

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Oncológica



**“SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLASTICA AGUDA EN LOS ESTABLECIMIENTOS NIVEL III DEL
MINSA, AREQUIPA, 2010 - 2019”**

Trabajo académico presentado
por:

M.C: Soto Apaza Jesús Ernesto

Para optar el Título de Segunda
Especialidad en Medicina
Oncológica.

Asesor: Dr. Begazo Mollo Víctor
Hugo

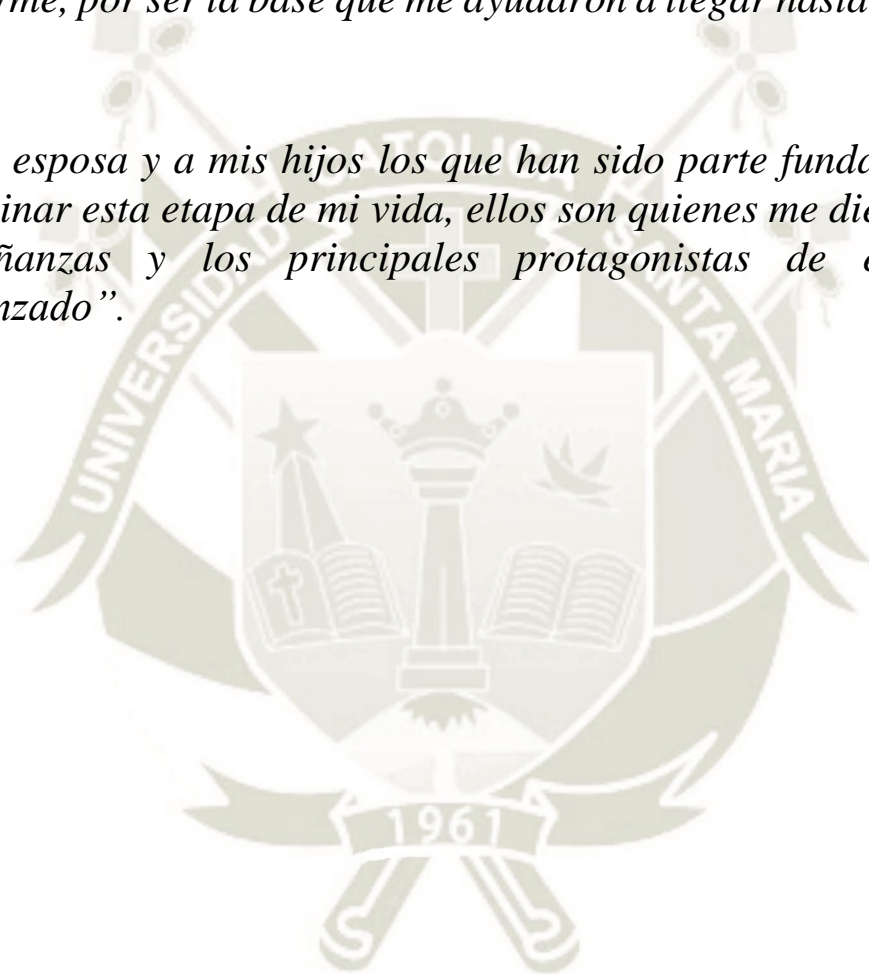
Arequipa – Perú

2021

DEDICATORIA

A las personas que me dieron la vida, por estar junto a mí, por enseñarme a crecer, a levantarme cuando me caigo, por apoyarme y guiarme, por ser la base que me ayudaron a llegar hasta donde estoy.

A mi esposa y a mis hijos los que han sido parte fundamental para culminar esta etapa de mi vida, ellos son quienes me dieron grandes enseñanzas y los principales protagonistas de este “sueño alcanzado”.



ÍNDICE

RESUMEN.....	03
ABSTRACT.....	04
I. PREÁMBULO.....	05
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	06
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	06
1.1. Enunciado.....	06
1.2. Descripción.....	06
1.3. Justificación.....	07
1.4. Marco Teórico.....	08
1.4.1. Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en pacientes pediátricos.....	08
1.4.2. Diagnóstico de LLA.....	09
1.4.3. Inmunofenotipo.....	13
1.4.4. Enfermedad Mínima Residual (EMR).....	14
1.4.5. Grupos de riesgo.....	15
1.5. Análisis de los antecedentes investigativos.....	17
2. OBJETIVOS.....	20
3. HIPÓTESIS.....	21
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	21
1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.....	21
1.1. Técnica.....	21
1.2. Instrumento.....	21
1.3. Cuadro de Coherencia.....	22
2. CAMPO DE VERIFICACIÓN.....	23
2.1. Ubicación espacial.....	23
2.2. Ubicación temporal.....	23
2.3. Unidades de estudio.....	23
3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	24
3.1. Organización.....	24
3.2. Recursos.....	24
3.3. Validación del instrumento.....	25
3.4. Criterios para el manejo de los resultados.....	25
IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	26
V. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	27
ANEXOS.....	31
Anexo 1: Ficha de observación estructurada.....	31
Anexo 2: Ficha de validación de instrumento.....	32

RESUMEN

El presente proyecto de investigación es de tipo documental y tiene un nivel de investigación descriptivo. Los objetivos son 1. determinar la sobrevida global de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que son atendidos en hospitales del Ministerio de Salud entre los años 2010 y 2017 y 2. determinar la sobrevida global de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, según enfermedad mínima residual, fenotipo y grupo de riesgo. Se utilizará la técnica de la observación documental aplicando como instrumento la Ficha de observación estructurada que recogerá datos de las variables de estudio, la cual se validó mediante la consulta a expertos. La investigación se realizará en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur y el Hospital Regional Honorio Delgado entre el año 2010 y 2019. Las unidades de estudio serán las historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de leucemia linfocítica durante el periodo de estudio. Se hará un muestreo por conveniencia, de acuerdo a las historias clínicas que se encuentren disponibles. Finalmente se sistematizarán y analizarán los datos para para presentar el Informe Final de Investigación.

