

# Universidad Católica de Santa María

## Facultad de Medicina Humana

### Segunda Especialidad en Hematología



## **INFLUENCIA DEL ESTADO FUNCIONAL EN LA SOBREVIVENCIA DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL PERIODO 2015 - 2021. HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO – ESSALUD, AREQUIPA.**

Proyecto de Investigación presentado por la  
M.C.:

**Cáceres Romero, Ivone Mirella**

Para optar el Grado Académico de Segunda  
Especialidad en:

**Hematología**

Asesor: **Dr. Quiñones Choque Willy**

**Arequipa - Perú**

**2023**

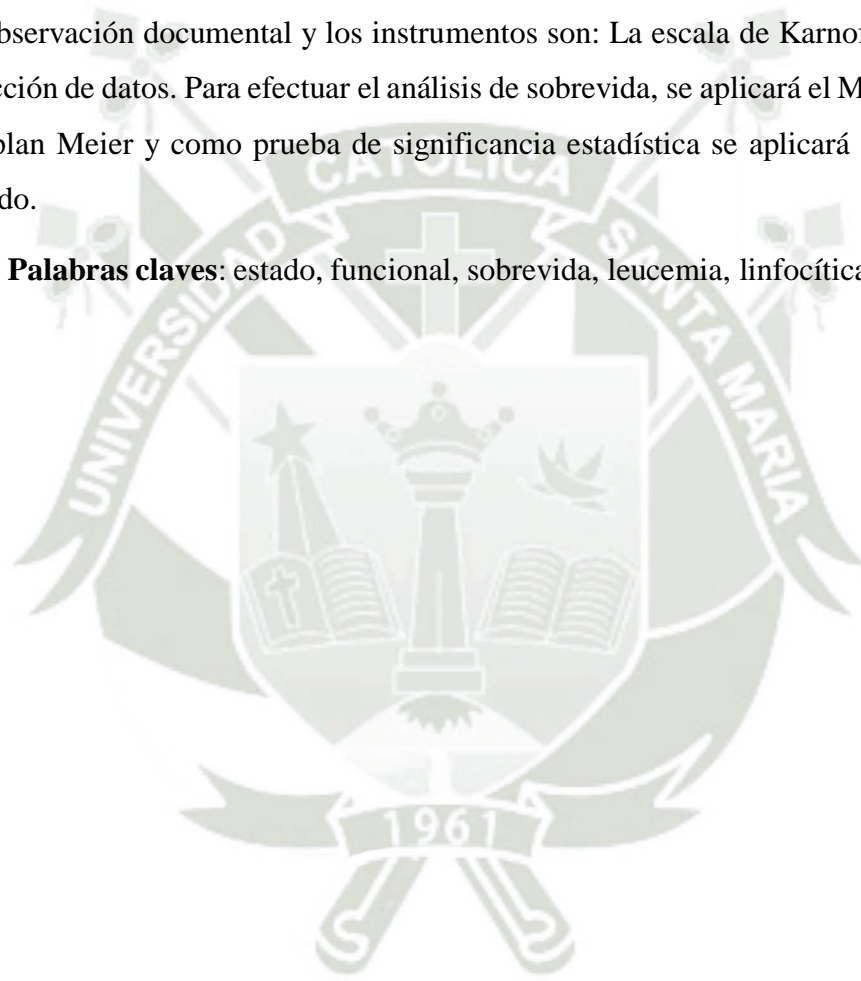
## INDICE

2.	RESUMEN.....	3
3.	ABSTRACT.....	4
4.	INTRODUCCIÓN .....	5
4.1.	Justificación.....	6
4.2.	Problema de investigación .....	7
4.2.1.	Enunciado del problema.....	7
4.2.2.	Descripción del problema.....	8
4.3.	Marco Teórico .....	8
4.3.1.	Leucemia Linfocítica Aguda en el adulto.....	8
4.3.2.	Estado funcional .....	19
4.3.3.	Sobrevida .....	20
5.	OBJETIVOS .....	23
5.1.	Objetivo general .....	23
5.2.	Objetivos específicos.....	23
6.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	24
6.1.	Tipo de investigación .....	24
6.2.	Operacionalización de Variables .....	24
6.3.	Hipótesis.....	25
6.4.	Campo de verificación .....	25
6.4.1.	Ubicación espacial .....	25
6.4.2.	Ubicación temporal .....	25
6.5.	Población.....	25
6.5.1.	Criterios de inclusión: .....	25
6.5.2.	Criterios de exclusión: .....	25
6.6.	Técnicas e instrumentos.....	26
6.6.1.	Técnicas .....	26
6.6.2.	Instrumentos .....	26
6.7.	Estrategia de recolección de datos .....	26
6.7.1.	Organización.....	26
6.7.2.	Recursos .....	27
6.7.3.	Criterios para el manejo de los resultados .....	27
7.	CRONOGRAMA DE TRABAJO .....	28
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
	ANEXOS .....	33
	ANEXO 1: Ficha de recolección de datos .....	34

## 2. RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo descriptivo correlacional, retrospectivo y longitudinal, cuyo objetivo general fue determinar la influencia del estado funcional en la sobrevida de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo – EsSalud, Arequipa. La población está conformada por los pacientes que fueron diagnosticados de leucemia Linfocítica Aguda durante los años 2015 y 2016 que cumplieron los criterios de inclusión. La técnica a emplear es la observación documental y los instrumentos son: La escala de Karnofski y la Ficha de recolección de datos. Para efectuar el análisis de sobrevida, se aplicará el Método Estadístico de Kaplan Meier y como prueba de significancia estadística se aplicará la Prueba de Chi cuadrado.

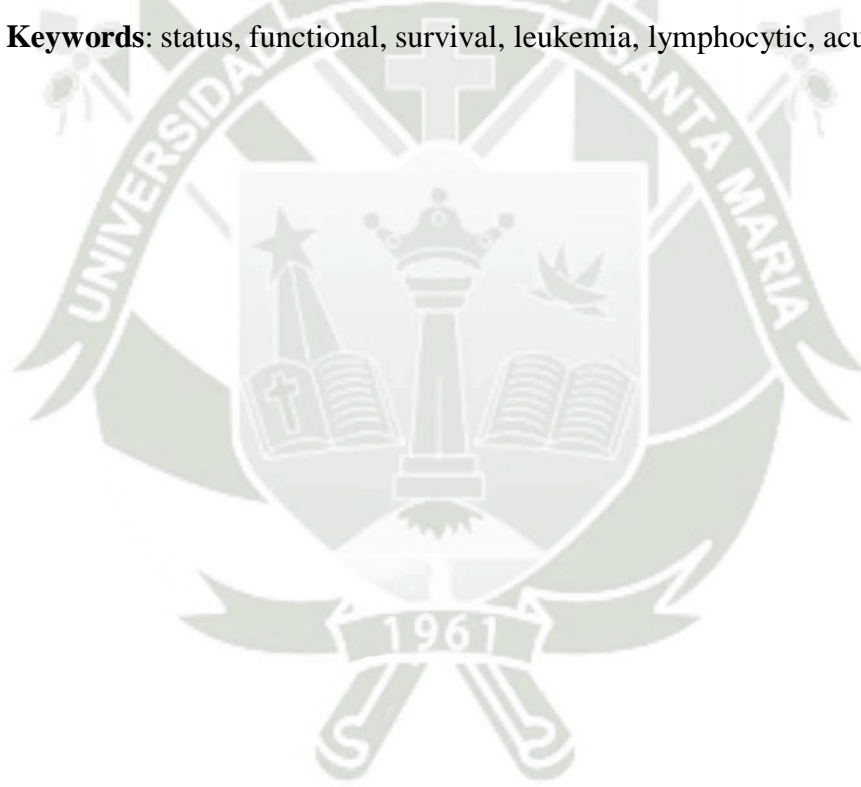
**Palabras claves:** estado, funcional, sobrevida, leucemia, linfocítica, aguda



### 3. ABSTRACT

A descriptive correlational, retrospective and longitudinal study was carried out, whose general objective was to determine the influence of functional status on the survival of adult patients with Acute Lymphocytic Leukemia in the period 2015 - 2021 at the Carlos Alberto Segúin Escobedo National Hospital - EsSalud, Arequipa. The population is made up of patients who were diagnosed with Acute Lymphocytic Leukemia during the years 2015 and 2016 who met the inclusion criteria. The technique to be used is documentary observation and the instruments are: The Karnofski scale and the data collection sheet. To carry out the survival analysis, the Kaplan Meier Statistical Method will be applied and the Chi-square Test will be applied as a test of statistical significance.

