



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Recuento Leucocitario como factor predictivo de recidiva en
Leucemia Linfoblástica Aguda por subtipos moleculares y
citométricos. Hospital Regional De Huacho (2013-2023)

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Patología Clínica

AUTORA

Flores Avila, Emma del Rosario

(ORCID: 0009-0007-5578-3742)

ASESOR

Figueroa Montes, Luis Edgardo

(ORCID: 0000-0002-3708-8603)

Lima, Perú

2024

Metadatos Complementarios

Datos de la autora

Flores Avila, Emma del Rosario

Tipo de documento de identidad de la AUTORA: DNI

Número de documento de identidad de la AUTORA: 46009162

Datos de asesor

Figueroa Montes, Luis Edgardo

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 21560875

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Chunga Chunga, Ausberto

DNI: 08491003

Orcid: 0000-0003-1259-3299

SECRETARIO: Cruzado Villanueva, Magda Yuliana

DNI: 00514914

Orcid: 0000-0003-1964-460X

VOCAL: Barbieri Grieve, Rosanna Mirella

DNI: 07210839

Orcid: 0000-0002-8358-6654

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912829

ANEXO N°1

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Emma del Rosario Flores Avila, con código de estudiante N°202020928, con DNI N° 46009162, con domicilio en Calle Los Forestales 965 Dpto. 101, distrito La Molina, provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médica Cirujana de la Escuela de Residentado Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:


El presente Proyecto de Investigación titulado: “RECUESTO LEUCOCITARIO COMO FACTOR PREDICTIVO DE RECIDIVA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POR SUBTIPOS MOLECULARES Y CITOMÉTRICOS. HOSPITAL REGIONAL DE HUACHO (2013- 2023)” es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente Luis Edgardo Figueroa Montes, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc.; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 11% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 13 de marzo de 2024



Firma

Emma del Rosario Flores Avila

dni: 46009162

Recuento Leucocitario como factor predictivo de recidiva en Leucemia Linfoblástica Aguda por subtipos moleculares y citométricos. Hospital Regional De Huacho (2013-2023)

INFORME DE ORIGINALIDAD

11%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
2	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	sah.org.ar Fuente de Internet	1%
4	espanol.kaiserpermanente.org Fuente de Internet	1%
5	www.revistahematologia.com.ar Fuente de Internet	1%
6	idoc.pub Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	1%
8	www.sehh.es Fuente de Internet	<1%

9

lookformedical.com

Fuente de Internet

<1%

10

Submitted to Universidad de San Martín de

Porres

Trabajo del estudiante

<1%

11

rasp.msal.gov.ar

Fuente de Internet

<1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo

ÍNDICE

1.	CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1	Descripción de la realidad problemática.....	1
1.2	Formulación del problema	3
1.3	Objetivos	3
1.3.1	Objetivo general.....	3
1.3.2	Objetivos específicos.....	3
1.4	Justificación del estudio	4
1.5	Delimitación	6
1.6	Viabilidad.....	6
2	CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	7
2.1	Antecedentes de investigación.....	7
2.2	Bases teóricas.....	8
2.3	Definiciones conceptuales.....	14
2.4	Hipótesis.....	14
2.4.1	Hipotesis general	14
2.4.2	Hipótesis Especificas.....	14
3	CAPITULO III. METODOLOGÍA	16
3.1	Tipo de estudio.....	16
3.2	Diseño de investigación.....	16
3.3	Población y muestra	16
3.3.1	Población.....	16
3.3.2	Tamaño de la muestra Para obtener el tamaño muestral mínimo se utilizará la fórmula para este fin elaborada por Latouche et al., (2004) ^[48]	17
3.3.3	Selección de la muestra	17
3.4	Operacionalización de variables	18
3.5	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	22
3.6	Procesamiento y plan de análisis de datos	22
3.7	Aspectos éticos.....	22
4	CAPITULO IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA	23
4.3	Recursos	23
4.4	Cronograma.....	24
4.5	Presupuesto	25
4.6	ANEXOS.....	31
4.6.1	Hipótesis general.....	31

1. CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

La leucemia aguda linfoblástica (LLA) es una neoplasia maligna en la que las células sanguíneas pasan a ser similares en forma e inmunotipo a las células precursoras de linaje B (LLA-B) o de linaje T (LLA-T), también llamados linfoblastos ^[1]. La LLA es el cáncer más común en niños, representando aproximadamente un tercio de las neoplasias malignas en este grupo y siendo incluso cinco veces más frecuente que otras enfermedades relacionadas como la leucemia mieloide aguda ^[2]. Por otro lado, la distribución de la LLA muestra que la de linaje B se encuentra en el 85% de los casos, mientras que la de linaje T representa solo el 15%. También se han reportado otros tipos de LLA como la de linaje KN (*natural killer*) que pueden llegar a representar aproximadamente el 1% de los casos ^[2,3].

La incidencia global de LLA ha aumentado de 1,23 a 1,96 casos por cada 10000 niños entre 1990 a 2019; sin embargo, puede haber diferencias regionales por aspectos relacionados a la oportunidad de diagnóstico en distintos contextos ^[4]. En Latinoamérica, la incidencia de casos de LLA se ha mantenido constante entre 1990 y 2017, siendo aproximadamente 6 casos por cada 10000 niños ^[5]. De acuerdo a cifras de la *International Agency for Research on Cancer*, en Perú, la incidencia de LLA en el año 2020 fue de 7,2 casos por cada 10000 niños ^[6], siendo estas cifras mayores a las observadas en países de medianos o altos ingresos ^[5,7].

La edad pico en aparición de LLA es entre dos a cinco años y es una enfermedad más común en varones que en mujeres, con un ratio aproximado de 2 a 1 ^[3]. La etiología de esta enfermedad es desconocida, aunque se conocen algunos factores predisponentes relacionados a susceptibilidad genética (síndromes congénitos como Anemia de Fanconi, Ataxia Telangiectasia, Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, etc) o exposición a sustancias cancerígenas

como pesticidas, radiación ionizante o infecciones durante la infancia [8].

