrumento.....	66

## CAPITULO I: EL PROBLEMA

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa una neoplasia hematológica caracterizada por una proliferación de células linfoides inmaduras que se encuentran bloqueadas tempranamente en su fase de diferenciación y adquiriendo la capacidad de invadir la médula ósea y sitios extramedulares como la sangre periférica, el sistema nervioso central, entre otros.<sup>(1,2)</sup> La LLA tiene mayor predisposición en pacientes menores a los 15 años. Se considera a la LLA como la neoplasia infantil más frecuente pero en los adultos representa un porcentaje menor al 1% <sup>(3-5)</sup>. Sin embargo, en población latina se estima que este grupo es excesivamente mayor. Específicamente, en el subgrupo de los adolescentes y jóvenes adultos (*adolescent and young adults AYA por sus siglas en inglés, entre 15- 39 años*) puede representar hasta en el 20% de los casos de LLA<sup>(6)</sup>.

En los Estados Unidos (U.S) se estima anualmente unos 6,000 casos nuevos de personas diagnosticadas con LLA, representando el 10% de las leucemias agudas (LA)<sup>(6)</sup>. En México, la LLA representó el 51% de todas las LA diagnosticadas en adultos y el subgrupo de los pacientes AYA representó el 67,3% de todos los casos de LLA<sup>(7)</sup>. En nuestro país, se estimó alrededor de 6,554 casos de leucemias linfoides entre los años 2000 – 2019 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Adicionalmente, en el registro de Lima Metropolitana, se presentaron 2,047 casos nuevos de leucemias entre los años 2013-2015. La mayoría de los casos pertenecen a niños de 0-14 años. Sin embargo, en el grupo de AYA, la LLA representó la segunda causa más frecuente de neoplasias<sup>(8,9)</sup>.

En los países desarrollados la supervivencia global (*Overall Survival OS por sus siglas en inglés*) de la LLA ha alcanzado hasta un 90% en la población pediátrica a largo plazo<sup>(10,11)</sup>, y en los pacientes AYA la OS solo hasta un 61%<sup>(12,13)</sup>. Esta tasa de supervivencia se encuentra mejorando recientemente

por la implementación de nuevos regímenes terapéuticos pediátricos o inspirados en ellos. Estos nuevos tratamientos vienen mejorando continuamente la supervivencia en países desarrollados<sup>(14)</sup>, sin embargo, en América del Sur la mortalidad de las leucemias en el 2020 fue de 3,6%<sup>(15)</sup> y en especialmente en el Perú, este beneficio no se encuentra reflejado<sup>(16)</sup>. Una de las potenciales causas es la barrera al acceso del sistema de salud <sup>(17)</sup>. El tiempo de espera para el acceso a un diagnóstico y tratamiento oportuno podrían representar una de las razones asociadas a menor supervivencia.

Por ende, consideramos importante determinar el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes AYA diagnosticados con LLA de células B atendidos en el INEN durante el periodo 2015 – 2020 como nuestro objetivo principal.

## **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. GENERAL**

¿Cuál es el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020?

### **1.2.2. ESPECIFICOS**

- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020?
- ¿Cuáles son las características clinicopatológicas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020?

- ¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un retraso al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020?
- ¿Cuál es la supervivencia libre de eventos de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un retraso al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020?

### **1.3. JUSTIFICACIÓN**

La LLA en la población pediátrica tiene una recuperación del 90% en países industrializados, y en países de mediano a bajos recursos de un 70%<sup>(18,19)</sup>, sin embargo en la población AYA de nuestro medio estos porcentajes de supervivencia son inferiores a los países industrializados<sup>(20,21)</sup>.

Existen factores importantes que influyen en los resultados de los pacientes AYA, como el tipo biológico del LLA, los regímenes de tratamientos, los ensayos clínicos y los psicosociales<sup>(22)</sup>, como ejemplo tenemos la distancia hacia el hospital donde reciben tratamiento demostrando una asociación entre mayor distancia y peores resultados de supervivencia para los pacientes con LLA<sup>(23)</sup>. Por la necesidad de buscar más factores que influyan y los pocos estudios que existen mencionando la influencia del tiempo en la LLA es necesario la realización de estudios como el que planteamos.

Así mismo en Ministerio de Salud (MINSA) como otras instituciones no reportan de manera individualizada los fenotipos de Leucemias Agudas, por lo que se llega a desconocer la supervivencia específica de cada tipo. Por lo tanto, en esta investigación se buscó evaluar la asociación del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento; y el impacto que genera en la supervivencia de los pacientes AYA con LLA atendidos en el principal centro de referencia nacional para diagnóstico y tratamiento de LLA (INEN). Este estudio brindará información suplementaria al INEN para mejorar las estrategias sanitarias y políticas de salud, que finalmente se verán reflejadas en una mejor supervivencia en los pacientes con LLA.

#### **1.4. DELIMITACIÓN DEL AREA DE ESTUDIO**

##### **1.4.1. Delimitación espacial**

La presente investigación se realizó en las instalaciones del INEN, ubicado en el distrito de Surquillo, Lima, Perú. Siendo el hospital de mayor complejidad para el manejo de patologías oncológicas como la LLA.

##### **1.4.2. Delimitación temporal**

La información recolectada y usada para la investigación estuvo comprendido entre el primero de enero del 2015 al 31 de diciembre del año 2020.

#### **1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

La principal limitación al momento del desarrollo del estudio fue que las historias clínicas no se encontraron completamente digitalizadas en el sistema SIS INEN, por lo que se tuvo que recurrir a las historias clínicas físicas algunas ilegibles y otras deterioradas por el tiempo, sin embargo, no presentó mayor problema para la recolección del tamaño de la muestra. La existencia de otros centros de salud como clínicas privadas oncológicas, EsSalud, los Institutos Regionales de Enfermedades neoplásicas e Institutos Nacionales de Pediatría

podieron haber tratado a pacientes con esta enfermedad y finalmente debido al factor al tiempo no se pudo realizar un estudio de tipo casos y controles prospectivo.

## **1.6. OBJETIVOS**

### **1.6.1. GENERAL**

Determinar el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020.

### **1.6.2. ESPECIFICOS**

- Conocer las características sociodemográficas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.
- Describir las características clinicopatológicas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.
- Comparar la supervivencia global de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un retraso al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.
- Comparar la supervivencia libre de eventos de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados

con leucemia linfoblástica aguda de células B con un retraso al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.

### **1.7. PROPOSITO**

El propósito de nuestra investigación fue demostrar el efecto que tuvo el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento en la supervivencia global y libre de eventos en los pacientes que integran la población adolescente y jóvenes adultos AYA (adolescents and young adults por sus siglas en ingles) que fueron diagnosticados con LLA en el INEN durante el periodo 2015 – 2020.

A nivel internacional se ha comunicado que existen factores que influyen en la supervivencia global como libre de eventos; algunos como las características clinicopatológicas y/o sociodemográficas; sin embargo, son pocos los estudios que evalúan el efecto del tiempo sobre la morbimortalidad de los pacientes AYA. Este estudio tiene como finalidad demostrar que un diagnóstico e inicio de tratamiento oportuno y precoz puede mejorar significativamente la evolución de la enfermedad en la supervivencia global y libre de eventos. Finalmente, el estudio servirá como base nacional para próximas investigaciones en el Perú, optimización nuestros recursos en los hospitales donde se maneje esta enfermedad y la elaboración de mejores políticas de salud.

## **CAPITULO II: MARCO TEORICO**

### **2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS**

Se realizo una búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando los términos MeSH (Medical Subject Headings) conocidos en español como “Encabezados de Temas Médicos”, para encontrar antecedentes relacionados a los intervalos de tiempo desde el diagnostico hasta el inicio de tratamiento en pacientes AYA con LLA. Además, se encontraron antecedentes afines a nuestra investigación, pero en población pediátrica que de igual forma consideramos importantes de detallar. Se procede a presentar los antecedentes en orden de relevancia para nuestro estudio.

**Según Parsons H, et al<sup>(24)</sup> en su estudio titulado “Clinical Trial Participation and Time to treatment Among Adolescents and Young Adults With Cancer: Does Diagnosis or Insurance Make a Difference?”.**

El objetivo fue identificar las tendencias de la participación de los AYA en los ensayos clínicos, el tiempo de tratamiento y las características de la población de los pacientes AYA con cáncer. De los 1358 pacientes AYA diagnosticados en 2006 el 14% de ellos participaron en ensayos clínicos y el 37% de los pacientes participantes en los ensayos clínicos eran pacientes con LLA, siendo 9,09 veces más probable de ser incluido en un ensayo clínico (IC 95%: 3.2-25,83) a comparación de otros pacientes con otros tipos de canceres. El tiempo de tratamiento se definió como la diferencia de tiempo desde la fecha de confirmación patológica y la primera fecha para del tratamiento, se reporto como una mediana de 3 días, el 90% de los pacientes con LLA recibió tratamiento entre las dos semanas post diagnóstico. Finalmente se asoció que los pacientes con estadios más avanzados tuvieron un mayor tiempo desde la confirmación patológica hasta el inicio de tratamiento a comparación con los de estadios más leves.

**Según Mou J, et al<sup>(25)</sup> en su estudio titulado “Delay Treatment After Cancer Diagnosis in Adolsecents and Youngs Adultos: Does Facility Transfer Matter?”.** El objetivo del estudio fue describir el retraso del

tratamiento en los pacientes AYA en un entorno de atención comunitaria. Usando las transferencias como principal indicador de la vía del paciente y la dinámica de atención, entendiendo como la transferencia afecta a la demora del tratamiento, que se mide por el intervalo diagnóstico – tratamiento, en los pacientes AYA. De los 840 pacientes AYA identificados el 54,5% fueron diagnosticados y tratados en el MultiCare Health System's (MHS's), El cáncer más común en esta población fue la de mama en mujeres siendo el 21,7% y testicular en varones representando el 23,2%, no se identificaron pacientes con LLA en dicho estudio. El intervalo de diagnóstico a tratamiento fue una media de 27 y una mediana de 8 días. La transferencia se correlacionó significativamente con una mayor duración del intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento. Un retraso mayor igual a una semana se asoció con la transferencia del paciente, con el sexo femenino, la edad avanzada y la ausencia de intervención quirúrgica y más modalidades de tratamiento. Se concluyó que el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento es significativamente más largo para los pacientes AYA con cáncer que son transferidos que los pacientes sin traslados.

**Segun Hailu A, et al<sup>(26)</sup> en su artículo titulado “Impact of Delay Prior to Treatment in Ethiopian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia”.** El objetivo fue determinar el impacto del retraso global del tratamiento en la mortalidad por inducción de los pacientes pediátricos con LLA tratados en el Hospital Especializado Tikur Anbessa (TASH). Se obtuvo un total de 166 pacientes en donde el 71,1% eran varones. La mediana del retraso global (tiempo del inicio de síntoma a inicio de la quimioterapia) fue de 53.5 días, del retraso al diagnóstico (tiempo de llegada al TASH hasta el diagnóstico confirmatorio) fue de 11 días y el retraso al tratamiento (tiempo desde el diagnóstico confirmado hasta el inicio de la quimioterapia) fue de 8,5 días. Teniendo que solo el 13,3% de los pacientes iniciaron tratamiento antes de los 30 días posterior al primer síntoma. Los pacientes que tuvieron un retraso global menor de 30 días tuvieron una supervivencia significativamente mejor

con un 86,4% a comparación con los pacientes con un retraso global de 30 – 120 días ( $p=0.02$ )

**Según Rotz S, et al<sup>(23)</sup> en su investigación titulada “Distance to Treatment Center Is Associated With Survival in Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia”.** El objetivo de la investigación fue determinar si la distancia al centro de tratamiento afecta a la supervivencia global de niños, adolescentes y adultos jóvenes con leucemia aguda. La población fue obtenida de la Base de Datos Nacional sobre el Cáncer (NCDB) los pacientes incluidos eran todos aquellos que tenían desde los más jóvenes hasta los que tenían 39 años y habían sido diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA) entre los años 2004 – 2015. Llegaron a obtener un total de 12 301 pacientes con LMA y 22 683 con LLA; entre ambos grupos de pacientes se obtuvo que al menos el 20% de ellos tenía una distancia de viaje de más de 80 kilómetros al centro de tratamiento. Se demostró que aquellos pacientes con una distancia mayor a los 80 kilómetros están asociados con una peor supervivencia global en aquellos pacientes con LLA, pero no con los pacientes con LMA. Esto puede ser debido a que los datos usados de la NCDB no distinguieron la mortalidad relacionada con el tratamiento y la enfermedad además que los enfoques de tratamiento entre la LLA y la LMA pueda ser relacionada con la mortalidad. Se concluyó que los pacientes que con LLA que vivan a más de 80 kilómetros del establecimiento donde reciben tratamiento se asociaron a una peor supervivencia; y se justifica que estos pacientes puedan tener atenciones o exista un aumento en las atenciones a estos pacientes que viven lejos.