**Keywords:** status, functional, survival, leukemia, lymphocytic, acute



#### 4. INTRODUCCIÓN

Según el Ministerio de Salud, el cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial, observándose que la incidencia de los diferentes tipos de cánceres se va incrementando en el continente americano y el Perú sigue esa misma tendencia, siendo causa de elevada mortalidad, discapacidad y disminución de los años de vida saludables perdidos (AVISA) (1). Mientras que Larry, Fauci, Kasper, Hauser, Dan y Longo, refieren que la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), también llamada leucemia linfática aguda o leucemia linfocítica aguda, se debe a una lesión adquirida o congénita del ADN de una sola célula en la médula ósea. Los efectos de la LLA incluyen la proliferación y acumulación descontroladas y exageradas de células llamadas “linfoblastos” o “blastos leucémicos” que no funcionan como las células sanguíneas normales. La presencia de los blastos leucémicos impide la producción de las células normales. Como resultado, cuando se diagnostica un caso de LLA, la cantidad de células sanguíneas sanas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser menor de lo normal (2).

Larry et al indican que la frecuencia de esta neoplasia es variable en diferentes partes del mundo, aunque es mayor en países desarrollados con reportes de 1,6 por 100 000 habitantes en Estados Unidos, mientras que en Latinoamérica la incidencia estimada llegó a 1,1 por 100,000 habitantes. Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años de edad. Representa el 75 – 80% de las leucemias agudas en edad pediátrica con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años y el 20% de las de la edad adulta (2).

La Leucemia Linfoblástica Aguda es una neoplasia maligna mortal tanto para niños como para adultos (3). Mientras que Boissel y Baruchel, refieren que, aunque más del 80% de los pacientes pediátricos pueden experimentar una supervivencia de cinco años después de la quimioterapia convencional, la tasa de supervivencia sigue siendo muy baja en los pacientes adultos (4). Según Hao, Cao, Zhang, Yin... y Lu, genómicamente, se presenta una mayor prevalencia de subtipos genéticos de LLA con mal pronóstico (p. Ej., BCR-ABL) y subtipos más bajos con resultados favorables (p. Ej., Hiperdiploidía) en adultos, por lo tanto, esto puede explicar parcialmente la diferente tasa de supervivencia entre pacientes pediátricos y adultos (5).

En el Perú, el Ministerio de Salud, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, refieren que la Leucemia Linfocítica Aguda ocupa

el octavo lugar según localización topográfica con una incidencia de 7,6 por cada 100,000 habitantes, en la ciudad de Arequipa, la leucemia linfocítica ocupa el décimo cuarto lugar en incidencia, siendo esta de 2,0 por 100,000 personas de sexo masculino y de 1,6 /100,000 habitantes en el sexo femenino; la tasa estandarizada de incidencia para ambos sexos en Arequipa es de 1,7%, mientras que en Arequipa la tasa de mortalidad es de 2,05 en el hombre y 2,55 en la mujer (6).

Según información del Ministerio de Salud y cols, la tendencia de la tasa ajustada de mortalidad por leucemias durante el período 2006-2016 fue ascendente mostrando un doble pico los años 2007 y 2014. Comparativamente con el año 2006, para el 2016 la tasa ajustada, la mortalidad se incrementó en 20,0%, esta tendencia ascendente en la mortalidad por leucemia se observa en 17 departamentos incluido Arequipa, mientras que tres departamentos presentaron una tendencia estacionaria y cinco departamentos presentan tendencia descendente (6).

En el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo de EsSalud, se ha observado que la Leucemia Linfocítica Aguda, es un cáncer bastante frecuente en la edad pediátrica, sin embargo, por lo general los niños tienen buena sobrevida a los cinco años del diagnóstico, mientras que en los pacientes adultos, la sobrevida a los cinco años es menor, así como un mayor compromiso general que causa la enfermedad, apreciando que estos pacientes por lo general tienen también un estado funcional deficiente, que parece contribuir a la mortalidad. A pesar de que esta enfermedad presenta adecuadas respuestas iniciales a los tratamientos, las recidivas son frecuentes y esto contribuye a que el tiempo de sobrevida sea corto. La situación descrita motivó el interés personal para desarrollar la presente investigación, la misma que tiene utilidad porque al determinar la influencia del estado funcional en la sobrevida de los pacientes se obtendrán evidencias que permitan mejorar los protocolos de atención, además del seguimiento y vigilancia estrecha que requieren los pacientes de manera que se pueda mejorar el pronóstico de los pacientes.

#### **4.1. Justificación**

La relevancia científica para el desarrollo del presente estudio, es que en diversos estudios internacionales, se llega al consenso de que la Leucemia Linfoblástica Aguda, presenta mayor gravedad y mal pronóstico en los pacientes adultos, existiendo una serie de factores asociados a menor sobrevida, entre ellos se han identificado factores sociodemográficos, clínicos, terapéuticos, pero también se menciona al estado funcional

previo al tratamiento y durante el mismo, es por ello que se considera necesario el desarrollo de la presente investigación, porque constituirá un aporte al conocimiento teórico sobre estetema conocimiento sobre este tema.

La relevancia práctica consiste en que se aprecia que los pacientes adultos que tienen LLA no tienen la sobrevida esperada a los cinco años, a pesar de los tratamientos actuales que se aplican en el Hospital, la mayoría de ellos fallece antes de los cinco años, razón por la cual surge la motivación personal para efectuar la presente investigación, porque además de que permitirá mejorar los conocimientos, en nuestro medio no se han realizado estudios similares y servirá de aporte o guía para mejorar la atención que se brinda a los pacientes.

La relevancia social del estudio, se basa en que al igual que todas las enfermedades oncológicas, el diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, en los pacientes adultos, altera gravemente la vida personal y familiar del paciente, puesto que no sólo se trata de una grave enfermedad con alto riesgo de muerte, sino que los pacientes caen en cuadros ansiosos depresivos, muchas veces severos, los cuales afectan el afrontamiento positivo que es necesario para contribuir a su recuperación; y se presentan también problemas económicos, incapacidad para trabajar, cambio de roles familiares, miedo, desesperanza ante el futuro, temor a la muerte, entre otras.

El interés personal se originó porque se ha observado que los pacientes adultos a los que se les diagnostica Leucemia Linfocítica Aguda, tienen menor sobrevida en comparación con los niños, y al parecer, el estado funcional influye en el tiempo de sobrevida, es por ello que el estudio constituye un aporte en el conocimiento de estas variables que en nuestro medio aún no han sido analizadas.

El estudio es factible porque se cuenta con los recursos necesarios para su ejecución.

## **4.2. Problema de investigación**

### **4.2.1. Enunciado del problema**

¿Cuál es la influencia del estado funcional en la sobrevida de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo – EsSalud, Arequipa?

#### 4.2.2. Descripción del problema

##### a. Área de Intervención de Conocimiento

ÁREA GENERAL : Ciencias de la Salud.

ÁREA ESPECÍFICA : Medicina Humana.

ESPECIALIDAD : Hematología Clínica.

LÍNEA : Leucemia Linfocítica Aguda.