Palabras clave: Sobrevida global, Leucemia linfoblástica aguda, enfermedad mínima residual, pacientes pediátricos

ABSTRACT

This research project is documentary type and has a descriptive research level. The objectives are 1. to determine the global survival of pediatric patients with acute lymphocytic leukemia who are cared for in hospitals of the Ministerio de Salud between 2010 and 2019 and 2. to determine the global survival of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, according to minimal residual disease, phenotype and risk group. The technique of documentary observation will be used, applying as an instrument the Structured Observation Sheet that will collect data from the study variables, which was validated by consulting experts. The research will be carried out at the Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur and the Hospital Regional Honorio Delgado between 2010 and 2019. The study units will be the medical records of pediatric patients with a confirmed diagnosis of lymphocytic leukemia during the study period. A convenience sampling will be done, according to the medical records that are available. Finally, the data will be systematized and analyzed to present the final investigation report.

Key words: Global survival, Acute lymphoblastic leukemia, Minimal Residual Disease, Pediatric patients.

I. PREAMBULO

A nivel mundial, el cáncer es una de las principales causas de muerte por enfermedades no transmisibles en niños y adolescentes. El Perú no es ajeno a esta realidad, pero afortunadamente, en los últimos años se vienen logrando incorporar avances muy importantes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer infantil y juvenil.

La Leucemia Linfática Aguda (LLA), es el cáncer que constituye la neoplasia más frecuente en niños y adolescentes y representa aproximadamente el 80% de todas las leucemias agudas. A pesar de ser muy frecuente en países que han alcanzado el desarrollo y cuyo sistema sanitario permite actualizar constantemente los métodos de diagnóstico y seguimiento se ha evidenciado que alcanza la curación en el 90% de los casos.

El éxito de este logro radica en brindar un diagnóstico oportuno basado en una sospecha clínica evidente, seguimiento a través de evaluaciones estandarizadas y la oportunidad de brindar tratamiento rápido y adecuado.

Desafortunadamente, en países en vías de desarrollo y de bajo desarrollo económico no se cuentan con estudios que evalúen la sobrevida y aquellos llevados a cabo aisladamente reportan una sobrevida entre el 35% a 45% de niños y adolescentes con LLA.

Durante la experiencia del residentado médico se identificó la necesidad de conocer la sobrevida global de éste grupo de pacientes pediátricos y adolescentes así como conocer algunas variables que durante el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad permitieran estratificar a los pacientes en grupos de riesgo para recibir el tratamiento de la manera más eficaz y oportuna posible.

Por tanto, ante el problema identificado se ha planteado desarrollar el presente proyecto de investigación para generar datos e información importante a nivel local y que contribuya a la generación de conocimiento a nivel nacional e internacional.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

4.1. Enunciado

Sobrevida global en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en los establecimientos de salud nivel III del Ministerio de Salud en Arequipa.

1.2. Descripción

a. Área del conocimiento

Campo : Ciencias de la salud.
 Área : Medicina Humana.
 Especialidad : Oncología Medica
 Línea : Oncología Pediátrica

b. Análisis u operacionalización de variables

VARIABLES	INDICADORES	Categorías	Tipo de variable
SOBREVIDA GLOBAL	Tiempo de vida posterior al diagnóstico de LLA	Meses	Razón
ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR)	Evaluación 8° día	ERM negativa <0,1% ERM positiva ≥0,1%	Nominal
	Evaluación 15° día	ERM negativa <0,1% ERM positiva ≥0,1%	
	Evaluación 33° día	ERM negativa <0,1% ERM positiva ≥0,1%	
	Evaluación posterior al 33° día	ERM negativa <0,1% ERM positiva ≥0,1%	
FENOTIPO	Estudio de Inumofenotipo	Pro B B común Pre B T	Nominal
GRUPO DE RIESGO	Evaluación de Nivel de Riesgo	Estándar Intermedio Alto	Nominal

c. Interrogantes básicas

- ¿Cuál es la sobrevida global de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que son atendidos en hospitales del Ministerio de Salud entre los años 2010 y 2019?
- ¿Cuál es la sobrevida global de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, según enfermedad mínima residual, fenotipo y grupo de riesgo?

d. Tipo de Investigación

La presente investigación es documental; porque recoge los datos de las historias clínicas de los pacientes atendidos.

e. Nivel de investigación

La presente investigación es descriptiva.

4.2. Justificación

La relevancia del presente estudio, radica en que actualmente existen pocos estudios que se han publicado acerca del tema. A nivel local sólo se han realizado reportes de morbilidad.

Los resultados obtenidos a partir del presente estudio revelarán de manera importante la sobrevida de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda a nivel local; de manera que con estos resultados se pueda tener una base de investigación para la propuesta de mejoras de tratamiento y seguimiento de los pacientes en caso de encontrar una sobrevida muy diferente a la que se reporta a nivel nacional o internacional.

Además, se pretende plantear un precedente para realizar replicas o estudios similares en otros establecimientos de salud de la región Arequipa y otras regiones del Perú. Todo orientado a la búsqueda de optimizar la atención del paciente oncológico y en concordancia con las guías de práctica clínica y las

políticas nacionales e internacionales para el tratamiento oncológico; así como las políticas de investigación de la Escuela de Postgrado de la Universidad Católica Santa María, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur y el Hospital Regional Honorio Delgado en los que se realizará la investigación.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) en pacientes pediátricos

a. Definición

Se define como a neoplasia en la que existe una “proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), que infiltra médula ósea” (1). Su código de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE 10 es C91.0 (2).

b. Etiología

En la mayoría de los casos de leucemia infantil, se desconoce la causa. Pero se han identificado algunos factores de riesgo altamente sospechosos, éstos incluyen factores genéticos (2–3% de los casos están asociados con el síndrome de Down), la exposición a radiación ionizante en el útero y después del nacimiento (3,4); también se asocian con enfermedades infecciosas (5). Otros factores de riesgo ambiental han sido menos claramente identificados como los campos electromagnéticos de muy baja frecuencia (6), o como ciertos productos químicos peligrosos, siendo el benceno el agente causal más frecuentemente sospechado (7). Varios documentos han mostrado asociaciones estadísticas entre el riesgo de leucemia infantil y la exposición a pesticidas durante el embarazo o la infancia (8).

c. **Epidemiología**

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en el grupo de edad entre 0 y 14 años, representa un poco más de la tercera parte del total de cánceres en niños. A nivel mundial tiene una incidencia al año de 3 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años (9). En el Perú, el 40% de casos de cáncer infantil corresponden a leucemias y los casos de LLA son más frecuentes en Lima, Arequipa, La Libertad y Piura alcanzando tasas de incidencia entre 5.3 y 6.9 casos por 100 000 niños y adolescentes entre 0 y 19 años (10).