Por otro lado, la tasa de supervivencia cuando se brinda tratamiento acorde al estadiaje de diagnóstico es bastante alta, alrededor de 98% de remisiones, 90% de supervivencia a los cinco años y 85% de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo [1,8]. Sin embargo, el pronóstico se va haciendo más pobre a medida que la enfermedad es diagnosticada de manera más tardía en la vida, llegando a tener un 25% de tasa de supervivencia a los cinco años del diagnóstico en pacientes mayores de 50 años [3]. Así mismo, la clasificación por técnicas de citometría de flujo con marcadores inmunohistoquímicos y por técnicas de biología molecular han marcado nuevos desafíos en el pronóstico y el tratamiento de la LLA. Por ejemplo, estudios previos han reportado que alteraciones citogenéticas como hipodiploidia o mutaciones como t(12:21), asociadas con un buen pronóstico, son menos comunes en pacientes que residen en Latinoamérica [9]. Mientras que una cohorte peruana evidenció que la mayoría de los casos pueden ser estratificados como de riesgo alto o muy alto en base a los hallazgos inmunohistoquímicos o de biología molecular al momento del diagnóstico [10].

Por otro lado, también se presentan casos de fracaso al tratamiento, denominados recidivas, las que oscilan entre 2,4 a 3,8% en la población entre 0 a 18 años [11,12]. Sin embargo, las recidivas impactan negativamente en el pronóstico del paciente pediátrico, disminuyendo sus tasas de supervivencia al 50% [13]. En estos casos (o en casos calificados como de alto riesgo), el tratamiento preferente es el trasplante alopático de médula ósea asociado a un a quimioterapia de reinducción; sin embargo, la tasa de recidiva posterior a este tratamiento permanece en un 12,4% de trasplantes, de estos un 4,2% son calificados como recidivas tardías (dos años después del trasplante) [14]. Esta situación es aún más compleja para

el manejo del paciente, ya que el pronóstico es pobre, con solo 20-30% de los pacientes que logran sobrevivir a largo plazo, y una supervivencia media de 7,4 meses [15]. La perspectiva es peor aún para los pacientes adultos, en los que solamente se tienen tasas de remisión después de un trasplante de 38%, con una supervivencia promedio de 17% al año y 10% a los dos años [16].

Por ello, la búsqueda de factores pronósticos en población pediátrica y en población general que ayuden a identificar grupos de riesgo hacia recidivas después del tratamiento pueden ayudar a una identificación temprana de esta complicación y, por ende, a incrementar la oportunidad de un tratamiento adecuado.

1.2 Formulación del problema

¿El recuento leucocitario es un factor predictivo de recidiva en pacientes con LLA por subtipos moleculares y citométricos, del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar si el recuento leucocitario es un factor predictivo de recidiva en pacientes con LLA por subtipos moleculares y citométricos del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023.

1.3.2 Objetivos específicos

- Calcular la proporción de recidivas en casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023.
- Calcular la tasa de supervivencia en casos de LLA al año y a los cinco años del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023.
- Determinar características demográficas (edad, género) de los casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023.
- Determinar características clínicas (tipo de neoplasia, estadio, estratificación de riesgo, tratamiento, enfermedades genéticas,

sobrepeso y obesidad) de los casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023.

- Identificar los casos de LLA por subtipos citométricos (marcadores inmunohistoquímicos) y genéticos (mutaciones específicas o patrones de mutaciones) del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023.

1.4 Justificación del estudio

Las recaídas implican la reaparición de blastos leucémicos en sangre, médula ósea u otros sitios fuera de la médula ósea. Como se ha mencionado, la aparición de este desenlace en casos de LLA, independientemente de la edad o el tipo de neoplasia (LLA tipo B o LLA tipo T) brinda un pronóstico negativo hacia la esperanza de vida del paciente tanto a corto como a largo plazo [15]. Uno de los factores de severidad más estudiados y fáciles de obtener es el recuento leucocitario (RL). Incluso los estados de hiperleucocitosis, definidos como un $RL > 100\,000/mm^3$, son una de las manifestaciones más comunes de la LLA, apareciendo en aproximadamente el 15% de los casos [17]. El papel pronóstico del RL es reconocido por algunas escalas de estratificación de LLA aplicadas por guías de práctica clínica internacionales como la del *National Comprehensive Cancer Network*, en la que se considera como factor de riesgo alto a un $RL \geq 30 \times 10^9/L$ para la LLA-tipo B o $\geq 100 \times 10^9/L$ para la LLA-tipo T [18].

Por otro lado, los estudios que relacionan el RL con la posibilidad de recidiva son contradictorios, en algunos casos se le considera incluso como una variable de estratificación [19]; mientras en otros estudios no se encuentra relación estadísticamente significativa bajo los modelos utilizados [20,21]. Adicionalmente, estos estudios se han realizado en otros países con perfiles epidemiológicos y epigenéticos distintos al contexto peruano, por lo que además la estratificación por subtipos citométricos y moleculares brindaría evidencia importante para la mejora de la base del conocimiento

local y serviría como fundamento para futuros estudios con mayor complejidad metodológica. Es importante destacar que investigaciones previas ya han mostrado que existen factores pronósticos negativos relacionados a aspectos étnicos como pertenecer a grupos afrodescendientes, hispanos o latinos [22,23].

La temática de este protocolo de investigación es coherente con las Prioridades Nacionales de Investigación en Salud, aprobadas por Resolución Ministerial N°658-2019/MINSA, dentro de la necesidad sanitaria: Cáncer, prioridad de investigación: “Determinantes endógenos, exógenos y su interacción que contribuyen en el desarrollo del cáncer” [24]. Sus resultados proveerán evidencia inicial importante, generada en el medio local, sobre la relación concreta de un factor laboratorial de obtención fácil y de rutina en el pronóstico de pacientes con altas probabilidades de desenlaces negativos en una enfermedad como el cáncer, que es un problema de salud pública a nivel nacional. Estos resultados pueden ser utilizados como evidencia para promover futuras investigaciones con mejores diseños metodológicos, que permitan lograr mejoras en las intervenciones sanitarias actuales.

1.5 Delimitación

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital Regional de Huacho entre los años 2013 a 2023.

1.6 Viabilidad

El estudio es viable debido a que la recolección de datos será a través de fuentes secundarias (historias clínicas). Así mismo, se establecerán variables que requieran para su medición la recolección de datos de fácil obtención, que muy probablemente se encuentran incluidos en las historias clínicas, disminuyendo la probabilidad de pérdidas o de sesgos de información. Finalmente, se coordinará con los encargados de investigación y docencia y del área de archivos para obtener los permisos necesarios para el acceso a las historias clínicas.