##### b. Interrogantes Básicas

- ✓ ¿Cómo es el estado funcional de los pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo?
- ✓ ¿Cuál es el porcentaje de sobrevida a los cinco años que presentan los pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo?
- ✓ ¿Cómo influye el estado funcional en la sobrevida a los cinco años que presentan los pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo?

#### 4.3. Marco Teórico

##### 4.3.1. Leucemia Linfocítica Aguda en el adulto

###### a. Concepto

Larry et al. definen la leucemia linfoblástica aguda (LLA) como una enfermedad neoplásica que resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección (2).

Según Labardini y cols, la leucemia aguda es: un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos. La LAL es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica.

Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible” (7).

## **b. Epidemiología**

Cranco y Dick, refieren que, en los Estados Unidos, la incidencia de nuevos casos de Leucemia Linfoblástica Aguda, es de 1,6/100.000 individuos por año. Esta enfermedad se caracteriza por presentar una distribución bimodal, en la cual el primer pico se presenta en personas menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años de edad. La probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG) a largo plazo en el grupo pediátrico es  $\pm$  70% y en adultos es 30-40%. En el subgrupo de adolescentes y adultos jóvenes entre 15 y 39 años es de 45% aproximadamente (8).

Lassaletta, refiere que, en cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal y en adultos. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad, dado que se observa que, en los países menos desarrollados, como Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de estirpe T, en los países industrializados, la LLA de estirpe B es con diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas. Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca (9).

Otros datos más recientes son aportados por la Sociedad Americana Contra el Cáncer, y entre estos han destacado que: el riesgo de LLA es el mayor en los niños menores de 5 años de edad. Luego el riesgo se reduce lentamente hasta la mitad de los años veinte, y vuelve a elevarse otra vez lentamente después de los 50 años de edad. En general, alrededor de 4 de cada 10 casos de LLA corresponden a adultos (10, 11). Mientras que Mancero, Arellano, Santo y Rodríguez refieren que el riesgo promedio que tiene una persona de padecer LLA durante su vida es de aproximadamente 1 en 1,000. El riesgo es ligeramente mayor entre los hombres que entre las mujeres, y es mayor en los estadounidenses de raza blanca que en las de raza negra. La mayoría de los casos de LLA ocurren en niños, pero la mayoría de las muertes a causa de esta leucemia (aproximadamente 4 de 5) se presenta en adultos. Los niños pueden reaccionar mejor debido a diferencias en el tipo de LLA de la niñez y la adultez, diferencias en tratamiento (los cuerpos de los niños a menudo pueden manejar un tratamiento agresivo mejor que los adultos) o cierta combinación de estas (12).

Según Pilcante y Cao en adultos, la LLA corresponde al 20% del total de las leucemias, siendo más frecuente en mayores de 60 años de edad, con un incremento de hasta 1.8/100.000 en mayores de 85 años, con un promedio global de casos de LLA en adultos de 1.47/100.000. La mediana de edad para la LLA en adultos está entre 25-30 años; con tratamientos actuales, es posible lograr tasas de remisión completa de hasta 85% -90%, pero con supervivencia libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) a 3 años de sólo un 30% a 40% (13). Los resultados con quimioterapia de rescate en el evento de la recaída de LLA en adultos son malos, con un rango de respuesta del 10%-30%; de éstos muy pocos logran llegar al trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico (TPH-alo), que es la única alternativa real de curación de estos pacientes (14).

### c. Factores de riesgo

La Sociedad Americana Contra el Cáncer, menciona que son escasos los factores vinculados con un incremento de riesgo de LLA que ha sido posible identificar, sin embargo, entre los principalmente aceptados y los genes relacionados (cuando sea pertinente) de la LLA se encuentran:

- Exposición prenatal a los rayos X.
- Exposición posnatal a dosis altas de radiación (por ejemplo, la radiación terapéutica, como se solía usar para afecciones como la tiña de la cabeza o hiperplasia tímica).
- Tratamiento previo con quimioterapia.
- Ciertas infecciones virales: virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV1), virus de Epstein-Barr (EBV).
- Incidencia según el sexo: la LLA es ligeramente más común en los hombres que en las mujeres.
- Gemelo idéntico con LLA: una persona que tenga un gemelo idéntico que padezca esta enfermedad en el primer año de vida estará en presencia de un mayor riesgo de padecer LLA.
- Las siguientes afecciones genéticas:
  - Síndrome de Down.

- Neurofibromatosis.
- Síndrome de Klinefelter.
- Síndrome de Bloom.
- Anemia de Fanconi (múltiples genes; la LLA se observa con mucha menor frecuencia que la leucemia mieloide aguda).
- Ataxia telangiectasia.
- Síndrome de Li-Fraumeni.
- Deficiencia constitucional de reparación de errores de emparejamiento (mutación bialélica en MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2).
- Variantes genéticas heredadas de penetrancia alta y baja. Los portadores de una translocación robertsoniana constitucional que afecta los cromosomas 15 y 21 están específicamente y altamente predispuestos a presentar LLA iAMP21 (10).

#### **d. Fisiopatología**

Larry et al, refieren que la causa de la Leucemia Linfoblástica Aguda se desconoce, sin embargo, hay factores internos y externos que influyen en la incidencia de la enfermedad. En la LLA, la herencia de ciertas enfermedades y la exposición a radiación ionizante o a ciertas sustancias químicas, incluida la quimioterapia, se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar leucemia, aunque en menor grado que en la leucemia mieloide aguda (LMA) (2).

Los pacientes con algunas anomalías cromosómicas congénitas raras tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia aguda, como el síndrome de Klinefelter, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y neurofibromatosis. La incidencia de leucemia es 20 veces mayor en personas con síndrome de Down, en las que la LLA es más frecuente en la infancia y adolescencia y la LMA en la edad avanzada. Es probable que la predisposición genética participe en la leucemia aguda, incluso cuando no se relaciona con otra enfermedad hereditaria, como el gemelo idéntico de un niño con leucemia que tiene un riesgo cinco veces mayor de desarrollar leucemia aguda (2).

En el estudio de Andreieva et al, se ha establecido un número inusualmente grande de anomalías cuantitativas y estructurales de los cromosomas en la leucemia monoblástica / monocítica aguda que tienen muchas características en común con la cromotripsis, a saber,

la inestabilidad de los clones que se manifiesta a través de anomalías cuantitativas (trisomía, monosomía, cromosomas marcadores, incluido el cromosoma 5), estructural - t (9; 11), deleciones del brazo largo de los cromosomas 8 y 14, derivados de los cromosomas 3 y 7, cromosomas en anillo. En caso de leucemia linfoblástica aguda secundaria, se ha registrado el clon anómalo con translocación equilibrada en las 20 placas en metafase 46, XX, t (1; 15) (p21; q24), que no se había descrito antes en la literatura (15).

Un estudio reciente efectuado por Chaudhary et al, refiere que los trastornos relacionados con la cadena pesada de miosina 9 (MYH9) son trastornos plaquetarios hereditarios poco frecuentes que se acompañan de una amplia variedad de anomalías sistémicas. La trombocitopenia persistente suele ser asintomática y estos pacientes a menudo se diagnostican erróneamente y se tratan como trombocitopenia inmunitaria. El gen MYH9 se ha estudiado en asociación con neoplasias malignas de órganos sólidos y de órganos hematopoyéticos. En dicho estudio mencionan casos de pacientes con antecedentes familiares de trombocitopenia que posteriormente desarrollan leucemia linfoblástica aguda, encontrando que carecían de los cuerpos de inclusión característicos en sus granulocitos sanguíneos, sin embargo, se confirma el diagnóstico de síndrome de Epstein relacionado con MYH9 en pruebas genéticas (16).