A pesar que no se cuentan con estadísticas nacionales de sobrevida, las estadísticas de supervivencia de pacientes entre 0 a 14 años del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) nos acercan a la realidad de la situación de la sobrevida en niños con leucemia. Los datos reportaron una tasa de supervivencia a 3 años en base a su riesgo: 78.6% para el grupo de bajo riesgo, 64.3% para el grupo de riesgo intermedio y 46.2% para pacientes con alto riesgo (11).

5.2. **Diagnóstico de LLA**

a. **Diagnóstico inicial**

El diagnóstico se plantea si más del 25% de las células nucleadas son linfoblastos.

Inicialmente se deben realizar estudios que apoyen el diagnóstico empezando por la anamnesis, exploración física completa, hemograma completo, estudio básico de hemostasia, estudios bioquímicos (electrolitos, LDH, ácido úrico, urea, creatinina, calcio, fósforo, TGO, TGP, bilirrubina, depuración de creatinina), radiografía de tórax, examen de líquido cefalorraquídeo (de acuerdo a criterios clínicos), serología vírica (hepatitis, citomegalovirus, mononucleosis

infecciosa, VIH, herpes simple, varicela zoster, sarampión, rubiola y toxoplasmosis) y cultivo de localizaciones infecciosas (12).

Además se debe emplear estudios específicos en médula ósea, sangre periférica y algunos casos en líquido cefalorraquídeo. Las coloraciones citoquímicas, inmunomarcación, estudios citogenéticos con bandeado G y biología molecular para BCR/ABL, MLL/AF4 y TEL/AML1 a través de PCR o FISH se deben utilizar en adición al diagnóstico morfológico clásico (13).

Para el diagnóstico se consideran los siguientes procedimientos básicos (14):

Citomorfología/ Citoquímica	Citometría de Flujo	Citogenética y/o Genética Molecular
<ul style="list-style-type: none"> - En médula ósea (MO): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Extendidos de teñidos con May-Grünwald-Giemsa (MGG). ▪ Citoquímica con técnicas de: Mieloperoxidasa (MPO) y PAS. ▪ Mielograma y el score de FAB en 500 células nucleadas de un buen extendido con MGG. - En sangre periférica (SP) evaluar porcentaje de blastos y diferencial con MGG. - En líquido cefalorraquídeo (LCR) realizar recuento celular, citología con MGGCytospin y citoquímica. 	<p>En MO /SP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inmunofenotipo ▪ Enfermedad mínima residual (EMR) ▪ Índice de DNA: es opcional, sin embargo puede identificar casos de hipodiploidia si fracasa el citogenético convencional. (Índice de DNA < 0.8 puede ser aceptado como equivalente a <45Cr) 	<p>En MO/SP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bando-G para identificar alteraciones numéricas y estructurales. ▪ PCR en búsqueda de expresiones BCR-ABL, MLL/AF4, TEL/AML1

FUENTE: Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires (2010). ALLIC GATLA 2010 - ALL IC BFM 2009: Estudio del I-BFM-SG para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda sin tratamiento previo. Disponible en: <https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LLAP2010.pdf> (14)

b. Seguimiento y diagnóstico de recaída

Se inicia con la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento en fase de inducción:

- Respuesta a prednisona: El recuento de células leucémicas por μL en sangre periférica (SP) es llevado a cabo al día 8 del inicio del protocolo. Es necesario considerar la preparación del frotis de SP sin EDTA y realizar la comparación del frotis del día 1 con el del día 8 para poder apreciar mejor las características de los blastos.
- Citomorfología: Evaluación de la reducción de blastos en MO a los 15 días de iniciado el tratamiento.
- Enfermedad mínima residual: Muestra de MO de 3-4 ml con heparina o EDTA en el día 15.

Para evaluar el estatus de remisión completa se requiere un examen clínico completo, imagenología de las localizaciones comprometidas al momento del diagnóstico, ambos para identificar infiltrados leucémicos, recuento de glóbulos blancos en sangre periférica, médula ósea y punción lumbar.

El día 33 se considera remisión completa (RC) si:

- Médula ósea M1MO con celularidad normal o discretamente disminuida con signos de regeneración hematopoyética y $<5\%$ de blastos.
- Ausencia de infiltrados leucémicos en el examen clínico y/o imágenes.
- Líquido cefalorraquídeo sin blastos.

Si la RC no se logra al día 33, debe reevaluarse al día 52 del protocolo, lo que servirá para diferenciar a los respondedores tardíos.

En casi el 100% de los pacientes se alcanza la RC luego de la fase de inducción, pero en el 20% se presenta recaída de la enfermedad.

La recaída se define como “la reaparición de LLA luego de alcanzada la RC y que ocurre debido a la persistencia y expansión de mínimas cantidades de células leucémicas residuales, indetectables por observación en la microscopía óptica, conocidas como enfermedad mínima residual (EMR)” (15).

Cuantificar la EMR es sumamente importante para llevar a cabo un exhaustivo seguimiento de los pacientes con LLA; por tanto, su importancia clínica ha sido ampliamente demostrada mediante la correlación significativa entre la persistencia de EMR y el riesgo de recaída (16,17).