**Según Agrawal V, et al<sup>(27)</sup> en su publicación titulada “Chemotherapy Delays are Associated with Inferior Outcome in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study from a Tertiary Cancer Center in South India”.** El objetivo del estudio fue encontrar la asociación de los retrasos durante las diferentes fases del tratamiento en los resultados de supervivencia. Se reclutaron pacientes diagnosticados y tratados durante mayo del 2009 al

diciembre del 2015 en el Departamento de Medicina Oncológica recolectando 168 pacientes con diagnóstico de LLA de los cuales solo 149 cumplían los criterios de inclusión. A pesar de que el 64% de los pacientes tuvo un inicio de más de 7 días desde su ingreso al hospital hasta el momento de su tratamiento, no se asocian a peores resultados de supervivencia. La causa principal para el retraso en la fase intensa del tratamiento fue la neutropenia febril en un 78%, la mayor causa de retraso en la fase de mantenimiento fue la neutropenia febril igualmente con un 95%. En el estudio se demostró que el retraso en la fase intensa de la inducción empeoró significativamente la supervivencia libre de eventos (HR = 2.41, p=0.03) y la supervivencia libre de recidiva (HR = 2.57, p=0,03). concluir los autores concluyeron que los retraso en el tratamiento, sobre todo en la fase intensiva, se asociaron a una peor supervivencia en pacientes con LLA.

**Según Baker JM, et al<sup>(28)</sup> en su publicación titulada “Influence of Length of Time to Diagnosis and Treatment on the Survival of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A population – Based Study”.**

En la realización de este estudio se tuvo como objetivo describir los tiempos del momento de la enfermedad al diagnóstico y al inicio de tratamiento en los pacientes pediátricos con LLA en Ontario desde 1997 a 2007. Midiendo de esta manera el impacto en la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos. El estudio tuvo un diseño de cohorte retrospectiva, incluyendo a población de 1-18 años. Se obtuvo una población de 1000 pacientes, teniendo una media de tiempo de diagnóstico a tratamiento de 1 día. Se hizo un seguimiento a los 5 años en la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos obteniéndose 90,7% más menos 0.9% y 82,7% respectivamente. Un tiempo mayor a 3 días desde el diagnóstico al tratamiento se asoció a un peor pronóstico en cuanto al fallecimiento con un HR 2,83 (95% IC 1.6, 5,01; p<0,001) y para la presencia de algún evento adverso de un HR 1,83 (95% IC 1.07, 3,12; p=0,027). Dentro de su análisis multivariado se encontraron asociados que el tiempo se encontraba relacionado con el riesgo de los

pacientes. En cuanto al tiempo hasta el momento del diagnóstico este no tiene una influencia mayor en la supervivencia, lo cual ayuda a tranquilizar a aquellos padres ansiosos al saber el diagnóstico. Sin embargo, un tiempo prolongado desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento se asocia a una peor supervivencia, lo cual recomiendan hacer una mayor investigación desde este punto, del tiempo de diagnóstico a tratamiento exhaustivamente.

**Según Mendes M, et al<sup>(29)</sup> en su investigación titulada “Delayed Diagnosis of Leukemia and Association with Morbid-Mortality in Children in Pernambuco, Brazil Mecneide”.** El objetivo de este presente estudio fue describir el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de leucemia aguda, evaluar los factores de riesgo de retraso en el diagnóstico y su efecto sobre la morbilidad precoz y la supervivencia libre de progresión. El estudio recolectó 288 pacientes de los cuales 226 eran pacientes con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y 62 con leucemia mieloblástica aguda de la Unidad de Oncología Pediátrica del Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Tenemos como resultados que 55% de los pacientes tuvieron retraso en el diagnóstico siendo una mediana de 31 días, encontrando asociaciones significativas entre el retraso del diagnóstico y la atención terciaria, la consulta inicial ambulatoria, la presentación de síntomas de dolor óseo y/o articular, la familia con más de 3 hijos, el orden de nacimiento del tercero o mayor, la edad paterna <30 años y la educación paterna <8 años. Finalmente nos brinda una recomendación de mejorar la capacitación al personal de atención primaria para un diagnóstico precoz de las leucemias agudas.

## **2.2. BASE TEORICA**

### **2.2.1. Leucemia Linfoblástica aguda (LLA)**

La leucemia linfoblástica (LLA) es una neoplasia linfoblástica caracterizada por la proliferación clonal de precursores linfoides, generalmente de células B o células T; sin embargo, en raras ocasiones, se presentan de células Natural Killer (NK)<sup>(30)</sup>.

### **2.2.2. Epidemiología**

Las neoplasias son consideradas como eventos raros entre paciente de 15 a 39 años. Sin embargo, en el 2002 se diagnosticaron más de 6 000 mil casos de canceres en este grupo de edades, más de los que se llegaban a diagnosticar en un grupo de edad pediátrica, menores a 15 años. Así mismo los canceres han sido considerados como la causa más común de muerte relacionada a este grupo de pacientes AYA. La leucemia presentó una incidencia de 2,7 casos por cada 100 000 habitantes, sin embargo, la incidencia es variable a lo largo del espectro de edad de los AYA, siendo más predominante en pacientes más cercanos a los 15 años que a los 39.<sup>(20)</sup>

En 2022 se diagnosticaron aproximadamente 5 480 adolescentes con cáncer y 550 de ellos fallecieron. La tasa de incidencia de canceres en niños y adolescentes ha ido en aumento en 0,8 desde 1975, siendo los niños varones predominantes, teniendo variaciones según el tipo de neoplasia. Por el contrario las tasas de mortalidad se redujeron de 7,2 a 2,8 en adolescentes desde 1970 a 2019 por cada 100 000 habitantes.<sup>(31,32)</sup>

### **2.2.3. Factores de riesgo:**

Dentro de la presente enfermedad existen algunas características que se han visto reflejadas como factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.<sup>(30,33)</sup>

- Sexo masculino
- Etiología caucásica
- Alteraciones genéticas: Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Síndrome de Klinefelter, síndrome de Shwachman
- Exposición a factores químicos

#### **2.2.4. Clasificación de las LLA**

La clasificación que se usa actualmente es la basada en el inmunofenotipo logrando clasificar como LLA de células B y LLA de células T<sup>(34)</sup>.

Sin embargo, no son las únicas existentes, sino también a esta la presencia de la clasificación Francesa – Americana – Británica (FAB) y la clasificación inmunológica por el Grupo Europeo para la clasificación inmunológica de la Leucemia (EGIL)<sup>(35,36)</sup>.

##### **2.2.4.1. Clasificación FAB**

Clasificación que describe tanto leucemias linfoides como mieloides, basándose en la citología, la citoquímica y en análisis molecular. Ha servido como base para la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>(37)</sup>.

Linaje linfoide:

- L1 ALL: Blastos pequeños con escaso citoplasma y poca variación de tamaño y forma de célula a célula. El núcleo es redondo y habitualmente con un único nucleolo pequeño, representa el 75%.
- L2 ALL: Células blásticas más grandes y con citoplasma más abundante que en la L1. Tiene tamaño y forma de células más heterogéneas. El núcleo presenta una forma irregular y con frecuencia tiene múltiples nucleolos, representa el 20%.
- L3 ALL: Células grandes con citoplasma intensamente basófilo y con frecuencia vacuolado. Núcleo redondo y cromatina fina y nucleolo basófilo múltiple. Esta morfología es

comúnmente a la leucemia asociada al linfoma de Burkitt, representa el 5%.

Linaje mieloide:

- M0: Leucemia mieloide aguda mínimamente indiferenciada, 5%
- M1: Leucemia mieloide aguda indiferenciada, 20%
- M2: Leucemia mieloide aguda diferenciada, 30%
- M3: Leucemia mieloide aguda promielocítica, 10%
- M4: Leucemia mieloide aguda mielomonoblástica, 20%.
- M5: Leucemia mieloide aguda monocítica, 10%
- M6: Leucemia mieloide aguda eritroleucémica, 5%
- M7: Leucemia mieloide aguda megacrioblástica, 5%

#### **2.2.4.2. Clasificación EGIL**

Clasificación desarrollada en base a un puntaje que dan grados de especificidad a los linajes hematopoyéticos linfoides y mieloides de las células leucémicas. Este sistema ayuda a distinguir los casos de leucemias bifenotípicas (BAL), de aquellos con expresiones aberrantes de otros linajes celulares. Para el linaje B linfóide escogieron el marcador CD79a, para el linaje T linfóide el CD3 y para el linaje mieloide la mieloperoxidasa (MPO)<sup>(38)</sup>.

El linaje de células B es definida por la expresión de al menos 2 de los 3 marcadores tempranos de células B: CD19, CD79a (mb-1) o CD22<sup>(35)</sup>.

- Linaje B de ALL (CD19 + y/o CD79a + y/o CD22 +)
- B-I (pro-B) ALL (No expresión de otros antígenos de células B de diferenciación)
- B-II (comun) ALL (expresión de CD10 +)
- B-III (pre-B) ALL (expresión citoplasmática de IgM +)
- B-IV (maduro-B) ALL (Citoplasma o expresión kappa o lambda +)

Linaje de células T es definida por la expresión citoplasmática o de membrana de CD3. La reactividad celular con CD2 y CD7 no es suficiente para describirlo como LLA-T<sup>(35,39)</sup>.

- Linaje T de ALL (citoplasma/membrana CD3+)
- T-1 (pro-T) ALL (expresión CD7+)
- T-II (pre-T) ALL (expresión CD2 + y/o CD5+ y/o CD8+)
- T-III (cortical T) ALL (expresión CD1a+)
- T-IV (maduro T) ALL (membrana CD3+, CD1a-)
- T- $\alpha$ /B grupo a y T- $\gamma$  grupo b expresión anti-TCR

De acuerdo con el sistema EGIL, se considera un caso BAF cuando el puntaje mieloide es mayor a 2 y uno para el linfoide<sup>(35,38,39)</sup>.

Puntos	Linfoide B	Linfoide T	Mieloide
2	CD79a CD22 IgM cyt	CD3	MPO*
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8	CD13 CD33

0.5	TdT	TdT CD7	CD14, CD15 CD11b, CD11c
-----	-----	------------	-------------------------------

\*MPO (mieloperoxidasa) demostrada por métodos citoquímicos o inmunológicos. Bifenotípica se presenta cuando el valor del puntaje es mayor a 2 para el linaje mieloide y 1 para el linaje linfóide

### 2.2.5. Alteraciones Citogenéticas de las LLA

Las leucemias linfoblásticas comprenden comúnmente subtipos definidos por alteraciones cromosómicas<sup>(40)</sup>. Las alteraciones cromosómicas incluyen aneuploidías y reordenamientos cromosomales que resultan en desregulaciones de oncogenes o expresiones quiméricas, deleciones y ganancias de ADN, y mutaciones de la secuencia de ADN<sup>(41,42)</sup>.