Zhang et al. refieren que la LLA es una neoplasia hematológica agresiva causada por alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan el desarrollo normal de las células T1. La LLA-T representa el 15% de los casos pediátricos y el 25% de los adultos de leucemia linfoblástica aguda (LLA), la LLA de precursores de células T tempranas (LLA ETP) es un subtipo de alto riesgo, que se caracteriza por un inmunofenotipo inmaduro y un perfil de expresión génica similar a los precursores tempranos de células T (17). En comparación con la LLA ETP, las LLA no ETP, incluidos los subgrupos relacionados con los factores de transcripción HOXA, TLX y TAL, se bloquean en las últimas etapas de diferenciación de células T. Los análisis recientes de secuenciación del ARN y del exoma completo de grandes cohortes de LLA-T han identificado mutaciones impulsoras, factores de transcripción oncogénicos desregulados y vías como los principales contribuyentes a su patogenia (18). Mientras que Seki et al, indican que se desconoce en gran medida si la región no codificante del genoma y la estructura genómica 3D juegan un papel importante en el desarrollo de T-ALL (19).

Yang et al. refieren que los genomas están organizados jerárquicamente por unidades estructurales de múltiples escalas, incluidos compartimentos, dominios asociados

topológicamente (TAD) y bucles, que pueden identificarse mediante Hi-C. A escala de megabase, los genomas se segregan en los compartimentos A y B, que corresponden en general a las regiones transcripcionalmente activas e inactivas del genoma, respectivamente. La partición A y B del genoma es dinámica, y se han informado cambios de A a B o B a A durante el desarrollo normal y en estados de enfermedad. Los TAD son regiones genómicas separadas por la unión de proteínas aislantes, como CTCF (18). Una función importante de TAD es abarcar los potenciadores y su gen controlado dentro del mismo dominio, y por lo tanto, los elementos de ADN dentro del TAD forman preferentemente interacciones intradominio en lugar de interdominio. En la escala de kilobase, el ADN lineal se pliega en bucles, probablemente por extrusión de bucle, a través de la acción de CTCF y el complejo de cohesina, Sanborn et al, refieren que, con frecuencia los bucles puentean la interacción del promotor y el potenciador y se organizan además en TAD individuales. Cada una de estas capas de organización tiene efectos pronunciados sobre la expresión génica (20). Recientemente, Kloetgen et al descubrieron que los cambios recurrentes en los límites de TAD en el MYC locus están asociados con la desregulación de MYC, mientras que la activación de la vía NOTCH también puede regular la organización del genoma 3D en T-ALL (21).

Según Yan et al., los reordenamientos cromosómicos son comunes en los cánceres y tienen el potencial de alterar los límites de TAD. La interrupción del límite de TAD puede crear bucles ectópicos (neo-bucle) entre potenciadores y promotores que normalmente están separados, lo que se denomina secuestro de potenciador. El secuestro de potenciadores puede resultar en una expresión génica aberrante, incluida la expresión ectópica de los oncogenes. Sin embargo, dado que el secuestro de potenciadores a menudo ocurre en las regiones no codificantes del genoma, es difícil identificar tales eventos a través de análisis de secuenciación de ARN y exoma completo (18).

Para determinar si las alteraciones en la organización del genoma 3D están asociadas con la transformación maligna de T-ALL, Yang et al., llevaron a cabo un análisis BL-Hi-C utilizando blastos leucémicos primarios purificados de 18 pacientes de T-ALL recién diagnosticados, incluidos 8 ETP ALL y 10 no ETP ALL, dos subtipos clínicos de T-ALL, así como células T periféricas normales de 4 voluntarios sanos. Las resoluciones máximas de los mapas de contacto de cromatina para ETP, ALL no ETP y muestras normales son ~ 3,5, 3,5 y 10 kb, respectivamente. Centaron su análisis en las translocaciones de cromatina, especialmente aquellas translocaciones que involucran las regiones no codificantes del

genoma. Entre las 34 translocaciones previamente no reconocidas, identificaron HOXA13 recurrente translocaciones que provocan la formación de "neo-bucles". Mientras tanto, descubrieron que T-ALL con fusiones relacionadas con NUP9 8 están asociadas con estructuras de bucle mejoradas dentro del 5' HOXA TAD. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren que los reordenamientos cromosómicos pueden remodelar las estructuras de bucle del locus HOXA en T-ALL mediante mecanismos "cis" (secuestro del potenciador) y "trans" (eventos de fusión oncogénica). Además, al estudiar la asociación entre las alteraciones del genoma 3D y los fenotipos clínicos, encontraron que la expresión ectópica de los genes HOXA11-A se asocia con un inmunofenotipo de ETP inmaduro y un mal resultado de la LLA-T (18).

Larry et al. refieren que, en cuanto a la etiología infecciosa de la Leucemia Linfoblástica Aguda, el virus de leucemia de linfocitos T humanos I (HTLV-I), que es endémico en Japón y el Caribe, es el agente etiológico de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, una forma de leucemia de linfocitos T agresiva del adulto. En el tipo endémico africano del linfoma de Burkitt, el virus Epstein-Barr, un virus de DNA de la familia del herpes, se ha asociado a una mayor incidencia de LLA en las personas que han presentado infección por tales virus (2).

El estudio de Kjerulff et al., refiere que el virus linfotrópico T humano (HTLV) afecta el sistema inmunológico humano de muchas formas, principalmente al inducir la proliferación de células T CD4 + infectadas, pero también se ven afectados varios otros tipos de células. En dicho estudio analizaron muestras de sangre de individuos infectados por HTLV mediante citometría de flujo, recolectaron muestras y se analizaron para HTLV y VIH, y 199 se analizaron mediante citometría de flujo utilizando paneles para células B, maduración y activación de células T, células T reguladoras (Tregs) y monocitos. Las proporciones de células CD80 + fueron significativamente mayores en HTLV infectadas que en HTLV no infectadas en todos los subconjuntos de células B. Entre las células T, no hubo cambios en la distribución celular entre las etapas de maduración, pero una mayor proporción de CD25 + entre las Treg (61,1% frente a 36,3%,  $p < 0,05$ ). 001) en HTLV infectado que en HTLV no infectado. El nivel de CD49d en células individuales también fue mayor (MFI 2734.5 vs 1.041,  $p < 0.001$ ). En los individuos infectados con HTLV, las células T CD8 + tenían una menor proporción de CTLA-4 + (2,5% frente a 3,5%, 0,048) y una mayor proporción de PD1 + en el subconjunto CD45RO + (81,6% frente a 77,1%,  $p < 0,001$ ). Juntos, estos hallazgos apuntan hacia una regulación reducida en pacientes con HTLV +, lo que

conduce a la activación inmunitaria que al pasar del tiempo puede asociarse al desarrollo de Leucemia Linfoblástica Aguda (22).

Emadi y York refieren que, en la LLA las células leucémicas muy inmaduras se acumulan en la médula ósea, destruyendo y reemplazando a las que producen glóbulos sanguíneos normales. Las células leucémicas son transportadas por el torrente sanguíneo hacia el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el cerebro y los testículos, donde pueden continuar su crecimiento y división. Sin embargo, las células ALL pueden acumularse en cualquier lugar en el cuerpo, también pueden extenderse a la membrana que recubre el cerebro y la médula espinal (meningitis leucémica), y además producen anemia, insuficiencia hepática y renal, y lesiones en otros órganos (23).

#### **e. Manifestaciones clínicas**

Pilcante y Cao, refieren que los síntomas de la Leucemia Linfoblástica Aguda, son variables e inespecíficos, entre estos se incluyen el cansancio, fatiga, baja de peso; entre los síntomas sugerentes de patología medular destacan la palidez, sangrado, equimosis/petequias. La LLA-T produce más síntomas de masa tumoral (síndrome vena cava superior 1/3 de los casos). En el examen físico destaca fiebre en el 50% de los casos, siendo la mayoría causada por infecciones, hepatomegalia (40%), esplenomegalia (60%), adenopatías (30%). Hasta en 10% compromete al debut el Sistema Nervioso Central y en menos del 1% otros sitios (testículos, mamas, piel, mucosas) (13).