El diagnóstico de recaída se da de acuerdo a la localización (18):

Tipo de recaída	Criterios
Recaída Medular aislada	- $\geq 25\%$ de blastos en MO
Recaída aislada en SNC	- $>5/ \mu\text{L}$ de células en LCR + identificación morfológica de linfoblastos con el cytopspin. - Masa intracerebral en TAC y/o RMN, con o sin blastos en LCR, SP o MO. - Biopsia necesaria para establecer diagnóstico
Recaída testicular aislada	- Agrandamiento testicular uni o bilateral no doloroso (volumen testicular $>$ de 2 desviaciones con el orquímetro de Prader) - Biopsia indispensable para certificar el diagnóstico de recaída aislada
Infiltración aislada en otros sitios	- Biopsia del sitio dudoso para certificar diagnóstico
Recaídas combinadas	- Compromiso simultáneo de ≥ 2 localizaciones - MO se considera comprometida cuando presenta $>5\%$ de linfoblastos - La identificación de blastos por CF con remisión morfológica no es suficiente para diagnosticar una recaída.

FUENTE: Campana D.(2012). Should minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia be standard of care? *Curr Hematol Malig Resp*; 7: 170-177. (16)

FUENTE: Szczepanski T.(2007). Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia*; 21: 622-626. 4.(17)

5.3. Inmunofenotipo

El análisis cuantitativo de las estructuras celulares, compartimentos y funcionalidad celular se realiza mediante la citometría de flujo (19). Gracias a este examen de apoyo diagnóstico el uso de anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromos permite identificar la coexpresión de diversos antígenos en las membranas celulares.

En el caso de leucemias se utiliza un panel básico que permita distinguir la estirpe mieloide y linfoide (MPO, CD3, CD79a), luego se pueden añadir anticuerpos que permitan distinguir el grado de maduración celular (20).

Para las estirpes B y T existe una clasificación inmunofeotípica dependiente de la coexpresión de diversos antígenos (21):

Línea	Subtipo	Características fenotípicas
LLA –B Es la variedad más común y representa el 70% de los casos	Pro B (B I) Los marcadores CD19 y CD22 son actualmente las dianas terapéuticas más importantes en casos refractarios (22,23)	CD19+, CyCD79+ o CD22+, CD10-, Cylgμ-, slgM- (o todas)
	Común (B II)	CD10+, Cylgμ-, slgM-
	Pre B (B III)	Cylgμ+, slgM-
	B (IV) Es el menos frecuente, se presenta principalmente en adolescentes con leucemia de Burkitt t(8;14)(q24;q32).	slgM-
LLA-T	Pro T (T I)	CD7+, CyCD3+
	Pre T (T II)	CD7+, CyCD3+, CD2+ o CD5+ o CD8+ (o todas)
	T cortical (T III)	CD7+, CyCD3+, CD1a+

FUENTE: Béné MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, et al. (1995). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*;9:1783-6 (21)

5.4. Enfermedad Mínima Residual (EMR)

A partir de la necesidad de identificar la respuesta a los nuevos tratamientos contra la LLA, se idearon nuevos métodos con mayor sensibilidad y especificidad; es así que en los años noventa se inicia el estudio de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) por técnicas de biología molecular. “Estos estudios revelaron que la presencia de niveles mínimos de células leucémicas remanentes en etapas específicas del tratamiento provee información pronóstica muy importante” (24).

La determinación de EMR para LLA se puede realizar mediante citometría de flujo y por biología molecular por PCR cuantitativa para Ig/TCR y BCR-ABL1; sin embargo existen ciertas características indispensables para realizar la detección de la EMR (25):

- Discriminar entre células hematopoyéticas normales y patológicas.
- Tener una sensibilidad de al menos 10^{-3} (suficiente sensibilidad para diferenciar al menos una célula leucémica entre 1000 normales, de preferencia de 10^{-4} a 10^{-6}).
- Los marcadores específicos estables (moleculares e inmunofenotípicos) para evitar falsos negativos.
- Permitir la cuantificación de la EMR.
- Poseer alta reproducibilidad intra e interlaboratorio.
- Fácil estandarización.
- Obtener el resultado en un lapso adecuado según la necesidad clínica.

Desde su inicio de uso el valor pronóstico de EMR en LLA ha demostrado que es estadísticamente mejor predictor de pronóstico que los factores clásicos de riesgo. En estas condiciones la EMR permite definir tres grupos de riesgo: estándar (RE), intermedio (RI) y alto (RA) que difieren significativamente en su supervivencia libre de eventos y en la incidencia acumulada de recaídas a 5 años (26).

La aplicabilidad de la EMR no sólo se limita a los algoritmos de clasificación de grupos de riesgo en los pacientes con LLA de primera línea. Su hallazgo también permite detectar recaídas en etapas previas a su manifestación clínica. Asimismo tiene impacto pronóstico en los pacientes que sufrieron una recaída y están en tratamiento de la misma, así como en las etapas pre y post trasplante de células hematopoyéticas (27).

5.5. Grupos de riesgo

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico (28,29).

a. Factores pronósticos en LLA

En la actualidad, se considera a la enfermedad mínima residual (EMR) como el factor pronóstico más importante de las LLA, dado que es un indicador de la respuesta precoz al tratamiento que expresa las características genéticas de los linfoblastos, las características farmacodinámicas y farmacogenéticas del paciente y el efecto de la quimioterapia sobre las células.

Otros factores pronósticos, ampliamente conocidos son la edad (la edad de menos un año tiene peor pronóstico que el resto de los pacientes), el número de leucocitos al diagnóstico y algunas anomalías cromosómicas, como la $t(9:22)$ o la $t(4:11)$ que representan muy mal pronóstico.