Las traslocaciones más frecuentes son las siguientes:

- t(4:11)(q21;q23): Traslocación más frecuente en menores de un año y está asociado a peor pronóstico, reordenamiento KMT2A Leucemia de Linaje mixto (LLM) o conocido en inglés como mixed lineage leukemia (MLL)<sup>(43,44)</sup>.
- Cromosoma Philadelphia o t(9;22): Productor de la proteína BCR-ABL1 este se encuentra presente en un 25% de los casos de LLA en los adultos y entre un 2% a 5% en los casos de LLA del infante, históricamente asociado a un peor pronóstico<sup>(40,45)</sup>.
- t(1;19) (q23;p13): Teniendo la variante que da lugar a la fusión TCF-PBX1 ocurre en aproximadamente en el 5-6% de niños y adultos de las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) de linaje precursor de células B<sup>(45)</sup>. Originalmente consideraba de un subtipo de alto riesgo de LLA sin

embargo con la terapia actual asociada con un resultado favorable, aunque algunos trabajos informan que presenta un factor de riesgo independiente de recaída en el SNC<sup>(46)</sup>.

- t(17;19)(q23;p13): Considerado como una variante de la t(1;19) que da lugar a la fusión TCF3-HLF presente en menos del 1% de todos los LLA y se encuentra asociado a un peor pronóstico<sup>(40,47)</sup>.
- t(12;21) (p13;q22): Da origen al gen de fusión TEL/AML-1 (ETV6-RUNX1) es más común en LLA infantil y es señal de buen pronóstico<sup>(48)</sup>.

#### **2.2.6. Presentación clínica**

La manifestación clínica de la LLA en la población tiene una relación con la proliferación de células blásticas y con la disminución de producción de las células medulares normales<sup>(3)</sup>. Esto hace que puedan manifestar un curso insidioso o explosivo en el diagnóstico<sup>(49)</sup>.

Los signo y síntomas resultan ser variables y a menudo disociada, siendo el resultado de la insuficiencia medular debido a una proliferación de células leucémicas. Los pacientes van a presentar síntomas generales, signos por infiltración de la medula ósea e infiltración a otros tejidos<sup>(3,50)</sup>.

Síntomas generales:

- Mal estado general, fiebre, anorexia y adelgazamiento
- Dolores óseos
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia

Infiltración de medula ósea:

- Anemia: palidez, fatiga, cansancio, angina
- Trombocitopenia: petequias, equimosis, sangrado cutáneo-mucoso
- Neutropenia: infecciones

Infiltración al sistema nervioso central:

- Cefaleas
- Náuseas, vómitos
- Parálisis de nervios craneales

### **2.2.7. Diagnóstico**

Inicialmente se hace una valoración frente a la utilización de un hemograma para valorar las citopenias y la presencia de blastos en sangre periférica, sin embargo, hasta solo el 10% de las leucemias agudas pueden presentar alteraciones leves en el hemograma y sin presencia de blastos<sup>(49)</sup>.

Es por esto que ante la sospecha del diagnóstico de leucemia aguda, optaremos por el estudio de la medula ósea, mediante un aspirado de medula ósea en la que se busca objetivar la presencia de blastos al menos un 20%<sup>(51)</sup>.

- Aspirado de medula ósea: Obtención de sangre para determinar la fabricación celular, de esta muestra, se usa para la evaluación morfológica, la citometría y citogenética.
- Citometría de flujo: Para clasificar las células presentes en una muestra de sangre, se clasifica con base en el tipo de antígenos o marcadores que se hallan en la superficie de la célula. La citometría de flujo ayuda a confirmar el diagnóstico de célula linfoblástica aguda.

También se van a contar con exámenes complementarios de imagen que pueden ayudarnos a evaluar afectación de la enfermedad en algún otro órgano<sup>(52)</sup>.

- Tomografía computarizada: Para evaluar la infiltración compromiso en los ganglios linfáticos, hígado o bazo que es causado por la acumulación de células leucémicas en el pecho, abdomen y pelvis.
- Resonancia magnética: Estudio que evalúa el compromiso de la medula espinal o de la cabeza, si el paciente presenta cefalea o convulsiones, son sugerentes de diseminación al sistema nervioso central.

#### **2.2.8. Pronostico**

La mortalidad por las leucemias ha ido en disminución durante las últimas dos décadas<sup>(32)</sup>. El pronóstico de la LLA se va a basar en aquellos propios del paciente y las características de la enfermedad; es precisa la identificación de estos factores y la estratificación del riesgo ya que será necesario para la elección del tratamiento adecuado<sup>(1,32)</sup>.

El factor más importante es la edad al diagnóstico ya que tiene relevancia en la tasa global de curación o remisión, además de ello existen otros factores que ayudarán a determinar si serán grupos de riesgo estándar o alto riesgo<sup>(18,53)</sup>.

- Edad de 1 a 10 años o de 15 a 30 años
- Leucocitos menores de 50.000/mm<sup>3</sup>
- Inmunofenotipo de LLA-B
- Respuesta al tratamiento en el día 14 inducción rápida la que es blastos menos del 5%
- Enfermedad residual mínima negativa después de inducción y consolidación

Estadificación de riesgos en adolescentes y adultos jóvenes<sup>(54)</sup>.

- Bajo riesgo: Hiperdiploidia, t(12;21), traslocación ETV6-RUNX1, trisomías simultáneas en los cromosomas 4,10,7
- Riesgo estándar: Pacientes de 1 a 10 años, menos de 50 x 10 leucocitos en sangre periférica al debut.
- Alto riesgo: Menores de 1 año, enfermedad extramedular, más de 50 x 10 leucocitos en sangre periférica al debut, leucemias de células T
- Muy alto riesgo: Portadores de t(9;22), presencia de la proteína de fusión BCR/ABL1, hipodiploides (<44 cromosomas), BCR-ABL like, rearrreglos KMT2A, falla a la inducción

Estadificación de riesgos en adultos<sup>(54)</sup>.

- Riesgo estándar: Portadores de menos de 30 x 10<sup>9</sup> leucocitos en sangre periférica al debut.
- Alto riesgo: Pacientes mayores de 35 años, mayor de 30 x 10<sup>9</sup> leucocitos en sangre periférica al debut en células B, mayor de 100 x 10<sup>9</sup> leucocitos en sangre en caso de células T.
- Muy alto riesgo: Portadores de t(9;22), presencia de la proteína de fusión BCR/ABL1, hipodiploides (<44 cromosomas), BCR-ABL like, rearrreglos KMT2A, falla a la inducción

### **2.2.9. Tratamiento:**

El tratamiento de la LLA está dividido en 3 secciones y entre 2 de ellas se considera una fase intensificación, la duración total del tratamiento es un estimado de 2-3 años. Estas fases son la inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento<sup>(1,55)</sup>.

- **Terapia de inducción (CURSO I):** Tratamiento que dura entre 4-6 semanas e incluye el uso de fármacos como glucocorticoides (dexametasona o prednisona, siendo este último el estándar de elección), vincristina, asparagina, el uso opcional de antraciclina y quimioterapia intratecal<sup>(42,56,57)</sup>.
  - **Alopurinol:** 300 mg/día para la reducción en sangre periférica y la enfermedad extramedular.
  - **PRED:** Prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/ día PO o IV (metilprednisolona) en dos dosis divididas en los días 1-28.
  - **VCR:** Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg) IV en los días 1, 8, 15, 22. El voriconazol y el posaconazol están contraindicados con vincristina.
  - **DNR:** Daunorubicina 25mg/m<sup>2</sup> IV los días 1, 8, 15, 22.
  - **L-ASA:** L-asparaginasa nativa de E. Coli 10.000 UI/m<sup>2</sup>/d x 8 dosis intramuscular (IM), los días: 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 y 33 (un total de 8 dosis) (si hay reacción adversa) administrar pegasparginasa 2500 UI/m<sup>2</sup> IM o IV x 1 dosis el día 4 o 5 o 6.
  - **IT-MTX:** Metotrexate 15 mg IT el día 8 y día 29 para pacientes con blastos en LCR y mayor a 5 células / $\mu$ L
  - **MO:** Deben obtenerse aspirado y biopsia de la médula ósea para todos los pacientes el día 15 para evaluar la respuesta inicial, y el día 29 para evaluar la respuesta de inducción.
- **Terapia de consolidación (CURSO II):** Tratamiento en el que consta de varios ciclos cortos de quimioterapia cada

dos semanas, usualmente vamos a usar dosis bajas de citarabina, altas dosis de metotrexato ( $500\text{mg}/\text{m}^2$ , vincristina, asparagina, mercaptopurina y glucocorticoides, por un tiempo de 12 semanas<sup>(1,42)</sup>.

- **CTX:** Ciclofosfamida  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  IV en los días 1 y 29. Para instrucciones de hidratación.
- **Arac-c:** Citarabina  $75\text{mg}/\text{m}^2$  IV oSC en los días 1-4, 8-11, 29-32, y 36-39.
- **6-MP:** 6-mercaptopurina  $60/\text{m}^2$  PO los días 1-14 y 29-42, 6-MP debe tomarse sin leche o productos cítricos. Dar 6-MP por lo menos una hora después de la comida. Ajuste de dosis usando las tabletas de  $50\text{mg}$  y dosis diferentes en los días alternativos para obtener una dosis semanal de acumulación cerca de  $420\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ . No escalar la dosis basada en los cuentos de sangre durante este curso.
- **VCR:** Vincristina  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  (máximo  $2\text{mg}$ ) IV en los días 15, 22, 43 y 5. El voriconazol y el posaconazol están contraindicados con vincristina.
- **PEG:** L-asparaginasa nativa de E. Coli  $10.000\text{ UI}/\text{m}^2/\text{d}$  x 8 dosis intramuscular (IM), los días 1, 3, 4, 7, 9, 11, 13 y 15 (total 8 dosis). Inicia 15 y día 43 (si hay reacción adversa) administrar peg-asparaginasa  $2500\text{ UI}/\text{m}^2$  IM o IV día 15 y 43.
- **IT-MTX:** Metotrexate  $15\text{mg}$  IT en el día 1, 8, 15, y 22. Los pacientes deben permanecer en una posición horizontal mínimo 30 minutos después de la administración de quimioterapia intratecal para mejorar la entrega de drogas a la cabeza. Envié LCR para el conteo celular y el examen de citología.

- **Terapia de mantenimiento (CURSO III):** Tratamiento de una duración mayor a un año en el que se le administra al paciente diariamente mercaptopurina y semanalmente metotrexato, se puede añadir vincristina o no, y con pulsos de glucocorticoides<sup>(1,18,58)</sup>.
  - **VCR:** Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg) IV en los días 1, 29 Y 57
  - **DEX:** Dexametasona 6/mg<sup>2</sup> PO (o IV) cada 4 semanas en los días 1-5, 29-33, y 57-61.
  - **6-MP:** 6-mercaptopurina 60/m<sup>2</sup> PO los días 1-84, 6-MP debe tomarse sin leche o productos cítricos. Dar 6-MP por lo menos una hora después de la comida. Ajuste de dosis usando las tabletas de 50mg y dosis diferentes en los días alternativos para obtener una dosis semanal de acumulación cerca de 525mg/m<sup>2</sup>/semana.
  - **IT-MTX:** Metotrexate 15mg IT en el día 1. El metotrexate también se da el día 29 de los primeros 4 cursos de terapia de mantenimiento. Los pacientes deben permanecer en una posición horizontal mínimo 30 minutos después de la administración de quimioterapia intratecal para mejorar la entrega de droga a la cabeza.
  - **PO-MTX:** Metotrexate 20/mg<sup>2</sup> PO semanalmente los días 8, 15, 22, 29, 36, 50, 57, 71 y 78. El metotrexate PO se lleva a cabo el día 29 de los primeros 4 cursos de terapia de mantenimiento (cuando se da metotrexato).
- **Terapia de intensificación (CURSO IV):** Terapia que va seguida anteriormente de la consolidación, que incluye fármacos similares a los utilizados en el tratamiento

durante la terapia de inducción. Incluye el uso de fármacos como glucocorticoides (dexametasona o prednisona, siendo este último el estándar de elección), vincristina, asparagina, el uso opcional de antraciclina y quimioterapia intratecal<sup>(42,56,57)</sup>. Esquema que va entre los bloques de consolidación 6 y 7.