Emadi y York, mencionan que las principales manifestaciones clínicas de la LLA son:

- Cansancio, debilidad y palidez (por anemia).
- Aparición de hematomas y petequias o epistaxis.
- Inflamación de los ganglios en el cuello, axilas, abdominales e inguinales.
- Fiebre, sudoración excesiva e infecciones que no evolucionan bien.
- Dolores osteoarticulares, destaca una forma de cojera en inicio casi desapercibida, la misma que es debida a la invasión de la médula ósea por las células leucémicas.
- Dificultad respiratoria, taquicardia o dolor torácico.

- Dolor abdominal debido a la acumulación de células sanguíneas anormales en órganos como los riñones, el hígado y el bazo.
- Pérdida del apetito.
- Dolores de cabeza, vómitos, accidente cerebrovascular y alteraciones de la visión, equilibrio, la audición y los músculos faciales (23).

#### **f. Diagnóstico**

Según Pilcante y Cao, refieren que el diagnóstico de laboratorio se efectúa en base a la anamnesis, el examen físico y sobre todo los resultados de los exámenes de laboratorio en los cuales se encuentra en 90% de los casos de LLA alteración del hemograma (anemia, trombocitopenia), con media de leucocitos de 19.000/mm<sup>3</sup> al debut (70% de los casos); 30% debuta con leucocitos >30.000/mm<sup>3</sup> (hiperleucocitosis >100.000/mm<sup>3</sup> en un 20%). La eosinofilia es extremadamente infrecuente, y si está presente es en relación a la presencia de translocación (5;14) o de gen de fusión IL-3/IGVH. La deshidrogenasa láctica está frecuentemente elevada en caso de SLT, asociada a alteraciones electrolíticas sugerentes (hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipocalcemia). Los exámenes de coagulación habitualmente son normales al diagnóstico, pudiendo haber hipergammaglobulinemia en el 25% de los casos (13).

En el estudio medular se observa >20% de blastos en aspirado medular, donde se pueden ver células de tamaño variable, cromatina laxa y nucléolos prominentes. La médula es hiper celular casi en el 100% de los casos, con una gran infiltración por leucemia (100%) Algunos blastos presentan vacuolas o bien gránulos azurófilos gruesos (Phi+), o bien ser similares a células vistas en linfomas agresivos (Burkitt). La punción “seca” es infrecuente (<1%) (13).

Por su parte Labardini y cols, indican que el diagnóstico inicial se realiza por la sospecha clínica y se confirma con el análisis morfológico de médula ósea, si se cumple con: una buena muestra, una buena tinción y suficiente tiempo para revisarla. Se clasifica por morfología en:

- 1) L1: Células pequeñas con cromatina homogénea, escaso citoplasma.
- 2) L2: Células grandes y heterogéneas, con núcleo irregular y citoplasma variable.

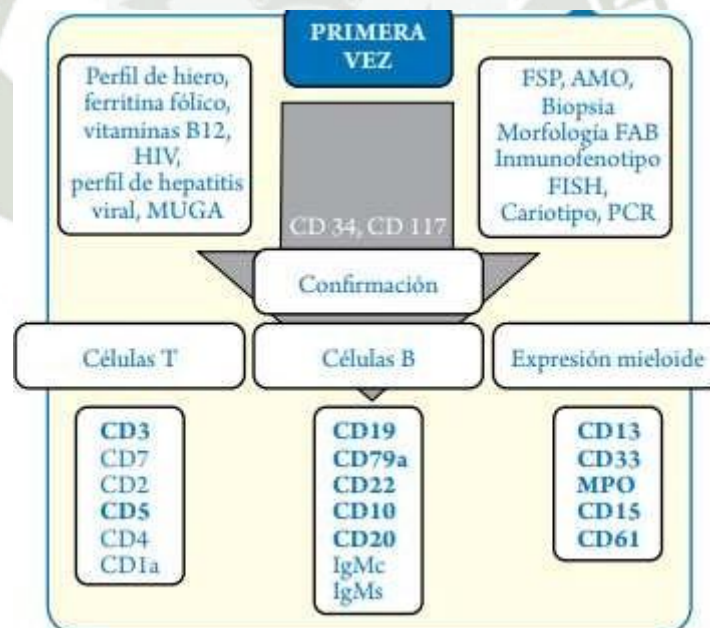
3) L3: Células grandes y homogéneas, con más de 5% de mitosis y por lo menos 25% de células vacuoladas (7).

Labardini y cols, sugieren que el diagnóstico sea complementado con la realización de inmunofenotipo, para determinar su origen como T o B y su grado de maduración inmunofenotipo:

- Marcadores de células tempranas: CD 34, CD 117, HLA, TdT
- Marcadores de células B: CD 19, CD 79a, CD 22, CD 10, cIgM, mIgM.
- Marcadores de células T: CD3, CD 5, CD 2, CD1a, CD 7.
- Mieloides: CD 13 y CD 33 (controles) (7).

En la figura 1, se presentan los estudios diagnósticos que se deben realizar a todos los pacientes con sospecha clínica y laboratorial previa de leucemia Linfoblástica Aguda (7).

**Fig. 1. Procedimientos diagnósticos para LLA**



Los exámenes generales que se deben solicitar al paciente que será diagnosticado incluyen: Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos completos, pruebas de función hepática, perfil de hierro, ácido fólico, vitamina B12, ferritina, hepatitis virales, HIV (con hoja de consentimiento informado), fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por gammagrafía (MUGA), punción lumbar (se realiza con menos de 20,000 leucocitos y más de 50,000 plaquetas), aspirado de médula ósea enviando material para hibridación in situ

(FISH), cariotipo y estudios moleculares para leucemias T (7).

Labardini y cols., refieren que en el estudio del FISH para el paciente de primera vez con leucemia de origen B se incluirá:

- t(4;11) AL1-AF4 MLL
- t(9;22) BCR/ABL
- t(1;19) PBX-E2A
- t(12;21) TEL/AML1 (raro adulto)
- 11q23 (7).

FISH y biología molecular de paciente con leucemia T debe incluirse:

- Notch 1
- t(10;14)
- HIX11-TCR
- t(11;14)
- LMO/TCR
- SIL-TAL1
- NUP213-ABL1
- HOX11
- HOX 11L2 (7).

El estudio de Sánchez, Hernández y Ruiz, refiere que la técnica de FISH utiliza fragmentos de secuencias de ADN, sonda marcada con fluorescencia, con el fin de localizar una secuencia complementaria en el ADN de la muestra, en esta técnica se pueden emplear sondas centroméricas (que marcan toda la región del centrómero), sondas de pintado cromosómico (constituidas por una librería de sondas que abarcan todo el cromosoma) y las sondas de secuencia única (locus específico) que marcan regiones cromosómicas muy concretas. Para la detección del cromosoma Filadelfia en las leucemias mieloide crónica (LMC) y linfocítica aguda (LLA), se utilizan sondas de locus específicos y diferentes colores para marcar las regiones involucradas, en la búsqueda de señales híbridas para caracterizar

la reorganización, tanto en metafase como en núcleos en interfase. La técnica de FISH permite detectar alteraciones cromosómicas y estratificar grupos pronósticos con implicación clínica y terapéutica; ejemplo de ello son las deleciones 13q, 17p, los rearrreglos en 11q, entre otras (24).

Larry y cols, refieren que los estudios imagenológicos que es necesario solicitar a los pacientes incluyen: radiografías de tórax, tomografías computarizadas (TC) de tórax, abdomen, o gammagrafía con galio y gammagrafía ósea, con las que es posible determinar, entre otras cosas, la diseminación del cáncer hacia el cerebro y/o la médula espinal u otras partes del cuerpo (2).