Gracias al uso de inhibidores de la tirosín cinasa, como el imatinib, el pronóstico de los pacientes con LLA $\text{Phi}+ t(9:22)$ ha mejorado sin embargo los pacientes que tras la inducción no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida (30).

b. Estratificación

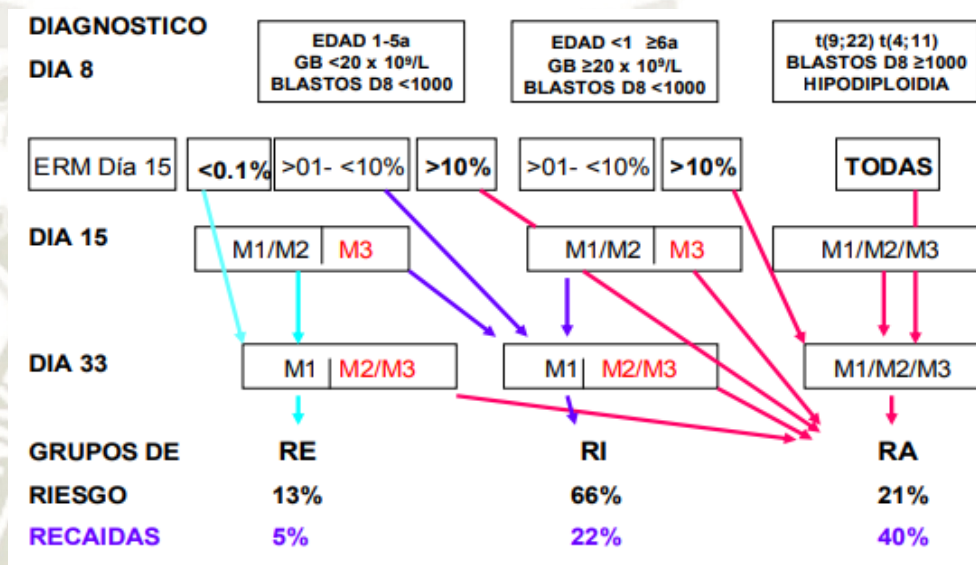
La estratificación se basa en la edad al diagnóstico, el recuento inicial de glóbulos blancos, marcadores genéticos t(9;22) y t(4;11) o su expresión molecular (BCR/ABL y MLL/AF4), respuesta al tratamiento, hipodiploidia ≤ 45 Cr y la medición de la enfermedad residual mínima (ERM) por citometría de flujo en médula ósea (MO).

De acuerdo al Protocolo ALLIC 2010 los pacientes se dividen en 3 grupos de riesgo (31):

Grupo de riesgo	Características
Riesgo Estándar (RE): Todos los criterios deben cumplirse	<ul style="list-style-type: none"> - BRP (Buena Respuesta a la Prednisona) al día 8: <1000 blastos/uL - Edad >1 año y/o <6 años - Recuento de glóbulos blancos <20.000/uL - ERM en MO d15 $<0.1\%$ - MO d15 M1 o M2 - MO d 33 M1
Riesgo Intermedio (RI)	<ul style="list-style-type: none"> - BRP al día 8: <1000 blastos/uL - y edad < 1 año y/o ≥ 6 años y /o recuento de glóbulos blancos ≥ 20.000/uL. - ERM en MO d15 $<10\%$ - y MO d15 M1 o M2 - y MO d 33 M1 ó: - Criterios para RE pero: ERM $>0.1\%$ y $<10\%$ o MO d15 M3 - y MO d33 M1
Riesgo Alto (RA): Debe cumplirse un criterio como mínimo	<ul style="list-style-type: none"> - RI y MO al d15 M3 - RI con ERM $>10\%$ - MRP (Mala RP) al día 8: ≥ 1000 blastos/uL - MO d 33 M2 o M3 - t(9;22) (BCR/ABL) o t(4;11) (MLL/AF4) - Hipodiploidia ≤ 44Cr

FUENTE: Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. (2010). ALL IC GATLA 2010 - ALL IC BFM 2009: Estudio del I-BFM-SG para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda sin tratamiento previo. Disponible en: <https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LLAP2010.pdf> (31)

De acuerdo al protocolo ALLIC BFM-GATLA 2010, se muestra la definición de grupos de riesgo por edad, recuento de glóbulos blancos (GB), citogenética, respuesta a la prednisona al día 8 (D8) en sangre periférica, día 15/día 33 en médula ósea (MO) y enfermedad mínima residual por citometría de flujo al día 15 en médula ósea.



Fuente: Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. (2010). ALL IC GATLA 2010 - ALL IC BFM 2009: Estudio del I-BFM-SG para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda sin tratamiento previo. Disponible en: <https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LLAP2010.pdf> (31)

6. ANÁLISIS DE LOS ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

6.1. Antecedentes Locales

No se han encontrado estudios similares

6.2. Antecedentes Nacionales

Lima (2018). El objetivo fue conocer la supervivencia a los cinco años y sus factores asociados, en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en Perú. Se estudió una cohorte retrospectiva sobre pacientes con LLA tratados con quimioterapia en un hospital peruano por 13 años. Las variables dependientes fueron sobrevida global (SG) y sobrevida libre de

enfermedad (SLE). Los posibles factores que pudieran estar asociados con el diagnóstico y la respuesta al tratamiento se evaluaron a través del método de riesgos proporcionales de Cox. Resultados. La tasa de mortalidad fue 32,5 % y de recaídas fue 66,1 %. Los factores asociados a menor sobrevida global fueron recuento leucocitario al diagnóstico (HR: 1,01; IC95 %: 1,01-1,03), estirpe distinta a B (HR: 2,15; IC95 %: 1,06-4,41), edad al diagnóstico (HR: 1,09; IC95 %: 1,03-1,16), recaída en médula ósea (HR: 6,81; IC95 %: 4,14-11,21) y falla a la inducción (HR: 3,04; IC95 %: 1,47-6,32). Los factores asociados a menor sobrevida libre de enfermedad: género masculino (HR: 1,43; IC95 %: 1,10-1,86), edad al diagnóstico (HR: 1,06; IC95 %: 1,02-1,10) y leucocitos al diagnóstico (HR: 1,01; IC95 %: 1,002-1,011). Se concluyó que la SG y SLE a cinco años de nuestra población son inferiores a las mundiales. Se requieren más estudios para conocer los factores involucrados a esta realidad y así, generar intervenciones destinadas a mejorar la sobrevida y calidad de vida de nuestros pacientes (32).