2 CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

Akahoshi, Y et al., (2022) en su estudio *“Newly proposed threshold and validation of white blood cell count at diagnosis for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: risk assessment of relapse in patients with negative minimal residual disease at transplantation—a report from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the JSTCT”*, evidenció que un RL de 15 000 células/ μ L a más al momento del diagnóstico, estaba asociado a un riesgo Elevado de recidiva después de recibir un trasplante alógeno en dos cohortes, una de validación (HR: 2,52; IC 95% 1,32–4,80, $p = 0,005$) y otra de validación (HR: 2,32; IC 95% 1,18–4,55, $p = 0,015$) [25].

Meng-Ying et al., (2022) en su estudio *“The Factors Affecting Relapse in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients without Prognostic Fusion Genes Following Up for 10 years”* encontró una proporción de recidivas de 32,2%. Por otro lado, evidenció que un resultado de $RL > 10 \times 10^9/L$ estaba asociado con la posibilidad de recidiva en un tiempo promedio de seguimiento de 92 meses [26].

Zhang et al., (2020), en su artículo *“Risk Factors for Relapse of Childhood B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia”* encontró que un $RL > 100 \times 10^9/L$ era un factor de riesgo para recidiva en tratamiento de LLA-tipo B en niños (RR: 4,96; IC95% 1,05-23,4) [27].

Jaime-Perez et al., (2018) en su estudio *“Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor”* evidenció una frecuencia de recidiva de 35,4% en niños con LLA de cualquier tipo. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el $RL > 50000$ células/ μ l al diagnóstico y la probabilidad de recidiva (HR: 2,30; IC 95% 1,53–3,48); sin embargo, esta relación no se mantuvo al realizar modelos multivariados [28].

Castro-Arechaga et al., (2018), en su estudio “Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda” encontró en una cohorte retrospectiva peruana, una tasa de recidiva de 66,1%. Así mismo evidenció que el RL al ingreso estuvo relacionados con una menor sobrevida libre de enfermedad (HR: 1,01; IC95 %: 1,00-1,01) [10].

Diaz-Silva et al., (2022) en su estudio “Diferimiento y recaída post-inducción quimioterápica en niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Nacional De Lambayeque” evidenció una frecuencia de recidivas de 58,4% en LLA tipo B y 50,0% en LLA tipo T. No se evidenció relación entre el RL o la estratificación de la enfermedad, aunque los autores consideraron como un RL alto a obtener más de 20000 leucocitos al diagnóstico [29].

2.2 Bases teóricas

Fisiopatología de la LLA

La LLA es una proliferación maligna de células linfoides en las que el proceso de diferenciación se interrumpe en un estadio temprano y por ende pueden invadir la médula ósea, sangre o incluso sitios extramedulares [3]. La causa es multifactorial, sin embargo, se han identificado múltiples factores de riesgo tanto endógenos (vulnerabilidad genética) como exposiciones exógenas que no solo están relacionadas a la aparición de la enfermedad sino también a la gravedad que tendrá en el paciente [8].

Como se mencionó previamente, la fisiopatología de la LLA está relacionada directamente con una hematopoyesis anormal. Esta disrupción de un proceso fisiológico ha sido relacionada con múltiples alteraciones genéticas que incluso pueden ocurrir *in útero*, como las ocurridas en los genes RUNX1 o ETV6 que regulan el desarrollo linfoide y la hematopoyesis, la activación de tirosina-kinasas a través de mutaciones en ABL1, o la activación de otros oncogenes específicos [30].

Todo ello lleva a una detención de la diferenciación de linfoblastos en linfocitos B y T, un aumento de la proliferación celular y una disminución de la apoptosis, que finalmente termina en un reemplazo de todas las células de la médula ósea en blastos poco diferenciados o indiferenciados (LLA). Esto se manifiesta de forma clínica en anemia, trombocitopenia y neutropenia, así como en recuentos leucocitarios muy altos ($> 100 \times 10^9$ células/L) al momento del diagnóstico [2,8].

Cabe destacar que existen diferencias inmunofenotípicas entre los tipos de LLA. En el caso de la LLA tipo B, en general, se encuentra la expresión de antígenos como CD79a citoplasmático, CD19, HLA-DR entre otros [3]. Partiendo de ello se pueden identificar subtipos, por ejemplo: LLA tipo B de precursor común (75% de los casos), caracterizado por la expresión de CD10 y la falta de expresión de inmunoglobulinas tanto a nivel de superficie celular como de citoplasma [8,18]. Así mismo, el subtipo LLA pro-B (5% de los casos), el más común en niños, presenta más bien la falta de expresión de CD10 asociado a también la falta de expresión de inmunoglobulinas tanto en la superficie como en el citoplasma. Frecuentemente, este subtipo está asociado con mutaciones a nivel del gen KMT2A [8,18].

Y, por otro lado, el subtipo LLA pre-B que solo presenta expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma y está asociado con la traslocación t(1;19) (q21; p13). En algunos casos se identifica un estadio transición al pre-B en el que se tiene una expresión débil de la cadena pesada de inmunoglobulinas en la superficie sin expresión de la cadena ligera [8,18].

Mientras tanto en el caso de la LLA tipo T se tiene la expresión de antígenos clásicamente asociados a los linfocitos T como CD3 citoplasmático o CD7+, CD2+ o CD5+. Se considera que es producto de un proceso de múltiples pasos donde diversas mutaciones genéticas se acumulan y alteran el control del crecimiento celular, diferenciación, proliferación y supervivencia durante la timopoyesis. Por ende, se

encuentran mutaciones genéticas altamente heterogéneas, con alteraciones cromosomales en la mayoría de los casos [1,3].