#### **4.3.2. Estado funcional**

Lancet refiere que el estado funcional es definido como la “pérdida de autonomía para el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), y una supervivencia corta en los pacientes oncológicos (25). Boris, et al, refieren que se puede entender como estado funcional a la capacidad de preservar las capacidades para desarrollar las actividades de la vida diaria (básicas e instrumentadas), siendo muy importante en estos pacientes debido a que resulta muy complicado aplicar quimioterapia intensiva si su condición de salud lo mantiene encamado por alguna pérdida de funciones, requiriendo de los servicios de un cuidador personal, es por ello, que se ha señalado que en los pacientes con neoplasias hematológicas es muy importante evaluar el estado funcional porque es un predictor de la sobrevida y además porque facilita la toma de decisiones terapéuticas (26).

Un estudio reciente de Nascimento, Mattos, Marques, Cruz, Rezende y Silva, indica que el estado funcional es un predictor de salud que determina las habilidades físicas del individuo y posibilitando de esa manera el bienestar, pues consiste en la competencia para controlar su vida en aspectos que engloban las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), así también la actitud para resolver situaciones en las cuales se requiere la participación activa del individuo en su rol social y relacionado a su grado de independencia (27).

Se han realizado diversas escalas para evaluar el estado funcional de los pacientes, sin embargo, la herramienta que aporta mayor utilidad en los pacientes oncológicos es la escala de Karnofsky (KPS). Se trata de una escala categórica numérica discontinua con descriptores que clasifican el estado funcional de 100 (vida normal) a 0 (defunción). La evaluación se realiza a partir de aspectos la actividad, el trabajo y el autocuidado. Se ha encontrado que la relación entre KPS y supervivencia en niveles de KPS bajo (< 40) se

relacionaban con las supervivencias más bajas (< 120 días.), mientras que los niveles de KPS altos no aseguraban largas supervivencias (28). En el estudio de Mor y colaboradores, citados por Lancet confirman las observaciones previas donde se encuentra que los puntajes bajos generalmente se asocian a tiempos bajos de supervivencia, que por lo general son menores a 90 días (25).

El estudio de Fernandes se encontró que los pacientes que presentan menor estado funcional y mayor grado de fatiga, presentan mal resultado a los tratamientos oncológicos, mientras que a mayor estado funcional y menor fatiga, la respuesta al tratamiento es mejor (28).

#### **4.3.3. Sobrevida**

La sobrevida o supervivencia, mide la probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. Tanto la sobrevida como la supervivencia (se pueden usar ambos términos en forma indistinta), al año, tres años o a los cinco años son a menudo expresadas como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Se acepta que el pronóstico del cáncer se valora calculando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico (29).

##### **a. Evaluación de la sobrevida**

Según Pita, la observación de cada paciente se inicia al diagnóstico (tiempo = 0) y continua hasta la muerte o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe. Cuando el tiempo de seguimiento termina antes de producirse la muerte o antes de completar el período de observación se habla de paciente “censurado”. El periodo de seguimiento puede terminar por las siguientes razones:

- a. El paciente decide no participar más en el estudio y lo abandona.
- b. El paciente se pierde y no se logra tener información de él.
- c. El estudio termina antes de aparecer el evento (29).

Cuando los tiempos de supervivencia no se conocen con exactitud, los datos se consideran censurados. No se conoce el tiempo hasta el suceso de interés (muerte, recaída) porque los individuos en el estudio pueden haberse perdido o retirado, o el suceso puede no haber ocurrido durante el período de estudio. El seguimiento viene definido por una fecha de inicio y una fecha de cierre que determinan el tiempo de seguimiento. Las fechas de inicio y

cierre son diferentes para cada individuo, pues los pacientes o personas incluidas en el estudio se incorporan en momentos diferentes. En las observaciones incompletas (censuradas) el evento de interés no se ha producido, ya sea porque el estudio se finalizó antes de la aparición del evento, el paciente decide abandonar y no participar en el estudio, perdemos al paciente por cambio en el lugar de residencia, muerte no relacionada con la investigación, etc. El tiempo de supervivencia se define “como el tiempo transcurrido desde el acontecimiento o estado inicial hasta el estado final. El estado inicial debe ser definido de manera que la fecha en que se produjo el evento pueda ser conocida exactamente (fecha de diagnóstico, fecha de la intervención quirúrgica, fecha de inicio de la radioterapia o quimioterapia, etc.). Como previamente se señaló las fechas correspondientes al estado inicial son diferentes para cada sujeto” (29).

El mismo Pita refiere que el acontecimiento o suceso estudiado también debe estar perfectamente definido para poder determinar exactamente la fecha del mismo. Este evento está casi siempre asociado a la muerte del paciente, pero no tiene porqué ser así, ya que puede hacer referencia también a la fecha de alta, la fecha de remisión de la enfermedad, la fecha de recidiva, la fecha de recaída o fallo, etc. En caso de estudiar la supervivencia, el evento considerado no es que se produzca o no la muerte, sino la muerte relacionada con la enfermedad. Si consideramos una muerte no relacionada con la enfermedad introduciremos un sesgo de información. El paciente fallecido por una causa que no está vinculada al evento de interés debe ser considerado como censurado y computar su tiempo de seguimiento como incompleto o perdido (29).

En la última observación se deben registrar dos variables fundamentales, la primera es el estado del sujeto y la segunda es la fecha de la información de dicho estado. El período de tiempo transcurrido entre la fecha de entrada y la fecha de la última observación o contactose conoce como tiempo de participación en el estudio. Si el paciente ha fallecido podremos con la fecha de defunción calcular el tiempo de supervivencia. Si el paciente está vivo a la fecha de la última observación se podrá calcular el tiempo incompleto o censurado aportado por dicho paciente (29).

Pita refiere que los requisitos necesarios para disponer de datos adecuados para un análisis de supervivencia son:

- a. Definir apropiadamente el origen o inicio del seguimiento.
- b. Definir apropiadamente la escala del tiempo.

- c. Definir apropiadamente el evento (29).

## **b. Métodos estadísticos para el análisis de supervivencia**

Pita manifiesta que los métodos estadísticos más utilizados son los no paramétricos. Así, las curvas de supervivencia por lo general se producen usando uno de dos métodos: el análisis actuarial o el método del límite de producto de Kaplan-Meier. El método Kaplan-Meier calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere. El análisis actuarial divide el tiempo en intervalos y calcula la supervivencia en cada intervalo. El procedimiento Kaplan Meier da proporciones exactas de supervivencia debido a que utiliza tiempos de supervivencia precisos; el análisis actuarial da aproximaciones, debido a que agrupa los tiempos de supervivencia en intervalos. Antes de que se extendiera el uso de ordenadores, el método actuarial era más fácil de usar para un número muy grande de observaciones. El método actuarial implica dos premisas en los datos: la primera es que todos los abandonos durante un intervalo dado ocurren aleatoriamente durante dicho intervalo. Esta premisa es de escasa importancia cuando se analizan intervalos de tiempo cortos, sin embargo, puede haber un sesgo importante cuando los intervalos son grandes, si hay numerosos abandonos o si los abandonos no ocurren a mitad del intervalo. El método Kaplan-Meier supera estos problemas. La segunda premisa es que, aunque la supervivencia en un tiempo dado depende de la supervivencia en todos los períodos previos, la probabilidad de la misma en un período de tiempo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás períodos. El método de Kaplan-Meier se utiliza cuando la muestra es menor de 30 y también para muestras mayores de 30 y se conocen los tiempos individuales de los censurados y no censurados (29).

El estudio de Abood et al, refiere que, en las enfermedades crónicas, se sabe que las comorbilidades tienen una fuerte asociación negativa con la supervivencia global (SG). Entre las comorbilidades que afectan de manera más negativa la supervivencia global destacan la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las enfermedades gastrointestinales (30).

Un estudio realizado por Burger, encuentra que la edad avanzada y una mayor carga de comorbilidad se asocian con malos resultados de supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica tanto aguda como crónica. Además, la quimioinmunoterapia se asocia con una mayor toxicidad en pacientes de edad avanzada y esto repercute también en la supervivencia (31).