Lambayeque (2015). Se tuvo como objetivo describir las características inmunofenotípicas de las Leucemias agudas diagnosticadas en el Servicio de Patología Clínica de un Hospital nivel III Chiclayo-Perú durante el periodo 2010 - 2013. El estudio fue descriptivo transversal realizado en 116 pacientes diagnosticados de leucemias agudas en el Servicio de Patología Clínica de un Hospital nivel III, Chiclayo-Perú durante el periodo 2010 - 2013. Se obtuvo información aplicando una ficha de recolección de datos, a partir de los resultados de citometría de flujo de los pacientes. Como resultado se encontró que la LLA fue la leucemia más frecuente con un 58,62% donde predominó la LLA-B con un 54,31, y la LLA-T con un 4,31%. La LMA representó el 41,38% con predominio de LMA no promielocíticas con un 33,62% y la LMA promielocíticas con el 7,76%. Los principales fenotipos aberrantes que correspondieron a las leucemias linfoblásticas agudas B fueron: infidelidad de línea (76,2 %) seguido de hiperexpresión (47,6%), fenotipos infrecuentes (36,5%) y asincronismos (7,9%) (33).

6.3. Antecedentes Internacionales

Estados Unidos (2019). El objetivo fue evaluar la Enfermedad Mínima Residual (EMR) basada en citometría de flujo (CMF) para la estratificación del riesgo. Se incluyeron 274 pacientes con T-ALL tratados con el protocolo NOPHO-ALL2008. MRD se midió por FCM de seis colores y PCR cuantitativa en tiempo real. Ajustado por edad y conteo de leucocitos, la razón de riesgo de recaída fue 3.55 (IC 95% 1.4–9.0, $p = 0.008$) para el día 29 $CMF-EMR \geq 10^{-3}$ y 5.6 (IC 95% 2.0-16, $p = 0.001$) para $PCR-EMR \geq 10^{-3}$ en comparación con $EMR < 10^{-3}$. Los pacientes estratificados a terapia de riesgo intermedio en el día 29 con $EMR 10^{-4} - < 10^{-3}$ tuvieron una supervivencia sin eventos de 5 años similar a los pacientes de riesgo intermedio con $EMR < 10^{-4}$ o indetectable, independientemente del método de monitoreo. Los pacientes con día 15 $CMF-EMR < 10^{-4}$ tuvieron una incidencia acumulada de recaída del 2.3% (IC 95% 0–6.8, $n = 59$). Por lo tanto, CMF-EMR permite la identificación temprana de pacientes elegibles para terapia de intensidad reducida, pero esto necesita más estudios. En conclusión, CMF-EMR proporciona una predicción de riesgo confiable para T-ALL y puede usarse para la estratificación cuando no se dispone de un marcador de PCR (34).

Ecuador (2015): La LMA se caracteriza por una amplia variedad clínica, morfológica, inmunológica y citogenética. Por ello es necesario identificar los factores de riesgo que permitan establecer el pronóstico del paciente. El objetivo del estudio fue calcular la supervivencia global de pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda en relación a la estratificación por grupos de riesgo basados en factores de pronósticos citogenéticos actuales, en el Hospital Solca Núcleo Quito durante el período mayo 2010 hasta mayo 2014. Se trató de un estudio de cohorte retrospectivo, en el que el evento a estudiar es un estado (vivo o muerto) de acuerdo a los grupos de riesgo citogenético sea este favorable, intermedio o desfavorable en el Hospital Solca Núcleo Quito

durante el período mayo 2010 hasta mayo 2014. En este estudio se encontró que de acuerdo al riesgo citogenético sea este favorable, intermedio o desfavorable no se observa una significancia estadística, es decir la citogenética molecular no es una factor pronóstico para la supervivencia del paciente (35).

Cuba (2014): El objetivo del estudio fue presentar los resultados alcanzados en el tratamiento de la LLA desde 2002 hasta 2008 con el protocolo del grupo ALLIC (Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental). Se trataron 166 niños menores de 18 años al inicio de la enfermedad. Para conformar los grupos pronóstico se utilizaron diferentes criterios que incluyeron la edad y el número de leucocitos en el momento del diagnóstico, las alteraciones moleculares y la respuesta al tratamiento. La supervivencia libre de eventos (SLE) a los 4 años fue del 69 % y la supervivencia global del 78 %. La SLE en los diferentes grupos pronósticos fue del 85 % para los pacientes de riesgo estándar, 77 % para los de riesgo intermedio y 59 % para los de riesgo alto. El porcentaje de remisión inicial fue inferior al obtenido por el grupo total. La mayoría de las muertes ocurrieron al inicio de la aplicación del protocolo. La recaída hematológica fue la causa más frecuente de terminación de la remisión completa. Las recaídas del sistema nervioso central, las testiculares y las combinadas fueron inferiores al 5 %. La presencia de reordenamientos genéticos del tipo bcr/abl o MLL/AF4 se confirmaron como elementos de muy mal pronóstico. Se concluyó que los resultados aunque son susceptibles de ser mejorados, muestran un nivel adecuado, sobre todo si se tiene en cuenta que se han logrado en un país en vías de desarrollo (36).

7. OBJETIVOS

1. Determinar la sobrevida global de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda que son atendidos en hospitales del Ministerio de Salud entre los años 2010 y 2017.

2. Determinar la sobrevida global de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, según enfermedad mínima residual, fenotipo y grupo de riesgo.

8. HIPÓTESIS

Dado que se trata de una investigación descriptiva no se plantea hipótesis.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

1.1. Técnica

Se utilizará la técnica de la observación documental para recoger los datos necesarios según el cuadro de operacionalización de variables.