### **2.3. MARCO CONCEPTUAL**

**Leucemia linfoblástica aguda:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una transformación y proliferación maligna de las células progenitoras linfoides de la médula ósea, la sangre y los sitios extramedulares<sup>(5)</sup>.

**Retraso del tratamiento:** Intervalo del tiempo transcurrido entre la primera evaluación médica, la fecha del diagnóstico y el inicio del tratamiento<sup>(29,59)</sup>.

**Características sociodemográficas:** Características del ámbito demográfico social de las personas que se desarrollan en su propio entorno<sup>(60)</sup>.

**Características clinicopatológicas:** Características propias de la enfermedad que son definidas por su fisiopatología<sup>(61)</sup>.

**Supervivencia global:** Es el tiempo de vida desde el comienzo de la terapia de la enfermedad hasta el fallecimiento del paciente<sup>(62)</sup>.

**Supervivencia libre de eventos:** Es tiempo que transcurre después del tratamiento en los pacientes que no han tenido recurrencia de la enfermedad, infecciones, presencia de blastos, muerte o cualquier evento de importancia que haya afectado el estado de salud para mal en el paciente<sup>(62)</sup>.

### **2.4. HIPOTESIS**

#### **2.4.1. GENERAL**

Hipótesis Alternativa

Existe una asociación en el retraso al tratamiento y la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemias linfoblástica aguda de células B, atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020

#### **2.4.2. ESPECIFICOS**

Debida a la naturaleza descriptiva de los dos primeros objetivos específicos no se cuenta con hipótesis específicas.

Existe una mejor supervivencia global de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un inicio al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.

Existe una mejor supervivencia libre de eventos de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un inicio al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.

#### **2.5. VARIABLES**

- **VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Retraso del tratamiento

- **VARIABLE DEPENDIENTE:**

Supervivencia: Supervivencia global y supervivencia libre de eventos.

- **VARIABLES INTERVINIENTES:**

- Características sociodemográficas: Edad, sexo y procedencia.

- Características clinicopatológicas: Estadiaje de riesgo, número de glóbulos blancos iniciales, IMC, linaje celular, enfermedad minina residual post inducción, compromiso del sistema nervioso central, infección severa al diagnóstico, hemoglobina al diagnóstico, infecciones fúngicas y DHL.

La operacionalización de las variables las podrá hallar en el anexo 1.

## **2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TERMINOS**

**Retraso del tratamiento:** Considerado como el periodo de tiempo expresado en días desde la fecha de diagnóstico y la primera sesión de inducción de quimioterapia.

**Supervivencia global:** Considerado como el tiempo expresado en meses o años desde que el paciente con leucemia linfoblástica aguda de células B de 15 a 39 años recibió su primera sesión de inducción de quimioterapia hasta su fallecimiento por causas naturales o propias de la enfermedad.

**Supervivencia libre de eventos:** Considerado como el tiempo expresado en meses o años desde que el paciente con leucemia linfoblástica aguda de células B de 15 a 39 años recibió su primera sesión de inducción de quimioterapia hasta la recaída del paciente.

**Características sociodemográficas:** Cualidades propias de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B de 15 a 39 años que se hayan atendido en el INEN, como edad, sexo y procedencia.

**Características clinicopatológicas:** Cualidades propias de la leucemia linfoblástica aguda de células B presente en los pacientes de 15 a 39 años que se hayan atendido en el INEN, como Estadiaje de riesgo, número de glóbulos blancos iniciales, IMC, linaje celular, enfermedad minina residual post inducción, compromiso del sistema

nervioso central, infección severa al diagnóstico, hemoglobina al diagnóstico, infecciones fúngicas y DHL.

## **CAPITULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **3.1. DISEÑO METODOLOGICO**

#### **3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Se realizo una investigación de cohorte, analítica, retrospectiva y observacional.

#### **3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN**

Correlacional

### **3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **3.2.1. Población del estudio:**

Constituida por los pacientes con diagnostico patológico de leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020 conformando un total de 784 pacientes.

#### **3.2.2. Criterios elegibilidad**

##### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes varones y mujeres de 15 a 39 años atendidos en el INEN 2015 – 2020.
- Pacientes con diagnostico confirmado de LLA B atendidos en el INEN 2015 – 2020.
- Pacientes con los que se cuente con todos los datos clínicos patológicos al momento de revisar las historias clínicas.

##### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes cuya nacionalidad no sea exclusivamente peruana.
- Pacientes que cuya procedencia no sea exclusivamente peruana
- Pacientes que se hayan tratado previamente en otra institución ajena al INEN
- Pacientes con alteraciones genéticas

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda como diagnóstico secundario
- Pacientes con leucemias mixtas

### **3.2.3. Tamaño de la muestra**

Se calculó el tamaño muestral mediante el programa Epidat versión 4.2 para el tamaño del cálculo muestral se realizó mediante un riesgo de expuestos del 55% y 40% de no expuestos con un nivel de confianza del 95% con un valor alfa de 0.05 y beta de 0.2<sup>(28)</sup>

Obteniendo un tamaño muestral de 346 pacientes siendo: el grupo no expuestos conformado de pacientes con retraso menor a 2 días de 173 pacientes y el grupo expuestos conformado de pacientes con un retraso mayor o igual a 2 días: 173 pacientes.

### **3.2.4. Muestreo:**

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia lo cual se obtendrá a todos los pacientes que hayan sido atendidos en el INEN durante el periodo 2015 – 2020 y se encuentren en la base de datos de diagnóstico patológico de LLA y cumplan con los criterios de inclusión que se mencionan más adelante

## **3.3. TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **3.3.1. Fuente de información:**

Se obtuvo los datos necesarios mediante la revisión de historias clínicas físicas y virtuales mediante la plataforma SIS-INEN que cumplieran con los criterios de Inclusión. Asimismo, los datos de fecha de defunción y de procedencia fueron obtenidos a través del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC).

### **3.3.2. Instrumento:**

En el estudio se procedió a usar la técnica de recolección de datos secundarios mediante la documentación, es decir que se

revisara las historias clínicas. Los estudios que realizan sus investigaciones mediante una base de datos secundarios emplean una ficha de recolección de datos (anexo 2), en donde se plasmara la información que se haya encontrado en las historias clínicas, que es aquel documento médico – legal, valido y confiable de las características clínico-patológicas de los pacientes. Los datos demográficos, serán obtenidos mediante el Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC).

### **3.4. DISEÑO Y RECOLECCIÓN DE DATOS**

En primera instancia, se procedió a solicitar la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Privada San Juan Bautista (CIEI-UPSJB), para cumplir los estándares éticos para la elaboración de la investigación. Una vez obtenido la aprobación del CIEI-UPSJB, se presentó el proyecto de tesis al Departamento de Investigación del INEN específicamente al Comité Revisor de Protocolos de Investigación (CRPI) para su respectiva aprobación. Finalmente, se solicitó el acceso al departamento de estadística para tener obtener la base de datos de pacientes con leucemias agudas y así consultar las historias clínicas; y aplicar la ficha de recolección de datos a aquellas que cumplieron con nuestros criterios de elegibilidad, registrando de manera confidencial la información relevante y necesaria; cabe mencionar que algunos datos fueron obtenidos por el sistema de RENIEC como fecha de defunción y procedencia.

### **3.5. PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS**

Cuando se terminó el proceso de recolección de datos, se hizo una verificación de los datos que se encontraban presentes en una base de datos digital en el programa de Microsoft Excel 365, en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos.

Posterior a ello se exporto dicho Excel al programa SPSS versión 27 para el respectivo análisis estadístico. Primeramente, se realizó un análisis descriptivo de las variables características sociodemográficas y clinicopatológicas. Posterior a ello se procedió a dividir en la cohorte según aquellos pacientes que iniciaron tratamiento en menos de 2 días desde su fecha de diagnóstico hasta su fecha de primera inducción de quimioterapia y en aquellos mayor igual a dos días respectivamente, para poder analizarlos mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Se utilizo las curvas de Kaplan-Meier para estimar las probabilidades de supervivencia global y supervivencia libre de eventos según en aquellos que pacientes que no presentaron retraso al tratamiento y aquellos que sí. La prueba de Log-rank se usó para la identificar diferencias en la supervivencia de los grupos anteriormente mencionados, y en el análisis multivariado se empleó la regresión de Cox. Nosotros consideramos como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los hallazgos que obtuvimos los hemos representados en tablas y graficas para una comprensión más adecuada.

### **3.6. ASPECTOS ETICOS**

Para cumplir con todos los aspectos éticos para la realización de esta investigación se presentó primeramente el proyecto de tesis al CIEI-UPSJB y al CRPI-INEN para su revisión y aprobación. Con la aprobación de estos dos organismos se solicitó el permiso para acceder a las historias clínicas físicas y virtuales de los pacientes seleccionados para nuestro estudio; adicionalmente cabe mencionar que no se requirió un consentimiento informado debido a que se utiliza datos de una fuente secundaria que es la historia clínica. En todo momento se mantuvo presente un adecuado manejo de los datos para evitar una exposición de estos y que puedan ver identificado a los

sujetos del estudio, finalmente todos los datos recolectados fueron utilizados única y exclusivamente para esta investigación.

## CAPITULO IV: ANALISIS DE LOS RESULTADOS

### 4.1. RESULTADOS

#### Características generales de la cohorte de estudio

Se obtuvo un total de 784 paciente diagnosticados con LLA en el INEN durante el periodo 2015 – 2020. Según los criterios de inclusión, se seleccionó a 354 pacientes (Grafico 1) 173 pacientes tuvieron retraso mayor a 2d y 181 no tuvieron retraso. La mediana de edad al diagnóstico y de tiempo de diagnóstico al tratamiento fue de 23 años y 3 días respectivamente. Según las características sociodemográficas: 189 (53%) eran masculinos y 224 (63%) procedían de provincia (Tabla 1). Con respecto a las características clinicopatologicas el 82% presentó linaje de LLAB Ph negativo (n 291), y de acuerdo con el riesgo la mayoría de pacientes pertenecían a algún grupo de alto riesgo (57%). El 57% presentó Enfermedad Mínima Residual mayor a 0,01 blastos al finalizar la inducción, de estos la mayoría recayó en la primera fase del tratamiento (Tabla 2).

#### Características del estudio según el retraso o no al inicio del tratamiento

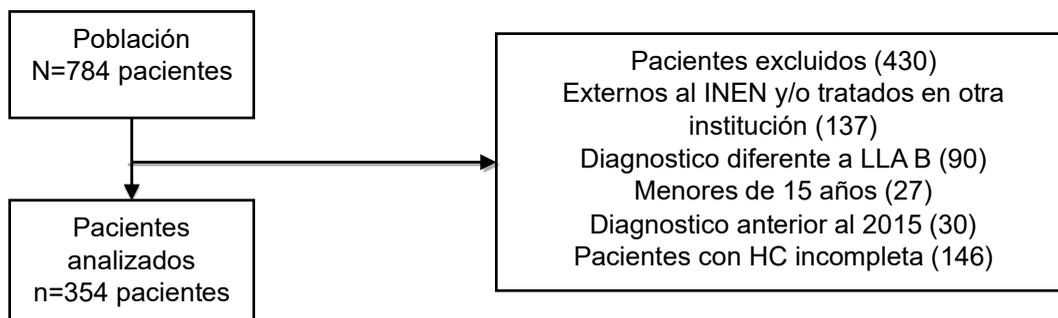
El 53% de los pacientes con retraso en el tratamiento fueron mujeres (Tabla 3). Los pacientes con retraso presentaban mayor mediana de edad y valores de deshidrogenasa láctica. El análisis bivariado de las características sociodemográficas y clinicopatologicas según el retraso al inicio del tratamiento demostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) para la edad ( $p < 0.001$ ), el sexo ( $p = 0.015$ ) y los valores de deshidrogenasa láctica (DHL,  $p = 0.02$ ).

#### Impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes

Se determinó que el 79% de los pacientes que tuvieron retraso al inicio de tratamiento fallecieron. La supervivencia a 34 meses de este grupo tuvo una mediana de supervivencia de 18 meses (IC 95%, 13.77-22.36) a pesar de tener una supervivencia en meses mayor a grupo sin retraso al tratamiento esto no resulta estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ), ya que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 4). En la curva de Kaplan-Meier se puede evidenciar la supervivencia en los meses de los pacientes con y sin retraso al tratamiento (Grafico 2).

Supervivencia global y libre de eventos de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes

A un seguimiento de 40 meses de la supervivencia global se encontró que los adolescentes tienen una mediana de supervivencia global de 16 meses (IC 95%, 10.68-22.45) (Tabla 5) comparado con los jóvenes adultos (*Young Adults*); esta es inferior; al conocer la supervivencia libre de eventos, este grupo presentaba el evento, definido como recaída de la enfermedad, a un seguimiento de 27 meses, la recaída era a los 5 meses (IC 95%, 0.21-10.9) (Tabla 6). A pesar de que los adolescentes tuvieron inferior respuesta en la supervivencia global y una mejor respuesta a la supervivencia libre de eventos, estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ), teniendo un valor  $p = 0.18$  y  $p = 0.62$  respectivamente. Al evaluar las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global, encontramos que los pacientes YA presentan mortalidad temprana (Grafico 3), de igual forma vemos que los YA tienen a presentar más repentinamente recaída de la enfermedad durante su tratamiento (Grafico 4).



**Gráfico 1:** Diagrama de selección de muestra del estudio

**Tabla 1:** Características sociodemográficas de la cohorte

Características	n	(%)
Sexo		
Masculino	165	47
Femenino	189	53
Edad	23.4	±7
Rango de edad		
<18 años	82	23
≥18 años	272	77
Procedencia		
Lima	130	37
Provincia	224	63

**Fuente:** Registro epidemiológico de pacientes con LLA del INEN

**Tabla 2:** Características clinicopatológicas de la cohorte

Características	n	(%)
IMC		
Bajo peso	55	16
Normal	207	58
Sobrepeso	63	8

	Obesidad	29	18
Riesgo			
	Riesgo estándar	151	43
	Alto riesgo	181	51
	Muy alto riesgo	22	6
Linaje celular			
	LLA B NOS	17	5
	LLAB –	291	82
	LLA +	46	13
Infiltración del SNC			
	SNC-1	292	82
	SNC-2	36	10
	SNC-3	18	5
	Punción Lumbar traumática con blastos	8	2
Infección severa al diagnostico			
	Si	318	10
	No	36	90
Infección fúngica			
	Si	342	97
	No	12	3
Hb al diagnostico			
		8.46	±1.841
WBC			
	>50 00mm/mm <sup>3</sup>	104	29
	<50 00mm/mm <sup>3</sup>	250	71
DHL			
	Valor normal	76	21
	Valor por debajo de lo normal	16	5
	Valor por encima de lo normal	262	74

Enfermedad mínima residual post inducción	≥0.01%	201	57
	<0.01%	153	43

**Fuente:** Registro epidemiológico de pacientes con LLA del INEN

**Tabla 3:** Asociación entre el retraso al tratamiento y las características sociodemográficas y clinicopatológicas de los pacientes

Características sociodemográficas y clinicopatológicas	Retraso al tratamiento		Valor p
	Si (n=173) n (48.9%)	No (n=181) n (51.1%)	
Rango de edad			<0.001
< 18 años	24 (14)	58 (32)	
≥ 18 años	149 (86)	123 (68)	
Sexo			0.015
Masculino	81 (47)	108 (60)	
Femenino	92 (53)	73 (40)	
Procedencia			0.3
Lima	68 (39)	62 (34)	
Provincia	105 (61)	119 (66)	
IMC			0.7
Bajo peso	24 (14)	31 (17)	
Normal	100 (58)	107 (59)	
Sobrepeso	33 (19)	30 (17)	
Obesidad	16 (9)	13 (7)	
Riesgo			0.4
Riesgo estándar	68 (39)	83 (46)	
Riesgo alto	95 (55)	86 (48)	
Muy alto riesgo	10 (6)	12 (7)	
Linaje celular			0.7
LLA B NOS	9 (5)	8 (4)	

LLAB –	139 (80)	152 (84)	
LLAB +	25 (14)	21 (12)	
Infiltración del SNC			0.3
SNC-1	137 (79)	155 (86)	
SNC-2	22 (13)	14 (8)	
SNC-3	10 (6)	8 (4)	
Punción lumbar traumática con blastos	5 (3)	3 (2)	
Infección severa al diagnóstico			0.057
Si	23 (13)	13 (7)	
No	150 (87)	168 (93)	
Infección fúngica			0.2
Si	8 (5)	4 (2)	
No	165 (95)	177 (98)	
WBC			0.5
>50 00mm/mm <sup>3</sup>	48 (28)	56 (31)	
<50 00mm/mm <sup>3</sup>	125 (72)	125 (69)	
DHL			0.02
Valor normal	38 (22)	38 (21)	
Valor por debajo de lo normal	13 (8)	3 (2)	
Valor por encima de lo normal	122 (70)	140 (77)	
Enfermedad mínima residual post inducción			0.7
≥0.01%	97 (56)	104 (58)	
<0.01%	76 (44)	77 (42)	

---

**Fuente:** Registro epidemiológico de pacientes con LLA del INEN

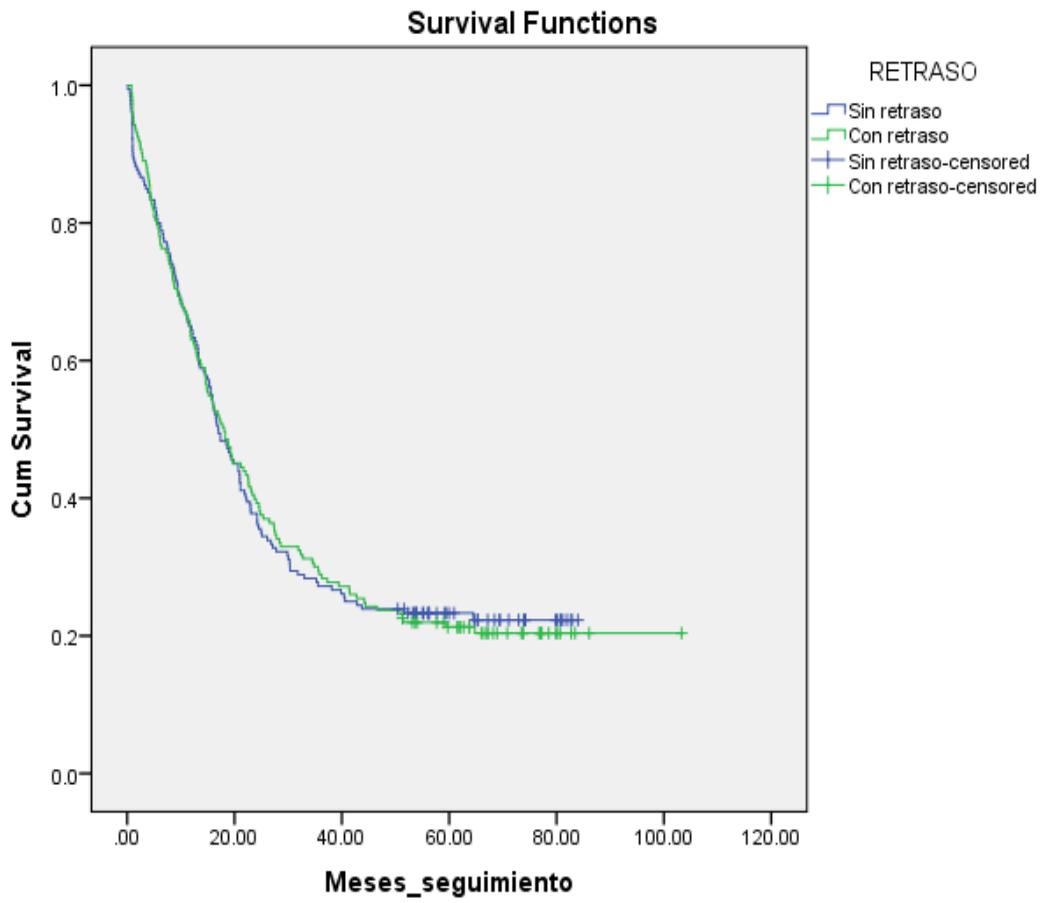
**Tabla 4:** Supervivencia según retraso al tratamiento

Tratamiento	n	nº fallecidos	%
Sin retraso	180	139	77.22%
Con retraso	173	137	79.19%

**Fuente:** Registro epidemiológico de pacientes con LLA del INEN

Población	Media			Mediana		
	Valor	E.S.	IC 95%	Valor	E.S.	IC 95%
Sin retraso	30.49	2.29	[26.0-34.98]	16.97	1.57	[13.88-20.06]
Con retraso	34.41	2.82	[28.87-39.95]	18.07	2.19	[13.77-22.36]

*Log rank: Chi-cuadrado 0.01; p valor=0.99; HR = 1; IC 95%, 0.79-1.26*

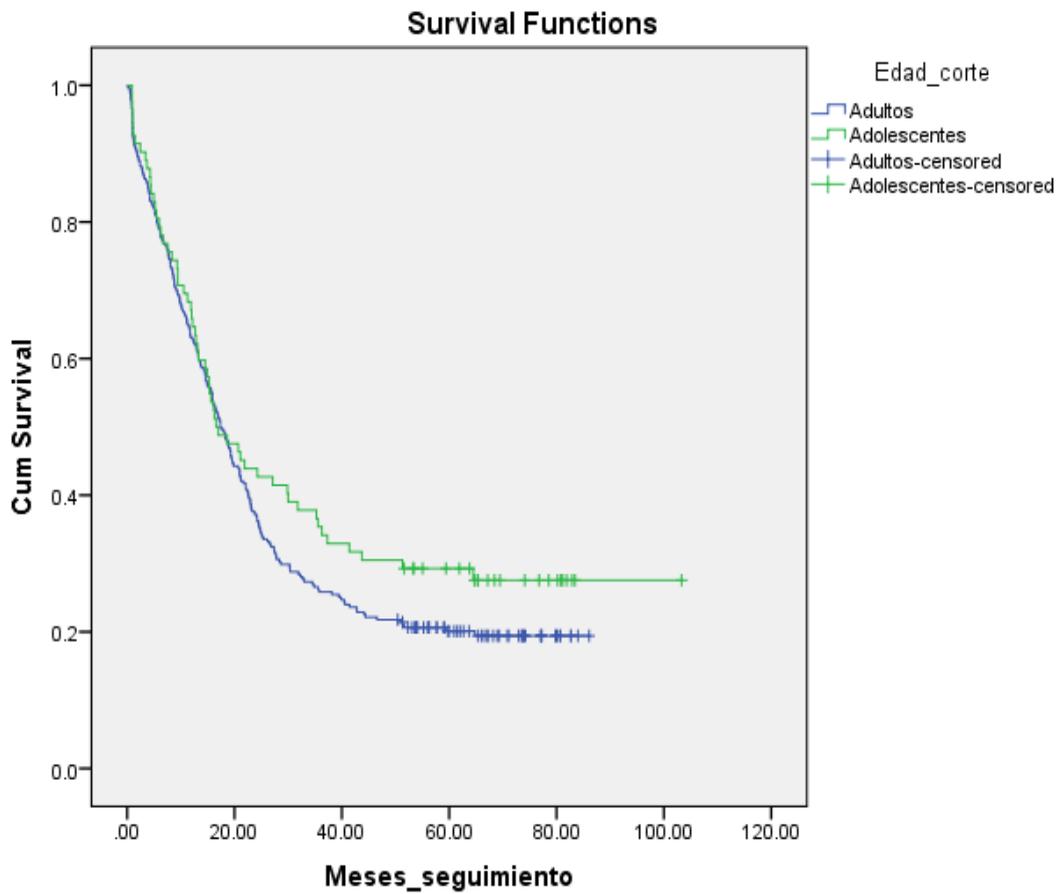


**Gráfico 2:** Curva de Kaplan-Meier para el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes

**Tabla 5:** Supervivencia global de los adolescentes y jóvenes adultos

Población	Media			Mediana		
	Valor	E.S.	IC 95%	Valor	E.S.	IC 95%
Jóvenes adultos	29.56	1.83	[25.97 - 33.15]	17.44	1.14	[15.15-19.64]
Adolescentes	40.13	4.51	[31.27 - 48.98]	16.57	3	[10.68-22.45]