El estudio de Fein et al., señala que la carga de comorbilidad es un factor de riesgo bien establecido para la mortalidad sin recaída (NRM) después del trasplante alogénico de células madre (alo-SCT). En su estudio incluyó a 875 adultos tratados con un alo-SCT,

encontraron que la disfunción renal, la hipoalbuminemia y la enfermedad hepática grave se asociaron con el mayor riesgo de NRM (HR 2,1, HR 1,9, HR 1,7, respectivamente). El riesgo asociado con comorbilidades específicas fue modificado por el régimen de acondicionamiento y no se correlacionó con la intensidad. En pacientes tratados con fludarabina / busulfán (Flu / Bu4), el riesgo de MRN aumentó con la enfermedad cardíaca (HR 5,54). La enfermedad pulmonar grave y una infección preexistente se asociaron con un mayor riesgo de MRN en pacientes que recibieron fludarabina / melfalán (HR 4.9) y fludarabina / treosulfán (HR 3.6), respectivamente. Las comorbilidades pueden ejercer efectos exclusivos en los regímenes tratamiento, lo que sugiere que la selección del régimen debe estar impulsada en parte por comorbilidades específicas. La enfermedad pulmonar grave y una infección preexistente se asociaron con un mayor riesgo de MRN en pacientes que recibieron fludarabina / melfalán (HR 4.9) y fludarabina / treosulfán (HR 3.6), respectivamente (32).

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. Objetivo general**

Determinar la influencia del estado funcional en la sobrevida de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo – EsSalud, Arequipa.

### **5.2. Objetivos específicos**

- ✓ Evaluar el estado funcional de los pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo.
- ✓ Establecer el porcentaje de sobrevida al año, tres y cinco años de los pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo.
- ✓ Establecer la influencia del estado funcional en la sobrevida de los pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda atendidos en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. Tipo de investigación

La presente investigación es de campo, de tipo descriptiva correlacional, por la temporalidad es retrospectiva y longitudinal.

### 6.2. Operacionalización de Variables

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD /CATEGORÍA	ESCALA
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>			
<b>Estado funcional</b>	Actividades de la vida diaria	Vida normal, no necesita cuidados especiales: 100-80 puntos  Incapacidad laboral pero capacidad de autocuidado: 70-50 puntos  Incapacidad para el autocuidado, precisa atención institucionalizado o similar: 40-0 puntos	Razón
<b>VARIABLE DEPENDIENTE:</b>			
<b>Sobrevida</b>	Proporción de pacientes que sobreviven del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado	Porcentaje al año, a los tres y cinco años según el Método de Kaplan Meier	Razón
	Sobrevida libre de enfermedad, es la tasa de pacientes vivos sin enfermedad	Porcentaje a los tres y cinco años	Razón
	Paciente abandona el tratamiento	Si No	Nominal
<b>VARIABLE INTERVINIENTE</b>			
<b>Características sociodemográficas y clínicas</b>	Edad	Años	Razón
	Sexo	Masculino Femenino	Nominal
	Comorbilidades	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Cardiopatía Asma bronquial Artritis reumatoide Cáncer Otros	Nominal
	Tiempo de enfermedad al momento del diagnóstico	Meses	Numérica discreta
	Recidiva	Si No	Nominal

### 6.3. Hipótesis

El estado funcional influye de forma significativa en la sobrevida al año, tres años y cinco años de pacientes adultos con Leucemia Linfocítica Aguda en el periodo 2015 – 2021 en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo – EsSalud, Arequipa.

### 6.4. Campo de verificación

#### 6.4.1. Ubicación espacial

El estudio será realizado en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo de la Red Asistencial EsSalud Arequipa, ubicado en la esquina de la calle Peral y El Filtro s/n, en el distrito, provincia, departamento y región Arequipa.

#### 6.4.2. Ubicación temporal

El estudio será realizado con pacientes que fueron diagnosticados durante los años 2015 y 2016, para poder efectuar el seguimiento de la sobrevida al año, a los tres y cinco años hasta el año 2021.

### 6.5. Población

Está conformado por los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda diagnosticados durante los años 2015 y 2016. Se trabajará con la totalidad de pacientes de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios:

#### 6.5.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda que fueron diagnosticados durante los años 2015 y 2016.
- Pacientes cuyas historias clínicas consignen todos los datos necesarios para la medición de las variables de estudio.
- Pacientes que puedan ser localizados en sus domicilios en forma presencial o telefónica para evaluar la sobrevida.

#### 6.5.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes cuyas historias clínicas se encuentren incompletas o en custodia.
- Pacientes que no puedan ser localizados por la investigadora.

## 6.6. Técnicas e instrumentos

### 6.6.1. Técnicas

Se utilizará como técnica la observación documental.

### 6.6.2. Instrumentos

**Escala de Karnofsky:** para evaluar el estado funcional se aplicará la escala creada por Karnofski (KPS) para la evaluación funcional de los pacientes oncológicos. Se trata de una escala categórica numérica discontinua con descriptores que clasifican el estado funcional de 100 (vida normal) a 0 (defunción). La evaluación se realiza a partir de aspectos la actividad, el trabajo y el autocuidado. El puntaje obtenido se suma y se establecen las siguientes categorías: vida normal, no necesita cuidados especiales: 100-80 puntos, incapacidad laboral, pero capacidad de autocuidado: 70-50 puntos e incapacidad para el autocuidado, precisa atención institucionalizado o similar: 40-0 puntos (33).

**Ficha de recolección de datos:** este instrumento fue elaborado por la investigadora para obtener la información referida a las variables intervinientes. No requiere validación porque es sólo para recojo de información.

## 6.7. Estrategia de recolección de datos

### 6.7.1. Organización

- Una vez que los jurados dictaminadores den su aprobación del proyecto de tesis, se solicitará una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina Humana, a efectos de solicitar la autorización respectiva a la Dirección del hospital para desarrollar el estudio.
- La investigadora revisará el libro de atenciones del Servicio de Hematología para identificar a la población de estudio y luego de ello se procederá a solicitar las Historias Clínicas al archivo respectivo, para su posterior revisión y análisis. La información obtenida de cada historia será registrada en la Ficha de recolección de datos.
- En los pacientes en quienes no conste en la historia clínica si permanecían vivos o no hasta el 2021, será necesario realizar seguimiento mediante visitas domiciliarias, llamadas telefónicas o consultas en RENIEC, en la Beneficencia pública o en la base de datos de SINADEF para poder establecer de forma precisa

la sobrevida de cada caso.

- Una vez finalizada la recolección de datos, se realizará el análisis estadístico y el informe final.

### **6.7.2. Recursos**

#### **Humanos:**

La investigadora: Cáceres Romero Ivone Mirella.

Médico Residente de Hematología Clínica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo.

Asesor: Dr. Willy Quiñones Choque.

#### **Institucionales:**

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo. EsSalud.

#### **Materiales:**

Instrumentos de recolección de datos, material de escritorio, computadora, software estadístico.

#### **Financieros:**

Recursos propios.

### **6.7.3. Criterios para el manejo de los resultados**

Luego de obtener todos los datos de las Historias Clínicas se elaborará la matriz de sistematización en Excel v. 10.0 y luego se efectuará el análisis estadístico, se utilizará el análisis descriptivo para el análisis de las variables cuantitativas; las pruebas de estadística inferencial que se aplicará serán la Prueba de Chi cuadrado y para evaluar la sobrevida, se usará el Método Estadístico de Kaplan Meier (29). Los resultados serán presentados en tablas y gráficos.

## 7. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Tiempo	2021		2022
	JUNIO	OCTUBRE	ENERO
Actividades	SETIEMBRE	DICIEMBRE	ABRIL
	Elaboración del proyecto	X X X	
Presentación y aprobación del proyecto	X X X X		
Recolección de datos		X X X X	
Elaboración del informe final			X X X
Presentación del informe final			X

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ministerio de Salud. Registro de Cáncer. MINSA Arequipa. 2017.
- 2) Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20 ed. México: McGraw-Hill Education. 2018.
- 3) Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381:1943–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4)
- 4) Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood*. 2018; 132:351–61. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-778530>
- 5) Hao Q, Cao M, Zhang C, Yin, D, Wang Y, Ye Y, Zhao S, Yang Y, Chen K, Ying B, Wang L, Zhang Y, Xu C, Zhu Y, Wu Y, Gao J, Zhao J, Zhang Y, Lu X. Age-related differences of genetic susceptibility to patients with acute lymphoblastic leukemia. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(9): 12456-12465.
- 6) <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-33891562>
- 7) Ministerio de Salud, Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. Lima. 2020. [https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/asis/asis\\_2020.pdf](https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/asis/asis_2020.pdf)
- 8) Labardini J. y cols. Leucemia Linfoblástica Aguda. Instituto Nacional de Cancerología. México. 2017. <http://incan-mexico.org/>
- 9) Cranco S, Dick H. Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología. Argentina, 2017. [http://sah.org.ar/docs/2017/006-Leucemias% 20Agudas.pdf](http://sah.org.ar/docs/2017/006-Leucemias%20Agudas.pdf).
- 10) Lassaletta A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. (S. E. SEPEAP), Ed.) *Pediatría Integral*. 2016; XX (6), 380-389.
- 11) Sociedad Norteamericana Contra El Cáncer. Acerca de la leucemia linfocítica aguda. 2018. [cancer.org:https://www.cancer.org/es/cancer/](https://www.cancer.org/es/cancer/).
- 12) Sociedad Norteamericana Contra El Cáncer. Estadísticas importantes sobre la leucemia linfocítica aguda (ALL). Estados Unidos. 2020.
- 13) <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda>

- 14) Mancero M, Arellano K, Santo K, Rodríguez M. Leucemia linfoblástica agudadiagnóstico. RECIMUNDO. 2020; 4(2), 53- 63. 10.26820/recimundo/4. (2): 53-63.
- 15) Pilcante J, Cao C. Guías de Prácticas clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda. Sociedad Chilena de Hematología. Chile. 2020. <https://www.sochihem.cl/bases/arch1746.pdf>
- 16) Sanz M, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 5ta edición. EditorialAntares. 2015.
- 17) Andreieva V, Kyselova A, Serbin M, Alkhimova G. Peculiarities of abnormal karyotypes formation in therapy-related acute leukemias. Exp Oncol. 2020; 42(2): 126-129. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-32602288>
- 18) Chaudhary H, Jindal A, Guleria S, Sharma S, Sachdeva S, Ahluwalia J. Familial macro thrombocytopenia: role of genetics where morphology fails. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020; 31(5): 333-334.
- 19) Zhang J. et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Nature. 2012; 481: 157–163.
- 20) Yang L, Chen F, Zhu H, Chen Y, Dong B, Shi M, Wang W, Jiang Q, Zhang L, HuangX, Zhang M, Wu H. 3D genome alterations associated with dysregulated HOXA13 expression in high-risk T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Nat Commun. 2021;12(1): 3708.
- 21) Seki M. et al. Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. Nat. Genet. 2017; 49: 1274–1281.
- 22) Sanborn L. et al. Chromatin extrusion explains key features of loop and domain formation in wild-type and engineered genomes. Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A. 2015;112, E6456–E6465.
- 23) Kloetgen A. et al. Three-dimensional chromatin landscapes in T cell acute lymphoblastic leukemia. Nat. Genet. 2020; 52, 388–400.
- 24) Kjerulff B, Petersen M, Rodrigues C, da Silva D, Christiansen M, Erikstrup C, Hønge

- 25) L. HTLV infected individuals have increased B-cell activation and proinflammatoryregulatory T-cells. *Immunobiology*. 2020; 225(2): 151878.
- 26) <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-31810824>
- 27) Emadi A, Yorj J. Manual: Leucemia linfocítica aguda (LLA). (J. Spivak, Editor). 2017.
- 28) Sánchez K, Hernández N, Ruiz V. Hibridación in situ fluorescente: herramienta en el diagnóstico de las hemopatías malignas. *Rev. cuba. hematol. inmunol. Hemoter.* 2016;32(1): 99-109. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/>
- 29) Lancet JE. Is the overall survival for older adults with AML finally improving? *BestPract Res Clin Haematol.* 2018; 31(4):387–90.
- 30) Bories P, Lamy S, Simand C, Bertoli S, Delpierre C, Malak S, et al. Physician uncertainty aversion impacts medical decision making for older patients with acute myeloid leukemia: results of a national survey. *Haematologica.* 2018; 103(12):2040–<http://www.haematologica.org/>
- 31) Nascimento N, Mattos N, Marques S, Cruz T, Rezende C, Silva C. Influence of Hospitalization Time about Respiratory Muscle Strength and Functional Level of Adults with Leukemia and Lymphoma. *Rev. bras. Cancerol.* 2018; 64(4): 533-539. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1025287>
- 32) Fernandes D. Use for Karnofski Scale and Piper Scale to evaluate haemato-oncological hospitalized patients in larger size hospital: correlation between fatigue and performance. *Porto Alegre.* 2018; s.n; 18.
- 33) <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1178102>
- 34) Pita S. Análisis de supervivencia. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario-Universitario Juan Canalejo. A Coruña (España). 2007.
- 35) Abood A, Hasson M, Khalaf A, Saleh M. Impact of Comorbidities on Survival Among Patients with Chronic Myeloid Leukaemia Using the Charlson Comorbidity Index: Retrospective study from Basra, Iraq. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2019; 19(3):e236-e241. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/>

- 36) Burger A, Cramer P, Barr P, Dilhuydy M, Mato A, Byrd J, Chang S, Graef T, Lin T, Tedeschi A. Ibrutinib provides favourable survival outcomes in patients with comorbidities versus established therapies. *Br J Haematol*. 2019; 186(1): 175-180. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-30739324>
- 37) Fein J, Shimoni A, Labopin M, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Magen H, Furie N, Kopel E, Danylesko I, Nagler A, Shouval R. The impact of individual comorbidities on non-relapse mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2018; 32(8): 1787-1794.
- 38) <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/mdl-29950692>
- 39) Hutchinson TA, Boyd NF and Feinstein AR. Scientific problems in Karnofski index of performance status. *J Chron Dis*. 1979;32: 661-7.
- 40) Castro S, Ronceros L, Vega S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.
- 41) *Rev. Perú. med. exp. Salud pública*. 2018; 35 (3): 416-424. <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?>
- 42) Fudenberg G. et al. Formation of chromosomal domains by loop extrusion. *Cell Rep*. 2016;15: 2038–2049.



# ANEXOS

**ANEXO 1:**

**Ficha de recolección de datos**

Número..... Año de atención:..... Fecha:.....

Características sociodemográficas y clínicas:

Edad..... Sexo  Masculino  Femenino

Nivel de instrucción:  Sin instrucción  Primaria  Secundaria

Superior Ocupación:  Empleado  Independiente  Comerciante

Obrero

Ama de casa  Estudiante

Comorbilidades:  Diabetes mellitus  Hipertensión arterial

Cardiopatía  Asma bronquial  Artritis reumatoide

Cáncer

Otros:.....

Tiempo de enfermedad:..... Meses

Tratamiento:

.....

Recidiva:  Si  No

**Sobrevida**

Fecha del diagnóstico.....

Permanencia vivo al año:  Si

No Permanencia vivo a los tres años:

Si  No

No Permanencia vivo a los cinco años:

Si  No

Sobrevida libre de enfermedad:

Al año:  Si  No

A los tres años:  Si  No

A los cinco años:  Si  No

Pacientes abandona el tratamiento: ( ) Si ( )

No Paciente cuyo seguimiento es pérdida:

( ) Si ( ) No

Muerte por causa distinta a la LLA

( ) Si ( ) No