La activación de la señalización NOTCH a través de mutaciones que activan NOTCH1, o mutaciones de pérdida de función de FBXW7, es la principal vía oncogénica en aproximadamente el 80% de casos de LLA tipo T [31,32]. Por otro lado, en aproximadamente el 50% de los pacientes con LLA tipo T, las translocaciones cromosómicas alteran los genes de los factores de transcripción de modo que estén bajo el control de potenciadores específicos de las células T (receptores de células T α , β y δ), favoreciendo la replicación celular. Los factores de transcripción oncogénicos sobre expresados incluyen genes TAL1, TAL2, LYL1, OLIG2, LMO1, LMO2, TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), NKX2-1, NKX2-2, NKX2-5, HOXA, MYC, MYB y TAN1 [3,8,18].

Clasificación de la LLA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó en el año 2022, la quinta edición de su clasificación internacional basada en evidencias para los tumores hematopoyéticos en general, denominada WHO-HAEM5. Esta clasificación utiliza un enfoque jerárquico por categorías, familias/clases, entidad/tipo y subtipo, siendo estas dos últimas categorías las que reconocen la importancia del diagnóstico por citometría de flujo y por biología molecular, haciendo que la clasificación pueda ser implementada globalmente [33] (Tabla 1).

Tabla 1. Quinta clasificación internacional de neoplasias hematopoyéticas de la Organización Mundial de la Salud, con enfoque en LLA.

Clasificación
Neoplasias de precursores tipo B
Linfomas/Leucemias linfoblásticas tipo B
Leucemia/Linfoma linfoblástica B, NOS

Leucemia/Linfoma linfoblástica B con alta hiperdiploidia
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con hipodiploidia
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con iAMP21
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con BCR::ABL1
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con características BCR::ABL1-like
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con KMT2A
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con ETV6::RUNX1
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con características ETV6::RUNX1-like
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con fusión IGH::IL3
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con fusión TCF3::HLF
Leucemia/Linfoma linfoblástica B con otras anomalías genéticas
Neoplasias de precursores tipo T
Linfomas/Leucemias linfoblásticas tipo T
Leucemia/Linfoma linfoblástica T, NOS
Leucemia/Linfoma linfoblástica de precursores T tempranos

Recidivas en LLA

La complejidad en las causas externas e internas de la LLA tiene un papel fundamental en desenlaces negativos como los casos refractarios al tratamiento o las recidivas (casos en los que la enfermedad reaparece a pesar de haber tenido un tratamiento exitoso) [3]. Cabe destacar que la recidiva se debe sospechar en todo paciente con antecedente de LLA de cualquier tipo que tiene signos o síntomas sistémicos que puedan ser sospechosos de invasión medular (como al inicio de la enfermedad), hallazgo de blastos en la sangre, médula ósea u otros sitios, o anomalías en el hemograma, específicamente a nivel de RL absoluto o diferencial [13].

La línea clonal predominante en las recidivas puede ser identificada como un subtipo clonal de menor predominancia en la presentación inicial, con características genéticas que podrían contribuir a su resistencia a la quimioterapia o al trasplante alogénico, como principales modos de tratamiento inicial [3,8].

Se considera en resumen que en las líneas clonales de LLA tipo B relacionadas a la recidiva pueden tener alteraciones genéticas secundarias en los reguladores epigenéticos y modificadores de la cromatina que confieren resistencia a los agentes terapéuticos [3]. Por ejemplo, las mutaciones en CREBBP se encuentran en el 20% de recidivas de LLA tipo B. Este gen codifica la proteína de unión CREB, que es un coactivador transcripcional y la acetil transferasa, una proteína asociada con una respuesta alterada a los glucocorticoides [34].

Por otro lado, la naturaleza más heterogénea y compleja de las mutaciones presentes en la LLA tipo T, hace que las líneas clonales de recidiva presenten las mismas mutaciones que las de la presentación inicial. Es así que aproximadamente el 80% de los casos de recidiva de LLA tipo T presentan la activación de la señalización NOTCH así como la evidencia de traslocaciones cromosómicas en los mismos sitios que se han encontrado en casos inicialmente diagnosticados [31,32].

Se han estudiado algunos factores relacionados al pronóstico en casos de recidiva, dentro de los que se incluye:

- a) Tiempo de recidiva:** Uno de los factores que ha demostrado estar más relacionado a la sobrevida de los pacientes. Un estudio previo evidenció que la sobrevida a cinco años fue de 21% para casos de recidivas a menos de 18 meses del diagnóstico, mientras que fue de un 50% en personas con recidivas a más de 36 meses del diagnóstico [35].
- b) Sitio de recidiva:** Se considera que las recidivas aisladas en el sistema nervioso central tienen mayores probabilidades de supervivencia a los cinco años (59%), en comparación con los casos

con recidivas en múltiples sitios (24%) o en la médula ósea (39%) [36].

c) Presentación clínica: Estudios previos han evidenciado que casos de recidiva con edad mayor a 10 años, la presencia de síntomas neurológicos o casos de LLA tipo T tienen mayor probabilidad de desenlaces negativos [37,38].

Por otro lado, estos factores pueden ayudar a realizar esquemas de estratificación de riesgo en casos de recidiva, independientes a los esquemas iniciales. Un ejemplo de ello es el Esquema de la Children's Oncology Group que agrupa los casos como [39,40]:

a) Riesgo bajo: Recidiva tardía a nivel medular (≥ 36 meses) de LLA tipo B o recidiva tardía extramedular de LLA tipo B (≥ 18 meses), con presencia de enfermedad residual mínima (ERM) al final del periodo de inducción $< 0,1\%$.

b) Riesgo medio: Recidiva tardía a nivel medular (≥ 36 meses) de LLA tipo B o recidiva tardía extramedular de LLA tipo B (≥ 18 meses), con presencia de enfermedad residual mínima (ERM) al final del periodo de inducción $\geq 0,1\%$.

c) Riesgo alto: Recidiva temprana a nivel medular (< 36 meses) de LLA tipo B, recidiva temprana extramedular (< 18 meses) o cualquier recidiva de LLA tipo T.

Relación entre el recuento leucocitario y la LLA.

El recuento leucocitario (RL) al momento del diagnóstico es un factor reconocido de pobre pronóstico en el desenlace del tratamiento de primera línea. Se considera que un RL mayor a 50 000 células /m³ o 10×10^9 células/L puede estar asociado con un pobre pronóstico en casos de LLA; sin embargo, las cifras varían considerablemente de acuerdo con la referencia elegida [41].

Así mismo se debe considerar que las presentaciones iniciales de RL pueden variar de acuerdo con el tipo de LLA que se está diagnosticando. Por ejemplo, en casos de LLA tipo B, la mediana de

presentación es de un $RL < 10000$ células /m μ L, mientras que en casos de LLA tipo T, la mediana es > 50000 células /m μ L [8,41].

Si bien la razón por la que este factor es de importancia y es medido de rutina está en los mismos criterios diagnósticos de LLA, el estado del arte actual brinda una mayor importancia a las características morfológicas e inmunohistoquímicas encontradas en los leucocitos en un frotis sanguíneo a la cantidad evidenciada en los hemogramas.

2.3 Definiciones conceptuales

- **Recidiva:** Recurrencia de LLA en cualquier punto después de haberse diagnosticado remisión completa (RC). Puede ser muy temprana (< 18 meses de la RC), temprana entre 18 a 36 meses de la RC y tardía, más de 36 meses después de la RC [42].
- **Enfermedad mínima residual:** Se refiere a la línea celular o clonal que sobrevive a los esquemas terapéuticos aplicados (usualmente quimioterapia o radioterapia) y lleva a la recidiva de la enfermedad [43].
- **Remisión completa:** Se define como la ausencia de enfermedad detectable después del tratamiento. En LLA se considera la presencia de una médula ósea normocelular con no más de 5% de blastos, asociado a ausencia de signos y síntomas de la enfermedad, valores normales de laboratorio (RL) y no evidencia de infiltración extramedular [44].
- **Recuento leucocitario:** Numero de leucocitos por unidad de volumen en sangre venosa. Un recuento diferencial brinda las proporciones (números relativos) de los distintos tipos de leucocitos en sangre [45].
- **Supervivencia global:** Tiempo promedio en el que los pacientes están vivos después del tratamiento [46].
- **Supervivencia libre de enfermedad:** Tiempo promedio desde el inicio del tratamiento en que una persona está viva y sin evidencia de crecimiento o diseminación de cáncer [46].

2.4 Hipótesis

2.4.1 Hipotesia general

- Un RL mayor de $10 \times 10^9/L$ es un factor predictivo de recidiva en pacientes con LLA de subtipos B (con hipodiploidia, con $iAMP21$, con $ETV6::RUNX1$) o de subtipos T (de precursores T tempranos) o del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023.

2.4.2 Hipótesis Especificas

- La proporción de recidivas en pacientes con LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023 es mayor al 50%.

- La tasa de supervivencia global en casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023, es de 70%, 90% al año y 75% a los cinco años.
- La mayoría de los casos de LLA en el Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023 son varones, con edades entre uno y cinco años.
- El 85% de los casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023 son de tipo B, la mayoría de estos en estratificación de alto riesgo, el 15% de ellos tuvieron presencia del cromosoma Philadelphia y el 20% presencia de obesidad o sobrepeso al diagnóstico.
- La mayoría de los casos de LLA tipo B y de tipo T son de tipo NOS, acorde a la clasificación de la OMS. Mientras que los casos de LLA tipo pre-B y de LLA tipo T cortical son más frecuentes, acorde a la clasificación del European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL).

3 CAPITULO III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

Enfoque cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal y con uso de estadística inferencial.

3.2 Diseño de investigación

Es de enfoque cuantitativo debido a que la pregunta de investigación se responderá mediante la recolección de datos objetivos, con el uso de instrumentos de medición que traslada la información hacia datos numéricos (frecuencias o medidas de resumen)^[47].

Es observacional, debido a que no se realizará ninguna intervención en la población de estudio; analítico, ya que se busca establecer una relación de pronóstico entre el recuento leucocitario y la aparición de recidivas de LLA; y longitudinal debido a que incluye elementos de seguimiento a través del tiempo (supervivencia). Finalmente, es retrospectivo, debido a que se utilizará información ya recolectada previamente a través de historias clínicas desde hace 10 años; y es inferencial ya que se utilizarán modelos multivariantes para establecer medidas de asociación que buscan ser lo más aproximadas posible a la realidad de la población^[47].

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población

Pacientes con diagnóstico de LLA con sub tipo molecular y citométrico (CIE-10: C91.00, C91.01, y C91.02) atendidos en el Hospital Regional de Huacho desde el 01/01/2013 hasta el 31/12/2023.

Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes con resultados de hemogramas con RL entre el 01/01/2013 hasta el 31/12/2023 y con diagnóstico confirmado de LLA y sus subtipos molecular y citométricos (CIE-10: C91.00, C91.01, y C91.02) hasta dos meses después de los resultados laboratoriales.

- Pacientes con información de la evolución clínica (recidivas o muerte) por lo menos por 18 meses después del diagnóstico de LLA.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas dañadas o con datos ilegibles.
- Pacientes con casos de LLA refractaria al tratamiento de primera línea.

3.3.2 Tamaño de la muestra

Para obtener el tamaño muestral mínimo se utilizará la fórmula para este fin elaborada por Latouche et al., (2004) [48]:

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{[\log(\theta)]^2 p(1-p)\psi(1-\rho^2)},$$

Donde:

n=Tamaño de muestra

Z=1.96

e = Hazard ratio

p= proporción de personas que tienen la covariable.

Ψ= proporción de sujetos que tienen el desenlace.

α= Error tipo I

β= Error tipo II

Es así que considerando un error tipo I de 0,05; un error tipo II de 0,20; un Hazard ratio estimado de 2,3; una proporción de personas con LLA con recidivas de 0,5 y una proporción de personas con RL alto de 0,2, se llega a un cálculo de tamaño muestral de 227 personas.

3.3.3 Selección de la muestra

La selección se realizará de forma no probabilística, por conveniencia. Las historias se irán incluyendo al estudio a medida que se va corroborando los criterios de inclusión y exclusión hasta llegar al tamaño muestral establecido previamente.

3.4 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE, RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
Recidiva	Recurrencia de LLA en cualquier punto después de haberse diagnosticado remisión completa	Recurrencia de LLA consignada en la historia clínica.	Nominal dicotómica	Dependiente cualitativa	0=No 1=Si
Recuento leucocitario	Numero de leucocitos por unidad de volumen en sangre venosa.	Conteo absoluto de leucocitos consignado en el último hemograma automatizado previo al diagnóstico.	Razón continua	Independiente cuantitativa	Leucocitos/uL
Supervivencia global	Tiempo en que un paciente está vivo después del tratamiento	Tiempo de vida consignado en la historia clínica hasta el 31/12/2023.	Razón continua	Independiente cuantitativa	Número de años
Supervivencia al año	Tiempo de vida al año de seguimiento	Tiempo de vida consignado en la historia clínica hasta los 12 meses después del diagnóstico.	Razón continua	Independiente cuantitativa	Número de meses
Supervivencia a los cinco años	Tiempo de vida a los cinco años de seguimiento	Tiempo de vida consignado en la historia clínica hasta los 60 meses	Razón continua	Independiente cuantitativa	Número de meses

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE, RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
		después del diagnóstico.			
Edad	Número de años al momento del diagnóstico	Número de años consignado en la historia clínica al momento del diagnóstico.	Razón discreta	Independiente cuantitativa	Años cumplidos
Genero	Características fenotípicas de un individuo	Genero consignado en la historia clínica.	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0=Femenino 1=Masculino
Tipo de LLA	Línea celular linfoblástica en proceso de proliferación neoplásica.	Línea celular con evidencia de proliferación de blastos en el frotis de sangre o consignada en la historia clínica.	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	1= LLA tipo B 2= LLA tipo T
Estratificación de riesgo	Estadificación acorde a la magnitud de riesgo de fracaso terapéutico.	Estadificación de riesgo acorde a los criterios de la NCCN, consignada en la historia clínica.	Ordinal politómica	Independiente cualitativa	0=Bajo riesgo 1=Medio riesgo 2=Alto riesgo
Subtipo molecular	Clasificación acorde a los hallazgos genómicos	Clasificación del caso acorde a la 5ta versión de la OMS	Nominal politómica	Independiente cualitativa	Categorías acorde a lo señalado en la Tabla 1.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE, RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
	(mutaciones específicas o conjuntos de mutaciones)	para neoplasias hematológicas.			
Subtipo por citometría de flujo	Clasificación acorde a hallazgos de antígenos de superficie en las células leucocitarias.	Presencia o ausencia de antígenos de importancia identificados por citometría de flujo, acorde a lo señalado en la historia clínica utilizando los criterios del European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL).	Nominal politómica	Independiente cualitativa	<p>En LLA tipo B:</p> <p>1= B I (pro-B)</p> <p>2= B II (pre-pre-B o B común)</p> <p>3= B III (pre-B)</p> <p>4= B IV (B madura)</p> <p>En LLA tipo T:</p> <p>5= Pro-T</p> <p>6= Pre-T</p> <p>7= T cortical</p> <p>8= T medular</p>
Esquema terapéutico inicial	Tratamiento brindado al paciente acorde a la evaluación clínica y estratificación de riesgo.	Tratamiento brindado al paciente después del diagnóstico y consignado en la historia clínica.	Nominal politómica	Independiente cualitativa	<p>1= Quimioterapia</p> <p>2= Trasplante alogénico.</p>
Tiempo de recidiva	Tiempo entre la	Tiempo entre la	Razón discreta	Independiente	Número de meses

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE, RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORIA O UNIDAD
	remisión completa y el diagnóstico de recidiva.	remisión completa y el diagnóstico de recidiva consignado en la historia clínica.		cuantitativa	
Cromosoma Philadelphia	Traslocación del extremo distal del cromosoma 9 (9q34), hacia el brazo largo del cromosoma 22 (22q11).	Presencia de traslocación de cromosomas 9 y 11 consignada en la historia clínica.	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0=No 1=Si
Obesidad	Estado de acumulación de grasas en el cuerpo causando un aumento del peso corporal por encima de los estándares.	Diagnóstico de obesidad consignado en la historia clínica o calculado a través del Índice de Masa Corporal ($IMC \geq 30$ kg/m^2).	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0=No 1=Si
Sobrepeso	Aumento del peso por encima de algunos estándares que puede o no estar relacionado con el exceso de grasa corporal.	Diagnóstico de sobrepeso consignado en la historia clínica o calculado a través del Índice de Masa Corporal ($IMC \geq 25$ kg/m^2 y < 30 kg/m^2).	Nominal dicotómica	Independiente cualitativa	0=No 1=Si

3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para recolectar la información de las historias clínicas se utilizará una ficha de recolección de datos (Anexo 2).

3.6 Procesamiento y plan de análisis de datos

Se elaborará una base de datos en Microsoft Excel 2019 ® en la que se consignarán los datos recolectados acorde a las variables de estudio. Posterior a ello, se realizará la descripción de las variables con frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas, y promedios o medianas (con sus respectivas medidas de dispersión), en el caso de variables cuantitativas.

Luego se realizará un análisis bivariado que evaluará la relación de las variables independientes con la variable dependiente (recidiva) a través de un análisis de supervivencia, mediante el uso de gráficos de Kaplan Meier y la prueba de Log-Rank. Estos análisis se realizarán de manera estratificada de acuerdo a las variables de clasificación (OMS/EGIL)

Finalmente, se realizará un modelo multivariado mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox, previo análisis de residuos de Schoenfeld. Adicionalmente, se realizarán análisis por subgrupos acorde al tipo de cáncer y a la estratificación de riesgo al diagnóstico. Se calcularán Hazard ratios (HR) con sus respectivos intervalos de confianza como medida de asociación. Se considerará un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

3.7 Aspectos éticos

Esta investigación no contempla la recolección de datos personales o que permitan la identificación de los pacientes incluidos. En todo momento se preservará la confidencialidad y privacidad de los pacientes en relación con sus datos en salud. Así mismo, previo a la ejecución del estudio se solicitará la aprobación por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Regional de Huacho y la aprobación por la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma.

4 CAPITULO IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.3 Recursos

Recursos humanos: Tesista (Investigadora Principal)

Recursos materiales: Una laptop (propiedad de la tesista), útiles de escritorio.

Servicios: Servicio de impresión, fotocopia y transporte.

4.4 Cronograma

FASES	Ponderado por fase	Actividades	Unidad de medida	Nov 2023	Dic 2023	Ene 2024	Feb 2024	Mar 2024	Abr 2024	May 2024
Planificación y autorización del protocolo de investigación	30%	Presentación y aprobación del protocolo a la URP	Acta de aprobación	x						
		Autorización del CIEI del Hospital Regional de Huacho para ejecución.	Documento de autorización	x						
Análisis de Datos	50%	Análisis estadístico a nivel bivariado y multivariado	Tablas con resultados del análisis de datos.		x	x	x	x		
Informe Final	15%	Redacción del informe final de la investigación	Informe técnico						x	
Publicación	5%	Adaptación del informe final al formato de publicación acorde a la selección de revista	Manuscrito a ser sometido a revisión por pares							x

4.5 Presupuesto

No	Clasificador de Gasto	Descripción	Unidad de medida	Cantidad	Costo unitario (S/.)	Total (S/.)
BIENES						
1	Materiales de Escritorio	Registro	Lapiceros	25	0.5	12.5
2			Hojas bond	1000	0.05	50
3			Lápices	25	0.5	12.5
SUBTOTAL						75
SERVICIOS						
4	A cargo de la tesista	Digitación en la base de datos	Base de datos virtual	1	0	0
5		Análisis de la base de datos	Informe estadístico	1	0	0
6	Servicios externos	Impresiones y fotocopiado (proyecto e informes)	Página	100	0.05	5
7		Anillados	Anillado	7	5	35
8		Publicación de artículo	Publicación	1	2000	2000
SUBTOTAL						2040
TOTAL						2115

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017;7(6):e577.
2. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):47–60.
3. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020;395(10230):1146–62.
4. Hu Y, Zhang X, Zhang A, Hou Y, Liu Y, Li Q, et al. Global burden and attributable risk factors of acute lymphoblastic leukemia in 204 countries and territories in 1990–2019: Estimation based on Global Burden of Disease Study 2019. *Hematological Oncology* 2022;40(1):93–105.
5. Dong Y, Shi O, Zeng Q, Lu X, Wang W, Li Y, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Experimental Hematology & Oncology* 2020;9(1):14.
6. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, leukaemia, both sexes, all ages [Internet]. 2020 [citado 2023 oct 20]; Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
7. Du M, Chen W, Liu K, Wang L, Hu Y, Mao Y, et al. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030. *J Oncol* 2022;2022:1612702.
8. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. En: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado 2023 oct 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>
9. Colunga-Pedraza PR, Colunga-Pedraza JE, Peña-Lozano SP, Gómez-De León A, Ruiz-Delgado GJ, Ribeiro RC. Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in Latin America. *Hematology* 2022;27(1):971–6.
10. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2018;35:416–25.
11. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, Porcher R, Piguet C, Perel Y, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1496–503.
12. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366(15):1371–81.

13. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood* 2020;136(16):1803–12.
14. Kaphan E, Bettega F, Forcade E, Labussière-Wallet H, Fegueux N, Robin M, et al. Late relapse after hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia: a retrospective study by SFGM-TC. *Transplantation and Cellular Therapy, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy* 2023;29(6):362.e1-362.e12.
15. Varadarajan I, Pierce E, Scheuing L, Morris A, El Chaer F, Keng M. Post-Hematopoietic Cell Transplantation Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Challenges and Future Directions. *Onco Targets Ther* 2023;16:1–16.
16. Poon LM, Hamdi A, Saliba R, Rondon G, Ledesma C, Kendrick M, et al. Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2013;19(7):1059–64.
17. Viana CS, Souza VHD de, Araújo DLF, Arantes LC, Moreira GS, Reis MB dos, et al. Aspectos morfológicos, imunológicos e genéticos do diagnóstico da Leucemia Linfoblástica Aguda em crianças. *Brazilian Journal of Development* 2023;9(4):13711–22.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Leucemia linfoblástica aguda. Versión 1.2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 oct 20]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all-spanish.pdf
19. Chang J, Douer D, Aldoss I, Vahdani G, Jeong AR, Ghaznavi Z, et al. Combination chemotherapy plus dasatinib leads to comparable overall survival and relapse-free survival rates as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2019;8(6):2832–9.
20. Zhang LY, Zhou J, Zhang BL, Zu YL, Zhang Y, Yu FK, et al. [The prognostic factors of extramedullary relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2021;60(8):757–9.
21. Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, Volin L, Yakoub-Agha I, Stadler M, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia* 2012;26(6):1211–7.
22. Davitt M, Gennarini L, Loeb D, Fazzari M, Hosgood HD. Impact of race/ethnicity and language preferences on pediatric ALL survival outcomes. *Cancer Med* 2023;12(11):12827–36.
23. Barragan FA, Mills LJ, Raduski AR, Marcotte EL, Grinde KE, Spector LG, et al. Genetic ancestry, differential gene expression, and survival in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2023;12(4):4761–72.

24. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 658-2019/MINSA. Prioridades Nacionales de Investigación en Salud en Perú 2019-2023. 2019;
25. Akahoshi Y, Arai Y, Nishiwaki S, Tachibana T, Shinohara A, Doki N, et al. Newly proposed threshold and validation of white blood cell count at diagnosis for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: risk assessment of relapse in patients with negative minimal residual disease at transplantation—a report from the Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the JSTCT. *Bone Marrow Transplantation* 2021;56(11):2842–8.
26. Jiang MY, Gao W, Gao J, Ling J, Pan J, Xiao PF, et al. [The Factors Affecting Relapse in Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients without Prognostic Fusion Genes Following Up for 10 years]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2022;30(1):12–7.
27. Zhang R, Zhu H, Yuan Y, Zhao J, Yang X, Tian Z. Risk Factors for Relapse of Childhood B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Sci Monit* 2020;26:e923271.
28. Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, González-Llano Ó, Gómez-Almaguer D. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. *Hematology* 2018;23(1):1–9.
29. Díaz-Silva VH, Dolores Tafur-Hoyos BA, Burga-Guevara DK, Sánchez Neira C, Díaz-Silva VH, Dolores Tafur-Hoyos BA, et al. Diferimiento y recaída post-inducción quimioterápica en niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Nacional De Lambayeque. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo* 2022;15(1):81–5.
30. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381(9881):1943–55.
31. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004;306(5694):269–71.
32. Jang W, Park J, Kwon A, Choi H, Kim J, Lee GD, et al. CDKN2B downregulation and other genetic characteristics in T-acute lymphoblastic leukemia. *Exp Mol Med* 2019;51(1):1–15.
33. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720–48.
34. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, Lerach S, Payne-Turner D, Phillips LA, et al. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2011;471(7337):235–9.

35. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008;22(12):2142–50.
36. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejaski Y, Barredo J, Buchanan GR. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3745–52.
37. Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 2005;130(1):67–75.
38. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2339–47.
39. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008;22(12):2142–50.
40. Lew G, Chen Y, Lu X, Rheingold SR, Whitlock JA, Devidas M, et al. Outcomes after late bone marrow and very early central nervous system relapse of childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group phase III study AALL0433. *Haematologica* 2021;106(1):46–55.
41. Vrooman LM, Blonquist TM, Harris MH, Stevenson KE, Place AE, Hunt SK, et al. Refining risk classification in childhood B acute lymphoblastic leukemia: results of DFCI ALL Consortium Protocol 05-001. *Blood Adv* 2018;2(12):1449–58.
42. Buchmann S, Schrappe M, Baruchel A, Biondi A, Borowitz M, Campbell M, et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: an international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood* 2022;139(12):1785–93.
43. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci* 2020;21(3):1054.
44. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. En: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado 2023 oct 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65727/>
45. National Library of Medicine. Leukocyte Count - MeSH [Internet]. 2023 [citado 2023 oct 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=white+blood+cell+count>

46. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res* 2021;11(4):1121–31.
47. Sampieri RH. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN: LAS RUTAS CUANTITATIVA, CUALITATIVA Y MIXTA. McGraw-Hill Interamericana; 2018.
48. Latouche A, Porcher R, Chevret S. Sample size formula for proportional hazards modelling of competing risks. *Stat Med* 2004;23(21):3263–74.

4.6 ANEXOS

1. Matriz de consistencia

TITULO:	RECUENTO LEUCOCITARIO COMO FACTOR PREDICTIVO DE RECÍDIVA EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA POR SUBTIPOS MOLESCULARES Y CITOMÉTRICOS. HOSPITAL REGIONAL DE HUACHO (2013-2023)		
AUTOR:	EMMA DEL ROSARIO FLORES AVILA		

PREGUNTA	OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECIFICOS	HIPOTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACION Y MUESTRA	TÉCNICA E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
¿El recuento leucocitario es un factor predictivo de recidiva en pacientes con LLA por subtipos moleculares y citométricos, del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023?	Analizar si el recuento leucocitario es un factor predictivo de recidiva en pacientes con LLA por subtipos moleculares y citométricos del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023.	<ul style="list-style-type: none"> - Calcular la proporción de recidivas en casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023. - Calcular la tasa de supervivencia en casos de LLA al año y a los cinco años del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023. - Determinar características demográficas (edad, género) de los casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023. - Determinar características clínicas (tipo de neoplasia, estadio, estratificación de riesgo, tratamiento, enfermedades genéticas, sobrepeso y obesidad) de los casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023. - Identificar los casos de LLA por subtipos citométricos (marcadores inmunohistoquímicos) y genéticos (mutaciones específicas o patrones de mutaciones) del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023. 	<p>Hipótesis general</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un RL mayor de $10 \times 10^9/L$ es un factor predictivo de recidiva en pacientes con LLA de subtipos B (con hipodiploidia, con iAMP21, con ETV6::RUNX1) o de subtipos T (de precursores T tempranos) o del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023 <p>Hipótesis Específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - La proporción de recidivas en pacientes con LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023 es mayor al 50%. - La tasa de supervivencia global en casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023, es de 70%, 90% al año y 75% a los cinco años. - La mayoría de los 	<p>Variable dependiente: Recidiva</p> <p>Variables independientes: Recuento leucocitario Supervivencia global Supervivencia al año Supervivencia a los cinco años Edad Genero Tipo de LLA Estratificación de riesgo Subtipo molecular Subtipo por citometría Esquema terapéutico inicial Tiempo de recidiva Cromosoma Philadelphia Obesidad Sobrepeso</p>	Enfoque cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal y con uso de estadística inferencial.	<p>Población: Pacientes con diagnóstico de LLA y sus subtipos moleculares y citométricos (CIE-10: C91.00, C91.01, y C91.02) atendidos en el Hospital Regional de Huacho desde el 01/01/2013 hasta el 31/12/2023.</p> <p>Tamaño muestral: 227</p> <p>Selección de la muestra: Muestreo no probabilístico</p>	ficha de recolección de datos	<ul style="list-style-type: none"> - El recojo de información va a estar registrado en la base de datos de Microsoft Excel 2019 ® en la que se consignarán los datos recolectados acorde a las variables de estudio. Posterior a ello, se realizará la descripción de las variables con frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas, y promedios o medianas (con sus respectivas medidas de dispersión), en el caso de variables cuantitativas. - Luego se realizará un análisis bivariado que evaluará la relación de las variables independientes con la variable dependiente (recidiva) a través de un análisis de supervivencia, mediante el uso de gráficos de Kaplan Meier y la prueba de Log-Rank. Estos

			<p>casos de LLA en el Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023 son varones, con edades entre uno y cinco años.</p> <ul style="list-style-type: none"> - El 85% de los casos de LLA del Hospital Regional de Huacho durante los años 2013 a 2023 son de tipo B, la mayoría de estos en estratificación de alto riesgo, el 15% de ellos tuvieron presencia del cromosoma Philadelphia y el 20% presencia de obesidad o sobrepeso al diagnóstico. - La mayoría de los casos de LLA tipo B y de tipo T son de tipo NOS, acorde a la clasificación de la OMS. Mientras que los casos de LLA tipo pre-B y de LLA tipo T cortical son más frecuentes, acorde a la clasificación del European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL). 				<p>análisis se realizarán de manera estratificada de acuerdo a las variables de clasificación (OMS/EGIL)</p> <p>- Finalmente, se realizará un modelo multivariado mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox, previo análisis de residuos de Schoenfeld. Adicionalmente, se realizarán análisis por subgrupos acorde al tipo de cáncer y a la estratificación de riesgo al diagnóstico. Se calcularán Hazard ratios (HR) con sus respectivos intervalos de confianza como medida de asociación. Se considerará un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