1.2. Instrumento

Se aplicará la Ficha de observación estructurada (ANEXO 1); que consta de los siguientes ítems:

- N° de ficha de recolección
- N° de historia clínica.
- Edad
- Sexo
- Fecha de diagnóstico
- Fecha de inicio de tratamiento
- Día de tratamiento
- Enfermedad mínima residual
- Fenotipo
- Grupo de riesgo
- Estatus vital
- Fecha de último contacto

1.3. Cuadro de Coherencia

VARIABLE	INDICADOR	INSTRUMENTO	VERIFICADOR DEL INSTRUMENTO	
SOBREVIDA GLOBAL	Tiempo de vida posterior al diagnóstico de LLA	Ficha de Observación estructurada (ANEXO 1)	1.	Fecha de diagnóstico (dd/mm/aa)
			2.	Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aa)
			3.	Fecha de último contacto (dd/mm/aa)
			4.	Status vital Vivo Fallecido Perdido de vida
ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR)	Evaluación 8° día		5.	EMR d8 ERM negativa <0,1% ERM positiva ≥0,1%
	Evaluación 15° día		6.	EMR d15 ERM negativa <0,1% ERM positiva ≥0,1%
	Evaluación 33° día		7.	EMR d33 ERM negativa <0,1% ERM positiva ≥0,1%
	Evaluación posterior al 33° día		8.	EMR d>33 ERM negativa <0,1% ERM positiva ≥0,1%
FENOTIPO	Estudio de Inumofenotipo		9.	Inmunofenotipo Pro B B común Pre B T
GRUPO DE RIESGO	Evaluación de Nivel de Riesgo		10.	Riesgo estándar Riesgo intermedio Riesgo alto

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ubicación espacial

La investigación se realizará en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur y el Hospital Regional Honorio Delgado.

2.2. Ubicación temporal

Se trata de una investigación retrospectiva, debido a que se tomarán los datos de las historias clínicas entre el año 2010 y 2019.

2.3. Unidades de estudio

Historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de leucemia linfocítica aguda registrada entre los años 2010 y 2019.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión

- Historias clínicas con datos completos.

Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda y más de 14 años 11 meses y 30 días de edad.

a. Universo o población

Todas las historias clínicas que cumplan los criterios de selección, durante el periodo de estudio.

b. Muestra

Se hará un muestreo por conveniencia, de acuerdo a las historias clínicas que se encuentren disponibles.

Se han identificado un total de 97 historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en el periodo de estudio, de las cuales 44 corresponden al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur y 53 al Hospital Regional Honorio Delgado.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

- Planteamiento de la aplicación del Proyecto de Investigación y solicitud de permiso.
- Solicitud formal a la Gerencia del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur y la Dirección del Hospital Regional Honorio Delgado.
- Validación del instrumento mediante consulta a expertos.
- Recolección de datos a través de la aplicación del instrumento, sistematización y análisis para presentar el Informe Final de Investigación.

3.2. Recursos

a. Recursos humanos

- **El Autor**
Médico Cirujano Jesús Ernesto Soto Apaza
- **El Asesor**
Médico Oncólogo Victor Begazo Mollo

b. Recursos Materiales

- Material y útiles de escritorio

- Laptop
- Impresora
- Sistema operativo Windows
- Procesador de texto Word
- Soporte Estadístico SPSS 23.0 for Windows

c. Recursos Físicos

Se hará uso de la infraestructura del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur.

d. Recursos financieros

Autofinanciado por el autor.

3.3. Validación del instrumento

La validación cualitativa fue concretada a través de la consulta a expertos: Un Médico oncólogo y Un Médico especialista en Administración y Gestión en Salud quienes de manera crítica realizaron una revisión de los ítems del instrumento a utilizar de acuerdo a la operacionalización de variables; permitiendo realizar los ajustes necesarios. La ficha de validación se aprecia en el ANEXO 2.

3.4. Criterios para el manejo de los resultados

a. A nivel de recolección

Se identificará todas las historias clínicas que cumplan los criterios de selección y se aplicará el instrumento.

b. A nivel de sistematización

Para el procesamiento de los datos se procederá a tabular manualmente los datos recogidos, para luego convertirlos al sistema digital sistematizándolos y codificándolos, para su posterior análisis estadístico, en el Programa Estadístico SPSS 23.0 for Windows.

c. A nivel de análisis de datos

Con base en los resultados obtenidos del Software SPSS; la probabilidad de sobrevivencia se analizará a través de las curvas de Kaplan Meier y se aplicará la prueba estadística de Long Rank para establecer la existencia de diferencia entre las categorías de las variables Enfermedad Mínima Residual, Fenotipo y Grupo de Riesgo.

Para la estadística descriptiva de frecuencia de las variables Enfermedad mínima Residual, Fenotipo y Grupo de Riesgo, se hallará la frecuencia absoluta (N) y frecuencia relativa (%).

Se presentarán tablas de doble entrada y gráficos.

IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Secuencia de Actividades de acuerdo al cronograma de Gantt.

TIEMPO	AÑO 2019		
	I Trim	II Trim	III Trim
Recolección de datos	X		
Análisis e interpretación		X	
Elaboración de Informe final			X

Fecha de inicio: Enero del 2019

Fecha probable de término: 15 de Diciembre del 2019

V. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Sociedad Argentina de Hematología (2018). Leucemia Linfoblástica aguda. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/83116.2A.SAH_GUIA2012_LeucemiaLinfoblasticaAg.pdf
2. Organización Mundial de la Salud (1992). Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
3. Stiller CA (2004). Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*, 23:6429–6444.
4. Belson M, Kingsley B, Holme A (2007). Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*, 115:138–145
5. O'Connor S, Boneva R (2007). Infectious etiologies of childhood leukemia: plausibility and challenges to proof. *Environmental Health Perspectives*, 115:146–150
6. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer- IARC (2002). Non-ionizing radiation Part 1: static and extremely lowfrequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 80.
7. Organización Mundial de la Salud (2004). Hazardous chemicals: main risk to children's health. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. Fact sheet EURO/02/04. Disponible en : <http://www.euro.who.int/document/mediacentre/FS0204E.pdf>
8. Rudant J et al. (2016). Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE). *Environmental Health Perspectives*, 115:1787–1793.
9. Campbell M, Ferreiro M, Tordecilla J, et al (2016). Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. *Rev. chil. pediatr*; 70(4): 288-293. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061999000400004&lng=es.