*Log rank: Chi-cuadrado 1.75; p valor=0.18; HR = 0.82; IC 95%, 0.61-1.09*

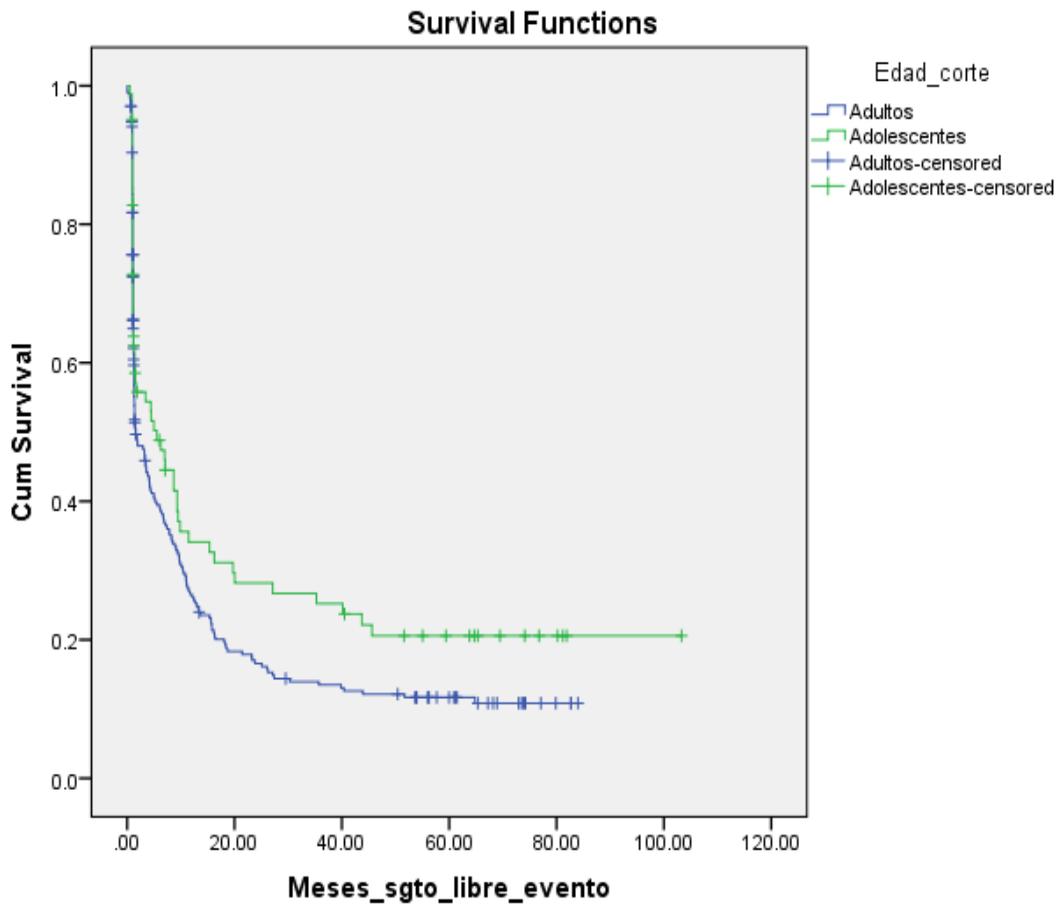


**Gráfico 3:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de los adolescentes y adultos jóvenes

**Tabla 6:** Supervivencia libre de eventos de los adolescentes y jóvenes adultos

Población	Media			Mediana		
	Valor	E.S.	IC 95%	Valor	E.S.	IC 95%
Jóvenes Adultos	15.05	1.69	[11.73 - 18.37]	1.6	0.68	[0.25-2.94]
Adolescentes	27.32	4.74	[18.03-36.62]	5.57	2.7	[0.21-10.9]

*Log rank: Chi-cuadrado 1.75; p valor=0.62*



**Gráfico 4:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de eventos de los adolescentes y adultos jóvenes

## 4.2. DISCUSIÓN

La presente investigación es el primer estudio realizado en el Perú para determinar el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de los AYA con LLA B. El hallazgo principal en nuestro estudio fue una menor tasa de supervivencia global en pacientes AYA comparado a otros reportes, adicionalmente no se demostró asociación entre el retraso en el tratamiento de mayor o igual a 2 días tratamiento y la supervivencia global en la población AYA.

La mediana de edad de nuestro estudio fue de 23 años (rango 15 – 39) esto difiere con la mediana de edad hallada en otro estudio reportando una mediana de 12 años (rango 1 -57 años)<sup>(27)</sup>, esta diferencia es debida a la cantidad de población que se ha recolectando en su estudio, además de no tener una evaluación exclusiva de la población AYA. Sin embargo, en otros estudios la mediana de edad al diagnóstico es de 23 años igual al nuestro, así como la predominancia del sexo masculino 67% similar a lo encontrado por nosotros con un 53%<sup>(63)</sup>. En un estudio llevado en Brasil dentro de sus características clinicopatológicas se encontró que el 15,5% presentó infiltración al SNC<sup>(64)</sup>, similar al 18% encontrado en nuestro estudio.

En relación al tiempo de diagnóstico hasta el inicio de tratamiento en nuestro estudio se encontró una media de 3 días, similar a lo reportado por Parsons H, et al<sup>(24)</sup>. Al revisar otro estudio en Etiopia se determinó el impacto del retraso al tratamiento total sobre la mortalidad en LLA, pero en población pediátrica, encontrando una mediana de retraso al tratamiento de 8.5 días, adicionalmente este estudio nos muestra una mediana del tiempo total desde el 1° sintoma – tratamiento oncológico, siendo 53 días<sup>(26)</sup>. Sin embargo, se debe aclarar que la mayoría de los pacientes pertenecían a grupos de alto riesgo y el pretratamiento con corticoides podría influir en los resultados ulteriores. Por lo que podríamos sugerir incluso que un retraso de dos días no impacta en la

supervivencia, tiempo necesario para mejorar el estatus funcional de los pacientes, así como desfocalización, control de infecciones y del medio interno. No siendo necesario un inicio de tratamiento de urgencia.

Esto nos motiva a conocer si el tiempo de acceso a un tratamiento oportuno desde el 1º síntoma – tratamiento oncológico en nuestro sistema de salud sería menor, teniendo en consideración que el Perú al ser considerado un país más desarrollado, aún el 66% de la población presenta barreras en el acceso a su sistema de salud, siendo la población más pobre del Perú la afectada<sup>(17)</sup>. Es necesario evaluar prospectivamente el retraso desde el inicio de los síntomas hasta la admisión al centro de referencia. Una potencial explicación se basa en que solo los pacientes en buen estado logran ser referidos desde provincia, mientras que los pacientes en muy mal estado general tienen resultados sin lograr acceder a una referencia oportuna.

En la supervivencia global encontramos que los adolescentes tenían una mejor supervivencia a los 3 años a comparación de los adultos, en España se hizo una evaluación a 5 años de seguimiento entre adolescentes y adultos jóvenes encontrando que la supervivencia global es predominante en los adolescentes, sin embargo, en nuestro estudio esta diferencia no era estadísticamente significativa  $p=0.18$  a comparación del otro que presento un  $p=0.012$ <sup>(65)</sup>. La diferencia en cuanto a la significancia puede ser debida a que no hemos investigado el tipo de esquema de tratamiento que recibió nuestra población. Sin embargo, a pesar de no haber recolectado esta información, asumimos que los esquemas terapéuticos usados en estos pacientes diagnosticados después del 2019 hayan podido ser tratados bajo el esquema CALGB 10403 en casos de LLA Ph- como lo establece el documento técnico de tratamiento médico propio de la institución en la que se llevó a cabo la investigación<sup>(54)</sup>; y en comparación el estudio

español llevo un régimen de ensayo ALLRE08 PETHMA lo cual puede repercutir en la sobrevida y su significancia estadística<sup>(65)</sup>.

## **CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. CONCLUSIONES**

- No se encontró asociación entre el retraso al tratamiento mayor igual a dos y la supervivencia de los pacientes AYA diagnosticados con LLA B atendidos en el INEN durante el periodo 2015-2020.
- Las principales características sociodemográfica de los pacientes con LLA B atendidos en el INEN durante el periodo 2015-2020 fueron que el 53% eran masculinos y el 63% eran de provincia.
- Las principales características clinicopatologicas de los pacientes con LLA B atendidos en el INEN durante el periodo 2015-2020 fueron que el 57% de los pacientes presento un alto y muy alto riesgo, el linaje celular predominante fue la LLA B – con 82% y el 57% presento una recaída al final la inducción.
- La supervivencia global fue mayor en los adolescentes que los adultos sin embargo esto no se mostró estadísticamente significativo según el análisis estadístico.
- La supervivencia libre de eventos fue mejor en los adolescentes que en los adultos sin embargo esto no se mostró estadísticamente significativo según el análisis estadístico.

### **5.2. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda realizar más estudios de la influencia del tiempo en la supervivencia global y libre de eventos de estos pacientes, con un diseño prospectivo de casos y controles para valorar mejor algunos factores que puedan influir en la población.
- Se recomienda evaluar otras características sociodemográficas y clinicopatologicas que podrían intervenir en la supervivencia, como en lugar de nacimiento de los pacientes, estado socioeconómico, cariotipo, otros tipos de LA cómo las LLA T o las

leucemias bifenotípicas y los esquemas de tratamiento que reciben.

- Se recomienda conocer los otros tiempos que pueden influir en la supervivencia global y libre de eventos además del retraso al tratamiento: como el retraso del paciente (1° síntoma – 1° cita médica); retraso en el diagnóstico (1° síntoma – diagnóstico); retraso en el primer nivel de atención (1° atención en primer nivel de atención – diagnóstico).
- Finalmente recomendamos la elaboración de estudios, políticas de salud pública y estrategias para conocer los tiempos oportunos desde la atención al diagnóstico e implementación de tratamiento que deberían manejar los hospitales para brindar una mejor calidad de atención en los pacientes con neoplasias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2020 Apr 4;395(10230):1146–62. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1)
2. Chang JH-C, Poppe MM, Hua C-H, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 May;68 Suppl 2:e28371.
3. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría* [Internet]. 2021;56(1):1–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178921447207>
4. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48.
5. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017 Jun;7(6):e577.
6. Sasaki K, Jabbour E, Short NJ, Jain N, Ravandi F, Pui C-H, et al. Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980-2017. *Am J Hematol*. 2021 Jun;96(6):650–8.
7. Rangel-Patiño J, Lee-Tsai YL, Urbalejo-Ceniceros VI, Luna-Perez MEM, Espinosa-Bautista KA, Amador LF, et al. A modified CALGB 10403 in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in Central America. *Blood Adv*. 2023 Sep;7(18):5202–9.
8. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2013 -2015 [Internet]. Vol. 6, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú; 2015. 9–25 p. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2022/01/REGISTRO-DE-CANCER-DE-LIMA-METROPOLITANA-2013-2015.pdf>
9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos Nuevos de Cancer Registrados en INEN, periodo 2000 - 2019. Lima, Perú; 2019.
10. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012 May;30(14):1663–9.
11. Ma H, Sun H, Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. *Sci Rep*. 2014 Feb;4:4227.
12. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood*. 2009 Feb;113(7):1408–11.
13. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Sep;19(9):1079–109.
14. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A

- pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* [Internet]. 2019 Apr 4;133(14):1548–59. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-881961>
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1;71(3):209–49. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
  16. Hernández-Santillan G, Eyzaguirre-Zapata R, Salazar-Zuloeta J. Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010. *Rev Cuerpo Médico* [Internet]. 2011;4(8):99–102. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4060429>
  17. Báscolo E, Houghton N, Del Riego A. Lógicas de transformación de los sistemas de salud en América Latina y resultados en acceso y cobertura de salud. *Rev Panam Salud Pública*. 2018;42:1–9.
  18. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2020 Sep 10;105(11 SE-Centenary Review):2524–39. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2020.247031>
  19. Tandon S. Acute leukemia treatment in low- and middle-income countries: Is it time for tailored therapy? *Cancer Res Stat Treat* [Internet]. 2020;3(3). Available from: [https://journals.lww.com/crst/Fulltext/2020/03030/Acute\\_leukemia\\_treatment\\_in\\_low\\_and\\_middle\\_income.52.aspx](https://journals.lww.com/crst/Fulltext/2020/03030/Acute_leukemia_treatment_in_low_and_middle_income.52.aspx)
  20. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Cancer*. 2017 Jul;123(13):2398–403.
  21. Ganesan P, Jain H, Bagal B, Subramanian PG, George B, Korula A, et al. Outcomes in adolescent and young adult acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Indian Acute Leukaemia Research Database (INWARD) of the Hematology Cancer Consortium (HCC). Vol. 193, *British journal of haematology*. England; 2021. p. e1–4.
  22. Bleyer A. Important factors improving outcome of young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021 Dec;34(4):101322.
  23. Rotz SJ, Wei W, Thomas SM, Hanna R. Distance to treatment center is associated with survival in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2020 Dec;126(24):5319–27.
  24. Parsons HM, Harlan LC, Seibel NL, Stevens JL, Keegan THM. Clinical trial participation and time to treatment among adolescents and young adults with cancer: does age at diagnosis or insurance make a difference? *J Clin Oncol*. 2011 Oct;29(30):4045–53.

25. Mou J, Bolieu EL, Pflugeisen BM, Amoroso PJ, Devine B, Baldwin L-M, et al. Delay in Treatment After Cancer Diagnosis in Adolescents and Young Adults: Does Facility Transfer Matter? *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019 Jun;8(3):243–53.
26. Hailu A, Mekasha A, Hailu D, Fentie AM, Korones DN, Gidey AM. Impact of Delay Prior to Treatment in Ethiopian Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Heal Med Ther*. 2023;14:147–57.
27. Agrawal V, Kayal S, Ganesan P, Dubashi B. Chemotherapy Delays Are Associated with Inferior Outcome in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Study from a Tertiary Cancer Center in South India. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2021;42(1):51–60.
28. Baker JM, To T, Beyene J, Zagorski B, Greenberg ML, Sung L. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based study. *Leuk Res*. 2014 Feb 1;38(2):204–9.
29. Lins MM, Amorim M, Vilela P, Viana M, Ribeiro RC, Pedrosa A, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(7):271–6.
30. Luca DC. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Lab Med* [Internet]. 2021;41(3):405–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271221000214>
31. Castro Jiminez MA, Orozco Vargas LC, Arenas ER, Suarez Mattos A. Epidemiología de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Pediatría: Incidencia, Mortalidad y Asociaciones Causales. *Rev la Univ Ind Santander Salud*. 2007;39:116–23.
32. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022 Jan 1;72(1):7–33. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
33. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui C-H, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2020 Jan 2;13(1):55–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1685866>
34. Teachey DT, Pui C-H. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):e142–54.
35. Bene M, Castoldi G, Knapp W, Ludwig W-D, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund, UK*. 1995 Nov 1;9:1783–6.
36. Bain BJ, Estcourt L. FAB Classification of Leukemia. In: Maloy S, Hughes KBT-BE of G (Second E, editors. San Diego: Academic Press; 2013. p. 5–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123749840005155>

37. García L, Cabrero M, del Cañizo C. Leucemias agudas. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2016;12(21):1201–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216301974>
38. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL ( European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2013;12(3):136–42. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-clasificacion-inmunologica-leucemias-agudas-linfoblasticas-X1665920113270088>
39. Matutes E, Morilla R, Farahat N, Carbonell F, Swansbury J, Dyer M, et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. *Haematologica*. 1997;82(1):64–6.
40. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017 Mar;35(9):975–83.
41. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* [Internet]. 2009 Jan 1;144(2):147–56. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07417.x>
42. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct 15;373(16):1541–52. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>
43. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia*. 2013 Nov;27(11):2165–76.
44. Andersson AK, Ma J, Wang J, Chen X, Gedman AL, Dang J, et al. The landscape of somatic mutations in infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemias. *Nat Genet* [Internet]. 2015;47(4):330–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng.3230>
45. Burmeister T, Gökbuget N, Schwartz S, Fischer L, Hubert D, Sindram A, et al. Clinical features and prognostic implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010 Feb;95(2):241–6.
46. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Cheng C, et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia*. 2009 Aug;23(8):1406–9.
47. Inaba T, Roberts WM, Shapiro LH, Jolly KW, Raimondi SC, Smith SD, et al. Fusion of the Leucine Zipper Gene HLF to the E2A Gene in Human Acute B-Lineage Leukemia. *Science* (80- ) [Internet]. 1992 Jul 24;257(5069):531–4. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1386162>
48. Sun C, Chang L, Zhu X. Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget*. 2017 May;8(21):35445–59.
49. Chabner B, Dan L. *Harrison's Manual of oncology*. 2° Edition. United States: McGraw-Hill Education; 2014.

50. García L, Cabrero M, del Cañizo C. Leucemias agudas. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Available from: <https://www.medicineonline.es/es-leucemias-agudas-articulo-S0304541216301974>
51. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2014;32(3):579–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2014.04.004>
52. Leukemia & Lymphoma Society. Leucemia Linfoblástica Aguda. In 2018.
53. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2013;87(2):146–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842813000024>
54. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos [Internet]. 2019. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/10/RJ-364-2019.pdf>
55. Pui C-H, Pei D, Campana D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb;29(4):386–91.
56. Larsen EC, Devidas M, Chen S, Salzer WL, Raetz EA, Loh ML, et al. Dexamethasone and High-Dose Methotrexate Improve Outcome for Children and Young Adults With High-Risk B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children’s Oncology Group Study AALL0232. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Apr 25;34(20):2380–8. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4544>
57. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* [Internet]. 2016 Apr 28;127(17):2101–12. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-670729>
58. Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12 000 randomised children. *Lancet* [Internet]. 1996 Jun 29;347(9018):1783–8. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)91615-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)91615-3/abstract)
59. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejía-Arangur JM, Rendón-Macías ME, Martínez-García M del C. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* [Internet]. 2002 Jul 1;39(1):25–31. Available from: <https://doi.org/10.1002/mpo.10100>
60. Peñafiel Castro DD. Factores que Influyen en el Diagnostico de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños 0-15 Años en el Hospital Francisco Icaza Bustamante Año 2018-2020 [Internet]. Universidad Estatal de Milagro; 2021. Available from: <https://psicologiymente.com/salud/trastornos-metabolicos>

61. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, et al. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador. Vol. 35, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. scielo; 2018. p. 272–8.
62. 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 Pública [Internet]. 2018 Sep 28;35(3 SE-Original Article):416–24. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2947>
63. Limvorapitak W, Owattanapanich W, Utchariyaprasit E, Niparuck P, Puavilai T, Tantiworawit A, et al. Better survivals in adolescent and Young adults, compared to adults with acute lymphoblastic leukemia - A multicenter prospective registry in Thai population. Leuk Res. 2019 Dec;87:106235.
64. Ferraz-Aguiar T. Análises da sobrevida de Adolescentes e Adultos jovens com Leucemia Linfoblástica Aguda tratados em um único centro no Brasil. 2022.
65. Ribera J-M, Morgades M, Montesinos P, Tormo M, Martínez-Carballeira D, González-Campos J, et al. A pediatric regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: Results of the ALLRE08 PETHEMA trial. Cancer Med. 2020 Apr;9(7):2317–29.

## ANEXOS

### Anexo 1. Cuadro de operacionalización de las variables

**ALUMNO:** Espino Ortiz, Johan Manuel

**ASESOR:** Dr. Daniel Jair Enriquez Vera

**LOCAL:** Chorrillos

**TEMA:** IMPACTO DEL RETRASO AL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DURANTE EL PERIODO 2015 – 2020

<b>VARIABLE INDEPENDIENTE:</b> Retraso al tratamiento				
DIMENSIÓN	INDICADOR	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Intervalo de tiempo del diagnóstico al tratamiento	Tiempo en días	Número de días	Cuantitativa continua de razón	Ficha de recolección de datos

<b>VARIABLE DEPENDIENTE:</b> Supervivencia				
DIMENSIÓN	INDICADOR	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Supervivencia global	Diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de fallecimiento y/o última visita al hospital	Número de meses	Cuantitativa continua de razón	Ficha de recolección de datos
Supervivencia libre de eventos	Diferencia entre la fecha de inicio de tratamiento y la recaída de la enfermedad	Número de meses	Cuantitativa continua de razón	Ficha de recolección de datos

<b>VARIABLES INTERVINIENTE: Característica sociodemográfica</b>				
DIMENSIÓN	INDICADOR	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Sociodemográfica	Edad al diagnostico	Número de años al diagnostico	Cuantitativa continua de razón	Ficha de recolección de datos
	Sexo	Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica nominal	
	Procedencia	Lima Provincia	Cualitativa dicotómica nominal	

<b>VARIABLES INTERVINIENTE: Característica clinicopatologicas</b>				
DIMENSIÓN	INDICADOR	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Clinicopatologicas	IMC	Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad	Cualitativa politómica ordinal	Ficha de recolección de datos
	Estadaje riesgo	Riesgo estándar Alto riesgo Muy alto riesgo	Cualitativa politómica ordinal	
	# de glóbulos blancos iniciales	> 50.000 mm/m3 < 50.000 mm/m3	Cualitativa dicotómica nominal	
	Linaje celular	LLAB Ph+ LLAB Ph – LLA NOS	Cualitativa politómica nominal	
	Enfermedad mínima residual post inducción	≥0.01% <0.01%	Cualitativa dicotómica nominal	
	Infiltración a SNC	SNC-1 SNC-2 SNC-3	Cualitativa politómica ordinal	

		Punción lumbar traumática con blastos		
	Compromiso de sistema nervioso central	Si No	Cualitativa dicotómica nominal	
	Infección severa al diagnóstico	Si No	Cualitativa dicotómica nominal	
	Hemoglobina al diagnóstico	Número de hemoglobina al diagnóstico	Cuantitativa discreta de razón	
	Infección fúngica	Si No	Cualitativa dicotómica nominal	
	DHL	Valor por encima de lo normal Valor normal Valor por debajo de lo normal	Cualitativa politómica nominal	

## Anexo 2. Ficha de recolección de datos



**UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

Título: Impacto Del Retraso Al Tratamiento En La Supervivencia De Pacientes Adolescentes Y Adultos Jóvenes Diagnosticados Con Leucemia Linfoblástica Aguda De Células B En El Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas Durante El Periodo 2015 – 2020.

Autor: Johan Manuel Espino Ortiz

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° de ficha: \_\_\_\_

N° de historia clínica: \_\_\_\_

#### Retraso al tratamiento

Días transcurridos desde el diagnóstico al inicio del tratamiento: \_\_\_\_

- Menos de 2 días
- Mayor igual de 2 días

#### Supervivencia global y libre de eventos

Fecha de inicio de tratamiento: \_\_/\_\_/\_\_

Fecha de recurrencia: \_\_/\_\_/\_\_

Fecha de muerte: \_\_/\_\_/\_\_

Estado del paciente:

- Vivo
- Muerto

Número de meses transcurridos entre la fecha de inicio de tratamiento y fecha de recurrencia: \_\_\_\_

Número de meses transcurridos entre la fecha de diagnóstico y fecha de muerte:  
\_\_\_\_

#### Características sociodemográficas

Edad: \_\_\_\_

- Menor de 18 años
- Mayor de 18 años

Sexo:

- Masculino
- Femenino

Lugar de procedencia:

- Lima
- Provincia

### **Características clinicopatológicas**

IMC:

- Bajo peso
- Normal
- Sobrepeso
- Obesidad

Estadaje de riesgo:

- Riesgo estándar
- Riesgo alto
- Muy alto riesgo

Numero de glóbulos blancos iniciales:

- $> 50.000 \text{ mm/m}^3$
- $< 50.000 \text{ mm/m}^3$

Linaje celular:

- LLAB Ph+
- LLAB Ph-
- LLAB NOS

Enfermedad mínima residual:

- $\geq 0.01\%$
- $< 0.01\%$

Infiltración a SNC:

- SNC-1
- SNC-2
- SNC-3
- Punción lumbar traumática con blastos

Compromiso de SNC:

- Si
- No

DHL:

- Valor por encima de lo normal
- Valor normal
- Valor por debajo de lo normal

Infección severa al diagnóstico:

- Si
- No

Infección fúngica:

- Si
- No

Número de Hb al diagnóstico: \_\_\_\_

**Anexo 3.** Matriz de consistencia

**ALUMNO:** Espino Ortiz, Johan Manuel

**ASESOR:** Dr. Daniel Jair Enríquez Vera

**LOCAL:** Chorrillos

**TEMA:** IMPACTO DEL RETRASO AL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES DIAGNOTICADOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DURANTE EL PERIODO 2015 – 2020

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES, DIMENSIÓN E INDICADORES
<p><b>General:</b> PG: ¿Cuál es el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020?</p> <p><b>Específicos:</b> PE 1: ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia</p>	<p><b>General:</b> Determinar el impacto del retraso al tratamiento en la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020.</p> <p><b>Específicos</b> OE 1: Conocer las características sociodemográficas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia</p>	<p><b>General:</b> Existe una asociación en el retraso al tratamiento y la supervivencia de pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemias linfoblástica aguda de células B, atendados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020</p> <p><b>Específicas</b> HE 1: Existe una mejor supervivencia global de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda</p>	<p><b>Variable independiente:</b> Retraso al tratamiento</p> <p><b>Dimensión:</b> Intervalo de tiempo del diagnóstico al tratamiento</p> <p><b>Indicador:</b> Tiempo en días</p> <p><b>Variable dependiente</b> <b>Dimensión:</b> Supervivencia global y supervivencia libre de eventos</p> <p><b>Indicador:</b> Diferencia entre la fecha de diagnóstico y la fecha de fallecimiento y/o última visita al hospital (meses) y diferencia entre la fecha de inicio de tratamiento y la recaída de la enfermedad (meses)</p>

<p>linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020?</p> <p>PE 2: ¿Cuáles son las características clinicopatológicas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020?</p> <p>PE 3: ¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un retraso al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas</p>	<p>linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.</p> <p>OE 2: Describir las características clinicopatológicas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.</p> <p>OE 3: Comparar la supervivencia global de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un retraso al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas</p>	<p>de células B con un inicio al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020.</p> <p>HE 2: Existe una mejor supervivencia libre de eventos de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un inicio al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.</p>	<p><b>Variable interviniente</b>  <b>Dimensión:</b> Características sociodemográficas y Características clinicopatológicas  <b>Indicador:</b> Edad al diagnóstico, sexo, procedencia, IMC, estadiaje de riesgo, #globulos blancos iniciales, linaje celular, enfermedad mínima residual post inducción, infiltración a SNC, compromiso de sistema nervioso central, infección serva al diagnóstico, hemoglobina al diagnóstico, infección fúngica, DHL</p>
---	---	--	--

<p>durante el periodo 2015 - 2020?</p> <p>PE 4: ¿Cuál es la supervivencia libre de eventos de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un retraso al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020?</p>	<p>durante el periodo 2015 - 2020.</p> <p>OE 4: Comparar la supervivencia libre de eventos de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B con un retraso al tratamiento menor a dos días versus a los mayores o iguales a dos días atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 - 2020.</p>		
---	---	--	--

<b>DISEÑO METODOLOGICO</b>	<b>POBLACIÓN Y MUESTRA</b>	<b>TECNICA E INSTRUMENTO</b>
<p>Nivel: Explicativo</p> <p>Tipo de investigación: estudio observacional, analítico de tipo cohorte retrospectiva</p>	<p>Población: Todos los pacientes con diagnóstico patológico de LLAB atendidos en el INEN durante 2015 – 2020.</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacientes varones y mujeres de 15 a 39 años atendidos en el INEN 2015 – 2020.</li> <li>– Pacientes con diagnóstico confirmado de LLA B atendidos en el INEN 2015 – 2020.</li> </ul>	<p>Técnica: Revisión documental</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con los que se cuente con todos los datos clínicos patológicos al momento de revisar las historias clínicas</li> </ul> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes cuya nacionalidad no sea exclusivamente peruana.</li> <li>- Pacientes que cuya procedencia no sea exclusivamente peruana</li> <li>- Pacientes que se hayan tratado previamente en otra institución ajena al INEN</li> <li>- Pacientes con alteraciones genéticas</li> <li>- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda como diagnóstico secundario</li> <li>- Pacientes con leucemias mixtas</li> </ul> <p>N= (Población Objetiva) Tamaño de muestra:346</p> <p>Muestreo: Por conveniencia</p>	
--	---	--

#### Anexo 4. Constancia de aprobación de proyecto de tesis



UNIVERSIDAD PRIVADA  
**SAN JUAN BAUTISTA**

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA  
EN INVESTIGACIÓN

#### CONSTANCIA N°1577-2023-CIEI-UPSJB

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Privada San Juan Bautista SAC, deja constancia que el Proyecto de Investigación detallado a continuación fue **APROBADO** por el CIEI:

Código de Registro: N°1577-2023-CIEI-UPSJB

Título del Proyecto: "IMPACTO DEL RETRASO AL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS B ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DURANTE EL PERIODO 2015-2020"

Investigador (a) Principal: **ESPINO ORTIZ JOHAN MANUEL**

El Comité Institucional de Ética en Investigación, considera que el proyecto de investigación cumple los lineamientos y estándares académicos, científicos y éticos de la UPSJB. De acuerdo a ello, el (la) investigador (a) se compromete a respetar las normas y principios de acuerdo al Código de Ética En Investigación del Vicerrectorado de Investigación y Responsabilidad Social.

La aprobación tiene vigencia por un período efectivo de un año hasta el 20/11/2024. De requerirse una renovación, el (la) investigador (a) principal realizará un nuevo proceso de revisión al CIEI al menos un mes previo a la fecha de expiración.

Como investigador (a) principal, es su deber contactar oportunamente al CIEI ante cualquier cambio al protocolo aprobado que podría ser considerado en una enmienda al presente proyecto.

Finalmente, el (la) investigador (a) debe responder a las solicitudes de seguimiento al proyecto que el CIEI pueda solicitar y deberá informar al CIEI sobre la culminación del estudio de acuerdo a los reglamentos establecidos.

Lima, 20 de noviembre de 2023.

[www.upsjb.edu.pe](http://www.upsjb.edu.pe)

CHORRILLOS  
Av. José Antonio Lavalle  
N° 302-304 (Ex Hacienda Villa)



**Dr. Juan Antonio Flores Tumba**  
Presidente del Comité Institucional  
de Ética en Investigación

na Sur  
30)

CHINCHA  
Calle Albilla 108  
Urbanización Las Viñas  
(Ex Toche)

CENTRAL INSTITUCIONAL: (01) 644 9131



PERÚ

Sector  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"  
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y  
AYACUCHO"

Lima, 11 de marzo 2024

**CARTA N° 023-2024-CRPI-DI-DICON/INEN**

Señor  
**JOHAN MANUEL ESPINO ORTIZ**  
Investigador Principal  
Presente. -

De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, revaluó el documento que contiene el levantamiento de observaciones, **APRUEBAN** el protocolo Titulado: "IMPACTO DEL TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO A INICIO DE TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DURANTE EL PERIODO 2015 - 2020". INEN 24-22

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe por correo electrónico al término del protocolo o en su defecto el seguimiento a los 6 o 12 meses sobre los avances del mismo a esta Oficina.

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,

**M.C. Luis Gamarra Delgado**  
Presidente (e) del CRPI-INEN



Cc/Archivo  
OCG/lc.



Av. Angamos Este 2520 -  
Surquillo  
Telf: 201-6300 - 3043  
www.inen.sld.pe  
Lima - Perú

## Anexo 5. Validez de instrumento

### ANEXO N°3

#### INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

##### I. DATOS GENERALES

- 1.1 Apellidos y Nombres del Informante: ENRIQUEZ VERA DANIEL JAIR  
 1.2 Cargo e institución donde labora\* Coordinador de Tesis I UPSJB  
 1.3 Tipo de experto: Metodólogo  Especialista  Estadístico

Nombre del instrumento: IMPACTO DEL RETRASO AL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DURANTE EL PERIODO 2015 – 2020

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.				80%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas.				80%	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances y la teoría sobre el tema					90%
ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					86%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					90%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los objetivos propuestos					96%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					86%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				80%	
METODOLOGÍA	La estrategia responde al propósito de la investigación				80%	

##### II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD

##### III. PROMEDIO DE VALORACIÓN

85%

FIRMA  
 NOMBRE DEL DOCENTE: DANIEL JAIR ENRIQUEZ VERA  
 DNI:

Lima 28 de febrero de 2023

  
 Daniel J. Enriquez Vera  
 Oncólogo Clínico  
 CMP 62456 RNE 032274

### Informe de Opinión de Experto

**I.- DATOS GENERALES:**

**II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:**

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Mg. José Salvador Carrillo
- 1.2 Cargo e institución donde labora: Universidad Privada San Juan Bautista
- 1.3 Tipo de Experto:      Metodólogo       Especialista       Estadístico
- 1.4 Nombre del instrumento: IMPACTO DEL RETRASO AL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JOVENES DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS B EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS DURANTE EL PERIODO 2015 – 2020
- 1.5 Autor (a) del instrumento: Johan Manuel Espino Ortiz

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.				78%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					82%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre ..... (variables).					92%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					82%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					82%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer .....(relación a las variables).					82%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					90%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					82%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación .....(tipo de investigación)					95%

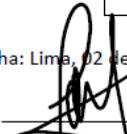
**III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:**

Cumple con el objetivo del instrumento. (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

**IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN**

85%

Lugar y Fecha: Lima, 02 de abril del 2024.

  
 \_\_\_\_\_  
 Firma del Experto  
 D.N. N° 46666639  
 Teléfono 943923034

**Nota:** es necesario realizar una prueba estadística de validación de instrumento.

**Informe de Opinión de Experto**

**I.- DATOS GENERALES:**

**II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:**

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Haro Varas Juan Carlos
- 1.2 Cargo e institución donde labora: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
- 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo  Especialista  Estadístico
- 1.4 Nombre del instrumento: Impacto Del Retraso Al Tratamiento En La Supervivencia De Pacientes Adolescentes Y Adultos Jovenes Diagnosticados Con Leucemia Linfoblástica Aguda De Celulas B En El Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas Durante El Periodo 2015 – 2020
- 1.5 Autor (a) del instrumento: Johan Manuel Espino Ortiz

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.				80%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				80%	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo con los avances la teoría sobre el tema					90%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					85%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					90%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer los objetivos propuesto					95%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					85%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				80%	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación de la investigación				80%	

**III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:**

Cumple con el objetivo del instrumento (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

**IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN**

85%

Lugar y Fecha: Lima, 03 de abril 2024

  
**JUAN CARLOS HARO VARAS**  
 MEDICINA ONCOLÓGICA  
 C.M.P. 082138 RNE 035182  
 Firma del Experto  
 D.N.I Nº 43117784  
 Teléfono 967665031

**Nota:** es necesario realizar una prueba estadística de validación de instrumento.