10. Vásquez L (2019). Perspectiva en la Atención de Cáncer en el niño y adolescente en el Perú. Dirección de Prevención y Control de Cáncer. Ministerio de Salud del Perú.
11. Ministerio de Salud del Perú (2017). Plan nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años. 2017-2021. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4233.pdf>
12. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. (2016). Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfoblástica Aguda – GPC-01/SUAIEPTPH-INSN-SB-V01. Lima. Perú.
13. Agriello E, Cazap N, Dorurisboure R, et al. (2017). Guías de diagnóstico y tratamiento 2017: Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología.
14. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires (2010). ALLIC GATLA 2010 - ALL IC BFM 2009: Estudio del I-BFM-SG para el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda sin tratamiento previo. Disponible en: <https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LLAP2010.pdf>
15. Ronson A, Tvito A, Rowe J. (2016). Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Curr Oncol Rep*;18:39.
16. Campana D.(2012). Should minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia be standard of care? *Curr Hematol Malig Resp*; 7: 170-177.
17. Szczepanski T.(2007). Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia*; 21: 622-626. 4.
18. Agriello E, Cazap N, Dorurisboure R, et al. (2017). Guías de diagnóstico y tratamiento 2017: Leucemias Agudas. Sociedad Argentina de Hematología.
19. Woo J, Baumann A, Arguello V. (2014). Recent advancements of flow cytometry: new applications in hematology and oncology. *Expert Rev Mol Diagn* ;14:67-81.
20. Van Dongen J, Orfao A. (2012). EuroFlow: Resetting leukemia and lymphoma immunophenotyping. Basis for companion diagnostics and personalized medicine. *Leukemia*;26:1899-907.

21. Béné MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, et al. (1995). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*;9:1783-6.
22. Aziz SA, Sharma SK, Sabah I, Jan MA. (2015). Prognostic significance of cell surface phenotype in acute lymphoblastic leukemia. *South Asian J cancer*;4:91-4.
23. Farhadfar N, Litzow M (2016). New monoclonal antibodies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*;49:13-21.
24. Szczepanski T, Orfao A, Van Dongen J. (2001). Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncology*; 2: 409-417.
25. Campana D. (2010). Progress of minimal residual disease studies in childhood acute leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*; 5: 169-176.
26. Ratei R, Basso G, Dworzak M, et al. (2009). Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry: predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. *Leukemia*; 23: 528. 17.
27. Della Starza I, Chiaretti S, De Propriis M et al. (2019). Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Technical and Clinical Advances. *Frontiers in Oncology*:August: Volume 9, Article 726. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6692455/pdf/fonc-900726.pdf>
28. Yeoh E, Ross M, Shurtleff S, et al. (2002). Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell*; 1:133.
29. Smith M et al. (1996). Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14: 18
30. Pui CH, Campana D, Evans E. (2011). Childhood acute lymphoblastic leukaemia – current status and future perspectives. *Lancet Oncol.*; 2: 597-607
31. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. (2010). ALL IC GATLA 2010 - ALL IC BFM 2009: Estudio del I-BFM-SG para el tratamiento de niños

con leucemia linfoblástica aguda sin tratamiento previo. Disponible en:
<https://www.gatla.com.ar/images/Protocolos/LLAP2010.pdf>

32. Castro S, Ronceros L, Vega St, Moreno M, Soto A. (2018). Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Rev. Perú. med. exp. salud pública. Jul 35(3): 416-424. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172646342018000300007&lng=es.
33. Villalobos I, Vásquez E, Niquén S, et al. (2015). Caracterización inmunofenotípica de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital Nivel III en el periodo 2010-2013, Chiclayo-Perú. Rev Cuerpo Med Hosp Alanzor Aguinaga Ansejo. Vol 8 Num1. Lambayeque.
34. Modvig, S., Madsen, H.O., Siitonen, S.M. et al. (2019). Minimal residual disease quantification by flow cytometry provides reliable risk stratification in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 33, 1324–1336 (2019) doi:10.1038/s41375-018-0307-6
35. González Y, Gabriela M. (2015). Análisis de supervivencia global de pacientes diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda en relación a factores de riesgo citogenético del Hospital Solca Quito durante el período Mayo 2010 hasta Mayo 2014”. Tesis para optar por el Título Profesional de Bioquímico Clínico. Carrera de Bioquímica Clínica. Quito: UCE. 62 p.
36. González A, Menéndez A, Machín S, et al (2014). Results of the treatment of child Acute Lymphoid Leukemia in Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter; Mar; 30(1): 36-46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-0289201

ANEXO 1

FICHA DE OBSERVACIÓN ESTRUCTURADA

N° de ficha de recolección

N° de historia clínica -----

Edad ----- Sexo -----

1. Fecha de diagnóstico (dd/mm/aa) -----/-----/-----

2. Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aa) -----/-----/-----

3. Fecha de último contacto (dd/mm/aa) -----/-----/-----

TIEMPO DESDE EL DIAGNOSTICO HASTA EL ÚLTIMO CONTACTO

----- MESES

4. Status vital Vivo

Fallecido

Perdido de vida

5. EMR d8 ERM negativa <0,1%

ERM positiva ≥0,1%

6. EMR d15 ERM negativa <0,1%

ERM positiva ≥0,1%

7. EMR d33 ERM negativa <0,1%

ERM positiva ≥0,1%

8. EMR d>33 ERM negativa <0,1%

ERM positiva ≥0,1%

9. Inmunofenotipo Pro B B común Pre B T

10. Grupo de riesgo Riesgo estándar

Riesgo intermedio

Riesgo alto

ANEXO 2

FICHA DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

DATOS GENERALES

1. Apellidos y nombres del experto:
2. Grado académico/Especialidad:
3. Cargo e institución donde labora:.....
4. Título de la Investigación: “SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN LOS ESTABLECIMIENTOS NIVEL III DEL MINSA, AREQUIPA, 2010 - 2019”
5. Nombre del instrumento: FICHA DE OBSERVACIÓN ESTRUCTURADA

INDICADORES	CRITERIOS CUALITATIVOS/ CUANTITATIVOS	Cumple	No cumple	Recomendaciones
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado.			
2. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica.			
3. INTENCIONALIDAD	Adecuado para valorar aspectos del estudio.			
4. COHERENCIA	Entre las variables e indicadores			

OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

.....
.....
.....

Lugar y fecha:

Firma:

Apellidos y nombres:.....

DNI: