

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LEUCEMIA AGUDA: ANÁLISIS
RETROSPECTIVO EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE CUSCO, 2010-
2024**

PRESENTADO POR:

Br. BRENDA VALERIA CUTIPA MORALES

**PARA OPTAR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

ASESOR:

DR. YURI LEONIDAS PONCE DE LEÓN
OTAZU

CUSCO - PERÚ

2025



Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

INFORME DE SIMILITUD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-321-2025-UNSAAC)

El que suscribe, el **Asesor** YURI LEONIDAS PONCE DE LEÓN OTAZU
..... quien aplica el software de detección de similitud al
trabajo de investigación/tesis titulada: SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LEUCEMIA
AGUDA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE
CUSCO, 2010 - 2024

Presentado por: BRENDA VALERIA CUTIPA MORALES DNI N° 71918525;
presentado por: DNI N°:
Para optar el título Profesional/Grado Académico de MÉDICO CIRUJANO

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 2 veces, mediante el
Software de Similitud, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso del Sistema Detección de**
Similitud en la UNSAAC y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 2.....%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No sobrepasa el porcentaje aceptado de similitud.	☒
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las subsanaciones.	☐
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, conforme al reglamento, quien a su vez eleva el informe al Vicerrectorado de Investigación para que tome las acciones correspondientes; Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	☐

Por tanto, en mi condición de Asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto las primeras páginas del reporte del Sistema de Detección de Similitud.

Cusco, 12 de NOVIEMBRE de 2025


Firma

Post firma YURI LEONIDAS PONCE DE LEÓN OTAZU

Nro. de DNI 23951736

ORCID del Asesor 0000-0002-9986-6925

Se adjunta:

- Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
- Enlace del Reporte Generado por el Sistema de Detección de Similitud: oid: 27259:526894170

BRENDA VALERIA CUTIPA MORALES

SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LEUCEMIA AGUDA ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE CUS...

 Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::27259:526894170

Fecha de entrega

12 nov 2025, 10:54 a.m. GMT-5

Fecha de descarga

12 nov 2025, 11:07 a.m. GMT-5

Nombre del archivo

SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LEUCEMIA AGUDA ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN HOSPITALES DE TE....pdf

Tamaño del archivo

20.8 MB

119 páginas

32.764 palabras

181.759 caracteres

2% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 20 palabras)

Exclusiones

- N.º de fuente excluida

Fuentes principales

- 2%  Fuentes de Internet
- 0%  Publicaciones
- 1%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
99 caracteres sospechosos en N.º de página
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

DEDICATORIA

A mi mamá, Harriet Morales que, con la ternura de una madre y la firmeza de un padre, ambos en una sola persona, formó mi personalidad, inculcándome constancia, la determinación para culminar cada proyecto y valentía ante los desafíos de la vida, siempre me impulsa y acompaña en cada paso de mi vida.

A mis tíos, Henry Morales, Katia Morales, Gris Morales y Marieta Morales, personas de gran valor, inteligentes y con un ímpetu inquebrantable, que han forjado en mí la perseverancia y el coraje para seguir adelante frente a cualquier circunstancia.

A mis abuelos, Adelaida Quintanilla y Lázaro Morales, artistas de corazón y guerreros ante las adversidades de la vida, quienes muestran que la juventud del alma y la sabiduría perduran para siempre en uno mismo.

A mis hermanitos, Carmencita y Henry, pequeños en cuerpo, pero con un gran corazón, capaces de iluminar cualquier lugar donde estén, llenando mi vida de risas, travesuras y momentos que atesoro profundamente.

Valeria

AGRADECIMIENTOS

Primero, agradezco a Dios, que está siempre conmigo, por iluminar cada paso de mi camino y dar claridad a mis pensamientos; junto al Arcángel Miguel, con su flamígera espada de luz azul me protege, me guía y es el escudo que me sostiene en los momentos de incertidumbre.

A mi mamá que ha sido y sigue siendo el pilar más importante en mi vida, cuya fortaleza, nobleza y bondad son un vivo ejemplo y un aliento que me impulsa a seguir adelante.

A mi familia, mis abuelos que fueron como segundos padres y me dieron un trato lleno de amor y cuidado; a mis tías cada una incomparable y única, mujeres de carácter firme, honestas y valientes, cuyo cariño me acompañó desde la infancia, enseñándome la fuerza de la unidad y el poder de la sororidad; y a mis hermanitos que con sus ocurrencias iluminan mis días y me recuerdan la alegría en lo cotidiano.

A mi querida mascota, mi perrita, compañera de mis desvelos, cuyo afecto silencioso y vibrante, me enseñó que la presencia del amor verdadero puede sentirse aún sin palabras.

A cada uno de mis maestros y docentes, que con su experiencia, paciencia y dedicación guiaron mi camino profesional, enseñándome no solo conocimientos, sino también pasión, disciplina y amor por la medicina.

A todos ustedes, gracias por sostener mis pasos, guiarlos, darle un sentido más significativo a mi vida y llenar cada día de amor, fuerza y luz, que han hecho posible este logro.

JURADO A

DRA. YANET MENDOZA MUÑOZ

MED. CIRUJ. MARGOT MEJÍA HURTADO

JURADO B

DR. HECTOR DANILO VILLAVICENCIO MUÑOZ

MED. CIRUJ. VIOLETA ARAGÓN CARRASCO

MED. CIRUJ. MARGOT MEJIA HURTADO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	VI
RESUMEN.....	VII
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	1
1.2. ANTECEDENTES TEÓRICOS.....	2
1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
1.3.1. Problema general.....	10
1.3.2. Problemas específicos	10
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	11
1.4.1. Objetivo general	11
1.4.2. Objetivos específicos	11
1.5. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
1.6. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	12
1.7. ASPECTOS ÉTICOS	13
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	13
2.1. MARCO TEÓRICO	13
2.1.0. Leucemia aguda.....	13
2.1.1. Supervivencia de la leucemia aguda.....	29
2.1.2. Factores que influyen en la supervivencia de la leucemia aguda	29
2.1.3. Asociación de las características del paciente con la supervivencia y/o mortalidad.....	36
2.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	40
2.3. HIPÓTESIS	40
2.3.1. Hipótesis general.....	40
2.3.2. Hipótesis específicas.....	40
2.4. VARIABLES	41
2.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	41
CAPÍTULO III: MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN.....	47
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	47
3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	47
3.3. POBLACIÓN	49
3.3.1 Descripción de la población	49
3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión	49
3.3.3. Muestra: Tamaño de muestra y método de muestreo	50
3.4. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	51

3.4.1. Técnicas:.....	51
3.4.2. Instrumentos:	51
3.4.3. Procedimientos de recolección de datos	52
3.5. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	52
CAPÍTULO IV: RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	54
4.1. RESULTADOS.....	54
4.2. DISCUSIÓN	70
4.3. CONCLUSIONES	75
4.4. SUGERENCIAS	76
PRESUPUESTO.....	78
CRONOGRAMA.....	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
ANEXOS.....	91
ANEXO 1.- MATRIZ DE CONSISTENCIA:.....	91
ANEXO 2.- INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.....	96
ANEXO 3.- CUADERNILLO DE VALIDACIÓN.....	99
ANEXO 4.- VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE VALIDACIÓN.....	102
ANEXO 5.- PUNTUACIÓN Y FIRMAS DE 5 EXPERTOS DEL INSTRUMENTO	104
ANEXO 6.- APROBACIÓN INSTITUCIONAL DE LOS HOSPITALES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	109

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda representa un conjunto de neoplasias hematológicas caracterizadas por la proliferación clonal de células inmaduras en la médula ósea y sangre periférica, al ser aguda es de rápida progresión y con mal pronóstico si no recibe tratamiento adecuado. A nivel mundial, constituye una de las principales causas de cáncer hematológico, con tasas de incidencia anuales estimadas entre 3 y 5 casos por 100 000 habitantes y mortalidad variables a lo largo de los años según la región geográfica y el acceso a servicios de salud.

En países en desarrollo, como el Perú, usualmente el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas y con otras afecciones asociadas lo que impacta de manera significativa la supervivencia. A pesar de los avances terapéuticos, las tasas de mortalidad siguen siendo elevadas. Estudios previos realizados en Lima han abordado la supervivencia de esta enfermedad; sin embargo, a nivel regional, existe escasa evidencia sobre el pronóstico de la población cusqueña.

Esta ausencia de información local limita la implementación de estrategias basadas en evidencia para mejorar el manejo clínico y la planificación de recursos en salud a la población económicamente activa. Por lo tanto; resulta fundamental conocer la supervivencia de los pacientes con leucemia aguda y los factores asociados a la misma en nuestra región.

El presente estudio busca generar evidencia científica sobre la supervivencia en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en dos hospitales del tercer nivel de atención en el periodo 2010 al 2024 en Cusco, lo cual puede tener implicancias clínicas, académicas y sociales al contribuir con información útil para políticas públicas de salud y programas regionales de atención oncológica.

RESUMEN

“SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LEUCEMIA AGUDA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE CUSCO, 2010-2024”

Antecedentes

La leucemia aguda es una neoplasia hematológica de rápida progresión y alta mortalidad, aunque potencialmente curable con tratamiento oportuno. La supervivencia alcanza 70 % en niños y 5–40 % en adultos en países desarrollados, mientras que en América Latina es menor por diagnósticos tardíos y limitaciones terapéuticas. En el Perú, los reportes se concentran en Lima y Trujillo, con escasa evidencia en regiones andinas como Cusco.

Métodos

Estudio observacional, retrospectivo y analítico en pacientes con leucemia aguda atendidos en el Hospital Regional del Cusco y el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco entre 2010–2024. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y laboratoriales mediante historias clínicas, con seguimiento a 1, 2 y 5 años. La supervivencia se estimó con Kaplan-Meier y los factores pronósticos con el modelo de Cox.

Resultados

Se incluyeron 212 pacientes. Predominó la LLA en pediátricos (88,9 %) y adultos (59,5 %). La supervivencia al año fue 66,7 % (IC95 %: 58–74); a cinco años, 35 % en EsSalud y 13 % en el Hospital Regional. Leucocitos $\geq 25\,000/\mu\text{L}$ y plaquetas $< 50\,000/\mu\text{L}$ se asociaron a mayor mortalidad, mientras que edad < 18 años, educación superior, linfocitos $> 4,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ y trasplante fueron protectores.

Conclusiones

La supervivencia a cinco años en Cusco fue menor a la reportada nacionalmente, influida por factores clínicos y desigualdades en acceso diagnóstico y terapéutico.

Palabras clave: *Supervivencia, Mortalidad, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Linfoblástica Aguda.*

ABSTRACT

“5-YEAR SURVIVAL IN ACUTE LEUKEMIA: RETROSPECTIVE ANALYSIS IN TERTIARY HOSPITALS IN CUSCO, 2010–2024”

Cutipa-Morales B. V.

Background:

Acute leukemia is a rapidly progressing hematologic neoplasm with high mortality, although potentially curable with timely treatment. Survival reaches up to 70% in children and 5–40% in adults in developed countries, while in Latin America it is lower due to delayed diagnoses and therapeutic limitations. In Peru, reports are concentrated in Lima and Trujillo, with scarce evidence from Andean regions such as Cusco.

Methods:

An observational, retrospective, and analytical study was conducted in patients with acute leukemia treated at the Regional Hospital of Cusco and the Adolfo Guevara Velasco National Hospital between 2010–2024. Sociodemographic, clinical, and laboratory variables were analyzed from medical records, with follow-up at 1, 2, and 5 years. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method, and prognostic factors were evaluated through the Cox proportional hazards model.

Results:

A total of 212 patients were included. ALL predominated in pediatric (88.9%) and adult (59.5%) cases. One-year survival was 66.7% (95% CI: 58–74); at five years, 35% in EsSalud and 13% in the Regional Hospital. Leukocytes $\geq 25,000/\mu\text{L}$ and platelets $< 50,000/\mu\text{L}$ were associated with higher mortality, whereas age < 18 years, higher education, lymphocytes $> 4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, and transplantation were protective factors.

Conclusions:

Five-year survival in Cusco was lower than national reports, influenced by clinical factors and inequalities in diagnostic and therapeutic access.

Keywords: *Survival, Mortality, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia.*

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Fundamentación del problema

La leucemia aguda es una neoplasia hematológica heterogénea caracterizada por la producción excesiva de leucocitos inmaduros en la médula ósea, a largo plazo limita el desarrollo y crecimiento de las células sanguíneas normales, que según la estirpe comprometida pueden ser de origen mieloide, linfoide o mixta, causando síntomas generales e inespecíficos como fatiga, fiebre, disnea, infecciones recurrentes, disminución de la función del sistema inmune, entre otras (1).

A nivel mundial según Globocan, un observatorio global de tendencias de cáncer, en el año 2022 se notificaron 487,294 casos de leucemia lo que equivale a una tasa de incidencia estandarizada por edad de 5.3 por 100,000 habitantes, ubicada en el puesto 13 de los diferentes tipos de cáncer a nivel mundial y con 305 405 muertes, que equivale a una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 3.1 por 100,000; ocupando el décimo puesto de muertes causadas por cáncer. Las regiones con mayores tasas de incidencia y mortalidad son Asia, Europa, Norteamérica y Latinoamérica con el Caribe, estos últimos situándose en el tercer y cuarto puesto, en mortalidad y prevalencia – incidencia respectivamente, con predominio de sexo masculino (2). En el año 2020 se notificaron 474 519 casos de leucemia, que corresponde a una incidencia de 11 por 100,000 habitantes, ese mismo año se registraron 311 594 muertes a nivel global con una tasa de mortalidad de aproximadamente 3.2 por 100,000 para ambos sexos. En Sudamérica se reportan 25,700 casos nuevos de leucemia aguda al año (1).

En Perú, según Globocan 2022, se registraron 2,897 casos de leucemia aguda, que corresponde a una tasa de 8.59 casos por cada 100,000 habitantes, ubicándola en el octavo puesto (4% del total de neoplasias) de distintos tipos de cáncer a nivel nacional. Asimismo, se reportaron 1,988 muertes que equivale a una tasa de mortalidad de 5.89 por 100,000 habitantes, situándose en el sexto puesto (5.5% del total de muertes por cáncer) y la prevalencia en los últimos 5 años desde 2017 a 2022 de 8 960 casos, lo que corresponde a 26.6 por cada 100 000 personas. La leucemia ocupa el quinto lugar en frecuencia de los cánceres más frecuentes en el sexo masculino a nivel nacional (2,3). Según los registros del sistema de Vigilancia Epidemiológica de Cáncer, entre los años 2006 – 2011 se notificaron 5,561 casos de neoplasias hematológicas, de las cuales, 1,679 afectaron a niños y adolescentes (1). Asimismo, en el Perú se reportan anualmente alrededor de 1,350 muertes por leucemia, lo que equivale

a una tasa de mortalidad de 4 a 5 defunciones por cada 100,000 habitantes (1). Según el último estudio de carga de enfermedad publicado por la Dirección General de Epidemiología con datos del año 2012, el cáncer con mayor carga a nivel nacional fueron las leucemias con 51 835 años de vida saludable perdidos (AVISA) superando al cáncer de estómago (el de mayor carga en estudios previos que registró 47 833 AVISA) (1).

En el ámbito regional, el Hospital Regional del Cusco registró durante 2024 un total de 31 nuevos casos de leucemia aguda, representando el 6% en mujeres y el 4.8% en varones del total que son 587 casos oncológicos, además se reportaron seis muertes por esta causa, situándola en el cuarto lugar en mortalidad por cáncer a nivel del Hospital Regional (4).

En este contexto, se plantea la necesidad de analizar la supervivencia en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en dos hospitales de tercer nivel en Cusco (Hospital Regional del Cusco y Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco ESSALUD) en el periodo 2010 al 2024, así como identificar los factores clínicos, demográficos y terapéuticos asociados al pronóstico, este conocimiento resulta fundamental para orientar estrategias clínicas registro y de salud pública que mejoren los desenlaces de esta enfermedad de alta letalidad.

1.2. Antecedentes teóricos

Nielsen L, Kristensen D, Jakobsen L, Bøgsted M, Gregersen H, Madsen J, et al. JAMA Network Open (Dinamarca, 2024) desarrollaron el estudio *“Nivel socioeconómico y supervivencia general entre pacientes con neoplasias hematológicas malignas”*, cuyo objetivo fue investigar la tendencia temporal de las asociaciones del nivel socioeconómico con la supervivencia entre tres neoplasias malignas hematológicas agresivas: mieloma múltiple (MM), leucemia mieloide aguda (LMA) y linfoma difuso de células B grandes (LDCG) (5). Realizaron un estudio observacional de cohorte poblacional, utilizando datos de 5677 pacientes adultos diagnosticados con LMA, MM y LDCG en Dinamarca entre 2005 y 2020 (5). Aplicaron análisis de regresión de Cox y modelos de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia. Reportaron que los pacientes con menor nivel educativo presentaron una asociación negativa con la supervivencia HR 1,49 (IC del 95% 1,25 - 1,76); Sin embargo, esta asociación se atenuó en los últimos años según reportan los autores (5).

Plaza C, Sábado B, Chisesi T, Granja M, Orquera A, Pacheco M, et al. ASH blood (Ecuador, 2023) en su estudio denominado *“Análisis de supervivencia de*

adultos con leucemia linfoblástica aguda en Ecuador” cuyo objetivo fue describir las características clínico – demográficas y la supervivencia global a nivel nacional de Ecuador.

Realizaron un estudio tipo transversal, cohorte, observacional y retrospectivo en el que revisaron las historias clínicas de 628 pacientes de 8 hospitales de Referencia en Ecuador de pacientes mayores de 15 años diagnosticados con LLA desde enero 2015 hasta diciembre 2022. Evaluaron la SG y la mortalidad relacionada con el tratamiento (6).

En sus resultados revelaron que la mediana de supervivencia general (SG) fue de 12 meses (IC del 95%: 9,8 – 14,1%) con una SG a 5 años del 25,6%, la mediana de SG para pacientes con leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B) que recibieron quimioterapia intensiva fue de 12 meses (IC del 95%: 9,8 – 14,1%) mientras que no alcanzó la mediana de supervivencia en el grupo de riesgo estándar ($p < 0,01$). En pacientes con LLA-B en quimioterapia intensiva, la edad (HR 1,02 (IC del 95% 1,00 – 1,04) $p = 0,014$) se asoció significativamente con la SG, así como aquellos pacientes que no lograron una enfermedad residual medible (EMR) negativa (HR 1,82 (IC del 95% 1,23 – 2,69) $p \leq 0,01$). Por lo demás, el grupo de adolescentes y adultos jóvenes, la fusión BCR: ABL, la infiltración del SNC y el número de leucocitos al debut, los regímenes de quimioterapia con L-asparaginasa y ser clasificado como grupo de alto riesgo no mostraron diferencias estadísticas asociadas con la SG. Concluyeron que las tasas de supervivencia general informadas en esta cohorte son considerablemente bajas en comparación con los datos internacionales disponibles, y se ven afectadas negativamente principalmente por la alta tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento y el pequeño número de pacientes que llegan a un TPH (6).

Kungwankiattichai S, Owattanapanich W, Rattanathammethee T, Rattarittamrong E, Chanswangphuwana C, Polprasert C, et al. Hematology (Tailandia, 2023) realizaron el estudio “*¿Sigue siendo la leucocitosis un factor predictivo de supervivencia en pacientes con leucemia promielocítica aguda que reciben ATRA más un régimen de quimioterapia? Un análisis multicéntrico prospectivo del TALWG.*”, cuyo objetivo fue evaluar la leucocitosis como predictor de supervivencia en leucemia promielocítica aguda (APL) tratada con ATRA más quimioterapia. Desarrollaron un estudio prospectivo multicéntrico en nueve hospitales académicos, incluyendo 79 adultos diagnosticados entre 2014 y 2021 (7). Los resultados que encontraron fueron que la mediana de edad fue

45 años, el 55,7 % fueron mujeres y la tasa de remisión completa alcanzó el 95,7 %. La supervivencia global a 4 años fue del 75,6 %, siendo la edad avanzada (aHR 3,03; IC 95 %: 1,14–8,05; $p = 0,026$) y el recuento leucocitario $> 20 \times 10^9/L$ (aHR 4,18; IC 95 %: 1,69–10,35; $p = 0,002$) predictores independientes de peor pronóstico (7). Concluyeron que la leucocitosis y la edad al diagnóstico siguen siendo factores pronósticos adversos en APL tratados con ATRA-quimioterapia (7).

Liu H, Stanworth S, McMphail S, Bishton M, Rous B, Bacon A, et al. ASH blood (Inglaterra, 2023) en su estudio denominado *“Supervivencia a 1 y 5 años de adultos con leucemia mieloide aguda y mortalidad a los 30 días después de terapia sistémica inicial contra el cáncer, con una exploración de los factores asociados con peores resultados: datos de un registro nacional en Inglaterra, 2013 -2020”* cuyo objetivo fue analizar una cohorte nacional de adultos con leucemia mieloide aguda de novo en Inglaterra, evaluando la supervivencia global a 1 y 5 años, la mortalidad temprana a los 30 días de tratamiento, y las asociaciones entre características sociodemográficas y los desenlaces clínicos. Realizaron un estudio tipo cohorte retrospectivo en el que identificaron a 17107 pacientes de 18 a 99 años de edad con diagnóstico de leucemia mieloide aguda mediante el National Cancer Dataset (NCRD) y el Systemic Anticancer Therapy Dataset (SACT dataset) (8). Los resultados fueron que del total de pacientes 46% (7906) tenían SACT documentado (Conjunto de Datos de Terapia Sistémica contra el Cáncer), la edad media del diagnóstico fue de 72 años. La supervivencia media luego del diagnóstico de LMA fue de 0,6 años (IC del 95%: 0,5 – 0,6). La supervivencia global a 1 año fue del 39,8% (IC del 95%: 39,1 – 40,5) y a los 5 años del 18,8% (IC del 95%: 18,1 – 19,4). Concluyeron que la edad avanzada, la comorbilidad y la mala salud física tienen asociaciones negativas con los resultados, en Inglaterra la etnia blanca se asocia con menor supervivencia teniendo en cuenta las covariables. La privación socioeconómica se asoció negativamente con la supervivencia general y la mortalidad a los 30 días y también enfatizaron la importancia de la selección cuidadosa de la intensidad del tratamiento por la mayor mortalidad ajustada a los 30 días a causa del tratamiento intensiva (8).

Park S, Bae M, Park C, Cho Y, Jang S, Lee J, et al. J Hematop (Corea del Sur, 2023) desarrollaron el estudio *“Efecto de los cambios en los subconjuntos de linfocitos en el momento del diagnóstico en la leucemia mieloide aguda sobre*

el pronóstico: asociación con las tasas de remisión completa y supervivencia sin recaída” cuyo objetivo fue analizar la dinámica de los subconjuntos linfocitarios (CD4+, CD8+, NK) en pacientes con leucemia mieloide aguda y su relación con la respuesta terapéutica. Realizaron un estudio observacional en el que evaluaron los recuentos de linfocitos al diagnóstico y durante el seguimiento (9). Observaron que recuentos más altos en determinadas subpoblaciones linfocitarias se asociaron con una mayor probabilidad de alcanzar la remisión completa y con una supervivencia libre de recaída más prolongada (9). Concluyeron que el monitoreo de la recuperación linfocitaria aporta un valor pronóstico relevante en la evolución clínica de la leucemia mieloide aguda (9).

Elgenidy A, Al-Kurdi M, Ibrahim H, Gad E, Awad A, Caruana R, et al. J Clin Med Res (Egipto, 2023) desarrollaron el estudio *“Mapeo de las causas de mortalidad en la leucemia mieloide aguda mediante análisis de registros: un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes niños, adolescentes y adultos jóvenes”*, cuyo objetivo fue identificar las causas de mortalidad en pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con leucemia mieloide aguda (LMA) (10). Realizaron un estudio retrospectivo de cohorte basado en registros hospitalarios, incluyendo 310 pacientes diagnosticados con LMA entre 2010 y 2020 en Egipto. Analizaron causas primarias y contribuyentes de mortalidad mediante revisión de historias clínicas y aplicaron métodos estadísticos descriptivos (10). Reportaron que la progresión de la enfermedad constituyó la principal causa de muerte en el 70,9 % de los casos, seguida por infecciones en el 13,5 % y hemorragias en el 5,8 %. Concluyeron que la progresión de la enfermedad es la causa predominante de mortalidad en esta población, subrayando la necesidad de mejorar estrategias de tratamiento y control de complicaciones (10).

Ong S, Tan M, Abdul Halim, Christopher D, Jen W, Gallardo C, et al. Cancers (Basel) (Singapur, 2022) desarrollaron el estudio *“Experiencia real de respuesta y pronóstico de la enfermedad residual medible en leucemia mieloide aguda tratada con venetoclax y azacitidina”*, cuyo objetivo fue evaluar el valor pronóstico de la enfermedad residual medible (ERM) en pacientes con LMA tratados con terapia no intensiva. Realizaron un estudio observacional retrospectivo de base hospitalaria, incluyendo 63 pacientes en remisión tras tratamiento con azacitidina/venetoclax (11). Aplicaron análisis de regresión de Cox multivariable para identificar factores pronósticos asociados con la

incidencia acumulada de recaída (CIR), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Reportaron que los pacientes que alcanzaron una ERM < 0,1 % tuvieron menor tasa de recaída a los 18 meses (13 % versus 57 %, $p = 0,006$) y mayor mediana de SLP y SG (no alcanzada y 26,5 meses, respectivamente) en comparación con los pacientes con ERM $\geq 0,1$ %. La ERM < 0,1 % fue un predictor independiente de CIR, SLP y SG tras ajustar por riesgo ELN, cariotipo complejo y trasplante (HR 5,92 para SLP; HR 2,60 para SG) (11). Concluyeron que la ERM < 0,1 % es un predictor sólido de mejoría de CIR, SLP y SG, validando el punto de corte recomendado por ELN para pacientes tratados con azacitidina/venetoclax (11).

Cordeiro K, Brandão C, Correia L, Lima H, Andrade L, De Sousa D, et al. Hematol Transfus Cell Ther (Brasil, 2022) en su estudio denominado *“Evolución clínica y pronóstico de pacientes con leucemia mieloide aguda sometidos a quimioterapia con 5 años de seguimiento”* cuyo objetivo fue evaluar el perfil clínico-epidemiológico, los factores de riesgo asociados y los desenlaces clínicos de pacientes con LMA, identificando las principales causas de morbilidad y mortalidad y la tasa de supervivencia global de los pacientes a cinco años de seguimiento. Realizaron un estudio de tipo cohorte retrospectivo, evaluando a 222 pacientes mayores de 18 años diagnosticados con LMA entre enero de 2013 y diciembre de 2020, en tres centros de hematología en Ceará durante un periodo de 5 años. La edad media al diagnóstico fue de $44,1 \pm 16$ años y predominó el sexo femenino (1,3:1). La supervivencia global a cinco años fue del 39,4% (IC95%: 35,47–42,17), siendo las principales causas de muerte la progresión de la enfermedad (37,7%) y la sepsis (31,6%) (12). Concluyeron que la progresión de la enfermedad y la infección fueron las principales causas de muerte, el acceso a la citometría de flujo diagnóstica y al cariotipo fue mayor en su muestra que en el promedio. Nacional. Esperaban que la supervivencia difirió significativamente según el riesgo, según lo determinado por las pruebas citogenéticas (12).

Alghamdi A, Alead J, Darwish E, Matasif S y Qari M. Cureus (Arabia Saudita, 2022) desarrollaron el estudio *“Pronóstico y resultados clínicos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Universitario Rey Abdul Aziz de Yeda (Arabia Saudita)”*, cuyo objetivo fue identificar los factores pronósticos y describir los desenlaces clínicos de pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Realizaron un estudio retrospectivo de

cohorte, revisando historias clínicas de 80 pacientes atendidos entre 2012 y 2018 en un hospital universitario. Evaluaron variables clínicas y de laboratorio, incluyendo recuento de leucocitos al diagnóstico, edad, sexo, subtipos de LLA y respuesta al tratamiento (13). Reportaron que un recuento leucocitario elevado al diagnóstico se asoció de manera significativa con menor probabilidad de alcanzar la remisión completa ($p = 0,032$) y con mayor mortalidad (13). Asimismo, observaron una correlación negativa entre el recuento absoluto de linfocitos y la supervivencia posterior al tratamiento ($r = -0,669$; $p = 0,012$). Concluyeron que la leucocitosis al diagnóstico constituye un marcador pronóstico adverso importante en la LLA, subrayando la necesidad de un abordaje temprano e intensivo en estos pacientes (13).

Liu Y, Zheng R, Liu Y, Yang L, Li T, Li Y, et al. Frente. Oncol. (China, 2022) en su estudio denominado *“Un nomograma fácil de usar que predice la supervivencia general de la leucemia linfoblástica aguda en adultos”* cuyo objetivo fue construir un nomograma pronóstico basado en los factores clínicos y de laboratorio en pacientes con LLA de diagnóstico reciente con biomarcadores genéticos, incluida la traslocación cromosómica y la mutación genética.

Realizaron un estudio de tipo retrospectivo que incluyó a 229 pacientes con LLA mayores de 14 años que fueron diagnosticados en el primer Hospital Afiliado de la Universidad de Zhengzhou entre junio de 2016 y mayo de 2020 (14).

Los resultados fueron la edad media de los casos fue de 50 años (Rango intercuartil: RIQ, 17 – 44), con 42,4% (97/229) de hombres y 81,2% (186/229) de LLA de células B. Hubo 125 casos (54,6%) categorizados como de altos riesgo. La mediana de leucocitos fue de $18 \times 10^9/L$ (RIQ, 4,9 – 73,5), la mediana de plaquetas fue de $45 \times 10^9/L$ (RIQ, 18 – 87), la mediana de blastos en médula ósea fue de 90% (RIQ, 81,2 – 94). La mediana de blastos periféricos de los pacientes fue de 57% (RIQ, 8 – 83) en el momento del diagnóstico. Además, el 99% (43,2) fallecieron, la mediana de duración del seguimiento fue de 773 días (RIQ, 74,1 – 804,2). La tasa de SG a dos años fue del 50,6% (IC del 95%: 43,4 – 57,9%) (14). Concluyeron que desarrollaron un modelo de nomograma simple y fácil de usar que podría predecir la supervivencia general de pacientes adultos con LLA y ser útil para guiar la selección del tratamiento (14).

Stabellini N, Tomlinson B, Cullen J, Shanahan J, Waite K, Montero AJ, et al. Cancer Med (Estados Unidos, 2022) en su estudio *“Diferencias de sexo en*

adultos con leucemia mieloide aguda y el impacto del sexo en la supervivencia general” tuvo como objetivo evaluar el impacto del sexo en la supervivencia global de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA). Realizaron un estudio observacional retrospectivo que incluyó 1 020 pacientes diagnosticados entre 2010 y 2022, y aplicaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para identificar predictores de mortalidad, considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Encontraron que las mujeres tuvieron un riesgo significativamente menor de muerte en comparación con los varones (aHR: 0,41; IC 95 %: 0,26–0,66). Asimismo, la edad avanzada al diagnóstico y la presencia de mutación TP53 fueron identificados como factores independientes asociados con mayor mortalidad (15).

Concluyeron que existen diferencias de sexo en la supervivencia de LMA, lo que resalta la importancia de incorporar estas variables en futuras estrategias terapéuticas (15).

Dhaka P, Lyden E, Pyakuryal A y Bhatt V. Journal of Clinical Oncology (Estados Unidos, 2022), desarrollaron el estudio *“Predicción de mortalidad temprana y supervivencia global (SG) en leucemia promielocítica aguda (LPA) según el índice de comorbilidad de Charlson (ICC)”*, con el objetivo de evaluar el CCI como predictor de mortalidad al mes y de supervivencia global en pacientes menores de 60 años con APL. Realizaron un análisis retrospectivo de la Base de Datos Nacional del Cáncer, identificando 4 969 pacientes < 60 años diagnosticados entre 2004 y 2015. Dividieron a los pacientes en tres grupos según CCI (0, 1 y ≥ 2), aplicaron regresión múltiple para la mortalidad al mes y un modelo de Cox para la supervivencia global, considerando $p < 0,05$ como significativo (16). Reportaron que el 78 % tenía CCI 0, el 16 % CCI 1, y el 6 % CCI ≥ 2 , con mediana de edad de 42 años. La mortalidad al mes fue de 5 %, 14 % y 25 % para CCI 0, 1 y ≥ 2 , respectivamente, y la tasa de supervivencia a 5 años fue de 85 %, 71 % y 60 %. Tras ajustes multivariados, tanto la mortalidad temprana como la supervivencia global fueron significativamente peores en los pacientes con mayor carga de comorbilidad (CCI 1: OR 2,6 y HR 1,8; CCI ≥ 2 : OR 5,3 y HR 2,7; $p < 0,001$). Adicionalmente, los pacientes de 41 a 59 años mostraron peor supervivencia que los de 0 a 18 años (HR 2,4; $p = 0,003$) (16). Concluyeron que el CCI predice de modo independiente la mortalidad al mes y la supervivencia global en pacientes jóvenes con APL, sugiriendo su

consideración en el diseño de estudios clínicos y en la interpretación de resultados (16).

Nakata K, Okawa S, Fuji S, Sato A, Morishima T, Tada Y, et al. Cancer Sci (Japón, 2021) desarrollaron el estudio *“Tendencias en la supervivencia de la leucemia entre niños, adolescentes y adultos jóvenes: un estudio poblacional en Osaka, Japón”*, cuyo objetivo fue analizar las tendencias en la supervivencia de pacientes con leucemia en Osaka entre 1975 y 2011. Realizaron un estudio observacional de base poblacional, incluyendo 2 254 niños (0-14 años) y 2 905 adolescentes y adultos jóvenes (15-39 años), clasificados en leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y otras leucemias. Aplicaron análisis de Kaplan-Meier y modelos de *joinpoint* para supervivencia, además de regresión de Cox en el periodo más reciente (2006-2011) (17). Reportaron una mejoría sostenida en la supervivencia a 5 años para todos los subtipos, alcanzando en LLA el 87 % en niños y el 65 % en adolescentes/adultos jóvenes ($p < 0,001$). Concluyeron que los avances terapéuticos y la centralización del tratamiento en hospitales especializados han contribuido significativamente a la mejora de la supervivencia en leucemia (17).

Zhang Y, Gu H, Chen Q, Zhang Y, Cheng H, Yang J, et al. Acta Haematol (China, 2020) desarrollaron el estudio *“Un bajo recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico predice una mejor supervivencia para los pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio”*, cuyo objetivo fue evaluar la asociación entre el recuento plaquetario al diagnóstico y la supervivencia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 291 pacientes con LMA recién diagnosticada, en quienes se determinó el recuento de plaquetas al ingreso y se evaluó su relación con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) mediante análisis de Kaplan-Meier y modelos multivariados (18). Reportaron que los pacientes con recuentos plaquetarios bajos ($\leq 40 \times 10^9/L$) presentaron mejor supervivencia (SG a 5 años: 55,1 % vs 35,3 %; SLE a 5 años: 49,1 % vs 25,7 %; $p < 0,001$), siendo este hallazgo más notorio en el subgrupo de riesgo intermedio (OS a 5 años: 64,5 % vs 41,0 %; SLE a 5 años: 60,8 % vs 28,6 %; $p < 0,001$) (18). Concluyeron que el recuento plaquetario al diagnóstico constituye un factor pronóstico independiente y que un bajo número de plaquetas predice mejor supervivencia en pacientes con LMA de riesgo intermedio (18).

Tello S, Colchado J, Carpio W, Rodríguez N, Díaz C. Revista Venezolana de Oncología (Perú, 2018) realizaron el estudio “*Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú*”, con el objetivo de calcular la supervivencia a 5 años de pacientes con leucemia aguda atendidos en hospitales de la seguridad social en Perú durante 2010-2015. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo analítico basado en archivos de citometría de flujo y registros de mortalidad, utilizando datos de pacientes diagnosticados de leucemia aguda en los hospitales Víctor Lázarte Echegaray (Trujillo) y Almanzor Aguinaga Asenjo (Chiclayo) (19). Encontraron tasas de supervivencia a 1 año de 22 % en Trujillo y 35 % en el hospital Almanzor, siendo que a 5 años prácticamente la supervivencia tiende a cero en Almanzor y alcanza solo 3 % en Trujillo (19). Concluyeron que la supervivencia de los pacientes con leucemias agudas en esos centros es extremadamente baja, lo que resalta la necesidad de optimizar diagnósticos, tratamientos y seguimiento (19).

1.3. Formulación del problema

1.3.1. Problema general

¿Cuál es la supervivencia global a 5 años y cuáles son los factores pronósticos asociados a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?

1.3.2. Problemas específicos

1. ¿Cuál es la supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?
2. ¿Cuál es la principal característica sociodemográfica asociada a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?
3. ¿Cuál es la principal característica clínica asociada a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?
4. ¿Cuáles son las principales características laboratoriales, biológicas y evolutivas asociadas a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?

1.4. Objetivos de la investigación

1.4.1. Objetivo general

Determinar la supervivencia global a 5 años y los factores pronósticos asociados a la supervivencia en pacientes diagnosticados con leucemia aguda de los hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.

1.4.2. Objetivos específicos

1. Estimar la supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.
2. Evaluar la principal característica sociodemográfica asociada a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.
3. Evaluar la principal característica clínica asociada a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.
4. Evaluar las principales características laboratoriales, biológicas y evolutivas asociadas a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.

1.5. Justificación de la investigación

Este estudio se lleva a cabo debido a la necesidad primordial o fundamental de conocer la supervivencia a cinco años; así como los factores de riesgo asociados a la supervivencia en los pacientes diagnosticados con leucemia aguda. A nivel mundial se evidencia por diversos estudios el incremento de la incidencia y consecuentemente la mortalidad en países desarrollados y en vías en desarrollo, siendo más significativa en estos últimos. A nivel sudamericano, en los últimos años Brasil presentó una disminución en la incidencia y mortalidad por leucemia aguda, no siendo la misma situación en sus países vecinos. En el Perú, la leucemia figura entre las principales causas de años de vida saludable perdidos por cáncer. El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, señala que en el periodo 2020 a 2021 se registraron 989 casos de leucemias, siendo el 76,4% atendido por el MINSA y la tasa ajustada por edad de mortalidad (ASR) mayor igual a 4.2 por 100 000.

La trascendencia local y nacional de este proyecto radica en que sus resultados podrán generar evidencia y estrategias de planificación en salud, en los programas presupuestales de cáncer del país y así optimizar la asignación de recursos sanitarios en poblaciones de alto riesgo. Este estudio representa un

aporte sustancial al conocimiento científico porque aborda un vacío existente en la literatura nacional respecto a la supervivencia de adultos con leucemia aguda en el contexto del sistema público y de seguridad social. A través del análisis comparativo entre dos hospitales de referencia, se identifican patrones de supervivencia, variables pronósticas y diferencias contextuales que no han sido previamente descritas en el país ni en la región. Los resultados aportarán nueva evidencia sobre los determinantes clínicos, laboratoriales y demográficos que influyen en la evolución de la enfermedad, enriqueciendo la comprensión del comportamiento epidemiológico de la leucemia aguda en la región del Cusco y ofreciendo parámetros útiles para la toma de decisiones clínicas y sanitarias. Finalmente, la proyección social de este estudio radica en su potencial para fortalecer las políticas nacionales de control y atención del cáncer en el Perú. Los resultados obtenidos podrían servir como evidencia técnica para sustentar la ampliación del Plan Nacional de Atención Integral de Leucemia, actualmente centrado en la población pediátrica y pacientes jóvenes, de modo que incluya también a pacientes adultos jóvenes y mayores de 21 años. Asimismo, al identificar factores asociados con la supervivencia y mortalidad, este trabajo proporciona una base empírica que puede guiar el diseño de intervenciones oportunas y estrategias de detección y tratamiento oportuno y la mejora del acceso a servicios especializados. De este modo, el estudio contribuye no solo a reducir la carga de enfermedad, sino también a preservar la productividad y calidad de vida de la población económicamente activa, fortaleciendo así el bienestar social y sanitario de la región y del país.

1.6. Limitaciones de la investigación

La principal limitación de este estudio es el sesgo de selección, inherente a su diseño observacional bicéntrico, lo cual puede afectar la representatividad y generalización de los resultados a otras poblaciones. Asimismo, existe riesgo de sesgos relacionados con la objetividad del instrumento utilizado y su aplicabilidad específica a la población cusqueña. Se reconoce además un posible sesgo de información, ya que las fuentes de datos serán las historias clínicas, las cuales pueden presentar registros incompletos, letra ilegible o datos ausentes, lo que podría afectar la calidad de los resultados. Para minimizar estos sesgos, se seleccionarán únicamente las historias clínicas con información completa y se realizará una revisión exhaustiva de los datos recolectados mediante la ficha de recolección de datos. Adicionalmente en estudios de análisis de supervivencia, la presencia de datos censurados (pacientes que no

completan el seguimiento o cuya fecha de desenlace no se registra) puede limitar la estimación precisa de la supervivencia. También podría haber pérdida de seguimiento y dificultades para controlar adecuadamente las variables confusoras no registradas, lo que podría afectar la validez interna del análisis multivariado. Estas limitaciones serán consideradas e informadas durante la interpretación de resultados.

1.7. Aspectos éticos

Este estudio se efectuará respetando todos los aspectos éticos, al ser un estudio observacional retrospectivo, los pacientes ya no estarán expuestos a riesgo ni se vulnerarán sus derechos y la información obtenida de los documentos de la serie de datos se utilizará de manera profesional con el nivel adecuado de confidencialidad solo para los fines de este proyecto de estudios con fines educativos, se solicitará el permiso para el acceso a las historias clínicas al Hospital Regional del Cusco y al Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud Cusco para la recolección de datos. La investigación tomará en cuenta los estándares bioéticos relevantes para los seres humanos, de acuerdo con los establecidos en la Declaración de Helsinki dentro de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para la investigación Médica en Seres Humanos, protegiendo el honor y la intimidad de los participantes, respetando su integridad, confidencialidad y privacidad, priorizando el bienestar y respeto hacia el participante (20). Asimismo, se tomarán en cuenta los Principios y Directrices Éticos para la investigación en Sujetos Humanos, llamados el Informe Belmont, las cuales enfatizan respeto por las personas, la beneficencia y la justicia, procurando maximizar beneficios y minimizar riesgos. Dichos principios continúan vigentes y han sido reafirmados en documentos recientes, como la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la OPS/OMS (21,22).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

2.1. Marco teórico

Se presenta primero un marco conceptual de la leucemia aguda, sus subtipos y características, con el fin de contextualizar posteriormente la variable dependiente y las variables independientes de la investigación, de manera que adquieran relevancia

2.1.0. Leucemia aguda

Las leucemias agudas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias clonales resultantes de la transformación oncogénica de células progenitoras

hematopoyéticas, esta transformación conlleva a una propagación desorganizada de una clona de ellas de forma desregulada, al ser una falla del crecimiento clonal, usualmente se asocia con cambios en los genes reguladores, lo que genera una sobreproducción sin sentido blastos incapaces de madurar y desempeñar sus funciones fisiológicas normales (23). Las células malignas individuales maduran de forma lenta e incompleta durante el ciclo celular que a menudo se extiende y la mayoría de esas células incompetentes sobreviven más de lo habitual, pero sin cumplir con su misión ordinaria (23)

El término leucemia deriva etimológicamente del griego “leukos” (blanco) y “haima” (sangre), por lo que alude a “sangre blanca” y el término “aguda” se conserva actualmente por tradición histórica (24). Originalmente, los pacientes con leucemias “agudas” tenían un pobre pronóstico y tórpida evolución en comparación a los pacientes con leucemias “crónicas”; por lo que, la situación mostró una mejoría significativa debido al uso de métodos de terapias más efectivas y diagnóstico más temprano, la proliferación no controlada de estas células en la médula ósea, el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de los órganos de la economía son los mecanismos principalmente responsables de los efectos devastadores de la enfermedad (23).

Su característica común es el acúmulo de las células malignas anormales en la médula ósea y en la sangre, lo que provoca fallo medular (anemia, neutropenia y trombocitopenia) e infiltración de órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, meninges, cerebro, testículos o piel) (23).

La tasa de letalidad media anual de las leucemias agudas se sitúa entre 3 a 5 casos por cada 100,000 habitantes, lo que evidencia una tendencia creciente en su incidencia (23). En la población pediátrica, las leucemias representan la principal causa de muerte por neoplasia, a partir de la segunda mitad del siglo XX, se lograron avances importantes en su tratamiento, que modificó un paradigma clínico anterior en el que prevalecía de que la palabra leucemia era sinónimo de muerte inevitable en un corto tiempo, este notable progreso ha permitido alcanzar tasas de curación cercanas al 100% en casi todos los niños y alrededor de un 30% en los adultos con leucemia aguda linfoblástica; en el ámbito de las leucemias agudas mieloblásticas, los avances terapéuticos fueron menos significativos, dado que las cifras de curación para niños y adultos oscilan en torno a 25 y 15% respectivamente (23).

2.1.0.1. Clasificación

Las leucemias agudas se clasifican de acuerdo a la línea celular proliferante, pueden dividirse en tipos linfoides y mieloides (o no linfoides). La mejor clasificación que puede efectuarse de la leucemia aguda es la clasificación MIC (inmunológica y citogenética) (23,25).

En 1976, un grupo internacional de investigadores conformado por profesionales franceses, americanos y británicos estableció los criterios para realizar la clasificación morfológica de las leucemias agudas, que las clasificaba en nueve subtipos, tres de estirpe linfóide y seis de estirpe mieloide, la clasificación franco-americano-británica (FAB) sirvió para unificar los criterios morfológicos y permita estandarizar los criterios morfológicos diagnósticos y facilitar su correlación con el pronóstico de la enfermedad (25). No obstante, la Organización mundial de la Salud (OMS), con los avances en la biología molecular, citogenética e inmunofenotipificación, esta clasificación ha sido reemplazada por sistemas que integran de mejor manera las características genéticas, moleculares y clínicas para un diagnóstico más preciso (26). Asimismo, en el contexto de la leucemia mieloide aguda, grupos como European Leukemia Net (ELN) han propuesto estratificaciones pronósticas basadas en marcadores moleculares en respuesta al tratamiento, lo que ha permitido un manejo más personalizado y dirigido y también permitir la detección de la enfermedad residual mínima (27).

La base de la inmunofenotipificación es la adquisición secuencial de antígenos de diferenciación linfóide o mieloide, así como la expresión diferencial de antígenos de linaje. Se ha demostrado la expresión de marcadores específicos de las diversas fases de la diferenciación hematopoyética normal, así como combinaciones aberrantes de estos o de marcadores tumorales particulares, en células leucémicas clonales. A la hora de definir leucemias de linaje mixto o LLA, la tipificación inmunológica resulta especialmente útil (23,25).

La presencia de células leucémicas residuales puede monitorizarse con gran sensibilidad mediante técnicas de citometría multiparamétrica una vez identificado el fenotipo leucémico específico, en particular si es discriminatorio. La mayoría de las veces, la apariencia de los blastos en el frotis de sangre periférica puede utilizarse para sospechar la diferenciación entre las líneas linfóide o linfoblástica (LLA) y mieloide o mieloblástica (LMA) de ambos tipos de leucemia. Esto puede verificarse luego mediante estudios de inmunofenotipo, citogenéticos y moleculares (23).

Tabla 1: Técnicas para el estudio de las leucemias agudas

Técnica	Morfología	Citogenética	Inmunofenotipo	Biología molecular
Procedimientos	Tinción May-Grunwald-Giemsa Tinciones citoquímicas	Cariotipo FISH para anomalías específicas	Estudio de expresión diferencial de antígenos Dobles y triples marcajes	PCR NGS
Sensibilidad para EMR	1×10^3	$1 \times 10^{3-4}$	$1 \times 10^{4-5}$	1×10^6
Clasificación	FAB	Clasificación citogenética en grupos pronósticos	Clasificación inmunológica de LAL Refuerzo FAB para LAM	Subgrupos pronósticos en LA con CN Clasificación de la IMS (2016)

Sensibilidad para EMR: para detectar una célula leucémica entre 10^n células normales. CN: cariotipo normal; EMR: enfermedad mínima residual; FAB: grupo cooperativo Franco-Americano-Británico; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; LA: leucemia aguda; LAL: leucemia aguda linfóide; LAM: leucemia aguda mielóide; NGS: Secuenciación de última generación; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Moraleda J. Pregrado de Hematología (23).

2.1.0.1.1. Clasificación inmunológica

En el estudio de las células hematopoyéticas, los marcadores inmunológicos han hecho posible: a) identificar líneas o tipos celulares que son difíciles de clasificar utilizando métodos morfológicos y citoquímicos convencionales; b) establecer subgrupos inmunológicos en poblaciones de células normales y sus contrapartes leucémicas; y c) definir poblaciones celulares con propiedades biológicas específicas. Estos marcadores funcionan identificando células basadas en sus características antigénicas. Como resultado, las técnicas inmunológicas pueden identificar antígenos (Ags) en las membranas celulares o en su citoplasma, algunos de los cuales son exclusivos de poblaciones celulares particulares. Los

heteroantisueros contra inmunoglobulinas citoplasmáticas o de superficie y una variedad de anticuerpos monoclonales (mAbs) que detectan anticuerpos citoplasmáticos o de membrana, están disponibles para detectar estos antígenos. Mientras que algunos mAbs detectan Ags más ampliamente distribuidos, otros pueden ser específicos de una línea celular específica o incluso de una etapa específica de maduración (25).

El origen de la mayoría de las leucemias se puede determinar con la selección adecuada de un panel de mAb y otros marcadores convencionales lo cual es muy beneficiosos cuando los datos morfológicos y citoquímicos no son concluyente. Con base en la expresión de Ag u otros marcadores en células leucémicas, el fenotipo de la leucemia aguda se puede asignar utilizando el método simplificado (Tabla 1). Esta clasificación inmunológica simplificada fue creada por un grupo de hematólogos de Latinoamérica y adaptada a las limitaciones económicas de los países en desarrollo. Con base en un número limitado de anticuerpos monoclonales, la leucemia aguda se clasificó en tres variedades distintas con diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas: leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda de células T y leucemia linfoblástica aguda de células B. Cada variedad experimentó dos etapas de maduración. Es crucial enfatizar que los anticuerpos monoclonales necesarios para esta clasificación pueden reconocer antígenos en el citoplasma y en la superficie celular (25).

Tabla 2: Clasificación inmunológica de las leucemias agudas

Leucemia	Variantes	Ac. obligados	Ac. opcionales
LAL T	Ninguna	CD7, CD3c, CD2, CD34, CD45 y I dI	
LAL B	Pro-B B Común Pro B B	CD79a, CD19, CD1, 1g's, cadenas u, I ILA-DR, I d I, CD34 y CD45	CD20 y CD38
Mieloblástica	LAM 15:17+ LAM 15:17-	MPOc, CD13, CD117, CD34, CD15, HLA-DR y CD45	CD36 Y CD64

Ac. = anticuerpo; LAL T = Leucemia linfoblástica T, LAL B = Leucemia linfoblástica B;

LAM = Leucemia aguda mieloblástica; CD = Designación de grupo (cluster designation); Ig's = Inmunoglobulinas de superficie; TdT = Transferasa de desoxinucleótidos terminales identificada por anticuerpo monoclonal; MPOc = Mieloperoxidasa identificada por anticuerpo monoclonal

Fuente: Ruiz G. Fundamentos de Hematología (25).

2.1.0.1.2. Clasificación citogenética

Las anomalías cromosómicas constituyen hallazgos frecuentes en la leucemia aguda siendo particularmente en leucemia mieloide aguda (LAM), donde se observan en más del 50% de los casos (23). Se han descubierto ciertas asociaciones entre el tipo de leucemia aguda y las anomalías cromosómicas, entre las más representativas en LAM, destacan t(4:11) (q21;q23) en LAM-M4 (mielomonoblástica), t(8;21) (q22.1;q22.3) en LAM-M2 (mieloblástico con maduración), t(15;17) (q22;q11.2) en LAM-M3 (promielocítico) e inv(16) (p13.2q22) en LAM-M4EO (mielomonoblástica con eosinofilia). Desde el punto de vista pronóstico, alteraciones cromosómicas de mayor significancia en LAM son las siguientes: la traslocación (15;17) (q22;q11.2) de la LAM-M3 (promielocítica) que produce un gen quimérico (PML/RAR- α) (leucemia promielocítica / retinoid acid receptor Alpha); la traslocación (8;21) de LAM-M2 que produce el gen quimérico AML1/ETO (acute myelogenous leukemia / eight twenty one); y la inversión del cromosoma 16 (inv16) de la leucemia mielomonoblástica con eosinofilia (LAM-M4EO) la cual conlleva a implicancias pronósticas favorables bajo esquemas terapéuticos adecuados (23). La presencia de cualquiera de estas tres alteraciones genéticas en la leucemia mieloide aguda (LAM) se asocia con un mayor tiempo de supervivencia, una probabilidad incrementada de alcanzar la remisión y un pronóstico más favorable; en la actualidad, la clasificación citogenética de la LAM tiene implicaciones terapéuticas significativas, siendo crucial para la toma de decisiones clínicas (25).

Una anomalía cromosómica común en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el cromosoma Filadelfia: t(9q+;22q-) (q34.1;q11.2), este cromosoma también produce un gen quimérico llamado BCR/ABL (breakpoint cluster región / Abelson) que codifica la síntesis de proteínas con función de tirosina quinasa, p190, que es característica de la leucemia linfoblástica; y p210, que es característica de la leucemia mieloide crónica. El 2% de los niños con LAL e incluso el 25% de los adultos tienen el cromosoma Filadelfia, que se ha relacionado con un mal pronóstico. Ubicado en el cromosoma 11, el gen MLL

(mixed lineage leukemia) (11q23) se encuentra frecuentemente alterado en LAL y LAM, particularmente en la LAM, debido al empleo de fármacos inhibidores de la topoisomerasa II, y en algunas LAL de estirpe B; está relacionado a un mal pronóstico; por lo tanto, la leucemia es una enfermedad multiclonal, que al momento del diagnóstico tiene un clon dominante más expandido, pero alberga subclones que pueden reaparecer o mutar a lo largo de su evolución, siendo los responsables de recaídas y resistencias al tratamiento (23,25).

2.1.0.1.2.1. De la patología genética a la terapia traslacional

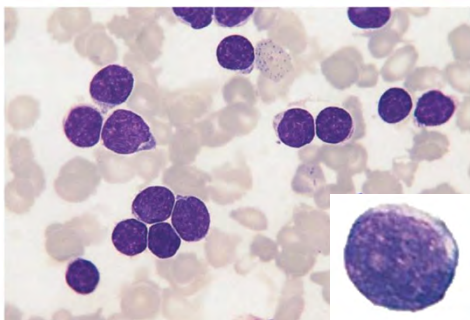
La leucemia aguda promielocítica (LAP) representa un modelo paradigmático de cómo el conocimiento genético ha transformado el pronóstico de las leucemias agudas. Su traslocación característica t(15;17) produce la proteína de fusión PML-RAR- α , que bloquea la diferenciación promielocítica. El uso de terapias dirigidas con ácido todo-trans-retinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO) permite revertir este bloqueo, logrando tasas de remisión y supervivencia superiores al 90 %, consolidando uno de los mayores éxitos de la medicina traslacional en hematología (23).

2.1.0.1.2.2. Leucemias agudas linfoblásticas

- **Clasificación morfológica de la LAL**

Los tres subtipos de LLA que podemos identificar según la clasificación morfológica de FAB son L1, L2 y L3. Esta clasificación morfológica ya no es útil y ha sido sustituida por la clasificación inmunológica basada en la citometría de marcadores linfoides específicos, seguida de la clasificación genética, como lo muestra la clasificación de la OMS de 2016 (28).

Clasificación FAB de leucemia linfoblástica



L1

Leucemia linfoblástica aguda con estructura homogénea

Frecuencia:

Entre 25% y 30% de casos en adultos y 85% en niños

Morfología:

Blastos homogéneos, núcleo regular, cromatina homogénea, nucleolo pequeño o ausente, citoplasma escaso y leve a moderada Basofilia.

Inmunofenotipo:

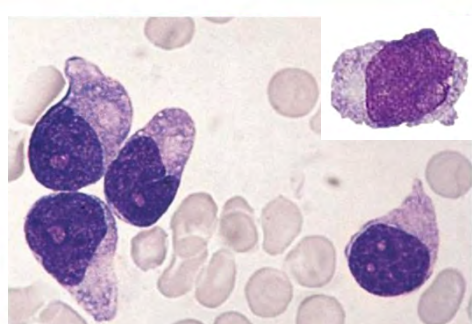
B:

- CD19
- CD22
- CD79a
- CD10
- CD20

T:

- CD3
- CD7
- CD5
- CD2
- CD4

*Cytoplasmic or superficial immunoglobulin



L2

Leucemia linfoblástica aguda con estructura variada

Frecuencia:

Representa el 70% de casos en adultos y 14% en niños

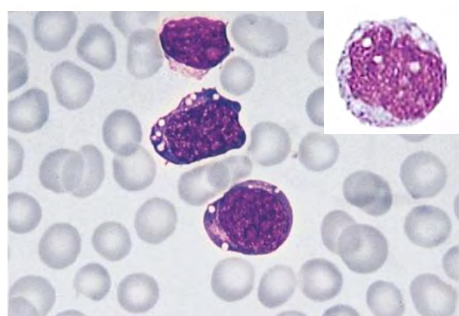
Morfología:

Núcleo irregular, estructura heterogénea de la cromatina, nucléolo grande, pleomórficos.

Inmunofenotipo:

B:	T:
•CD19	•CD3
•CD22	•CD7
•CD79a	•CD5
•CD10	•CD2

Inmunoglobulina citoplasmática o superficial



L3

Leucemia de Burkitt

Frecuencia:

Subtipo raro, representa menos del 1% al 2% de casos

Morfología:

Blastos grandes, nucléolo prominente, estructura homogénea punteada de la cromatina, citoplasma abundante, abundante vacuolización citoplasmática (tipo burbuja) que cubre el núcleo.

Inmunofenotipo:

B:	T:
•CD19	•CD3
•CD22	•CD7
•CD79a	•CD5
•CD10	•CD2

Inmunoglobulina citoplasmática o superficial

Figura 1. Clasificación franco-estadounidense-británica de la leucemia linfoblástica aguda

Adaptado de Bain B, et al. Diagnóstico de leucemia. John Wiley & Sons 2024 (29).

• Clasificación inmunológica de la LAL

El inmunofenotipo de los blastos leucémicos refleja su nivel de bloqueo de la maduración y el linaje celular del que provienen. Las leucemias linfoblásticas agudas se dividen en dos grupos principales con base en estas ideas y un panel de múltiples anticuerpos monoclonales: células B (que constituyen más del 80% de los casos) y células T. Las diversas fases de la diferenciación normal de los linfocitos B y T están representadas por los subgrupos dentro de cada una. La clasificación inmunológica es útil en entornos clínicos y de pronóstico y tiene una buena correlación con los cambios genéticos. La forma más prevalente es la LAL común CD10 (CALLA) positiva (65% en niños, 50% en adultos), pro-B y pre-B en niños y adultos, ambos en 25%. Mientras que el fenotipo pro-B es peor en pacientes pediátricos y el fenotipo común es bueno en ellos, pero más adverso en adultos. La cepa B madura (tipo Burkitt) con morfología L3, TdT negativo y un marcador cromosómico específico, la traslocación t(8;14), vinculada al oncogén cMYC, es la menos común (menos del 5%). Aunque tiene mal pronóstico, ha mejorado desde que se utilizó la quimioterapia combinada

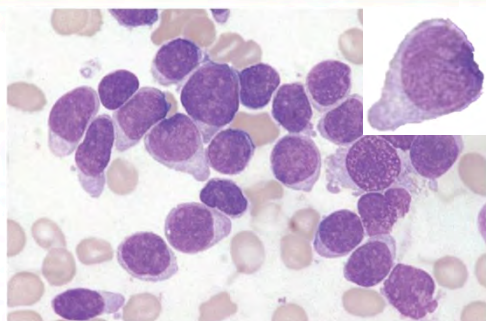
intensiva. Las cepas T suelen manifestarse como una masa mediastínica (23).

2.1.0.1.2.3. Leucemias agudas mieloblásticas

- **Clasificación del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico**

Las LMA exhiben una gama muy diversa de morfologías, presentaciones clínicas, pronósticos y opciones de tratamiento. Según el grado de diferenciación y maduración de las células predominantes en granulocitos, monocitos, eritrocitos o megacariocitos, la clasificación FAB, separa las células en 8 subtipos. Se requiere de un mínimo de 20% de blastos de médula ósea para la leucemia aguda, para la diferenciación de los subtipos se realizan pruebas citoquímicas, y es importante para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en la figura 2 se aprecian sus imágenes histológicas y sus características (23).

Clasificación FAB de leucemia mieloide aguda



M0

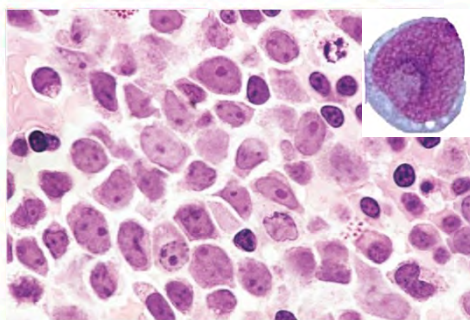
Leucemia mieloide aguda mínimamente diferenciada

Morfología:

Pueden parecerse a los blastos de LLA-L2, blastos de tamaño mediano, núcleo redondeado, cromatina fina, citoplasma basófilo no granular, nucléolo prominente.

Inmunofenotipo:

- CD13 +
- CD33 +
- CD11b +
- CD11c +
- CD14 +
- CD15 +



M1

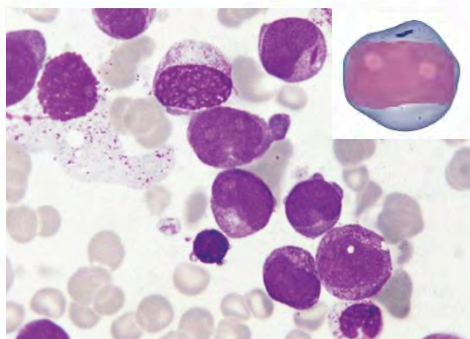
Leucemia mieloide aguda indiferenciada (sin maduración)

Morfología:

Blastos de tamaño mediano con una gran proporción de núcleo: citoplasma (n:c), cromatina dispersa con uno o más nucléolos prominentes. Los blastos pueden mostrar granulación azurófila fina o bastones de Auer aislados en el citoplasma 5% al 10% de los casos.

Inmunofenotipo:

- MPO +
- CD13 +
- CD33 +
- CD117+
- CD34 +/-



M2

Leucemia mieloide aguda diferenciada (con maduración)

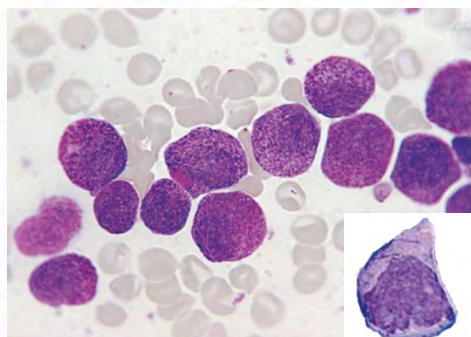
Morfología:

Blastos de tamaño pequeño con un gran radio de núcleo: citoplasma y núcleo redondeado a veces se localiza en un borde del citoplasma. El núcleo muestra cromatina dispersa e inmadura con uno o más nucleolos. El citoplasma es basófilo y puede contener trazas de gránulos azurófilos primarios o bastones de Auer aislados.

Inmunofenotipo:

- MPO +
- CD34 +/-
- CD13 +
- CD15 +
- HLA-DR +/-
- Sudan black +
- CD117 +/-

Continuación:



M3

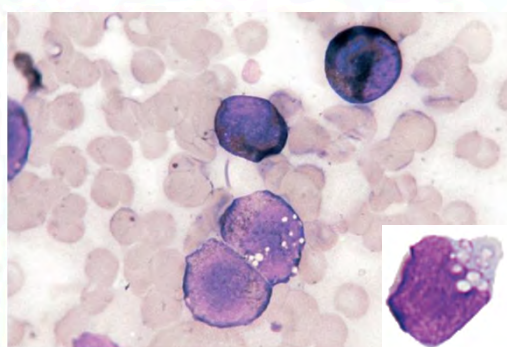
Leucemia aguda promielocítica

Morfología:

Granulación azurofílica abundante e intensa. El núcleo suele tener un aspecto monocítico (reniforme) y es irregular o bilobulado con una hendidura profunda. El citoplasma es escasamente basófilo debido a la proliferación de la granulación azurófila. Algunos promielocitos atípicos también contienen inclusiones citoplasmáticas cristalinas alargadas o en forma de astilla, características de este tipo de leucemia. Estas suelen formar grumos, pero se diferencian de los bastones de Auer en que presentan una estructura tubular en la microscopía electrónica.

Inmunofenotipo:

- CD13 +
- CD33 +
- HLA-DR -
- CD34 -



M4

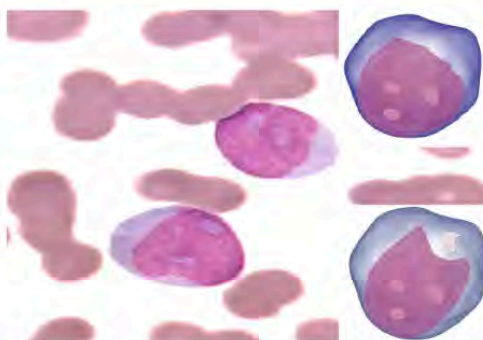
Leucemia aguda mielomonocítica

Morfología:

Blastos grandes, proporción núcleo: citoplasma (n:c) moderada y Basofilia variable. El núcleo puede ser redondeado, arriñonado o irregular. Los nucléolos suelen ser prominentes

Inmunofenotipo:

- CD13 +
- CD15 +
- CD33 +
- CD11b +
- CD11c +
- CD14 +
- CD64 +
- CD4 +



M5

Leucemia monocítica aguda

Leucemia monoblástica aguda M5a:

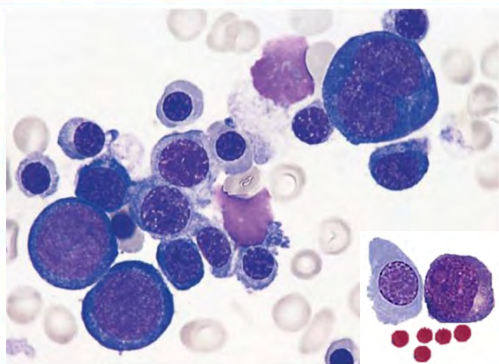
Blastos grandes con núcleo redondeado y cromatina inmadura dispersa (1-3 nucléolos), así como citoplasma moderadamente grande e intensamente basófilo. El citoplasma puede presentar algunos bastones de Auer y/o prolongaciones y granulaciones.

Leucemia monocítica aguda M5b:

Los promonocitos presentan un núcleo redondeado o arriñonado con un citoplasma menos basófilo, más granulado que los monoblastos y con algunas vacuolas. La presencia de eritrofagocitosis junto con blastos monocíticos sugiere una traslocación t(8;16)

Inmunofenotipo:

- CD14 +
- CD68 +
- CD4 +
- CD11c +
- HLA-DR +
- CD64 +



M6

Eritroleucemia

Leucemia eritroide M6a con proliferación de blastos mixtos:

Más del 50% de precursores eritroides y alrededor del 30% de mieloblastos. La morfología de los eritrocitos en sangre periférica está muy alterada, con esquistocitos, células en pinza o en forma de hongo, equinocitos y acantocitos espiculados.

Leucemia eritroide pura M6b:

Los eritroides constituyen el 80% de las células de la médula ósea, con menos del 3% de células mieloides. Los eritrocitos en sangre periférica se componen de macrocitos, punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly o anillos de Cabot.

Inmunofenotipo:

- CD13 +
- CD33 +
- CD15 +
- Glycophorin A +
- Glycophorin C +

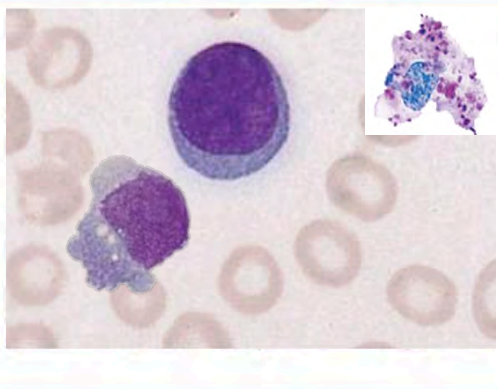
	M7 Leucemia aguda megacariocítica Morfología Blastos polimórficos muy inmaduros. El núcleo es excéntrico, con cromatina dispersa y reticulada, y de uno a tres nucléolos prominentes. El citoplasma no es granular, es basófilo y su aspecto es muy similar al de las plaquetas, con pseudópodos o granulaciones. Se observan micromegacariocitos y fragmentos de megacarioblastos en sangre periférica (plaquetas gigantes, algunas muy degranuladas). Inmunofenotipo: •CD41 + •CD61 + •CD42 + •CD13 + •CD33 + •CD34 +
---	--

Figura 2. Clasificación franco-estadounidense-británica de la leucemia mieloide aguda

Adaptado de Bain B, et al. Diagnóstico de leucemia. John Wiley & Sons 2024 (29).

2.1.0.1.2.4. Leucemias de linaje ambiguo.

La leucemia aguda de linaje ambiguo (ALAL) comprende dos entidades: la leucemia aguda de fenotipo mixto (LEAM), caracterizada por la expresión inmunofenotípica de más de un linaje hematopoyético, y la leucemia aguda indiferenciada (LAU), en la que no se logra demostrar diferenciación suficiente hacia ningún linaje específico, ambas abarcan un pequeño porcentaje de casos (5-10%). Para clasificar estas leucemias, la quinta edición de la clasificación de tumores hematolinfoides, se basaron en técnicas citológicas y /o de inmunofenotipificación de citometría de flujo estableciendo criterios que se describen en la tabla 3 (23,30,31).

Tabla 3: Criterios de asignación de linaje para la leucemia aguda de fenotipo mixto

	Criterio
Linaje B	
CD19 fuerte ^a	1 o más también fuertemente expresados: CD10, CD22, CD79a ^c
O	
CD19 débil ^b	2 o más fuertemente expresados: CD10, CD22, CD79a ^c
Linaje T	
CD3 (citoplasmático o de superficie) ^d	La intensidad supera en parte el 50% del nivel de células T maduras mediante citometría de flujo O Inmunocitoquímica positiva con reactivo de cadena no zeta
Linaje mielóide	
Mieloperoxidasa	La intensidad supera en parte el 50% del nivel de neutrófilos maduros
O	
Diferenciación monocítica	2 o más expresados: Esterasa no específica, CD11C, CD14, CD64 o lisozima

a Intensidad de CD19 excede en parte el 50% de la del progenitor de células B normal mediante citometría de flujo

b La intensidad del CD19 no supera el 50% de la del progenitor de células B normal mediante citometría de flujo

c Siempre que el linaje T no esté bajo consideración, de lo contrario no se puede utilizar CD79a

d Utilizando anticuerpo anti-cadena épsilon CD3

Fuente: Khoury et al. Quinta edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud: Neoplasias Mieloides e Histiocíticas/Dendríticas. 2022 (31).

2.1.0.2. Cuadro clínico

Los síndromes hemorrágicos, anémicos o infiltrativos, ya sea por separado o en combinación, están presentes en los pacientes con LAL. El sangrado puede ser resultado de una coagulopatía de consumo, como en la leucemia promielocítica (M3-LMA), trombocitopenia por invasión leucémica de la médula ósea. La

anemia, que suele ser más grave en la leucemia linfoblástica, también está causada por la invasión tumoral de la médula ósea. Sorpresivamente, en los niños con leucemia linfoblástica, la anemia grave es un indicador de buen pronóstico. El síndrome infiltrativo se caracteriza por agrandamiento de los ganglios linfáticos, el bazo o el hígado (se encuentran en 80% de las LAL y 30% de las LAM); las leucemias monoblásticas tienen más probabilidades de infiltrar las encías que las leucemias linfoblásticas. La CID usualmente se asocia a la leucemia promielocítica, por lo que se puede manifestar con hemorragias cerebrales (asociado a variantes monocitarias). El dolor óseo puede ser resultado de la expansión de la cavidad de la médula ósea inducida por la proliferación de células monoclonales. Un efecto secundario común de la leucemia linfoblástica aguda (LAL) de células T es el agrandamiento del timo, que se puede observar en las radiografías de tórax. Una cuarta parte de los pacientes con leucemia aguda tiene recuentos de glóbulos blancos dentro de los rangos normales, mientras que otra cuarta parte tiene recuentos de glóbulos blancos en menor cantidad. Solo la mitad de los pacientes presenta un recuento elevado de glóbulos blancos. Por lo tanto, el hecho de que el recuento de glóbulos blancos sea normal nunca es apropiado para descartar un diagnóstico de leucemia aguda. Otros tejidos como el pulmón, el ojo, la nasofaringe, el hueso o el riñón pueden ser invadidos por células leucémicas, estas infiltraciones en ocasiones pueden adoptar la forma de masas conocidas como sarcomas mieloides o sarcomas granulocíticos, que son características de la LMA-M2 con t(8;21). Aunque en ocasiones pueden presentarse antes de la leucemia, aún se los clasifica como una categoría equivalente a la leucemia. En casos de recaídas usualmente infiltran a nivel testicular (23,28).

2.1.0.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la leucemia aguda, se hace mediante las tinciones pancromáticas como May, Grunwald-Giemsa, Wright o Romanowsky se utilizan para analizar frotis de sangre periférica o aspirados de médula ósea con el fin de diagnosticar LA. En ciertas circunstancias, el análisis de médula ósea no es estrictamente necesario porque el diagnóstico de LA se puede hacer fácilmente cuando. La invasión blástica de la sangre periférica es muy grave, esto sucede principalmente en la LAL. Sin embargo, el análisis de médula ósea se debe realizar en los casos en que existen incertidumbre o cuando la invasión blástica de la sangre periférica es menos grave. Idealmente la aspiración de médula ósea siempre debe ir seguida de una biopsia ósea, la toma de muestra del esternón

no es común. Se reconoce que un diagnóstico preciso de LMA requiere de la presencia de más del 20% de las células nucleadas de la médula ósea. Se supone que hay más del 20% de blastos en la médula ósea cuando hay una invasión blástica significativa de la sangre periférica (lo que menos del 20% correspondería a un síndrome mielodisplásico), para un diagnóstico inequívoco de LAM, las células leucémicas de la médula ósea o sangre periférica deben contener cuerpos o bastones de Aüer. Una vez que se ha logrado la remisión completa, la enfermedad mínima residual puede identificarse mediante biología molecular utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar PML/RAR- α , AML1/ETO, BCR/ABL u otras proteínas de fusión, esto ayuda a determinar el diagnóstico y el tipo de leucemia, útil en el seguimiento de los pacientes y su pronóstico (23).

2.1.0.4. Tratamiento

El pilar del tratamiento moderno para la mayoría de las leucemias agudas, es la quimioterapia intensiva. Más de 1 billón de células neoplásicas conforman la carga tumoral de la leucemia aguda en el momento del diagnóstico, durante la fase visible. El clon leucémico completo, incluyendo las células madre leucémicas, que típicamente proliferan y causan que la leucemia visible recurra y lograr su remisión completa. En consecuencia, hay dos objetivos claros para el tratamiento de quimioterapia: lograr la remisión completa (RC) y deshacerse de la EMR para prevenir la reaparición de la leucemia. Dos etapas principales del tratamiento se utilizan para lograr esto (23).

2.1.0.4.1. Tratamiento de inducción

Cuando el examen citomorfológico no revela leucemia visible y se normalizan los valores sanguíneos periféricos, esta es la primera quimioterapia necesaria para lograr la RC. En particular, esta se describe como:

- Hematopoyesis normal, ausencia de blastos en la sangre y menos del 5% en la médula ósea.
- Recuperación de los valores de hemograma, con más de $1,5 \times 10^9/L$ y más de $100 \times 10^9/L$.
- La remisión no significa necesariamente la curación, ya que puede persistir una masa tumoral considerable incluso después de alcanzar la remisión completa y esta disminuye gradualmente con cada tratamiento de quimioterapia adicional (23).

2.1.0.4.2. Tratamiento posremisión

También llamada terapia de consolidación, el objetivo es eliminar el clon leucémico restante, por lo que implica múltiples ciclos de tratamientos de 4 a 8 días de duración, durante los cuales se administran diversos agentes quimioterápicos, seguidos de una fase de aplasia después de cada ciclo. La terapia de consolidación se administra inmediatamente después de la inducción, siendo usualmente la misma intensidad de la fase de inducción, donde se utilizan dosis mayores o una combinación de fármacos adicionales para eliminar las células leucémicas que puedan haber persistido durante las fases anteriores, la fase de mantenimiento consiste en un tratamiento de dosis baja que continúa durante varios meses después de la fase inicial de citorreducción más agresiva, por lo que es beneficiosa en casos de leucemia linfoblástica aguda (23).

2.1.0.4.3. Tratamiento en leucemia aguda linfoblástica

Los avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LAL) fueron notables con el tiempo, sobre todo en pacientes pediátricos, donde las tasas de remisión completa (RC) superan el 90% y el 80% permanecen asintomáticos después de 5 años; sin embargo, la LAL presenta una notable heterogeneidad sobre todo a nivel del pronóstico y su respuesta en algunos subgrupos, en especial con la edad (población pediátrica o adulta), el subtipo inmunológico, las consideraciones genéticas y la presencia o ausencia de enfermedad residual mínima (EMR), en pacientes con alto riesgo es posible intensificar el tratamiento para inducir las remisiones más rápidas y prevenir las recaídas. La LAL exhibe una alta sensibilidad a múltiples agentes quimioterapéuticos, por lo que se utilizan esquemas combinados, con profilaxis dirigida a nivel del sistema nervioso y terapias de mantenimiento más prolongadas (23). Debido al avance significativo en los últimos años, se han desarrollado las inmunoterapias mediante el uso de anticuerpos que redirigen a las células T (ADC), anticuerpos desnudos y anticuerpos unidos a agentes citotóxicos, que demostraron una respuesta sobresaliente en la LAL, al compararse con la quimioterapia (debido a los efectos adversos asociados a largo plazo), la evidencia de conjugados anticuerpo-fármaco muestra una tasa de recaída y remisión total del 81% en la LAL, una tasa de supervivencia de 7,7 meses y una menor toxicidad, blinatumomab ha mostrado una tasa de remisión del 80% y una tasa de supervivencia de 7,7 meses. Sobre todo, la eficacia y la seguridad han aumentado en pacientes de edad avanzada con estos anticuerpos, por lo que muestran avances prometedores, las nuevas alternativas además del ADC, los

anticuerpos biespecíficos y terapias basadas en receptores de antígenos quiméricos. Sin embargo, los países en desarrollo con bajo nivel socioeconómico carecen de acceso a este tratamiento (32).

2.1.0.4.4. Tratamiento en leucemia aguda mieloblástica

El tratamiento en la LAM ha cambiado significativamente desde 2017, antes de esa fecha los únicos tratamientos disponibles eran la quimioterapia estándar con citarabina y la terapia de inducción basada en antraciclinas. Sin embargo, se ha demostrado que los agentes hipometilantes de agente único como la azacitidina, son útiles para los pacientes con LAM mayores de 75 años, proporcionando una opción de tratamiento menos intensiva y, por lo tanto, menos efectos adversos. La asociación de agentes hipometilantes con venetoclax mostró una mejora en la supervivencia, en comparación con la monoterapia (28,33).

Los factores principales para tratar la LAM son la salud general del paciente, el subtipo de la enfermedad y sus preferencias para mejorar su calidad de vida. La nueva formulación liposomal utiliza un régimen 7+3 con una proporción molar de 1:5 y una combinación de dos fármacos de daunorrubicina y citarabina. Esto mantiene los medicamentos en la médula ósea de manera sinérgica. Mejores tasas de remisión, alta supervivencia, menor toxicidad, mejor calidad y las dificultades incurridas por el complicado proceso de producción del fármaco hacen que el desarrollo sea exitoso, el primer inhibidor de base molecular, la midostaurina, se autorizó para el tratamiento de pacientes con LAM con variantes FLT3 en 2017, por lo que ha permitido identificar objetivos de mayor eficacia para la farmacoterapia, la incorporación de terapias de base molecular (midostaurina, gilteritinib, quizartinib dirigidos a variantes de FLT3; ivosidenib y olutasidenib dirigidos a variantes de IDH1; y enasidenib dirigido a IFH2) y la identificación de regímenes de combinación racionales (28,33).

2.1.0.4.5. Tratamiento en leucemia aguda promielocítica

La LAP era una LAM mortal tras el diagnóstico, ya que usualmente debutaba con CID, con una supervivencia a largo plazo de un 40%. Recientemente se ha desarrollado un tratamiento mucho menos tóxico, los fármacos focalizados ATRA (Ácido Retinoico Todo Trans) y ATO (trióxido de arsénico), se han recomendado y pueden considerarse uno de los mayores avances jamás vistos en el tratamiento de la LAM. Las directrices internacionales actuales incluyen este tratamiento sin quimioterapia para pacientes de bajo riesgo y recomiendan combinarlo con antraciclinas para pacientes de alto riesgo como primera línea

de tratamiento para la LAP. Cuando ATO no está disponible, la combinación de ATRA y antraciclinas es viable, incluso ha acortado la duración del tratamiento para la LAP, ya que no siempre se requiere de quimioterapia de dosis baja (23,34).

2.1.1. Supervivencia de la leucemia aguda

La supervivencia en la leucemia aguda, se refiere al período durante el cual, un paciente permanece vivo después de su diagnóstico (o incluso esté con tratamiento) de la enfermedad, es esencial conocerla para evaluar la eficacia de los tratamientos o de algunos factores que intervienen durante su evolución, como características inherentes a la persona o factores pronósticos que modifican la longevidad, es importante la supervivencia y su análisis ya que representa una medida estadística utilizada en estudios clínicos (23).

2.1.1.1. Supervivencia global de la leucemia aguda

La supervivencia global (también denominada supervivencia general), corresponde al tiempo desde el diagnóstico de la leucemia aguda hasta el desenlace final que es el fallecimiento el cual puede ser por cualquier causa o la pérdida del seguimiento del paciente (35).

2.1.1.1. Supervivencia libre de leucemia aguda

La supervivencia libre de enfermedad se caracteriza por un periodo más específico de análisis que involucra, la reaparición de la enfermedad (recaída) después del tratamiento o diagnóstico o también la mortalidad por causa específica de la enfermedad (36).

2.1.2. Factores que influyen en la supervivencia de la leucemia aguda

2.1.2.1. Edad

La edad es el tiempo que ha vivido una persona o un organismo y de acuerdo a su longevidad es el factor de riesgo más importante para el paciente, la edad en el momento del diagnóstico es un factor vital para determina la supervivencia a largo plazo de los pacientes con LAM y LAL, por lo que las tasas de supervivencia promedio a los 2 y 5 años de los pacientes diagnosticados antes de los 40 años son cinco veces superiores a las de los pacientes diagnosticados a los 65 años o más (37,38).

2.1.2.2. Sexo

El sexo corresponde a las características biológicas y fisiológicas que distinguen a los individuos masculinos de los femeninos, incluyendo las estructuras reproductivas y sus funciones. En el contexto de la leucemia aguda, el sexo constituye un determinante importante, ya que diversos estudios han mostrado diferencias en incidencia, respuesta al tratamiento y supervivencia entre hombres y mujeres (39,40).

2.1.2.3. Índice de masa corporal

El índice de masa corporal es una medida antropométrica utilizada para estimar la composición corporal a partir de la relación entre el peso y la estatura. Se define como el cociente entre el peso corporal en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2) y se emplea ampliamente para clasificar el estado nutricional de individuos de ambos sexos, según los criterios establecidos un IMC de menos de 18,5 se clasifica como bajo peso, un IMC de 25 o más se considera sobrepeso y un IMC de 30 o más se considera obesidad (39). Estas condiciones reflejan un exceso o una acumulación de tejido adiposo que puede implicar consecuencias negativas para la salud; sin embargo, el IMC actúa como una herramienta de referencia, ya que puede no corresponder al mismo nivel de grasa en diferentes individuos, lo que refleja a variaciones individuales en la composición corporal (41). La obesidad es un factor de alto riesgo para muchas enfermedades crónicas como diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y accidentes cerebrovasculares, así como varios tipos de cáncer, como la leucemia aguda (41).

2.1.2.4. Estado funcional

El estado funcional es la capacidad de realizar actividades físicas y cognitivas fundamentales, que incluyen caminar y alcanzar objetos, concentrar la atención y comunicarse, además de actividades habituales de la vida diaria, que incluyen comer, bañarse, vestirse, trasladarse y usar el baño; y actividades de la vida diaria que incluyen ir al colegio o jugar para los niños y, para los adultos, correr fuera de casa o mantener una familia. La ECOG (Eastern Oncology Cooperative Group) es una escala numérica para evaluar el estado funcional del paciente, es útil para definir la población en diversos estudios, y monitorear los cambios de estado de funcionamiento, su valoración se encuentra en la tabla 4 (39,42).

Tabla 4: Estado de rendimiento ECOG

Calificación	ECOG
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo todo el rendimiento previo a la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo de naturaleza liviana o sedentaria, por ejemplo, trabajo liviano en una casa, trabajo de oficina
2	Ambulatorio y capaz de cuidarse por sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral, despierto y activo más del 50% de las horas de vigilia
3	Capaz de cuidarse solo de forma limitada, confinado a la cama o a una silla más del 50% de las horas de vigilia
4	Completamente discapacitado, no puede realizar ningún cuidado personal, totalmente confinado a cama o silla
5	Muerto

Fuente: ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *ECOG Performance Status Scale* [Internet]. 2017 (42).

2.1.2.5. Comorbilidades

La presencia de enfermedades coexistentes o adicionales asociadas con el diagnóstico inicial o la afección subyacente (39).

2.1.2.5.1. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia persistente, diversos estudios han reportado que los pacientes con leucemia aguda y diabetes presentan mayores tasas de complicaciones infecciosas y menor tolerancia al tratamiento, lo cual puede condicionar la supervivencia. Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus, según la American Diabetes Association (ADA), incluyen: HbA1c $\geq$ 6,5%, glucemia plasmática en ayunas $\geq$ 126 mg/dL o glucemia $\geq$ 200 mg/dL a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (43).

2.1.2.5.2. Enfermedad cardiovascular

Son un conjunto de trastornos que afectan al corazón y los vasos sanguíneos y pericardio, e incluyen la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, las arritmias y las enfermedades vasculares periféricas (39). Las enfermedades cardiovasculares comprenden un grupo de trastornos que afectan al corazón, los vasos sanguíneos y el pericardio, entre ellas la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, las arritmias y las cardiopatías congénitas. Estas condiciones representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en adultos, pudiendo agravar el curso clínico y disminuir la supervivencia en pacientes con leucemia aguda

(44).

2.1.2.5.3. Enfermedad pulmonar

Abarcan un conjunto de trastornos que afectan las vías aéreas, el parénquima pulmonar, la vasculatura o la pleura, y que ocasionan alteraciones en la ventilación y/o el intercambio gaseoso (44). Entre ellas destacan la neumonía, infección aguda del parénquima pulmonar causada por diversos agentes; la EPOC, caracterizada por síntomas respiratorios crónicos y limitación progresiva del flujo aéreo; el asma bronquial, enfermedad inflamatoria con obstrucción reversible e hiperreactividad bronquial; y la tuberculosis, infección por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta principalmente los pulmones, manifestándose con tos persistente, fiebre y pérdida de peso y representa una importante causa de morbilidad y mortalidad mundial o (44–47).

2.1.2.5.4. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica se define como una alteración estructural o funcional del riñón con una duración de ≥ 3 meses, evidenciada por una disminución del filtrado glomerular (<60 mL/min/1.73 m²) y/o daño renal evidenciado por proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario, anormalidades en imágenes o biopsia renal (48).

2.1.2.5.5. Enfermedad hepática

La enfermedad hepática comprende trastornos agudos o crónicos que afectan la estructura o función del hígado, causados por infecciones, tóxicos, alteraciones metabólicas, autoinmunes o hereditarias. Su gravedad varía desde elevación asintomática de enzimas hasta cirrosis o insuficiencia hepática, y su diagnóstico se basa en clínica, estudios de laboratorio, imágenes y biopsia (44).

2.1.2.5.6. Virus de la Inmunodeficiencia Humana / Síndrome de Inmunodeficiencia humana Adquirida

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que ataca el sistema inmunológico, específicamente los linfocitos CD4+, lo que provoca inmunosupresión progresiva (49). El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se caracteriza por infecciones oportunistas y neoplasias, el diagnóstico se realiza con pruebas serológicas y el tratamiento antirretroviral permite controlar la replicación viral y mejorar la supervivencia (44,49).

2.1.2.5.7. Dislipidemia

La dislipidemia es un trastorno del metabolismo lipídico con alteraciones en los niveles de colesterol y/o triglicéridos, que puede ser primaria o secundaria

a otras enfermedades. Constituye un importante factor de riesgo modificable para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (44).

2.1.2.5.7.1. Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia se caracteriza por niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), los puntos de corte que se suelen utilizar incluyen un nivel de colesterol alto: LDL $\geq 3,5$ mmol/L (135mg/dL), muy alto: LDL $4,0 \geq$ mmol/L (155 mg/dL) y grave (50).

2.1.2.6. Trasplante hematopoyético

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) es una modalidad terapéutica aceptada tanto para enfermedades malignas como no malignas. Consiste en administrar altas dosis de quimioterapia con o sin radioterapia para acondicionar al paciente, seguida de la infusión de células madre hematopoyéticas, provenientes de la propia sangre del paciente (autólogo) o de un donante (allogénico), implica su relevancia por su gran potencial curativo como en la leucemia mieloide aguda y por consiguiente, mejorando la supervivencia a largo plazo (51).

2.1.2.7. Enfermedad medible residual

La enfermedad medible residual (EMR) se refiere a la cantidad de células persistentes en un paciente que no pueden detectarse mediante análisis citomorfológicos estándar, que pueden expandirse y producir recaída, los exámenes utilizados cuentan con una sensibilidad mayor que la morfología convencional ($\approx 10^{-2}$), y cuantificable con técnicas como citometría de flujo multiparamétrica, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar transcripciones de fusión específicas o reordenamientos génicos de inmunoglobulina/receptor de células T y secuenciación de próxima generación (52). Se considera positiva cuando supera el umbral de detección (≥ 0.01 % en leucemias linfoblásticas agudas y ≥ 0.1 % en leucemia mieloblástica aguda) dependiendo de la técnica utilizada (53).

2.1.2.8. Inmunofenotipo

La inmunofenotipificación es una técnica diagnóstica que emplea anticuerpos monoclonales para detectar antígenos específicos o marcadores en la superficie celular, este procedimiento es fundamental en el diagnóstico de diversas hemopatías malignas y linfomas mediante la comparación de células cancerosas con sus contrapartes fisiológicas del sistema inmunitario, en el contexto de la

leucemia aguda proporciona información relevante para predecir el pronóstico, valorar la sensibilidad al tratamiento y detectar enfermedad residual o recurrencia (54,55).

2.1.2.9. Recurrencia de la leucemia aguda

La recaída o recurrencia del cáncer se define como la reaparición de la enfermedad tras un periodo en el que era indetectable o se encontraba en remisión completa. En ocasiones regresa a la misma región que el tumor original (primario) o vuelve a una distinta parte del cuerpo, también se conoce como cáncer recidivante, la recaída es más frecuente en la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en comparación con otros subtipos (54).

2.1.2.10. Hiperleucocitosis

La hiperleucocitosis se define como un recuento extremadamente elevado de leucocitos circulantes, generalmente superior a 100 000/ μ L, aunque algunos autores consideran valores $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ como clínicamente significativos dependiendo del contexto hematológico. Esta condición refleja una alta carga tumoral y puede conducir a complicaciones graves como leucostasis, hiperviscosidad, insuficiencia respiratoria o trastornos neurológicos. Su presencia se asocia con un mayor riesgo de mortalidad temprana, especialmente en pacientes con leucemia mieloide aguda, por lo que constituye un marcador pronóstico importante al momento del diagnóstico (56,57).

2.1.2.11. Leucopenia

La leucopenia se define como la disminución del número de leucocitos en una muestra de sangre, por debajo del rango normal, puede ser de causa adquirida o congénita, en el primero puede deberse a factores tóxico-farmacológicos, infecciosos o inmunomediados. La consecuencia fisiopatológica de la neutropenia es un riesgo elevado de infecciones, se clasifica, según su intensidad, como (39) :

- Leve: $1 - 1,5 \times 10^9/\text{L}$
- Moderada: $0,5 - 1 \times 10^9/\text{L}$
- Grave: $<0,5 \times 10^9/\text{L}$

2.1.2.12. Trombocitopenia

El recuento normal de plaquetas oscila entre 150 a $400 \times 10^9/\text{L}$, la trombocitopenia es un defecto cuantitativo, y su diagnóstico se halla cuando la

cifra de plaquetas en sangre periférica es inferior a $100 \times 10^9/L$, puede deberse a un defecto de fabricación (trombocitopenia central), a un trastorno de distribución o a una destrucción acelerada (trombocitopenia periférica), o con menor frecuencia un efecto dilucional. En el contexto de neoplasias hematológicas, diversos estudios han señalado su impacto pronóstico (23).

2.1.3.13. Lactato deshidrogenasa

El lactato deshidrogenasa pertenece a un grupo de isoenzimas, que influye en la vía metabólica anaeróbica, cuya función es en la catálisis de la conversión reversible de lactato a piruvato utilizando NAD^+ como cofactor, se encuentra presente en diversos tejidos, predominando en el músculo, hígado y riñón, como característica laboratorial le confiere gran importancia como marcador diagnóstico y pronóstico en diversas condiciones clínicas (58).

2.1.2.14. Recuento de linfocitos

El recuento de linfocitos se define como la medida de la cantidad de linfocitos circulantes en sangre periférica, se expresa en número de células/ μL , se calcula multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje de linfocitos. En adultos, valores mayores a 4×10^3 linfocitos/ μL se consideran linfocitosis, mientras que valores por debajo de los umbrales dependientes de edad (por ejemplo < 1000 células/ μL en adultos y < 3000 en menores de 1 año) (59,60).

2.1.2.15. Área de procedencia

Origen, principio de donde nace o se deriva una persona, está relacionada con la accesibilidad a los servicios de salud de una persona recién diagnosticada con leucemia mieloide aguda o linfocítica aguda, por la lejanía de su vivienda al establecimiento de salud, lo que retrasaría el inicio del tratamiento y; por lo tanto, influye en la supervivencia (61).

2.1.3.16. Accesibilidad geográfica

Se define como el acceso y la obtención de atención y servicios de salud se pueden ver restringidos por diversos factores, como la ubicación geográfica, las barreras arquitectónicas, las dificultades en el transporte, las limitaciones económicas, entre otras, lo que constituye un factor influyente en la atención adecuada en pacientes con leucemia aguda (39).

2.1.3. Asociación de las características del paciente con la supervivencia y/o mortalidad

2.1.3.1. Edad

Según un estudio de Quintana et al. muestra un RRHH: 1,01 por año; IC del 95%: 1,01 – 1,02, según Dykes et al. una edad mayor se asoció con una disminución significativa de la supervivencia (HR 1,01; IC del 95% 1,01 - 1,01; $p < 0,001$), otro estudio de Han et al. hallaron que los pacientes mayores a 65 años respecto a los menores presentan menor sobrevida (HR 2,99; IC del 95%, 2,92 – 3,06) (38,62,63).

2.1.3.2. Sexo

Una vez definida la variable Sexo, diversos estudios han investigado cómo influye en la supervivencia de pacientes con leucemia aguda, mostrando diferencias significativas entre hombres y mujeres, uno de ellos, muestra que el número de muertes relacionadas con LAM en hombres fue mayor que en mujeres con 57,40 x 10 casos en hombres y 42,50 x 10 casos en mujeres, con una tasa estandarizada por edad (SDR/100 000) de 1,58 con IC al 95%: 1,40 ~ 1,67 (39,40).

2.1.3.3. Índice de masa corporal

Tras definir la variable IMC, diversos estudios han evaluado su influencia sobre la supervivencia en pacientes con leucemia aguda, mostrando que el estado nutricional puede afectar el riesgo de mortalidad, se ha reportado que hay una mayor ASR de mortalidad por leucemia aguda asociada a obesidad $\beta = 0,05$; IC al 95%: 0,03 – 0,07 y sobrepeso $\beta = 0,02$; IC al 95%: 0,02 – 0,03 (64).

2.1.3.4. Estado funcional

Tras definir la variable rendimiento funcional, se han identificado asociaciones entre su puntuación y la supervivencia en pacientes con leucemia aguda. En particular, mayores puntuaciones de la escala ECOG (3–4) se han relacionado con un peor pronóstico y un aumento significativo de la mortalidad, OR: 2,49; IC del 95%: 1,35 – 4,60 (38).

2.1.3.5. Comorbilidades

La presencia de comorbilidades puede afectar la capacidad funcional y la supervivencia de los pacientes con leucemia aguda. A mayor número o gravedad de estas, el pronóstico tiende a empeorar, principalmente por la necesidad de

reducir la intensidad del tratamiento, lo que limita la posibilidad de alcanzar una remisión completa. En un estudio de Battiwalla et al. asociaron mayor riesgo de mortalidad con un puntaje mayor de comorbilidad de Charlson (HR 1,117; $p < 0,001$) (65).

2.1.3.6. Trasplante hematopoyético

El trasplante de células madre hematopoyéticas constituye una de las intervenciones terapéuticas más determinantes en la evolución de los pacientes con leucemia aguda, al favorecer mayores tasas de remisión completa y, por ende, una mejor supervivencia. En una revisión sistemática realizada por Maurya et al., se observó que el trasplante se asoció significativamente con una mayor supervivencia en adultos, actuando como un factor protector (OR: 0,26; $p = 0,0005$); sin embargo, en la población pediátrica no se encontró una asociación estadísticamente significativa (66).

2.1.3.7. Enfermedad medible residual

La EMR constituye el predictor independiente más potente de riesgo de recaída y la supervivencia a largo plazo en niños y adultos (52). En un metaanálisis bayesiano, la negatividad de EMR se asoció con una reducción significativa del riesgo de mortalidad (HR = 0,36; intervalo de credibilidad del 95 %: 0,33–0,39) y del riesgo de recaída (HR = 0,37; intervalo de credibilidad del 95 %: 0,34–0,40). Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 64 % en pacientes sin EMR frente al 25 % en aquellos con EMR, mientras que la supervivencia global fue del 68 % y 25 %, respectivamente (53).

2.1.3.8. Inmunofenotipo

El inmunofenotipo al diagnóstico representa una de las variables más relevantes para predecir la evolución clínica y la supervivencia en la leucemia aguda, los diferentes subtipos tienen comportamientos biológicos y respuestas terapéuticas heterogéneas. La leucemia mieloide aguda tiene una supervivencia general del 28% con una mediana de 11 meses; IC del 95%: 26,6 – 29,0; $p < 0,001$; mientras que la leucemia promielocítica aguda tiene una supervivencia general del 75%; IC del 95%: 71,4 – 78,5; $p < 0,001$; mientras que la leucemia aguda linfoblástica es más frecuente en pacientes latinoamericanos la mediana de supervivencia general fue de 11,4 meses y la probabilidad de supervivencia a cinco años fue de 24,4% (IC del 95%, 20,5 – 28,5%) (67,68).

2.1.3.9. Recurrencia de la leucemia aguda

Los desenlaces tras la recaída continúan siendo desfavorables, reflejando la agresividad biológica de la enfermedad y la limitada eficacia de las terapias de rescate. De acuerdo con revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes, los pacientes con leucemia aguda en recaída o refractarios presentan una supervivencia marcadamente inferior en comparación con aquellos en primera remisión, con medianas de supervivencia que oscilan entre 5 y 6 meses y tasas de supervivencia global a 5 años inferiores al 15 % en la mayoría de cohortes reportadas (69,70). En los últimos años, el desarrollo de inmunoterapias (como blinatumomab, CAR-T y combinaciones con venetoclax) ha mejorado los resultados en subgrupos específicos; sin embargo, su disponibilidad y aplicación clínica siguen siendo limitadas en muchos países (67).

2.1.3.10. Hiperleucocitosis

La hiperleucocitosis se encuentra en alrededor de 20% de los pacientes con LAM. Según la corte de leucocitos de 95 000/mm³ o 100 000/mm³ de OR: 1,17 (IC del 95%: 0,74 – 1,86; p = 0,5; I²: 0%); el estudio de Rinaldi et al. utilizaron un punto de corte de hiperleucocitosis de 50 000/mm³ tampoco mostraron ningún beneficio de leucocitaféresis en la reducción de mortalidad temprana (OR: 0,67; IC del 95%: 0,43 – 1,05; p = 0,08; I²: 0%) (56).

2.1.3.11. Leucopenia

La neutropenia se asoció de manera independiente con la mortalidad en cáncer con un OR: 1,41; IC del 95%: 1,23 – 1,62, p = 0,03. En otro estudio se muestra a la neutropenia como factor de riesgo para la mortalidad en leucemia aguda OR: 2,728; IC del 95%: 1,077 – 6,912, p = 0,034 (71).

2.1.3.12. Trombocitopenia

Diversos estudios evaluaron el recuento plaquetario y su influencia en la supervivencia, con resultados contradictorios en ocasiones; según Quintana et al. en una revisión sistemática sobre pacientes con leucemia aguda ingresados en UCI, reportaron que la trombocitopenia al diagnóstico se asoció significativamente con mayor mortalidad (OR: 1,61; IC 95%: 1,28–2,02; p <0,001), reforzando su papel como marcador adverso de evolución clínica. (23,38).

2.1.3.13. Lactato deshidrogenasa

La lactato deshidrogenasa pertenece a un grupo de isoenzimas, que influye en la vía metabólica anaeróbica, cuya función es en la catálisis de la conversión reversible de lactato a piruvato utilizando NAD^+ como cofactor, se encuentra presente en diversos tejidos, predominando en el músculo, hígado y riñón, como característica laboratorial le confiere gran importancia como marcador diagnóstico y pronóstico en diversas condiciones clínicas, así también que niveles elevados de esta enzima se asoció a una menor supervivencia del diagnóstico en leucemia aguda a 1 y 3 años de 69,2% (pacientes con niveles de LDH bajos) vs. 50,8%, $p < 0,001$ y 51,9% vs. 39,2%, $p < 0,001$, respectivamente (58,72).

2.1.3.14. Recuento de linfocitos

Diversos estudios centrados en el conteo de linfocitos, muestran que valores menores a $< 1 \times 10^3/\mu\text{L}$ los pacientes muestran una supervivencia global baja, incluso el trasplante alogénico no mejora la supervivencia en pacientes con recuentos linfocitarios menores a $< 5 \times 10^3/\mu\text{L}$, el recuento linfocitario constituye un marcador pronóstico significativo tanto al diagnóstico como en etapas posteriores incluyendo la fase postinducción y el seguimiento terapéutico. Una revisión sistemática de Yang et al. identificaron que la mayoría de los estudios sobre leucemia mieloide aguda respaldan el valor pronóstico de la linfocitosis en la supervivencia (73).

2.1.3.15. Área de procedencia

El área de procedencia en diversos países se asoció a mayor mortalidad en combinación con otros factores sociales como la desventaja económica. Para los residentes de zonas rurales, la tasa de mortalidad ajustada por edad por cada 100 000 personas tuvo un aumento de 3,85 a 4,5 desde 1999 a 2020 (CPA:0,7; $P = 0,003$) (74).

2.1.3.16. Accesibilidad geográfica

Diversos estudios a gran escala sobre supervivencia en leucemia aguda han evaluado el impacto de los factores sociodemográficos, entre ellos, la distancia entre la residencia del paciente y el centro de tratamiento. Se ha observado que una mayor distancia al hospital (> 80 km) se asocia con una menor supervivencia en comparación con distancias ≤ 16 km (HR: 0,91; $p = 0,04$), lo que resalta la influencia de las barreras geográficas en el pronóstico clínico (75).

2.2. Definición de términos básicos

2.2.1. Supervivencia

Continuidad de la existencia, especialmente en condiciones desfavorables (39).

2.2.2. Mortalidad

Todas las muertes notificadas en una población y en un tiempo determinado (39).

2.2.3. Leucemia linfoblástica aguda

Trastorno neoplásico de los órganos hematopoyéticos, caracterizado por anomalías de los precursores de células linfoides que provocan exceso de linfoblastos en la médula ósea y otros órganos, es más común en niños (54).

2.2.4. Leucemia mieloide aguda

Es una forma de leucemia que se caracteriza por la proliferación descontrolada del linaje mieloide y sus precursores (células progenitoras mieloides) en la médula ósea y otros sitios (54).

2.3. Hipótesis

2.3.1. Hipótesis general

Los factores sociodemográficos, clínicos, laboratoriales, biológicos y evolutivos se asocian con una disminución de la supervivencia global a 5 años en pacientes con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.

2.3.2. Hipótesis específicas

1. La supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024 es menor al 40,5%.
2. Los pacientes mayores de 18 años presentan una menor supervivencia en comparación con los más jóvenes (HR: 3,0), y las pacientes mujeres presentan un menor riesgo de mortalidad que los varones (HR: 0,41), en los pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.
3. La característica clínica adversa como mal estado funcional incrementa el riesgo de mortalidad (HR: 3,1); de igual manera la presencia de comorbilidades constituye un factor independiente asociado a menor supervivencia (HR: 2,7) en pacientes con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.
4. La presencia de leucocitosis (HR: 3,03), trombocitopenia (HR: 2,01) y niveles

elevados de lactato deshidrogenasa (HR: 3.17) al momento del diagnóstico se asocia con mayor mortalidad; asimismo, las características evolutivas como la enfermedad medible residual positiva se asocia a un peor pronóstico y menor supervivencia global (HR: 2,6) en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.

2.4. Variables

2.4.1. Variables implicadas

2.4.1.1. Variable dependiente

Supervivencia de la leucemia aguda

2.4.1.2. Variables independientes

Edad

Sexo

Índice de masa corporal

Estado funcional

Comorbilidades

Trasplante hematopoyético

Enfermedad medible residual

Inmunofenotipo

Recaída

Recuento de leucocitos

Recuento de plaquetas

Lactato deshidrogenasa

Recuento de linfocitos

Accesibilidad geográfica

2.4.2. Variables no implicadas

Nivel socioeconómico

Estado civil

Escolaridad

Área de procedencia

2.5. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual (RAE/DECS)	Dimensiones/dominios	Indicadores	Tipo	Escala de medición	Instrumento y procedimiento de medición	Expresión final de la variable	Ítem	Definición operacional
Variable dependiente									
Supervivencia de la leucemia aguda	Continuidad de la existencia, especialmente en condiciones desfavorables (39) .	Supervivencia global	Tiempo de supervivencia desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o censura	Cuantitativa	Continua	Ficha de recolección de datos	Semanas de supervivencia: 0 = vivo / 1 = fallecido	16	Se registrará el tiempo (en meses) entre la fecha de diagnóstico y la fecha de fallecimiento o última consulta del paciente.
Variables independientes									
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (39).	Factor biológico	Niñez: Entre 0 y 12 años Adolescente: Entre 12 y 18 años Joven: Entre 18 y 25 años Adulto: Entre 25 y 59 años Vejez: Mayor a 60 años	Cuantitativa	Discreta	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	Edad (años cumplidos) _____	1	La variable edad registrada en la historia clínica al momento del diagnóstico.
Sexo	El término sexo hace referencia al conjunto de características biológicas, funcionales y genéticas incluyendo estructuras reproductivas, fenotipo y genotipo que diferencian a los organismos de masculino y femenino (39).	Factor biológico	Varón/Mujer	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	Masculino () Femenino ()	2	La variable sexo del paciente se expresará según lo consignado en la historia clínica del paciente.
Índice de masa corporal	El índice de masa corporal es una medida antropométrica utilizada para estimar la composición corporal a partir de la relación entre el peso y la estatura. Se define como el cociente entre el peso corporal en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²) según los criterios establecidos un IMC de menos de 18,5 se clasifica como bajo peso, un IMC de 25 o más se considera sobrepeso y un IMC de 30 o más se considera obesidad (39).	Factor biológico	Índice de masa corporal	Cuantitativa	Discreta	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	a. Peso b. Talla	8	La variable índice de masa corporal se expresará de acuerdo al cociente peso sobre talla al cuadrado, datos proporcionados en la historia clínica.

Estado funcional	La capacidad de realizar actividades físicas y cognitivas primarias , que incluyen caminar y alcanzar objetos, concentrar la atención y comunicarse, además de actividades normales de la vida diaria , que incluyen comer, bañarse, vestirse, trasladarse y usar el baño; y actividades de la vida diaria que incluyen ir a la escuela o jugar para los niños y, para los adultos, correr al aire libre o mantener una familia (39).	Factor clínico	Estado de rendimiento (ECOG)	Cualitativa politómica	Ordinal	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	Calificación ECOG especificar 0: completamente activo 1: Restricción actividad física intensa 2: Restricción de trabajar 3: Encamado el 50% el tiempo, autocuidado con ayuda 4: Incapacidad total 5: Muerto	18	La variable estado funcional se expresará de acuerdo al grado de independencia del paciente proporcionadas en la historia clínica.
Comorbilidades	Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales asociadas con el diagnóstico inicial o la afección subyacente, afecta la viabilidad de los pacientes y su supervivencia. (39).	Factor clínico	Presencia de otras patologías además de la leucemia aguda enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, respiratorias, psiquiátricas, etc.	Cualitativa politómica	Nominal	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedad pulmonar Enfermedad cardiovascular Enfermedad renal Enfermedad hepática Tuberculosis VIH/SIDA Otras: _____	9	La variable comorbilidad se expresará de acuerdo al número de enfermedades consignadas en la historia clínica.
Trasplante hematopoyético	Procedimiento terapéutico que reemplaza la médula ósea del paciente mediante la infusión de células madre hematopoyéticas, sangre periférica o cordón umbilical, tanto autólogas o alogénicas, destinadas a restablecer la hematopoyesis normal en tratamiento de leucemias aguda u otras neoplasias hematológicas (39).	Factor terapéutico	Recepción de trasplante hematopoyético	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	Trasplante hematopoyético: Alogénico () Autólogo () Fecha (/)	8	La variable trasplante hematopoyético se expresará según lo consignado en la historia clínica
Enfermedad medible residual	La enfermedad medible residual (EMR) se refiere a la cantidad de células persistentes en un paciente que no pueden detectarse mediante análisis citomorfológicos estándar, que pueden expandirse y producir recaída	Factor biológico	Presencia de EMR (positiva / negativo)	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	Enfermedad medible residual (EMR) a. Sí fecha (/) b. No % de blastos _____	21	La variable enfermedad medible residual se expresará de acuerdo al porcentaje de blastos por citometría o PCR, datos proporcionados en la historia clínica.

Inmunofenotipo	La inmunofenotipificación es un proceso para identificar células que se basa en la presencia de antígenos o marcadores en su superficie, sirve para diferenciar los tipos de leucemia y dividir las células en grupos distintos de acuerdo a los marcadores que presentan en su superficie (54).	Factor biológico	Leucemia mieloide aguda Leucemia linfoblástica aguda Leucemia promielocítica Leucemia de linaje mixto	Cualitativa politómica	Nominal	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	Leucemia mieloide aguda () Leucemia linfoblástica aguda T y B () Leucemia promielocítica () Leucemia fenotipo mixto () Leucemia aguda sin especificación ()	19	La variable inmunofenotipo se expresará según el resultado del inmunofenotipo por citometría de flujo en la historia clínica.
Recaída	La recaída oncológica se define como la reaparición de la enfermedad tras un periodo de aparente remisión completa, pudiendo manifestarse tanto en el sitio primario como en localizaciones distintas. (54).	Factor clínico	Nueva aparición de la enfermedad posterior a su remisión	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos / Historia clínica	¿Presentó recaída? Sí () No () Fecha de recaída: _____	20	La variable recaída se expresará con la reaparición de signos o síntomas de leucemia tras remisión indicado en la historia clínica.
Variables laborales									
Recuento de leucocitos	Recuento de glóbulos blancos según la unidad de volumen en sangre venosa, el recuento diferencia de leucocitos mide la cantidad relativa de diferentes tipos de glóbulos blancos. En este contexto, Balta et al. y Cordeiro et al. señalan que la leucocitosis constituyen un factor pronóstico relevante, proponiendo puntos de corte a partir de 10 000/μL, 25 000/μL, 50 000/μL y 100 000/μL, lo cual permite una mejor caracterización del riesgo clínico (12,39,76).	Factor laboral	Recuento de leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) en el primer laboratorio al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	Recuento de leucocitos (_____)	10	La variable recuento de leucocitos se expresará en la historia clínica al diagnóstico.
Recuento de plaquetas	Recuento de plaquetas según unidad de volumen en sangre venosa, en este contexto diversos autores como Zhang Y et al. Patell et al. y Ling et al. utilizaron cortes seleccionados en >150 000/μL, 50 – 150 000/μL, 25 – 50 000/μL y ≤25 000/μL, por su riesgo de sangrado y pronóstico (39,77,78).	Factor laboral	Recuento de plaquetas en sangre ($\times 10^3/\text{mm}^3$) en el primer laboratorio al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	Recuento de plaquetas (_____)	11	La variable trombocitopenia será expresada de acuerdo al recuento de plaquetas en la historia clínica al diagnóstico.
Lactato deshidrogenasa	La deshidrogenasa láctica (LDH) es una enzima que forma parte de un grupo de proteínas involucradas en la producción energética celular y se encuentra presente en la sangre y diversos tejidos corporales, un aumento en los niveles séricos de esta enzima puede ser indicativo de daño tisular, así como de la presencia de ciertos tipos de cáncer u otras patologías. Diversos autores como Xiao et al. y Taalab et al. separan puntos de corte de LDH alrededor de ≥500U/L y ≥1000U/L (61,79,80).	Factor laboral	Recuento de LDH en sangre (U/L) en el primer laboratorio al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	Nivel de LDH (_____)	12	La variable lactato deshidrogenasa se expresará según lo indicado en la historia clínica.

Recuento de linfocitos	Recuento de linfocitos según la unidad de volumen en sangre venosa, autores como Cui et al. establecen puntos de corte <500/μL se asocian a peor pronóstico, mientras que autores como Ardianto et al. valores >4700/μL se asocian a mejor pronóstico (39,81,82).	Factor laboratorial	Recuento de linfocitos en sangre ($\times 10^3/\text{mm}^3$) en el primer laboratorio al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	Recuento de linfocitos (_____)	13	La variable recuento de linfocitos se expresará en la historia clínica al diagnóstico.
Variables sociodemográficas del paciente									
Nivel socioeconómico	Estrato de la población con igual posición y prestigio, incluye estratificación social. Clase social se define por criterios tales como educación, ocupación y renta (39).	Factor Social	Clase baja Clase media Clase alta	Cualitativa politómica	Ordinal	Ficha de recolección de datos	Clase baja () Clase media baja () Clase media () Clase media alta () Clase alta ()	4	La variable nivel socioeconómico se expresará en la historia clínica.
Estado civil	El estado civil es una variable demográfica que refleja la situación de una persona en relación con su estado marital, ya sea soltero, casado, divorciado, viudo, entre otros (39).	Factor Social	Soltero (a) Casado (a) Conviviente Divorciado (a) Viudo (a)	Cualitativa politómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	Soltero () Casado () Conviviente () Viudo ()	3	La variable estado civil será expresada en tres categorías en la historia clínica y recopilada por la ficha recolección de datos.
Escolaridad	Nivel educativo o educacional de un individuo (39).	Factor Social	Analfabetismo Básica Media Universitario	Cualitativa politómica	Ordinal	Ficha de recolección de datos	Ninguna () Primaria incompleta () Primaria completa () Secundaria incompleta () Secundaria completa () Universitaria incompleta () Universitaria completa ()	3	La variable escolaridad se expresará según lo indicado y recopilada por la ficha recolección de datos.
Ocupación	Profesiones, negocios, actividades u otro medio de ganarse la vida (39).	Factor Social	Amo (a) de casa Trabajo fuera de hogar Estudiante	Cualitativa politómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	Ocupación: _____	7	La variable ocupación se expresará según lo indicado en la historia clínica recopilada por la ficha recolección de datos.
Área de procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo (39).	Factor Demográfico	Urbano Rural	Cualitativa dicotómica	Nominal	Ficha de recolección de datos	Lugar de procedencia Urbano (Distrito) _____ Rural (Provincia) _____	6	El área de procedencia se expresará según lo indicado en la historia clínica y recopilada por la ficha recolección de datos.

Accesibilidad geográfica	El grado en que las personas ven limitada su capacidad para acceder y obtener atención y servicios del sistema de salud, los factores incluyen consideraciones geográficas, arquitectónicas, de transporte, financieras, entre otras (39).	Factor Demográfico	Tiempo estimado de desplazamiento	Cuantitativa	Discreta	Ficha de recolección de datos	Tiempo (en minutos) requerido para llegar desde la vivienda del paciente al establecimiento de salud (_____)	8	La variable accesibilidad geográfica se expresará según la lejanía del lugar de origen y el tiempo requerido para llegar desde el domicilio al Hospital Regional del Cusco, expresado en la historia clínica.
---------------------------------	--	--------------------	-----------------------------------	--------------	----------	-------------------------------	--	---	---

CAPÍTULO III: MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de investigación

El presente estudio es de tipo correlacional analítico, un estudio se considera analítico cuando su finalidad es evaluar una hipotética relación causal entre un factor y un efecto, respuesta o resultado (83). En el presente estudio se analizó la relación entre la variable dependiente (supervivencia de la leucemia aguda) y las variables independientes (Edad, sexo, trasplante hematopoyético, estado funcional, comorbilidades, índice de masa corporal, enfermedad medible residual, inmunofenotipo, recaída, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, lactato deshidrogenasa, recuento de linfocitos y accesibilidad geográfica) de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel en Cusco (Hospital Regional del Cusco y Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud), 2010 - 2024.

La investigación es de un enfoque cuantitativo porque utiliza la recolección de datos a partir de historias clínicas para demostrar las hipótesis con base a la medición numérica y el análisis estadístico, con el fin de establecer pautas de comportamiento y probar teorías (84).

3.2. Diseño de la investigación

La investigación es de carácter observacional longitudinal retrospectivo analítico de cohortes con análisis de supervivencia, para el análisis de datos, se utilizó el uso del modelo de riesgos proporcionales de Cox (83).

Observacional: Las investigaciones observacionales se describen como aquellas en las que el componente del estudio no está controlado por el investigador; se limitan a observar, medir y estudiar ciertas variables en los sujetos (83). Por lo tanto, el estudio no implica manipulación ni control directo sobre la variable independiente de la mortalidad de la leucemia aguda.

Retrospectivo: Se consideran investigaciones retrospectivas aquellas cuyo diseño se realiza con posterioridad a los hechos estudiados, es decir que la información se obtiene de datos o registros, o de lo que refieren los sujetos o médicos (83).

Cohorte: Son diseños longitudinales de evolución de grupo en los cuales se examinan cambios a través del tiempo en una población o subpoblación que son un grupo de personas que comparten una característica previamente definida (83,84).

Análisis de supervivencia: El análisis de supervivencia es un método estadístico que analiza el tiempo transcurrido desde un evento inicial (inclusión del problema en el estudio) y un evento final (fallecimiento, recaída, recuperación, alta médica o fallo de un dispositivo) que ocurre cuando el sujeto en estudio presenta la característica definida como destino del estudio (83,84). Se determinó un estudio de análisis de la supervivencia porque en la actualidad la incidencia de leucemia aguda en adultos en Perú es 2897, representando el 4% del total de neoplasias y en Cusco se registraron 31 casos nuevos en el Hospital Regional del Cusco en el año 2024 (1,4). Además, al realizar un estudio retrospectivo, se analizaron varias variables relacionadas al evento final mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox, lo que permite ajustar por posibles factores de confusión y se verificó la suposición de proporcionalidad de riesgos, el seguimiento de los pacientes se realizó desde la fecha del diagnóstico de la leucemia aguda hasta cinco años después de dicha fecha o la ocurrencia de la mortalidad.

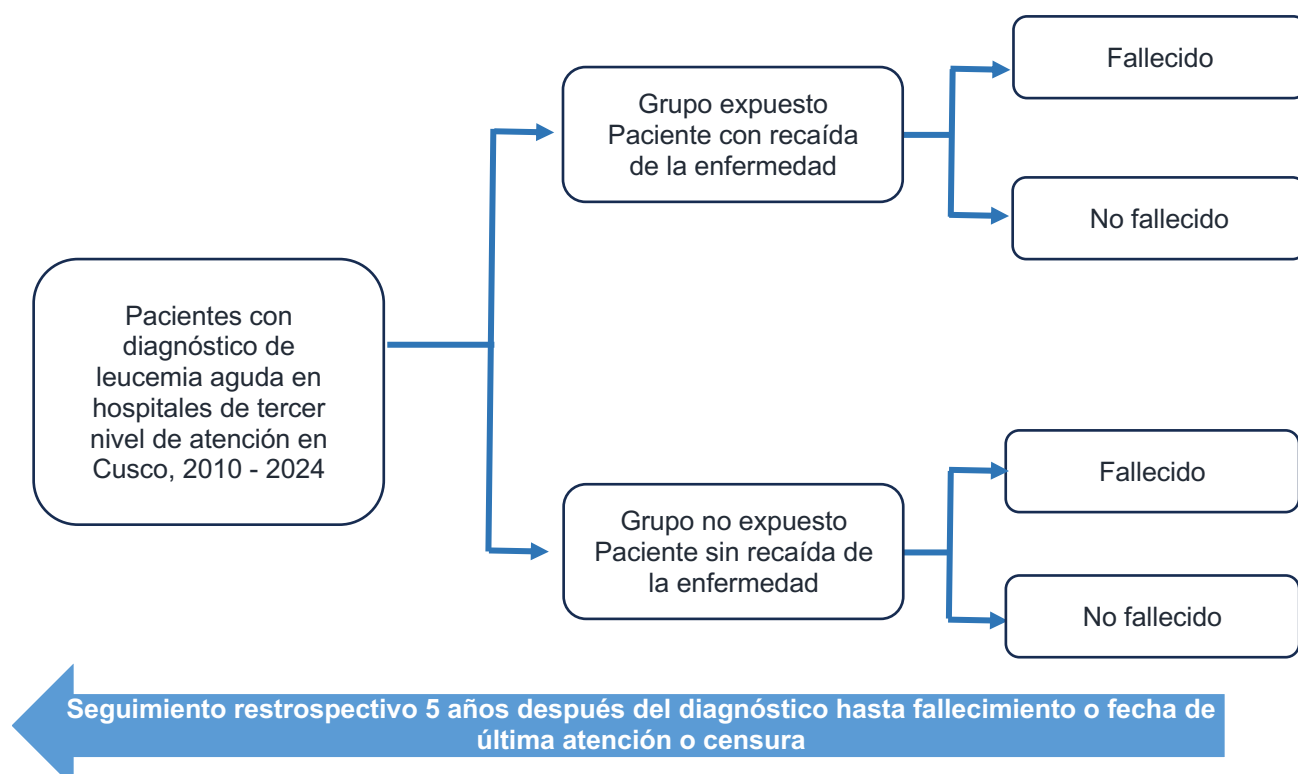


Figura 3: Diagrama del diseño de estudio de análisis de supervivencia en una cohorte retrospectiva.
(Elaboración propia).

3.3. Población

3.3.1 Descripción de la población

La población del presente estudio son pacientes adultos y pediátricos diagnosticados con leucemia aguda del Hospital Regional del Cusco y del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud que son atendidos en el establecimiento de salud nivel III durante cinco años después de su diagnóstico, se toman en cuenta los diagnósticos desde el año 2010 hasta el 2024, divididos en dos casos la primera, donde estén expuestos al evento (edad, sexo, estado funcional, índice de masa corporal, hiperleucocitosis, neutropenia, trombocitopenia, lactato deshidrogenasa elevada, comorbilidades, área de procedencia, inmunofenotipo, inicio de tratamiento, recaída de la enfermedad y enfermedad medible residual) y la segunda, donde no estén expuestos al evento (los descritos anteriormente).

3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión casos

Pacientes diagnosticados con leucemia aguda en el Hospital Regional del Cusco y en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud durante el periodo comprendido entre los años 2010 y 2024.

Pacientes con seguimiento menor a los cinco años desde el diagnóstico.

Pacientes con registros de datos esenciales requeridos en la ficha de recolección de datos.

Pacientes cuya atención y tratamiento se hayan realizado en el Hospital Regional del Cusco y en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud, independientemente de si el diagnóstico inicial fue establecido en otras instituciones.

Criterios de exclusión casos

Pacientes con diagnóstico de leucemia crónica u otras neoplasias hematológicas distintas a leucemia aguda.

Pacientes sin confirmación diagnóstica por mielograma, inmunofenotipo o pruebas moleculares.

Casos con registros clínicos incompletos en más del 70% de los datos requeridos que impidan el cálculo de supervivencia o la identificación de variables de interés.

3.3.3. Muestra: Tamaño de muestra y método de muestreo

3.3.3.1 Unidad de Muestreo

La muestra se obtuvo a partir de las fichas de recolección de datos correspondientes a pacientes diagnosticados con leucemia aguda, independientemente de su exposición al evento de estudio, procedentes del Hospital Regional del Cusco y del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco – EsSalud, en el periodo comprendido entre los años 2010 y 2024.

3.3.3.2. Tamaño de muestra

El cálculo del tamaño muestral se realizó empleando la fórmula basada en el número esperado de eventos prevista para estudios de supervivencia, considerando la asociación entre la exposición a factores pronósticos y la supervivencia global en pacientes con leucemia aguda. Para la estimación de los parámetros se tomaron como referencia los resultados del estudio longitudinal retrospectivo “Análisis de supervivencia de adultos con leucemia linfoblástica aguda en Ecuador”, publicado el 2 de noviembre de 2023, en el cual se analizaron los datos de 628 pacientes. Dicho estudio reportó una supervivencia global a cinco años del 25,6%, con una mediana de supervivencia de 12 meses (IC 95%: 9,8–14,1). Entre los principales predictores de mortalidad se identificó la persistencia de enfermedad residual mínima, con un hazard ratio (HR) de 1,82 (IC 95%: 1,23–2,69; $p \leq 0,01$) (6). El cálculo se hizo mediante la ecuación del número esperado de eventos, con:

HR esperado: 1,82

Nivel de significancia (α): 0,05

Poder estadístico ($1-\beta$): 80%

Proporción de exposición (p): 0,83

Proporción de eventos esperados en el tiempo de seguimiento (5 años): 74,4%

Valor crítico para $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

Valor crítico para $Z_{1-\beta} = 0,842$

La fórmula empleada es la siguiente:

$$E = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{[\ln(HR)]^2 \cdot p(1-p) \cdot d}$$

$$E = \frac{(2,80)^2}{[0,5988]^2 \cdot 0,83 \cdot (1 - 0,83) \cdot 0,744}$$

$$E = \frac{7,84}{0,0376}$$

Con los datos aplicados, el cálculo resultante:

$$E \approx 208,5 \text{ eventos}$$

$$E \approx 209 \text{ eventos}$$

Con base en la proporción de eventos estimada (74,4%), se obtuvo el siguiente tamaño muestral:

$$n = \frac{E}{0,744}$$

$$n = \frac{209}{0,744}$$

Sustituyendo los valores, resulta:

$$n \approx 280,9$$

Tamaño muestral:

$$n = 281 \text{ pacientes}$$

En consecuencia, se determina que será necesario contar con un tamaño muestral aproximado de 281 pacientes, con el fin de garantizar una adecuada potencia estadística y asegurar la validez de los resultados obtenidos en el análisis de supervivencia, permitiendo detectar diferencias significativas entre los grupos en estudio con un nivel de confianza del 95%.

3.4. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos

3.4.1. Técnicas: La técnica que se realizó en el trabajo de investigación fue mediante la revisión documental retrospectiva, basada en el análisis de historias clínicas de pacientes diagnosticados con leucemia aguda, esta técnica permitió recopilar y sistematizar información de datos clínicos, laboratoriales y terapéuticos registrados en los archivos del Hospital Regional del Cusco durante el periodo 2009 al 2024.

3.4.2. Instrumentos: Se utilizó una ficha de recolección de datos estructurada, diseñada por la investigadora y sometida a validación por juicio de expertos. El instrumento estuvo compuesto por 26 ítems, organizados en dos secciones que permitieron una recolección sistemática de la información relevante para el estudio. La primera sección está orientada a la recopilación de información extraída de bases

de datos institucionales y de historias clínicas, incluyendo datos clínicos (tipo de leucemia, comorbilidades, fecha de diagnóstico), hallazgos laboratoriales relevantes, esquemas terapéuticos empleados, fecha del último control o fallecimiento y características sociodemográficas (edad, sexo, lugar de procedencia). La segunda sección ubicada en la parte inferior del instrumento (designada por un asterisco), está destinada al registro del estado vital del paciente (fallecido o no fallecido), mediante la verificación en el Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF). Esta información fue recolectada únicamente después de haber completado la recolección de los datos descritos previamente en la primera sección, con el objetivo de asegurar que el diseño del estudio mantenga un enfoque de cohorte retrospectiva, evitando sesgos de selección en función del desenlace. La ficha fue diseñada en concordancia con los objetivos específicos del estudio y la metodología del análisis de supervivencia y tiene un tiempo aproximado de diez minutos para ser completada.

3.4.3. Procedimientos de recolección de datos: La recolección de datos se realizó de forma manual, registrando la información directamente en una base de datos electrónica previamente diseñada. Así como la garantía del cumplimiento de los principios éticos de confidencialidad y anonimato, mediante la codificación de los pacientes, la protección de datos personales sensibles y el uso exclusivo de la información para fines de investigación. El acceso a las historias clínicas fue mediante autorización y aprobación del protocolo al comité de ética del Hospital Regional del Cusco y del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco ESSALUD Cusco, para acceder a las historias clínicas. Asimismo, se mantendrá un control de calidad durante todo el proceso de recolección y digitación de los datos, a fin de asegurar la veracidad y consistencia de la información obtenida.

3.5. Plan de análisis de datos

El análisis de datos se efectuó mediante las fichas de recolección de datos ingresadas al programa Microsoft Excel versión 16.78 para su posterior procesamiento estadístico. El seguimiento de cada paciente se estableció desde la fecha del diagnóstico abarcando un periodo de hasta cinco años o hasta la última consulta registrada. Para facilitar la comparación y evaluar la

evolución temprana e intermedia de la supervivencia, se definieron puntos de corte al año, a los dos años y a los cinco años, en concordancia con lo descrito por los autores Liu et al. y Jia et al. en estudios previos sobre leucemia aguda (8,85).

Análisis univariado: Se realizó una descripción general de las características de la población estudiada. Para las variables cuantitativas con distribución normal se emplearon medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar), mientras que para aquellas con distribución no normal se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico. La normalidad de las variables fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Asimismo, se efectuó un análisis univariado específico de supervivencia, estimando la curva de supervivencia global mediante el método de Kaplan-Meier, y calculando la mediana de supervivencia con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

Análisis bivariado: Se examinó la relación entre las variables independientes y la variable dependiente (supervivencia) mediante análisis bivariado. Para ello, se estimaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según los grupos de comparación, aplicando la prueba de Log-rank para contrastar diferencias entre las curvas. En el caso de variables categóricas, las curvas se compararon de acuerdo con sus respectivas categorías; mientras que, para las variables continuas, se evaluó el supuesto de linealidad del logaritmo del Hazard y, de ser necesario, se procedió a su categorización. Los datos fueron gestionados inicialmente en Microsoft Excel versión 16.78 y posteriormente exportados al programa Stata versión 12.1 para su procesamiento estadístico. Los resultados se presentan en tablas y gráficos, de acuerdo con la naturaleza de las variables analizadas.

Análisis multivariado: Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar los factores que se asocian de manera independiente con la supervivencia, se incluyeron en el modelo aquellas variables que presentaron una significancia estadística $p \leq 0,20$ en el análisis bivariado o que fueron clínicamente relevantes, esto con el objetivo de captar variables potencialmente importantes que no pudieron alcanzar significancia estadística de forma individual pero adquirieron importancia al ajustarse por covariables. Se calcularon Hazard Ratios (HR) ajustados con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y valores de p. También se evaluó la proporcionalidad de

riesgos mediante gráficos log-log o pruebas de Schoenfeld y se realizó un ajuste del modelo de ser necesario.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. Resultados

Los datos fueron procesados en el programa Stata versión 17.0 (StataCorp, College Station, TX, EE.UU.). Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés, expresando frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, así como medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. La supervivencia global se estimó mediante el método de Kaplan–Meier, construyéndose curvas de supervivencia y comparándose las diferencias entre grupos mediante la prueba de log-rank.

Se consideró un periodo de seguimiento de hasta 5 años, y las curvas de Kaplan–Meier fueron analizadas específicamente en los puntos de 52, 104 y 260 semanas a fin de evaluar los cambios en la supervivencia a corto, mediano y largo plazo.

Para identificar los factores asociados con la supervivencia, se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, estimándose los hazard ratios (HR) crudos con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%) en los análisis bivariados. Posteriormente, aquellas variables con un valor de $p < 0.05$ en el análisis bivariado fueron consideradas en el modelo multivariado, obteniéndose los HR ajustados. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$.

Tabla 5. Descripción de las características de la muestra estudiada (n=212)

Variable	Categoría	Menor de 18 (n=81)	%	Mayor de 18 (n=131)	%
Establecimiento					
	Hospital Regional	48	36.64	49	60.49
	ESSALUD	83	63.36	32	39.51
Sexo					
	Varón	42	51.85	72	54.96
	Mujer	39	48.15	59	45.04
Edad*		9.6 ± 5.3		47.8 ± 17.7	
Grado de instrucción					
	Sin instrucción	0	0	10	7.63
	Escolar	81	100	0	0
	Primario	0	0	29	22.14
	Secundario	0	0	51	38.93
	Superior Técnica	0	0	15	11.45
	Superior Universitaria	0	0	26	19.85

Variable	Categoría	Menor de 18 (n=81)	%	Mayor de 18 (n=131)	%
Ocupación					
	No ocupados	73	90.12	54	41.22
	Trabajadores manuales	1	1.23	25	19.08
	Trabajadores informales	7	8.64	32	24.43
	Trabajador formal/profesional	0	0	20	15.27
IMC					
	Delgadez	6	7.4	8	6.1
	Normal	48	59.3	70	53.4
	Sobrepeso	20	24.7	53	40.5
	Obesidad	7	8.6	0	0
Tiempo de llegada					
	<1 hora	35	43.21	56	42.75
	1–3 horas	21	25.93	39	29.77
	4–6 horas	15	18.52	25	19.08
	>6 horas	10	12.35	11	8.40
N° Comorbilidades					
	0	73	90.12	81	61.83
	1	8	9.88	34	25.95
	2	0	0	9	6.87
	3	0	0	7	5.34
Tipo inmunológico					
	LA	1	1.23	2	1.53
	LPA/LMA/LMA+LAP	7	8.64	49	37.40
	LLA	72	88.89	78	59.54
	LLA+LMA/LMA+LLA	1	1.23	2	1.53
Leucocitos (x 10³/μL)					
	Normal	28	35.0	30	24.0
	≥10 000	11	13.8	20	16.0
	≥25 000	19	23.8	18	14.4
	≥50 000	7	8.8	15	12.0
	≥100 000	12	15.0	25	20.0
	1 - 1.5 x 10 ³	1	1.3	1	0.8
	0.5 - 1 x 10 ³	2	2.5	16	12.8
Plaquetas (x 10³/μL)					
	Normal	11	13.9	14	11.3
	≤150	13	16.5	26	21.0
	≤75	9	11.4	21	16.9
	≤50	21	26.6	27	21.8
	≤25	23	29.1	33	26.6
	≥400	2	2.5	3	2.4
LDH (U/L)					
	Normal	27	50.0	50	58.1
	≥ 500	15	27.8	20	23.3
	≥1000	12	22.2	16	18.6
Linfocitos (x 10³/μL)					
	Normal	32	41.6	39	32.5
	< 1	5	6.5	24	20.0
	>4.5	40	51.9	57	47.5
N° órganos comprometidos					
	Solo médula	74	91.4	122	93.1
	Un órgano además de la médula	3	3.7	7	5.3
	Dos órganos además de la médula	4	4.9	2	1.6

Variable	Categoría	Menor de 18 (n=81)	%	Mayor de 18 (n=131)	%
Trasplante	No	78	96.3	126	96.2
	Sí	3	3.7	5	3.8
Recaídas	Ninguna recaída	65	80.2	108	82.4
	Una recaída temprana	8	9.9	15	11.5
	Una recaída tardía	7	8.6	6	4.6
	Dos recaídas tempranas	0	0	1	0.8
	Dos recaídas tardías	1	1.2	1	0.8
Enfermedad Medible Residual (EMR)	Sin EMR	68	84.0	120	91.6
	Un episodio de EMR	12	14.8	11	8.4
	Dos episodios de EMR	1	1.2	0	0
Refractariedad	No	79	97.5	122	93.1
	Refractario primario	2	2.5	9	6.9
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	Asintomático, totalmente activo	29	35.8	25	19.1
	Restricción actividad intensa	49	60.5	61	46.6
	Incapaz de trabajar, capaz de autocuidados	2	2.5	35	26.7
	Capaz de autocuidados, vida cama - sillón, más del 50% despierto	1	1.2	7	5.3
	Incapacidad total, silla - cama	0	0	3	2.3
Leucemia primaria o secundaria	Primaria	80	100	122	94.6
	Secundaria	0	0	7	5.4

* Media $\pm$ DE

Las frecuencias absolutas y relativas pueden no sumar el total debido a la presencia de datos faltantes. LA: Leucemia aguda sin otra especificación, LPA: Leucemia promielocítica aguda (leucemia mieloide aguda subtipo M3), LMA: Leucemia mieloide aguda, LLA: leucemia linfoblástica aguda, LLA + LMA / LMA + LLA: Leucemia aguda de fenotipo mixto.

Fuente: Elaboración propia (basada en registros clínicos y base de datos del estudio)

Se analizaron 212 pacientes con leucemia aguda, de los cuales 81 (38.2%) eran menores de 18 años y 131 (61.8%) adultos. La edad promedio fue de 9.6 ± 5.3 años en menores y 47.8 ± 17.7 años en adultos. La mayoría de los menores fueron atendidos en hospitales de EsSalud (63.4%), mientras que en adultos predominó el Hospital Regional del Cusco (60.5%). En ambos grupos se observó ligera mayoría de varones (51.9% en menores y 55.0% en adultos).

En relación con las características sociodemográficas, todos los menores se encontraban en etapa escolar. Entre los adultos, el nivel educativo más frecuente fue secundario (38.9%), seguido de primario (22.1%) y universitario (19.9%). La mayoría

de los menores eran no ocupados (90.1%), mientras que en adultos se distribuyeron entre no ocupados (41.2%), trabajadores informales (24.4%) y manuales (19.1%).

El índice de masa corporal mostró predominio de peso normal (59.3% en menores y 53.4% en adultos), aunque en estos últimos se evidenció mayor proporción de sobrepeso (40.5%). El tiempo de llegada a los servicios fue menor de una hora en alrededor del 43% de los pacientes de ambos grupos. La presencia de comorbilidades fue significativamente mayor en adultos (38.2% vs. 9.9%).

Respecto al inmunofenotipo, la LLA (leucemia linfoblástica aguda) fue la más frecuente, con predominio en menores de 18 años (88.9%) frente a adultos (59.5%). El grupo de LPA/LMA/LMA+LAP (leucemia mielóide aguda) fue la segunda más frecuente en adultos (37.4%) que en menores (8.6%). Los casos de LLA+LMA/LMA+LLA (leucemia aguda de fenotipo mixto) y LA (leucemia aguda sin otra especificación) fueron poco frecuentes, cada uno con 1.4% del total, distribuidos de manera similar en ambos grupos. Recuentos de leucocitos $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ se presentaron en 15.0% de menores de 18 años y 20.0% de adultos. La trombocitopenia severa ($\leq 25\,000/\mu\text{L}$) se observó en 29.1% y 26.6%, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentó LDH ≥ 500 U/L.

La afectación extramedular fue infrecuente ($\leq 10\%$), y en más del 90% de los casos la infiltración se limitó a médula ósea. El trasplante hematopoyético se realizó en menos del 4% de los pacientes. La mayoría no presentó recaídas (80.2% en menores y 82.4% en adultos), y la enfermedad mínima residual se detectó en 14.8% y 8.4%, respectivamente. La refractariedad primaria fue más frecuente en adultos (6.9% vs. 2.5%).

Respecto al estado funcional, en menores predominó la restricción de actividad intensa (60.5%), mientras que en adultos se observó mayor diversidad: restricción de actividad intensa (46.6%) e incapacidad para trabajar con capacidad de autocuidado (26.7%). Finalmente, casi la totalidad de los casos correspondió a leucemias primarias (100% en menores y 94.6% en adultos).

Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia en leucemia aguda

La supervivencia global estimada a las 52 semanas en pacientes con leucemia aguda atendidos en dos hospitales de Cusco fue de 66.7% (IC95%: 58.0–74.0), lo que indica que aproximadamente dos tercios de los pacientes permanecieron con vida al cumplirse un año del seguimiento. La función de supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier mostró que la probabilidad acumulada se mantuvo en 0.50 entre las semanas 77.6 y 83.0, descendiendo luego a 0.49 a partir de la semana 83.6. Este comportamiento permitió identificar una mediana de supervivencia cercana a las 83 semanas (≈ 1.6 años), es decir, la mitad de los pacientes sobrevivió al menos hasta dicho tiempo desde el inicio del seguimiento (Figura 3).

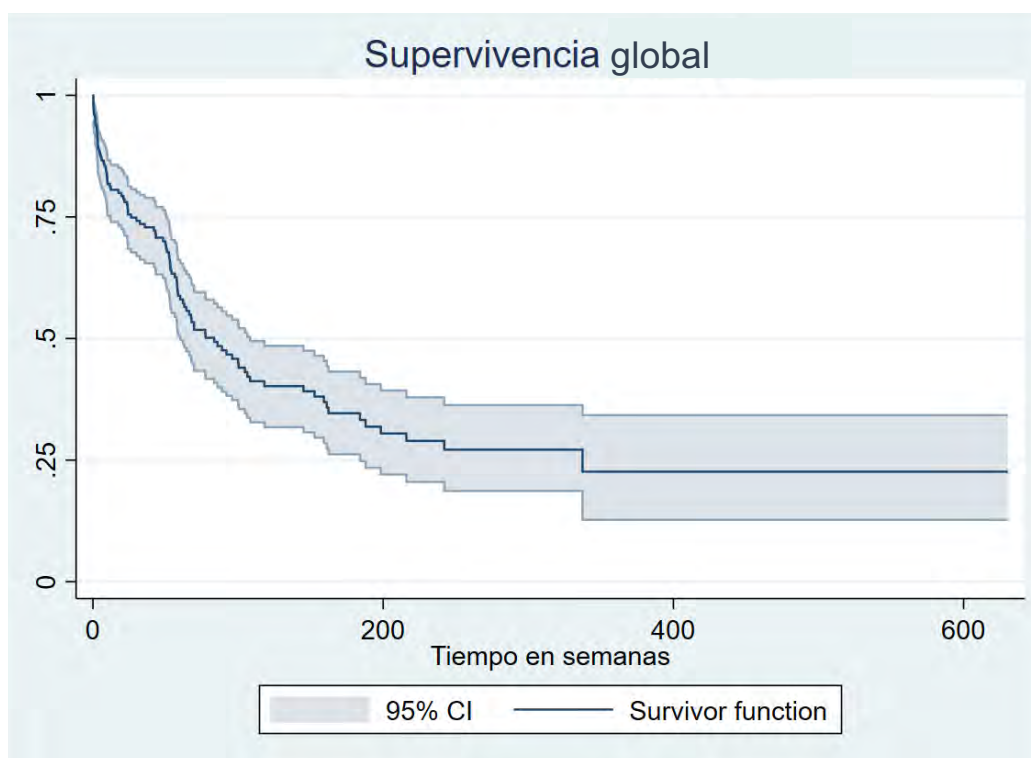


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con leucemia aguda atendidos en los Hospitales Regional del Cusco y ESSALUD.

Fuente: Elaboración propia

En el análisis de supervivencia por establecimiento de atención mediante el método de Kaplan-Meier, a las 52 semanas, la supervivencia fue de 74% (IC95%: 64–82) en EsSalud Cusco y de 61% (IC95%: 49–72) en el Hospital Regional del Cusco (HRC). A las 104 semanas, las tasas fueron de 56% (IC95%: 45–66) y 23% (IC95%: 12–37), respectivamente. A las 260 semanas, la supervivencia en EsSalud Cusco alcanzó 35% (IC95%: 23–47), mientras que en el HRC fue de 13% (IC95%: 3–29). La comparación de curvas mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (log-rank: $\chi^2(1) = 12.36$, $p = 0.0004$), evidenciadas en la figura 4.

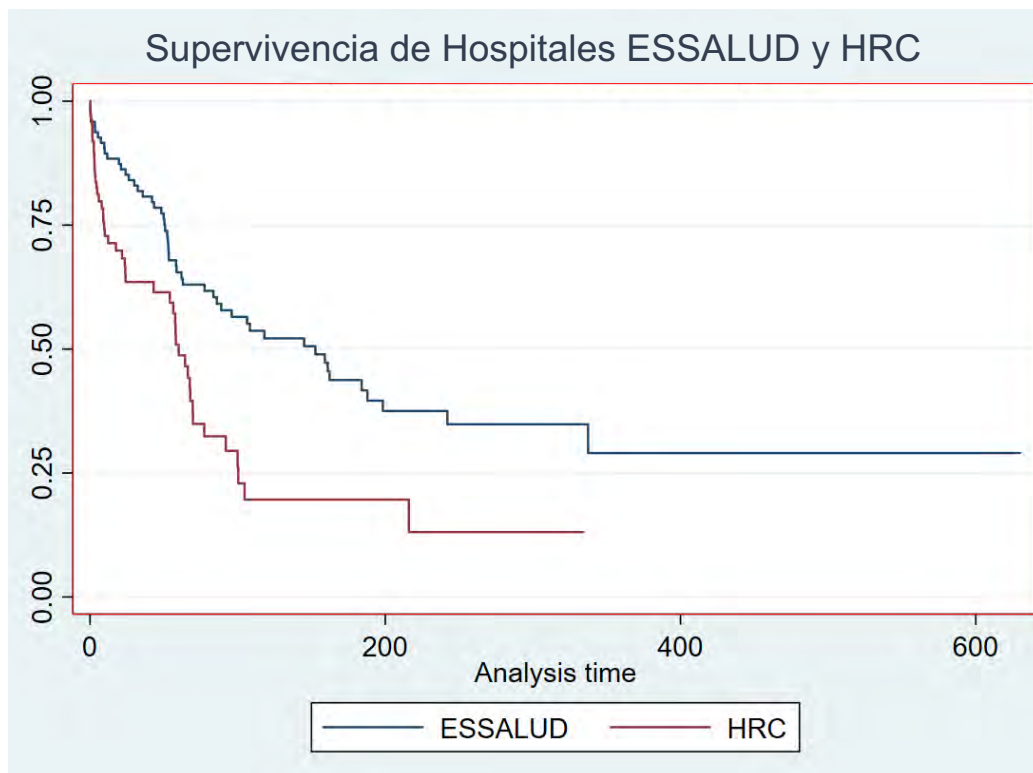


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global según hospital de atención: Hospital Regional del Cusco (curva roja) y Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco ESSALUD (curva azul).

Fuente: Elaboración propia

En el análisis de supervivencia global mediante el método de Kaplan–Meier se identificaron diferencias según el grupo etario. A las 52 semanas, la supervivencia fue de 91.50% (IC95%: 80.50–96.40) en menores de 18 años y de 54.30% (IC95%: 44.20–63.40) en adultos. A las 104 semanas, las tasas fueron de 80.70% (IC95%: 66.80–89.20) y 22.60% (IC95%: 14.20–32.20), respectivamente. A las 260 semanas, la supervivencia en menores alcanzó 54.00% (IC95%: 35.30–69.50), mientras que en adultos fue de 12.80% (IC95%: 6.20–21.90). La comparación de curvas mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (log-rank: $\chi^2=38.95$; $p<0.001$).

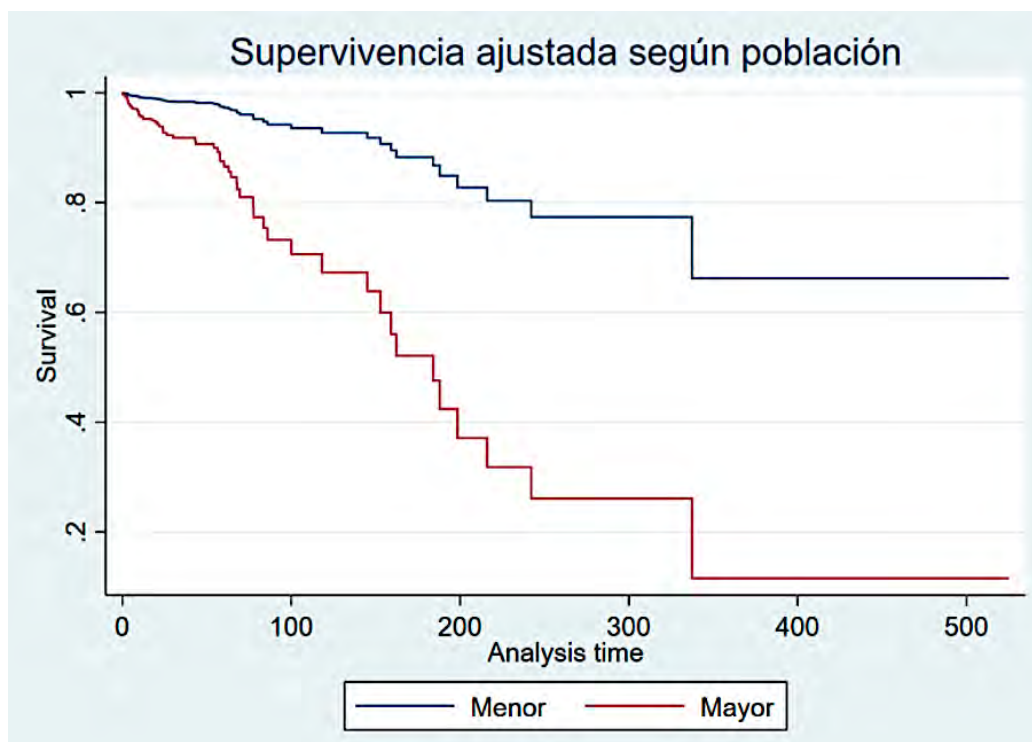


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia ajustada según grupo etario en los Hospitales Regional del Cusco y ESSALUD. Curva azul: Menores de 18 años. Curva roja: Mayores de 18 años.

Fuente: Elaboración propia

En el análisis de supervivencia global según el estado funcional medido por la escala ECOG, se evidenció una relación inversa entre el desempeño clínico y la probabilidad de supervivencia. A las 52 semanas, los pacientes con mejor estado funcional (ECOG 0) presentaron una supervivencia de 73.7% (IC95%: 57.2–84.7), seguida por aquellos con ECOG 1 con 70.3% (IC95%: 59.0–78.9) y ECOG 2 con 64.3% (IC95%: 44.4–78.6). En contraste, la supervivencia se redujo notablemente en los grupos con ECOG 3 y 4, alcanzando 30.0% (IC95%: 4.4–62.8) y 33.3% (IC95%: 0.9–77.4), respectivamente. A las 104 semanas, esta tendencia descendente se acentuó: la supervivencia fue de 52.9% (IC95%: 35.6–67.6) en ECOG 0, 47.8% (IC95%: 35.6–59.1) en ECOG 1 y 32.6% (IC95%: 15.0–51.6) en ECOG 2, mientras que en los grupos con ECOG 3 y 4 las estimaciones fueron limitadas o inexistentes por el reducido número de eventos observados. A las 260 semanas, la brecha entre los niveles funcionales se hizo más pronunciada: los pacientes con ECOG 0 conservaron una supervivencia de 40.6% (IC95%: 23.2–57.3), seguidos por los de ECOG 1 con 30.0% (IC95%: 17.5–43.5) y ECOG 2 con 10.9% (IC95%: 1.9–28.7). No fue posible obtener estimaciones confiables para los niveles 3 y 4. La comparación de las curvas de Kaplan–Meier mediante la prueba de log-rank demostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2(4) = 20.80$; $p = 0.0003$).

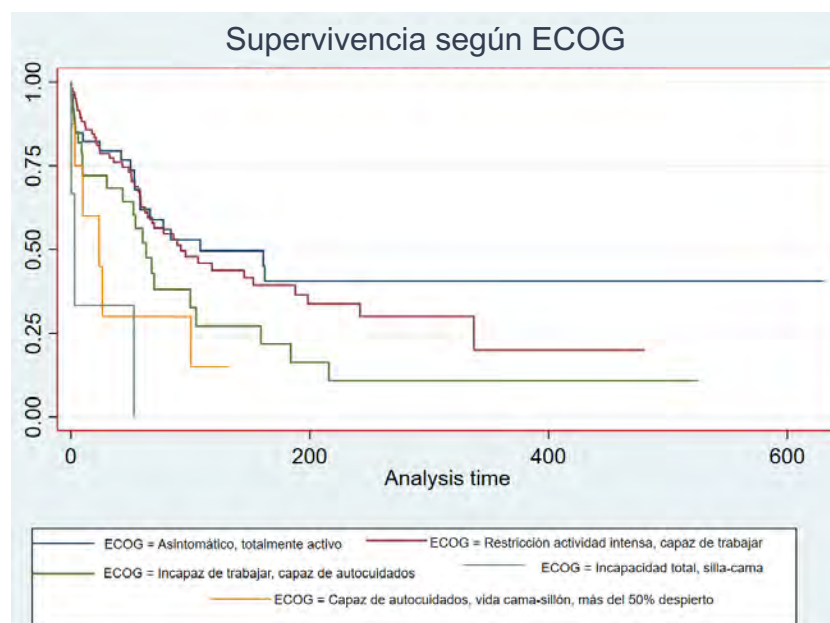


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada según el estado funcional ECOG (Eastern Oncology Cooperative Group) en los Hospitales Regional del Cusco y ESSALUD. Curva azul: ECOG 0. Curva roja: ECOG 1. Curva verde: ECOG 2. Curva amarilla: ECOG 3. Curva turquesa: ECOG 4.

Fuente: Elaboración propia

En el análisis de supervivencia global mediante el método de Kaplan–Meier, se observó que a las 52 semanas los pacientes sin afectación extramedular presentaron una supervivencia de 67.8% (IC95%: 59.6–74.7), mientras que aquellos con afectación extramedular alcanzaron 70.1% (IC95%: 42.3–86.4). A las 104 semanas, las tasas de supervivencia fueron de 44.6% (IC95%: 35.6–53.1) y 41.3% (IC95%: 16.8–64.5), respectivamente. A las 260 semanas, la supervivencia en el grupo sin afectación extramedular fue de 29.8% (IC95%: 20.7–39.5), sin estimación confiable para el grupo con afectación por el bajo número de casos. El análisis comparativo mediante la prueba de log-rank no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\chi^2(1) = 0.12$; $p = 0.731$).

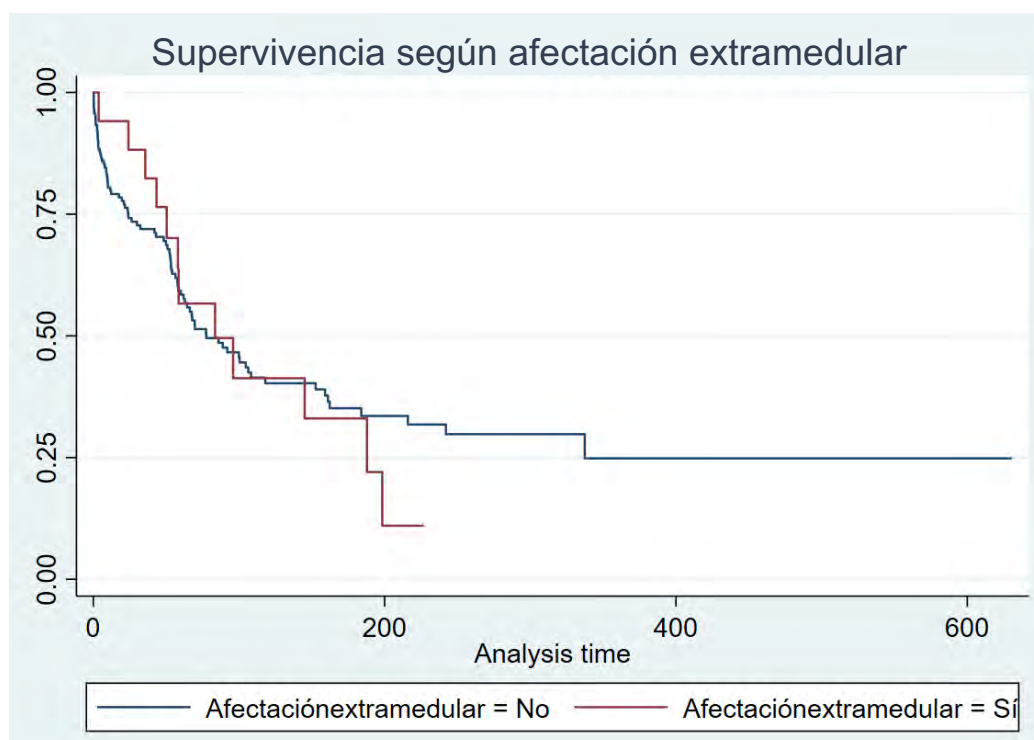


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global según afectación extramedular en los Hospitales Regional del Cusco y ESSALUD. Sin afectación extramedular (curva azul); con afectación extramedular (curva roja).

Fuente: Elaboración propia

Estimaciones obtenidas mediante el método de Kaplan–Meier. Intervalos de confianza al 95%. El análisis comparativo mediante la prueba de log-rank no mostró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los distintos grupos de índice de masa corporal ($\chi^2(3) = 1.56$; $p = 0.669$).

A las 52 semanas, las probabilidades de supervivencia fueron de 62.5% (IC95%: 22.9–86.1) en pacientes con delgadez, 64.4% (IC95%: 53.9–73.1) en aquellos con IMC normal, 73.2% (IC95%: 59.2–83.1) en el grupo con sobrepeso y 80.0% (IC95%: 20.4–96.9) en los obesos. A las 104 semanas, las tasas se redujeron a 41.7%, 41.1%, 46.6% y 80.0%, respectivamente. Hacia las 260 semanas, la supervivencia fue de 24.5% (IC95%: 14.6–35.8) en el grupo con IMC normal y de 31.6% (IC95%: 16.5–47.8) en el grupo con sobrepeso, sin estimaciones confiables para los extremos del IMC debido al bajo número de pacientes o eventos.

En conjunto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de IMC, lo que sugiere que el estado nutricional basal no influyó de manera relevante en la supervivencia global de los pacientes con leucemia aguda.

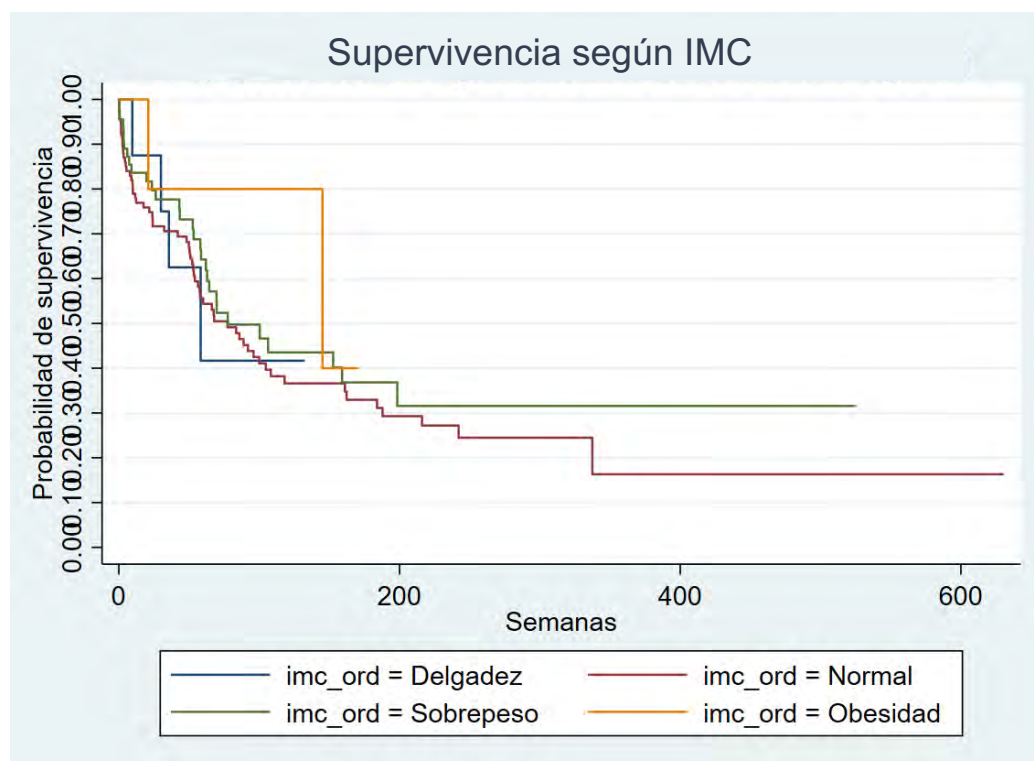


Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia acumulada según índice de masa corporal en los Hospitales Regional del Cusco y ESSALUD. IMC normal (curva roja); IMC sobrepeso (curva verde); IMC delgadez (curva azul); IMC obesidad (curva amarilla).

Fuente: Elaboración propia

Estimaciones obtenidas mediante el método de Kaplan–Meier. Intervalos de confianza al 95%. El análisis comparativo reveló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de linfocitos (log-rank test: $\chi^2 = 7.94$; gl = 2; p = 0.019). Al analizar la supervivencia global según el recuento linfocitario, se observó una tendencia progresiva a la disminución de la supervivencia en los extremos del parámetro. A las 52 semanas, los pacientes con niveles normales de linfocitos presentaron una supervivencia de 72.6 % (IC95 %: 58.5–82.6), superior a la registrada en aquellos con linfopenia $<1 \times 10^3/\mu\text{L}$ (47.7 %; IC95 %: 25.5–67.0) y discretamente mayor que en los casos con linfocitosis $>4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (67.8 %; IC95 %: 56.0–77.1). A medida que transcurrió el seguimiento, esta diferencia se acentuó, de modo que a las 104 semanas la supervivencia en el grupo con linfopenia descendió a 14.3 % (IC95 %: 2.6–35.7), mientras que en los grupos normal y con linfocitosis se mantuvo en 45.1 % (IC95 %: 30.4–58.7) y 49.4 % (IC95 %: 36.8–60.7), respectivamente. A las 260 semanas, la supervivencia acumulada se redujo de forma general, alcanzando 31.5 % (IC95 %: 18.1–45.8) en el grupo con valores normales y 28.3 % (IC95 %: 15.2–42.9) en el grupo con linfocitosis, sin estimaciones disponibles para los pacientes con linfopenia debido al bajo número de observaciones. La comparación de curvas mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que sugiere un posible efecto pronóstico de los niveles linfocitarios sobre la supervivencia global.

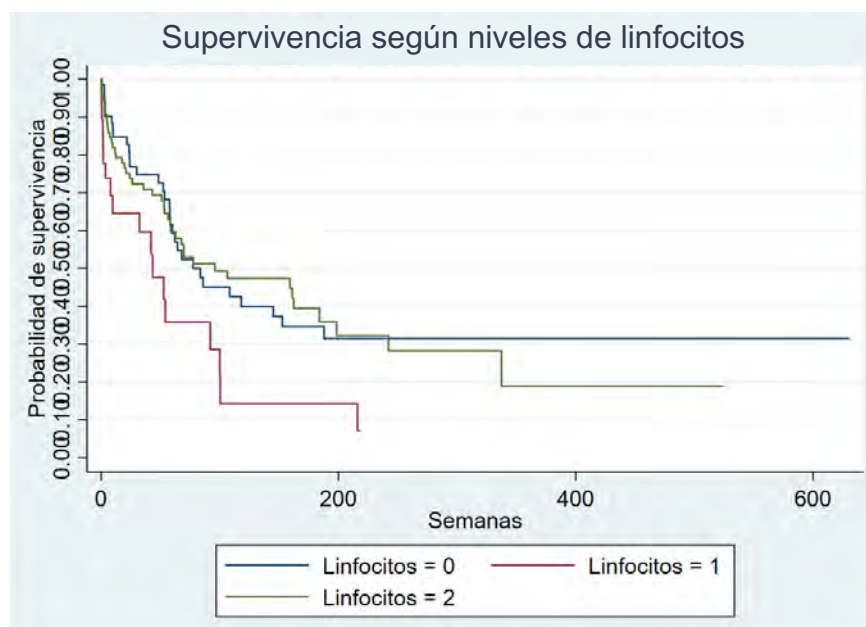


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia ajustada según niveles de linfocitos en los Hospitales Regional del Cusco y ESSALUD. 0: Valores normales de linfocitos. 1: Valores menores a $1 \times 10^3/\mu\text{L}$. 2: Valores mayores a $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Fuente: Elaboración propia

De acuerdo al número de recaídas, las estimaciones fueron obtenidas mediante el método de Kaplan–Meier, con intervalos de confianza al 95 %. El análisis comparativo no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos según número de recaídas.

En términos descriptivos, los pacientes sin recaídas mostraron una supervivencia acumulada de 63.5 % (IC95 %: 54.3–71.3) a las 52 semanas, que se redujo progresivamente a 41.0 % (IC95 %: 31.4–50.3) a las 104 semanas y 34.6 % (IC95 %: 24.9–44.5) a las 260 semanas. Aquellos con una sola recaída conservaron inicialmente tasas comparables (70.7 %; IC95 %: 45.8–85.7), pero experimentaron una caída más abrupta a las 104 semanas (24.2 %; IC95 %: 6.6–47.7).

Los casos con múltiples recaídas evidenciaron estimaciones inestables, atribuibles al escaso número de observaciones, lo cual limita la interpretación de los resultados. Aun así, la ausencia de diferencias significativas en la prueba de log-rank sugiere que, en esta cohorte, el número de recaídas no se asoció de manera concluyente con la supervivencia global, aunque la tendencia observada podría tener relevancia clínica en series más amplias. Dado el bajo número de pacientes con múltiples recaídas y la ausencia de estimaciones confiables en ciertos intervalos, no se consideró pertinente la inclusión de la curva de Kaplan–Meier correspondiente, priorizándose la presentación tabular del análisis.

Tabla 6. Análisis bivariado de la supervivencia mediante regresión de Cox

Variable / Categoría	HR	IC95%	p-valor
Sexo			
Mujer	1.02	0.49 – 2.15	0.951
Edad (continua)			
	1.00	0.97 – 1.02	0.771
Grado de instrucción			
Escolar	0.16	0.03 – 0.94	0.043
Primario	4.40	1.18 – 16.43	0.027
Secundario	1.24	0.35 – 4.47	0.738
Superior técnica	0.12	0.02 – 0.89	0.038
Superior universitaria	0.16	0.03 – 0.81	0.027
Ocupación			
Trab. manual/ocup. básicas	0.87	0.32 – 2.33	0.778
Informal/independiente	0.58	0.17 – 1.97	0.384
Formal/profesional	5.80	1.35 – 24.90	0.018
Tiempo de llegada			
1–3 horas	1.69	0.75 – 3.79	0.206
4–6 horas	2.01	0.78 – 5.17	0.148
>6 horas	3.54	0.64 – 19.47	0.146

Variable / Categoría	HR	IC95%	p-valor
N° Comorbilidades	2.08	1.10 – 3.93	0.024
Inmunofenotipo			
LA	Ref.		
LPA/LMA/LMA+LAP	0.50	0.12 – 2.12	0.348
LLA	0.29	0.07 – 1.21	0.089
LLA+LMA/LMA+LLA	0.45	0.06 – 3.28	0.438
Leucocitos			
≥10 000	4.34	1.24 – 15.14	0.021
≥25 000	6.47	1.93 – 21.74	0.003
≥50 000	20.71	4.44 – 96.54	<0.001
≥100 000	13.14	3.34 – 51.70	<0.001
1 - 1.5 x 10 ³	—	—	—
0.5 - 1 x 10 ³	3.13	0.83 – 11.82	0.091
Plaquetas			
≤150	3.63	0.69 – 18.93	0.127
≤75	1.40	0.30 – 6.45	0.667
≤50	4.74	1.10 – 20.42	0.037
≤25	3.22	0.74 – 13.97	0.118
≥400	—	—	—
LDH			
≥ 500	0.47	0.18 – 1.22	0.122
≥1000	1.09	0.39 – 3.00	0.872
Linfocitos			
< 1	0.91	0.27 – 3.08	0.879
>4.5	0.30	0.11 – 0.78	0.014
N° órganos comprometidos			
1	1.38e+08	1.53e+07 – 1.25e+09	<0.001
2	—	—	—
Trasplante	Sí	0.05	0.004 – 0.58

Análisis bivariado de la supervivencia mediante regresión de Cox.

HR: Hazard Ratio; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p: nivel de significancia. Se consideraron como categorías de referencia aquellas no listadas en la tabla.

Fuente: Elaboración propia (a partir de la base de datos y procesamiento estadístico)

En el análisis bivariado mediante regresión de Cox, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia de acuerdo al sexo ni a la edad como variable continua. El grado de instrucción mostró asociaciones relevantes: los pacientes con educación primaria tuvieron un mayor riesgo de mortalidad (HR=4.40; IC95%: 1.18–

16.43; $p=0.027$), mientras que aquellos con educación escolar, superior técnica y universitaria presentaron un efecto protector significativo ($HR=0.16$; IC95%: 0.03–0.94; $p=0.043$; $HR=0.12$; IC95%: 0.02–0.89; $p=0.038$; y $HR=0.16$; IC95%: 0.03–0.81; $p=0.027$, respectivamente).

En relación a la ocupación, desempeñarse en actividades formales/profesionales se asoció a un mayor riesgo de mortalidad ($HR=5.80$; IC95%: 1.35–24.90; $p=0.018$), mientras que las ocupaciones manuales, básicas e informales no mostraron asociaciones significativas.

La presencia de comorbilidades incrementó de manera significativa el riesgo de muerte ($HR=2.08$; IC95%: 1.10–3.93; $p=0.024$). Respecto al inmunofenotipo, tomando como referencia a los pacientes con leucemia aguda tipo LA, se observó que los grupos LPA/LMA/LMA+LAP ($HR=0.50$; IC95%: 0.12–2.12; $p=0.348$), LLA ($HR=0.29$; IC95%: 0.07–1.21; $p=0.089$) y LLA+LMA/LMA+LLA ($HR=0.46$; IC95%: 0.06–3.28; $p=0.438$) presentaron una menor razón de riesgo de fallecer. No obstante, estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística, aunque el grupo con LLA mostró una tendencia hacia mejor supervivencia en comparación con los demás subtipos.

En cuanto a las variables hematológicas, se identificó un incremento progresivo del riesgo de mortalidad con el aumento de leucocitos al diagnóstico: $\geq 10\,000/\mu L$ ($HR=4.34$; IC95%: 1.24–15.14; $p=0.021$), $\geq 25\,000/\mu L$ ($HR=6.47$; IC95%: 1.93–21.74; $p=0.003$), $\geq 50\,000/\mu L$ ($HR=20.71$; IC95%: 4.44–96.54; $p<0.001$) y $\geq 100\,000/\mu L$ ($HR=13.14$; IC95%: 3.34–51.70; $p<0.001$). Asimismo, el recuento plaquetario $\leq 50\,000/\mu L$ se asoció a mayor riesgo ($HR=4.74$; IC95%: 1.10–20.42; $p=0.037$). En contraste, la linfocitosis $>4.5 \times 10^3/\mu L$ se relacionó con menor riesgo de mortalidad ($HR=0.30$; IC95%: 0.11–0.78; $p=0.014$).

El número de órganos comprometidos mostraron asociaciones significativas con una marcada reducción de la supervivencia ($p<0.001$). Finalmente, haber recibido trasplante alogénico constituyó un factor protector, reduciendo significativamente el riesgo de muerte ($HR=0.05$; IC95%: 0.004–0.58).

**Tabla 7 Análisis multivariado de supervivencia mediante regresión de Cox
(método de Breslow para empates)**

Variable	Categoría	HRa	IC95%	p-valor
Sexo	Hombre (Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.
	Mujer	1.22	0.60 – 2.47	0.583
Edad	Mayor (Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.
	Menor	0.20	0.05 – 0.78	0.021
Grado educativo	Escolar (Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.
	Primario	3.42	1.01 – 11.52	0.047
	Secundario	1.26	0.38 – 4.23	0.703
	Superior técnico	0.25	0.04 – 1.67	0.153
	Superior universitario	0.21	0.05 – 0.95	0.042
Ocupación	Trabajador agrícola (Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.
	Trabajador dependiente	1.04	0.41 – 2.62	0.934
	Trabajador independiente	0.69	0.22 – 2.16	0.522
	Trabajador eventual	3.58	0.94 – 13.70	0.063
Tiempo de llegada	< 1 hora (Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.
	1 a 3 horas	1.32	0.63 – 2.78	0.457
	4 a 6 horas	1.57	0.64 – 3.83	0.326
	> 6 horas	2.37	0.46 – 12.21	0.301
N° Comorbilidades	Continua	1.69	1.00 – 2.87	0.051
Leucocitos	Normal	Ref.	Ref.	Ref.
	≥10 000	2.70	0.82 – 8.85	0.101
	≥25 000	4.54	1.46 – 14.13	0.009
	≥50 000	10.30	2.76 – 38.39	0.001
	≥100 000	7.14	2.03 – 25.11	0.002
	1 - 1.5 x 10 ³	NA	—	—
	0.5 - 1 x 10 ³	1.99	0.58 – 6.80	0.273
Plaquetas	Normal	Ref.	Ref.	Ref.
	≤150	3.24	0.81 – 12.98	0.096
	≤75	1.33	0.34 – 5.25	0.681
	≤50	3.97	1.13 – 13.91	0.031
	≤25	2.46	0.68 – 8.86	0.170
	≥400	NA	—	—
LDH	Normal	Ref.	Ref.	Ref.
	≥ 500	0.61	0.28 – 1.32	0.207
	≥1000	1.10	0.41 – 2.93	0.845
Linfocitos (x 10³/μL)	Normal	Ref.	Ref.	Ref.
	< 1	1.05	0.35 – 3.09	0.934
	>4.5	0.34	0.14 – 0.84	0.020
N° de órganos comprometidos	0 (Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.
	1	1.11	0.30 – 4.13	0.875
	2	1.04	0.20 – 5.39	0.962
Trasplante	No (Ref.)	Ref.	Ref.	Ref.
	Sí	0.11	0.01 – 0.98	0.048

Análisis multivariado de la supervivencia mediante regresión de Cox. HRa: Hazard Ratio ajustado; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; p: nivel de significancia.

Fuente: Elaboración propia (a partir de la base de datos y procesamiento estadístico)

En el modelo multivariado se observó que los pacientes menores tuvieron un riesgo de muerte significativamente menor en comparación con los mayores (HRa = 0.20; IC95%: 0.05–0.78; p = 0.021). En cuanto al grado educativo, haber alcanzado solo nivel primario se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HRa = 3.42; IC95%: 1.01–11.52; p = 0.047), mientras que contar con educación superior universitaria mostró un efecto protector (HRa = 0.21; IC95%: 0.05–0.95; p = 0.042). Respecto a parámetros clínicos, un recuento de leucocitos $\geq 25\,000$ (HRa = 4.54; IC95%: 1.46–14.13; p = 0.009), $\geq 50\,000$ (HRa = 10.30; IC95%: 2.76–38.39; p = 0.001) y $\geq 100\,000$ (HRa = 7.14; IC95%: 2.03–25.11; p = 0.002) se asoció con un incremento significativo en el riesgo de muerte, mientras que valores de plaquetas ≤ 50 también aumentaron el riesgo (HRa = 3.97; IC95%: 1.13–13.91; p = 0.031). Por el contrario, un recuento de linfocitos $> 4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ se relacionó con menor mortalidad (HRa = 0.34; IC95%: 0.14–0.84; p = 0.020). Finalmente, haber recibido trasplante se asoció con un efecto protector importante frente a la muerte (HRa = 0.11; IC95%: 0.01–0.98; p = 0.048).

4.2. DISCUSIÓN

El conocimiento sobre la supervivencia en leucemia aguda en el Perú se ha centrado principalmente en reportes nacionales aislados, dejando vacíos en el entendimiento de la realidad regional. En este contexto, desde el año 2007 se reportan datos sobre la presencia de leucemia aguda en la población cusqueña; no obstante, ello no descarta que la enfermedad haya estado presente en años previos sin ser registrada. En este contexto, nuestro estudio aporta evidencia sobre la supervivencia de pacientes pediátricos y adultos con leucemia aguda en dos hospitales de tercer nivel de atención en el Hospital Regional del Cusco y Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco (EsSalud Cusco), así como sobre los factores que influyen en su pronóstico durante un seguimiento de cinco años.

Un aspecto crítico identificado fue la limitada disponibilidad, y en algunos casos ausencia de pruebas de estratificación pronóstica (inmunofenotipificación, estudios moleculares y citogenéticos), esta carencia constituye una desventaja significativa en el manejo clínico y obliga a un número importante de pacientes a migrar hacia centros de mayor complejidad; sin embargo, las limitaciones socioeconómicas restringen dicho acceso en una proporción considerable de casos, lo cual probablemente repercute en la supervivencia observada en esta cohorte.

En cuanto a los resultados de supervivencia, se evidenció que el 66,7% de los pacientes permanecía con vida tras el primer año de seguimiento. No obstante, la supervivencia disminuyó progresivamente en ambos hospitales, con diferencias significativas a favor del hospital de seguridad social (EsSalud) con un 35% mientras que en el HRC fue del 13% en un periodo de 5 años. Cabe señalar que, si bien el cálculo muestral inicial estimó 281 pacientes, finalmente se incluyeron 212 debido a la falta de disponibilidad de historias clínicas por ausencia o extravío de registros. Esta situación constituye una limitación inherente al diseño retrospectivo y podría implicar un sesgo de selección, dado que la exclusión de casos puede haber influido en la estimación de las tasas de supervivencia. Esta tendencia refleja la disparidad existente entre instituciones, probablemente asociada a diferencias en recursos diagnósticos, acceso a terapias y soporte clínico. Al momento de la comparación de estos hallazgos con estudios previos, se observa que la supervivencia global a cinco años en nuestra cohorte fue inferior a la reportada en Trujillo por Tello et al., en hospitales EsSalud (40,5%), pero superior a la comunicada en Ecuador por Plaza et al. (25,6% en adultos con leucemia linfoblástica aguda). Asimismo, en Brasil, Cordeiro et al. informaron una supervivencia a los cinco años de 39,4% en leucemia mieloide aguda, lo que pone de manifiesto que los

resultados difieren considerablemente según el subtipo de leucemia, la población estudiada y los recursos disponibles para la estratificación del riesgo y tratamiento.

En relación con las características demográficas, se evidenció un predominio masculino en concordancia con la literatura internacional 51,9% en la población pediátrica y 72% en adultos, así como una edad media al diagnóstico en niños fue de 9,6 y en adultos fue 47,8 años. Estas diferencias podrían vincularse a fenómenos de subdiagnóstico en adultos mayores, en quienes además suelen carecer de acceso a pruebas moleculares y de estratificación. Respecto al tipo de leucemia, la linfoblástica aguda fue la más frecuente en ambas poblaciones (88,9% y 59,5% respectivamente). Las principales causas de muerte de acuerdo a estudios internacionales señalan que la progresión de la enfermedad ocupa el primer lugar, uno de ellos de Elgenidy A, et al., reportaron que el 70,9% constituyó su primera causa de mortalidad, en nuestro estudio concuerda la relevancia de este hallazgo. Las causas de mortalidad fueron la progresión de la enfermedad (52,9%), seguida de las infecciones (mayormente respiratorias 32,4%) y, en menor proporción, la falla multiorgánica y otras (14,7%), respecto a la elevada proporción atribuible a infecciones refleja, además, las limitaciones en infraestructura hospitalaria, particularmente la escasa disponibilidad de unidades de aislamiento invertido, factor que incrementa la vulnerabilidad de los pacientes inmunosuprimidos a infecciones oportunistas

Entre los factores pronósticos identificados, se observaron asociaciones significativas tanto de naturaleza clínica como sociodemográfica. Una peor supervivencia se relacionó con edad mayor a 18 años, bajo nivel educativo, presencia de comorbilidades, leucocitosis y plaquetopenia; mientras que una mejor supervivencia se vinculó con edad pediátrica, nivel educativo superior, linfocitosis y trasplante hematopoyético.

En este estudio, el grado de instrucción se mostró como un factor pronóstico significativo. Los pacientes con educación primaria presentaron un mayor riesgo de mortalidad (HRa 3,42), mientras que aquellos con educación superior tuvieron un efecto protector (HRa 0,21), ambos con significancia estadística. Este hallazgo refleja las desigualdades estructurales presentes en países en desarrollo como el nuestro, donde las limitaciones en el acceso a recursos educativos, particularmente en áreas rurales, impactan en la oportunidad de diagnóstico, el acceso a información y la continuidad de tratamiento. Resultados similares fueron descritos por Nielsen et al. en un estudio poblacional sobre leucemia mieloide aguda en un sistema sanitario financiado con impuestos, en el cual los pacientes con menor nivel educativo y menores ingresos tuvieron una supervivencia menor HR 1,49; la diferencia en el riesgo la observaron en

los primeros dos años después del diagnóstico. Por otro lado, la edad menor a 18 años se confirmó como un factor protector, con asociación estadística (HRa 0,20). Estos resultados son consistentes con lo reportado por Han et al. quienes hallaron que a mayor edad menor supervivencia en leucemia mieloide aguda (HR 2,99), de la misma manera autores como Plaza et al., quienes encontraron que la edad influye significativamente en la supervivencia global de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, con un HR de 1,02 por cada incremento anual de edad. Dichos hallazgos respaldan la noción ampliamente reconocida de que la edad avanzada condiciona una menor tolerancia a los regímenes de quimioterapia intensiva y, por ende, una menor probabilidad de respuesta favorable.

La presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico evidenció una asociación negativa con la supervivencia en el análisis bivariado (HR: 2,08). No obstante, en el análisis multivariado perdió significancia estadística (HRa: 1,69; $p = 0,051$). Este hallazgo es consistente con la literatura internacional, donde la influencia de las comorbilidades sobre la supervivencia puede atenuarse al ajustar por otros factores pronósticos clínicos y biológicos. En el estudio de Battiwalla et al. encontraron que a mayor puntaje de comorbilidad de Charlson (puntaje de comorbilidades) mayor riesgo de mortalidad HR 1,117. De igual manera los autores Dhakal, et al. Hallaron que los pacientes adultos con leucemia aguda con una y dos a más comorbilidades (HR: 1,8 Y HR: 2,7), interfieren con la elegibilidad para tratamientos intensivos, aumentan la toxicidad asociada a la quimioterapia de inducción y reducen las tasas de recuperación completa, lo que en conjunto se traduce en una menor supervivencia global. Estos hallazgos sugieren que, en nuestro medio, los adultos jóvenes y mayores que presentan comorbilidades están expuestos a un pronóstico menos favorable, lo cual subraya la importancia de estrategias de soporte y de estratificación pronóstica adaptadas a este grupo de riesgo.

En cuanto a los factores laboratoriales, la leucocitosis al momento del diagnóstico se asoció significativamente con un peor pronóstico. Clásicamente se ha descrito que valores superiores a 100 000/ μ L conllevan complicaciones graves relacionadas con la leucostasis, como insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y hemorragia intracraneal, debido a la obstrucción de la microvasculatura. Sin embargo, evidencia más reciente señala que dichos riesgos pueden presentarse incluso con recuentos más bajos. En nuestra cohorte, se observó que niveles desde 25 000/ μ L se relacionaron con un incremento significativo de la mortalidad (HRa 4,54), asociación que se acentuó conforme aumentaban los valores leucocitarios. Estos hallazgos son consistentes con

la revisión sistemática de Rinaldi et al., quienes reportaron que pacientes con recuentos $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ presentaban mayor riesgo de mortalidad temprana, sin que la leucocitaféresis mostrara un beneficio claro en la reducción de dicho desenlace. De forma similar, Alghamdi et al. evidenciaron en una cohorte pediátrica con leucemia linfoblástica aguda que niveles elevados de leucocitos al diagnóstico se asociaban con menor probabilidad de alcanzar la remisión completa y, por ende mayor mortalidad, lo que refuerza el valor de la leucocitosis como un marcador pronóstico adverso en la leucemia aguda. En el caso de la plaquetopenia, nuestros resultados mostraron que valores $< 50\ 000/\mu\text{L}$ se asociaron con un riesgo significativamente mayor de mortalidad (HRa: 3,97). La literatura internacional, sin embargo, refleja hallazgos heterogéneos, una revisión sistemática de Quintana et al. reportó que la trombocitopenia en pacientes con leucemia aguda ingresados a UCI incrementaba el riesgo de mortalidad riesgo OR: 1,611. Mientras algunos reportes, como el estudio de Zhang Y, et al., encontraron que en pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio, un recuento plaquetario $> 40\ 000/\mu\text{L}$ se relacionó con menor supervivencia en comparación con aquellos con cifras inferiores, posiblemente por una remisión molecular más profunda en este último grupo, en contraste en una revisión sistemática. Estas discrepancias podrían deberse a diferencias en las poblaciones evaluadas, así como a la variabilidad en el acceso a medidas de soporte transfusional.

En nuestro medio, la limitada disponibilidad de transfusiones podría explicar que valores bajos de plaquetas representen un factor de peor pronóstico, al incrementar el riesgo de hemorragias fatales. En cuanto a la linfocitosis periférica al diagnóstico, la evidencia disponible aún es limitada y heterogénea respecto a su papel como predictor independiente en leucemia aguda. La mayoría de estudios recientes han centrado su atención en el conteo absoluto de linfocitos y en la dinámica de su recuperación, más que en el valor aislado al inicio. Por ejemplo, Park et al., en su investigación sobre los cambios en los subconjuntos linfocitarios (CD4, CD8, NK) en pacientes con leucemia mieloide aguda, evidenciaron que recuentos más altos en determinadas subpoblaciones se asociaban con una mejor tasa de remisión completa y una supervivencia libre de recaída más prolongada. En nuestra cohorte, al analizar el recuento linfocitario total al diagnóstico, se observó un efecto protector significativo en pacientes con valores $> 4,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (HRa: 0,34), en concordancia con lo reportado por Yang et al., quienes identificaron una influencia pronóstica favorable de los parámetros hematológicos relacionados al linfocito. Este patrón sugiere un posible papel inmunomodulador beneficioso de la linfocitosis, que debería explorarse en estudios posteriores. Finalmente, el trasplante hematopoyético alogénico constituyó el factor protector más

fuerte; sin embargo, solo una minoría de pacientes accedió a este debido a la ausencia de un centro especializado en la región, lo que evidencia una inequidad estructural en la atención oncológica. Finalmente, el trasplante hematopoyético alogénico se consolidó como el factor protector más fuerte en nuestra cohorte (HRa: 0,11) en concordancia con lo reportado por Maurya et al. quienes identificaron un efecto estadísticamente protector en pacientes adultos (OR 0,26). No obstante, en nuestra población, solo alrededor del 3% de los pacientes accedió a este tratamiento, lo cual se explica principalmente por la ausencia de un centro especializado en la región. Este hecho también condiciona un sesgo de selección en nuestro estudio, dado que en el Hospital Regional no se documentan casos de pacientes trasplantados.

Nuestro trabajo presenta limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo, tales como pérdida de seguimiento, registros clínicos incompletos o de difícil lectura, y la ausencia de integración con registros nacionales de mortalidad, lo cual podría haber subestimado ciertos desenlaces. Asimismo, la inclusión de solo dos centros hospitalarios en Cusco restringe la generalización de los resultados a otros contextos del país. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos aportan evidencia valiosa sobre la supervivencia y factores pronósticos en leucemia aguda en una población andina, resaltando cómo las desigualdades en acceso a diagnóstico y tratamiento determinan de manera significativa los desenlaces clínicos.

4.3. CONCLUSIONES

La supervivencia global a 5 años de los pacientes con leucemia aguda en la Cusco fue inferior a lo reportado a nivel nacional e internacional, lo que evidencia diferencias contextuales relacionadas a las características de la población y a la disponibilidad de recursos en salud en la atención oncológica en regiones andinas del Perú.

La edad avanzada y el bajo nivel educativo tienen un impacto significativo negativo, lo que resalta la influencia de las características sociodemográficas en la evolución de la enfermedad.

La presencia de comorbilidades mostró un impacto negativo significativo en la supervivencia, confirmando que la condición clínica basal de los pacientes constituye un elemento decisivo tanto en los desenlaces como en la posibilidad de acceder a un tratamiento óptimo.

La progresión de la enfermedad se identificó como la primera causa de mortalidad. En concordancia, los hallazgos laboratoriales, en particular la leucocitosis y la trombocitopenia, se vincularon con un pronóstico desfavorable; en contraste, la linfocitosis mostró un efecto protector. De igual modo, aunque en un número reducido de casos, el trasplante alogénico se asoció con una mejoría significativa en la supervivencia.

En conjunto, estos hallazgos evidencian que la supervivencia en leucemia aguda en Cusco está fuertemente determinada por factores clínicos y laboratoriales, pero también por desigualdades en acceso a la atención oportuna, donde el diagnóstico tardío y la limitada disponibilidad de recursos humanos especializados agravan el pronóstico y refuerzan la necesidad de fortalecer la infraestructura oncológica en las regiones andinas.

4.4. SUGERENCIAS

A los Hospitales:

Priorizar la asignación de recursos humanos especializados en hematología, oncología, medicina interna. Asimismo, impulsar en los hospitales MINSA la adopción de historias clínicas electrónicas para optimizar el orden y la disponibilidad de la información. Finalmente, estandarizar el llenado completo de las historias clínicas, incorporando campos obligatorios sobre resultados laboratoriales, características sociodemográficas y evolución clínica, con el fin de garantizar datos consistentes para la estratificación pronóstica y el seguimiento terapéutico.

A la Gerencia Regional de Salud (GERESA):

Priorizar la inversión en infraestructura oncológica regional, en coordinación con el Gobierno Regional del Cusco, gestionar la implementación del laboratorio especializado en citología, inmunofenotipo y biología molecular, que permita un diagnóstico integral y oportuno sin necesidad de referir las muestras a Lima, asegurando el financiamiento sostenible y acompañamiento técnico del MINSA y el INEN, de modo que se garantice calidad, sostenibilidad y descentralización diagnóstica en la atención de pacientes con leucemia aguda.

Al Ministerio de Salud (MINSA):

Promover la creación de un registro nacional estandarizado de leucemias agudas que integre información clínica, sociodemográfica y biológica de todo el país, con especial énfasis en las regiones andinas y amazónicas. Este sistema permitirá el monitoreo sistemático de la supervivencia y de los factores pronósticos asociados, facilitando la toma de decisiones en políticas públicas y la planificación de programas de control oncológico.

A las universidades y centros de investigación:

Fomentar estudios multicéntricos y prospectivos orientados a la caracterización clínica, biológica y evolutiva de la leucemia aguda en la población peruana. Estos estudios deberán incluir investigaciones en tratamiento y en intervenciones destinadas a reducir las brechas de acceso diagnóstico y terapéutico, contribuyendo así a generar evidencia aplicable al contexto nacional.

A los formuladores de políticas de salud:

Ampliar los programas nacionales de atención integral de la leucemia, actualmente focalizados en población pediátrica y jóvenes hasta los 21 años, para incluir a los adultos

jóvenes, adultos mayores y pacientes con variantes moleculares de mal pronóstico. La inclusión de estos grupos permitirá un abordaje equitativo y diferenciado: los adultos jóvenes, por su condición de población económicamente activa y necesidad de reinserción social; los adultos mayores, por requerir un enfoque orientado a calidad de vida y cuidados integrales; y los pacientes con mutaciones desfavorables, por demandar acceso oportuno a terapias innovadoras y de mayor complejidad.

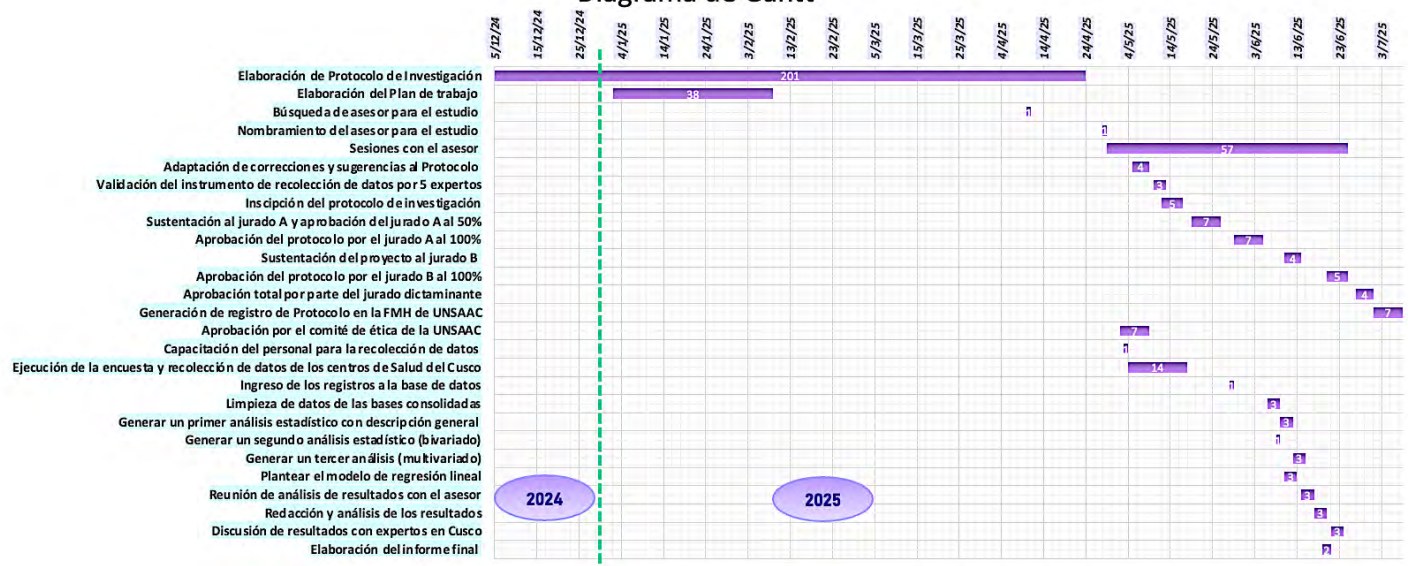
PRESUPUESTO

PRESUPUESTO ESTIMADO SEGÚN ACTIVIDADES Y APOORTE DE INSTRUCCIONES PARTICIPANTES			
ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN DEL REQUERIMIENTO	DETALLE DEL COSTO	PRESUPUESTO
Impresión del proyecto	06 Unidades de proyecto de investigación impresas	0.1 por 300 hojas	100
Impresión de cuadernillos de validación	5 unidades de cuadernillos	0.1 soles por 25 hojas	12.5
Elaboración e impresión de encuestas	160 fichas de recolección de datos por día (por 14 días)	0.2 por 160 hojas	32
Aprobación del protocolo por el comité de ética	Material de escritorio, Lapiceros, tableros	30 soles	30
Ejecución de las encuestas	01 Informe comité de ética	50 soles	50
	Movilidad local	10 soles por día	150
		14 días (los días de la encuesta)	
	Refrigerios al personal de apoyo	3.00 soles precio por unidad	135
		9.00 soles para personal administrativo	
Asesoría estadística	Profesional en estadística médica	1 establecimiento de salud	
Digitalización y transcripción de datos		25 soles por hora	200
Procesamiento de datos	Servicio de internet	150 soles al mes durante 12 meses	1800
Análisis, resultados, conclusiones y recomendaciones			
Impresión de la investigación concluida	06 Ejemplares impresos	0.1 por 420 hojas	42
TOTAL			2551.5

El presupuesto total es de S/2551.50 (dos mil quinientos cincuenta y uno nuevos soles con 50 centavos), los cuales serán financiados por el autor.

CRONOGRAMA

Diagrama de Gantt



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Guía técnica: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de leucemia aguda [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú; 2024 [citado 5 de diciembre de 2024] p. 60. Report No.: 5377205-RD-092-2024. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6072329/5377205-rd-092-2024-anexo.pdf?v=1710777951>
2. International Agency for Research on Cancer. Leukaemia fact sheet [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2022 [citado 5 de diciembre de 2024] p. 2. Report No.: GLOBOCAN 2022-Fact Sheet 36. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/36-leukaemia-fact-sheet.pdf>
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática. POBLACIÓN PERUANA ALCANZÓ LOS 33 MILLONES 396 MIL PERSONAS EN EL AÑO 2022 [Internet]. Perú: INEI; 2022 jul [citado 16 de mayo de 2025] p. 3. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/noticias/nota-de-prensa-no-115-2022-inei.pdf>
4. Hospital Regional del Cusco. Reporte de cáncer enero - octubre 2024 (SE 1-44) [Internet]. Cusco: Hospital Regional del Cusco; 2024 [citado 5 de diciembre de 2024] p. 44. Disponible en: https://hrcusco.gob.pe/wp-content/uploads/2024/12/AUTOM_REPORTE-CANCER-ENERO-OCTUBRE-2024-SE.1-44.pdf
5. Nielsen L, Kristensen D, Jakobsen L, Bøgsted M, Gregersen H, Madsen J, et al. Nivel socioeconómico y supervivencia general entre pacientes con neoplasias hematológicas malignas. JAMA Netw Open [Internet]. 2024 [citado 4 de octubre de 2025];7(3):e241112. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.1112>
6. Plaza C, Sábado B, Chisesi T, Granja M, Orquera A, Pacheco M, et al. Análisis de supervivencia de adultos con leucemia linfoblástica aguda en Ecuador. En: American Society of Hematology [Internet]. San Diego, California, EE. UU.: Blood; 2023. p. 1503. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/1503/502869/Survival-Analysis-of-Adults-with-Acute>
7. Kungwankiattichai S, Owattanapanich W, Rattanathammethee T, Rattarittamrong E, Chanswangphuwana C, Polprasert C, et al. ¿Siguiendo siendo la leucocitosis un factor

- predictivo de supervivencia en pacientes con leucemia promielocítica aguda que reciben ATRA más un régimen de quimioterapia? Un análisis multicéntrico prospectivo del TALWG. *Hematology* [Internet]. 2023 [citado 28 de septiembre de 2025];28(1):2191462. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/16078454.2023.2191462>
8. Liu H, Stanworth S, McMphail S, Bishton M, Rous B, Bacon A, et al. Supervivencia a 1 y 5 años de adultos con leucemia mieloide aguda y mortalidad a los 30 días tras la terapia sistémica inicial contra el cáncer, con un análisis de los factores asociados con peores resultados: datos de un registro nacional en Inglaterra, 2013-2020. En: *Blood* 142(Supplement 1), 65th ASH Annual Meeting and Exposition, December 9–12, 2023 [Internet]. San Diego, California, Estados Unidos; 2023 [citado 15 de diciembre de 2024]. p. 2846. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement%201/2846/500340/1-and-5-Year-Survival-for-Adults-with-Acute>
 9. Park S, Bae MH, Park C, Cho Y, Jang S, Lee JH, et al. Efecto de los cambios en los subconjuntos de linfocitos en el momento del diagnóstico en la leucemia mieloide aguda sobre el pronóstico: asociación con las tasas de remisión completa y supervivencia sin recaída. *J Hematop* [Internet]. 2023;16(2):73-84. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12308-023-00536-9>
 10. Elgenidy A, Al-Kurdi M, Ibrahim H, Gad E, Awad A, Caruana R, et al. Mapeo de las causas de mortalidad en la leucemia mieloide aguda mediante análisis de registros: un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes niños, adolescentes y adultos jóvenes. *J Clin Med Res* [Internet]. 2024 [citado 28 de septiembre de 2025];16(6):310-8. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11254311/>
 11. Ong S, Tan M, Abdul N, Christopher D, Jen W, Gallardo C, et al. Experiencia real de respuesta y pronóstico de la enfermedad residual medible en leucemia mieloide aguda tratada con venetoclax y azacitidina. *Cancers* [Internet]. 2022;14(15):3576. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9332730/>
 12. Cordeiro K, Brandão C, Correia L, Lima H, Andrade L, De Sousa D, et al. Resultado clínico y pronóstico de pacientes con leucemia mieloide aguda sometidos a quimioterapia con 5 años de seguimiento. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2024;46(1):8-13. Disponible en: <https://www.htct.com.br/en-clinical-outcome-prognosis-patients-with-articulo-S2531137922014638>

13. Alghamdi A, Alead J, Darwish E, Matasif S, Qari M. Pronóstico y resultados clínicos en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Universitario Rey Abdul Aziz de Yeda (Arabia Saudita). *Cureus* [Internet]. 2022;14(3):e22952. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8988899/>
14. Liu Y, Zheng R, Liu Y, Yang L, Li T, Li Y, et al. Un nomograma fácil de usar que predice la supervivencia general de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Frente Oncol* [Internet]. 2022 [citado 15 de diciembre de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.977119/full>
15. Stabellini N, Tomlinson B, Cullen J, Shanahan J, Waite K, Montero AJ, et al. Diferencias de sexo en adultos con leucemia mieloide aguda y el impacto del sexo en la supervivencia general. *Cancer Med* [Internet]. 2023 [citado 28 de septiembre de 2025];12(6):6711-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.5461>
16. Dhakal P, Lyden E, Pyakuryal A, Bhatt V. Predicción de mortalidad temprana y supervivencia global (SG) en leucemia promielocítica aguda (LPA) según el índice de comorbilidad de Charlson (ICC). *J Clin Oncol* [Internet]. junio de 2022 [citado 28 de septiembre de 2025];40(16_suppl):e19017-e19017. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e19017
17. Nakata K, Okawa S, Fuji S, Sato A, Morishima T, Tada Y, et al. Tendencias en la supervivencia de la leucemia entre niños, adolescentes y adultos jóvenes: un estudio poblacional en Osaka, Japón. *Cancer Sci* [Internet]. 2021 [citado 28 de septiembre de 2025];112(3):1150-60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cas.14808>
18. Zhang Y, Gu H, Chen Q, Zhang Y, Cheng H, Yang J, et al. Un bajo recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico predice una mejor supervivencia para los pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio. *Acta Haematol* [Internet]. 2020;143(1):9-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167182/>
19. Tello S, Colchado J, Carpio W, Rodríguez N, Díaz C. Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2018 [citado 28 de septiembre de 2025];30(1):2-9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375653993006/html/>
20. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki Investigación médica con participantes humanos [Internet]. Asociación Médica Mundial; 2024 [citado 2 de

- octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>
21. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. El Informe Belmont: Principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación [Internet]. Washington D.C.: Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los EE. UU.; 1979. Disponible en: <https://www.bioeticaweb.com/el-informe-belmont-principios-y-guías-éticas-para-la-protección-de-los-sujetos-humanos-de-investigación-18-abril-1979/>
 22. Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH). ICH E6(R3) — Buena Práctica Clínica (GCP): Principios (Step 3 Draft) [Internet]. Geneva: ICH; 2024 [citado 12 de octubre de 2025]. Report No.: E6(R3). Disponible en: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
 23. Moraleda J, Blanquer M, Perianes V, Palomino R. Pregrado de Hematología [Internet]. 5ª Edición. España: Asociación Española de Hematología y Hemoterapia; 2024 [citado 1 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=997354>
 24. Anders V. Etimologías de Chile - Diccionario que explica el origen de las palabras. [citado 8 de mayo de 2025]. LEUCEMIA. Disponible en: <https://etimologias.dechile.net/?leucemia>
 25. Ruiz G. Fundamentos de Hematología [Internet]. 6ª edición. México: Editorial Médica Panamericana; 2021 [citado 15 de enero de 2025]. 341 p. Disponible en: https://www.medicapanamericana.com/es-PE/libros/fundamentos-de-hematologia-6a-edicion?srsId=AfmBOorXHOOOqRuJfvXfhBstYi_ThCGWflhcjRMYGaDd7DPuLGHN0B33
 26. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H. Clasificación de la OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides [Internet]. 5ª edición revisada. Vol. 2. Francia: International Agency for Research on Cancer; 2024 [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Haematolymphoid-Tumours-2024/>
 27. Döhner H, Wei A, Appelbaum F, Craddock C, DiNardo C, Dombret H, et al. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos: recomendaciones para 2022 de un panel internacional de expertos en representación

- del ELN. Blood [Internet]. 2022 [citado 14 de octubre de 2025];140(12):1345-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>
28. Rodgers G, Young N. Bethesda Manual de Hematología clínica [Internet]. 4ª edición. Madrid, España: Wolters Kluwer; 2019 [citado 18 de enero de 2025]. 512 p. Disponible en: <https://www.amazon.com/-/es/Bethesda-Manual-hematolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica-Spanish/dp/8417370862>
29. Bain B, Leach M. Diagnóstico de leucemia [Internet]. 6ª edición. John Wiley & Sons; 2024 [citado 13 de octubre de 2025]. 656 p. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=MU7zEAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbg_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
30. Fuda F, Chen W. Leucemia aguda de linaje ambiguo: diagnóstico y evaluación mediante citometría de flujo. Cancers [Internet]. 2025 [citado 21 de septiembre de 2025];17(5):871. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11898493/>
31. Khoury J, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley J, et al. Quinta edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud: Neoplasias Mieloides e Histiocíticas/Dendríticas. Leukemia [Internet]. 2022 [citado 21 de septiembre de 2025];36(7):1703-19. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01613-1>
32. Molina J, Carraway H. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda recidivante en pacientes adultos. Curr Treat Options Oncol [Internet]. 2024 [citado 21 de enero de 2025];25:993-1010. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-024-01213-4>
33. Kantarjian H, Tapan K, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, et al. Leucemia mieloide aguda: progreso actual y direcciones futuras. Blood Cancer J [Internet]. 2021 [citado 1 de mayo de 2025];11(2):1-25. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00425-3>
34. Figueiredo L, Catto L, Chauffaille M, Pagnano K, Madeira M, Nunes E, et al. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia promielocítica aguda: directrices de consenso brasileñas 2024 en nombre de la Asociación Brasileña de Hematología, Hemoterapia y Terapia Celular. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2024 [citado 1 de mayo de 2025];46(4):553-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11451342/>
35. Abedini F, Manteghinejad A, Rezaeian Z, Masoudi S, Salehi S, Samankan A, et al. Resultados de supervivencia en la leucemia linfoblástica aguda primaria y

- secundaria: una revisión sistemática y un metanálisis. Sci Rep [Internet]. 2025 [citado 24 de septiembre de 2025];15:19282. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12130292/>
36. Shahzad M, Arslan M, Chaudhary S, Siddiqui R, Tariq E, Murtaza F, et al. Uso de criterios de valoración en ensayos controlados aleatorizados de fase III para la leucemia mieloide aguda durante los últimos 15 años: una revisión sistemática. Blood [Internet]. 2021 [citado 24 de septiembre de 2025];138(Supplement 1):4389. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145545>
37. Real Academia Española. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. 2024 [citado 1 de mayo de 2025]. Diccionario de la lengua española | Edición del Tricentenario. Disponible en: <https://dle.rae.es/>
38. Quintana J, López C, Rivas G, Ordoñez L, Lozada H, Daza J. Factores de riesgo relacionados con la mortalidad en pacientes con neoplasia hematológica ingresados en la unidad de cuidados intensivos: una revisión sistemática. Curr Oncol [Internet]. 2025 [citado 1 de mayo de 2025];32(3):132. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1718-7729/32/3/132>
39. BIREME / OPS / OMS. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. 2025 [citado 2 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/edicion-actual/>
40. Yi M, Li A, Zhou L, Chu Q, Song Y, Wu K. Análisis de la carga mundial y de los factores de riesgo atribuibles de la leucemia mieloide aguda en 195 países y territorios de 1990 a 2017: estimaciones basadas en el estudio de la carga mundial de la enfermedad de 2017. J Hematol Oncol J Hematol Oncol [Internet]. 2020 [citado 1 de mayo de 2025];13(1):72. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00908-z>
41. Organización Panamericana de la Salud. Prevención de la obesidad [Internet]. 2025 [citado 19 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad>
42. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status Scale [Internet]. [citado 1 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
43. Comité de Práctica Profesional de la Asociación Estadounidense de Diabetes. Diagnóstico y clasificación de la diabetes: Estándares de atención en diabetes—2024. Diabetes Care [Internet]. 2023 [citado 15 de junio de

- 2025];47(Supplement_1):S20-42. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S20/153954/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes
44. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e [Internet]. 21ª Edición. Vol. 2. Nueva York: McGraw-Hill; 2022 [citado 1 de junio de 2025]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3118>
45. Agustí, Beasley R, Celli B, Criner G, Halpin D, López M, et al. ESTRATEGIA GLOBAL PARA LA PREVENCIÓN, EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA EPOC: Informe 2023 [Internet]. GOLD; 2023 p. 205. Report No.: 2023. Disponible en: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
46. GINA. Informe GINA 2022, Estrategia mundial para el manejo y la prevención del asma [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2022 [citado 26 de mayo de 2025] p. 225. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
47. OMS. Tuberculosis [Internet]. 2025 [citado 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
48. Rossing P, Caramori M, Chan J, Heerspink H, Hurst C, Khunti K, et al. Guía de práctica clínica KDIGO 2022 para el manejo de la diabetes en la enfermedad renal crónica [Internet]. Sociedad Internacional de Nefrología; 2022 [citado 27 de mayo de 2025] p. S1-127. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253822005075>
49. OMS. VIH y sida [Internet]. 2023 [citado 17 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
50. McCallum R, Kramer A, Marchand M, Akioyamen L, Genest J, Brunham R. Estimación de la prevalencia de hipercolesterolemia en poblaciones indígenas: una revisión sistemática y un metaanálisis. JACC Adv [Internet]. 2023 [citado 21 de febrero de 2025];2(3):100315. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacadv.2023.100315>
51. Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kroger N, Carreras E. Manual del EBMT. Trasplante de células hematopoyéticas y terapias celulares. [Internet]. 8ª edición. Suiza: SPRINGER; 2024 [citado 6 de octubre de 2025]. 862 p. Disponible en: <https://axon.es/ficha/libros/9783031440793/the-ebmt-handbook-hematopoietic-cell-transplantation-and-cellular-therapies>

52. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Enfermedad residual medible en la leucemia linfoblástica aguda: métodos y contexto clínico en pacientes adultos. *Haematologica* [Internet]. 2022 [citado 9 de octubre de 2025];107(12):2783-93. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2022.280638>
53. Short N, Zhou S, Fu C, Berry D, Walter R, Freeman S, et al. Asociación de la enfermedad residual medible con los resultados de supervivencia en pacientes con leucemia mieloide aguda. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 [citado 25 de julio de 2025];6(12):1890-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545346/>
54. Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2025 [citado 2 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/>
55. Mcpherson R, Pincus M. Diagnóstico clínico y tratamiento de Henry mediante métodos de laboratorio [Internet]. 24ª edición. España, Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2021 [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/henrys-clinical-diagnosis-and-management-by-laboratory-methods/mcpherson/978-0-323-67320-4>
56. Rinaldi I, Sutandyo N, Winston K. Comparación de la mortalidad temprana entre leucocitaféresis y no leucocitaféresis en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda e hiperleucocitosis: una revisión sistemática y metanálisis. *Hematology* [Internet]. 2022 [citado 4 de diciembre de 2025];27(1):141-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.2024939>
57. Bewersdorf J, Zeidan A. Hiperleucocitosis y leucostasis en la leucemia mieloide aguda: ¿Puede una mejor comprensión de la fisiopatología molecular subyacente conducir a nuevos tratamientos? *Cells* [Internet]. 2020 [citado 9 de octubre de 2025];9(10):2310. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7603052/>
58. Farhana A, Lappin S. Bioquímica, Lactato Deshidrogenasa [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [citado 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>
59. Hamad H, Mangla A. Linfocitosis. En: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549819/>
60. Kliegman R, St. Geme J. Nelson Textbook of Pediatrics - Elsevier eBook on VitalSource, 21st Edition [Internet]. 21.ª ed. Elsevier; 2019 [citado 24 de septiembre

- de 2025]. 4264 p. Disponible en: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323846257?role=student>
61. National Library of Medicine (US). Medical Subject Headings [Internet]. [citado 1 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
 62. Dykes K, Chou J, Taylor A, Shu A, Mudra S, Ma X, et al. Resultados de supervivencia en pacientes adultos mayores con leucemia linfoblástica aguda analizados por volumen y tipo de centro: un análisis de la base de datos nacional sobre cáncer. *Cancer Rep [Internet]*. 2024 [citado 3 de octubre de 2025];7(8):e2162. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11310087/>
 63. Han H, Choi K, Suh H. Impacto del envejecimiento en la epidemiología de la leucemia mieloide aguda y los resultados de supervivencia: un estudio de cohorte longitudinal basado en la población del mundo real. *PLOS ONE [Internet]*. 2024 [citado 3 de octubre de 2025];19(5):e0300637. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0300637>
 64. Huang J, Chan S, Ngai C, Lok V, Zhang L, Lucero D, et al. Carga de enfermedad, factores de riesgo y tendencias de la leucemia: un análisis global. *Front Oncol [Internet]*. 2022 [citado 14 de febrero de 2025];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.904292/full>
 65. Battiwalla M, Chao JH, Cox T, Cruz J, Donnellan W, Eghtedar A, et al. Determinantes de los resultados para pacientes con leucemia mieloide aguda tratados en un entorno hospitalario comunitario especializado frente a uno no especializado. *Clin Hematol Int [Internet]*. 2024 [citado 3 de octubre de 2025];6(4):43-52. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11477936/>
 66. Maurya S, Sagar N, Chaturvedi S, Pandey M, Kushwaha S, Kashyap R. Un análisis comparativo del trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes pediátricos y adultos: una revisión sistemática y un metanálisis. *Front Transplant [Internet]*. 2025 [citado 5 de octubre de 2025];4:1551820. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12176822/>
 67. Rusell T, Chadda S, LeReun C, Bajko P, Doogan E. Revisión sistemática y análisis agrupado de los resultados de supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante o refractaria que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2022 [citado 22 de marzo de 2025];26(3):975-95. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/28007>

68. Sasaki K, Ravandi F, Kadia T, DiNardo C, Short N, Borthakur G, et al. Leucemia mieloide aguda de novo: un estudio poblacional de resultados en los Estados Unidos basado en la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), 1980 a 2017. *Cancer* [Internet]. 2021 [citado 5 de mayo de 2025];127(12):2049-61. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.33458>
69. Nosaka K, Crawford B, Yi J, Kuan W, Matsumoto T, Takahashi T. Revisión sistemática de los resultados de supervivencia para la leucemia-linfoma de células T en adultos recidivante o refractaria. *Eur J Haematol* [Internet]. 2022 [citado 14 de octubre de 2025];108(3):212-22. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.13728>
70. Elsallab M, Ellithi M, Hempel S, Abdel H, Abou M. Respuesta a largo plazo a células T autólogas anti-CD19 con receptor de antígeno quimérico en leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante o refractaria: una revisión sistemática y metanálisis. *Cancer Gene Ther* [Internet]. 2023 [citado 14 de octubre de 2025];30(6):845-54. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10281866/>
71. Georges Q, Azoula E, Mokart D, Soares M, Jeon K, Oeyen S, et al. Influencia de la neutropenia en la mortalidad de pacientes con cáncer grave: resultados de un metanálisis sobre datos individuales. *Crit Care* [Internet]. 2018 [citado 7 de febrero de 2025];22(1):326. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2076-z>
72. Geva M, Pryce A, Shouval R, Fein J, Danylesko I, Shem-Tov N, et al. La alta lactato deshidrogenasa al momento del ingreso para trasplante hematopoyético alogénico se asocia con una baja supervivencia en la leucemia mieloide aguda y el linfoma no Hodgkin. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2021 [citado 4 de mayo de 2025];56(11):2690-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41409-021-01377-9>
73. Mulas O, Mola B, Madeddu C, Caocci G, Macciò A, Nasa GL. Papel pronóstico del recuento de células sanguíneas en la neoplasia mieloide crónica y la leucemia mieloide aguda y sus posibles implicaciones en el trasplante de células madre hematopoyéticas. *Diagnostics* [Internet]. 2022 [citado 24 de septiembre de 2025];12(10):2493. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/10/2493>
74. Aslam M, Wazir M, Cheema A, Jamy Ö. Impacto de los factores sociodemográficos en la mortalidad por leucemia mieloide aguda en Estados Unidos: un análisis de tendencias temporales. *Blood* [Internet]. 2024 [citado 1 de marzo de 2025];

- 2025];144(Supplement 1):5186. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-212278>
75. Rotz S, Wei W, Thomas S, Hanna R. La distancia al centro de tratamiento se asocia con la supervivencia en niños y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda. *Cancer* [Internet]. 2020 [citado 4 de junio de 2025];126(24):5319-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686274/>
 76. Balta B, Gebreyohannis T, Tachbele E. Supervivencia y predictores de mortalidad entre pacientes con leucemia aguda en seguimiento en el Hospital Especializado Tikur Anbessa, Adís Abeba, Etiopía: un estudio de cohorte retrospectivo de 5 años. *Cancer Reports* [Internet]. 2023 [citado 12 de diciembre de 2024];6(10). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cnr2.1890>
 77. Ling C, Cao N, Niu X, Xu S, Gong W, Bao W, et al. Impacto pronóstico del recuento plaquetario inicial y la recuperación plaquetaria posterior a la inducción en pacientes ancianos con LMA: asociado con citocinas circulantes. *Front Oncol* [Internet]. 2025 [citado 1 de octubre de 2025];15:1534158. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11897575/>
 78. Patell R, Hsu C, Shi M, Grosso M, Duggal A, Buller H, et al. Impacto de la trombocitopenia leve en el sangrado y la trombosis recurrente en el cáncer. *Haematologica* [Internet]. 2024 [citado 1 de octubre de 2025];109(6):1849-56. Disponible en: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2023.284192>
 79. Taalab M, Shaaban Y. prognostic Impact of Pretreatment Serum Lactate Dehydrogenase Levels in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia: Single Center Experience. *Benha Med J* [Internet]. 2023 [citado 28 de septiembre de 2025];0(0):0-0. Disponible en: https://bmj.journals.ekb.eg/article_300889.html
 80. Xiao Z, Gong R, Chen X, Xiao D, Luo S, Ji Y. Asociación entre la lactato deshidrogenasa sérica y la mortalidad a los 60 días en pacientes chinos Hakka con leucemia mieloide aguda: un estudio de cohorte. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 [citado 2 de octubre de 2025];35(12):e24049. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8649362/>
 81. Ardianto B, Christine C, Armytasari I, Triasih R, Supriyadi E, Sutaryo S. Linfocitosis diagnóstica como factor pronóstico favorable en la leucemia mieloblástica aguda infantil. *Asian Pac J Cancer Nurs* [Internet]. 2025 [citado 2 de octubre de 2025];20250504-20250504. Disponible en: <https://waocp.com/journal/index.php/apjcn/article/view/1798>

82. Cui K, Zhang S, Du Y, Chai Y, Liang M, Hu S, et al. Los recuentos absolutos de linfocitos más bajos antes del acondicionamiento se asocian con peores resultados en el trasplante de células madre haploidénticas con régimen mieloablatoivo en niños. *Front Immunol* [Internet]. 2025 [citado 2 de octubre de 2025];16. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1552263/full>
83. Browner W, Newman T, Cummings S, Grady D, Huang A, Kanaya A, et al. *Diseño de Investigaciones clínicas* [Internet]. 5° edición. Wolters Kluwer; 2023 [citado 14 de octubre de 2025]. 468 p. Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-diseno-de-investigaciones-clinicas-5-edicion/9788418892943/13632535>
84. Sullivan L. *Fundamentos de bioestadística para la salud pública* [Internet]. 4° edición. Estados Unidos: Jones & Bartlett Learning; 2022. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=vHN4EAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
85. Jia Z, Abulimiti M, Wu Y, Ma L, Li X, Wang J. Una nueva perspectiva sobre la predicción de supervivencia para pacientes con leucemia mieloide aguda: integración del aprendizaje automático en aplicaciones de bases de datos SEER. *Heliyon* [Internet]. 2025 [citado 2 de octubre de 2025];11(2):e42030. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11795080/>

ANEXOS

ANEXO 1.- Matriz de consistencia:

“Supervivencia a 5 años en leucemia aguda: Análisis retrospectivo en hospitales de tercer nivel de Cusco, 2010-2024”

Problema	Objetivo	Hipótesis	Variables	Dimensiones	Indicadores	Metodología	Recolección de datos
PG: ¿Cuál es la supervivencia global a 5 años y cuáles son los factores pronósticos asociados a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010-2024?	OG: Determinar la supervivencia global a 5 años y los factores pronósticos asociados a la supervivencia en pacientes diagnosticados con leucemia aguda de los hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010-2024.	HG: Los factores sociodemográficos, clínicos, laboratoriales, biológicos y evolutivos se asocian con una disminución de la supervivencia global en pacientes con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010-2024.	Variable dependiente			Método de análisis	El instrumento de recolección de datos consta de 26 ítems que se dividen en 7 dimensiones: 1 Factor biológico: edad, sexo, índice de masa corporal, inmunofenotipo, enfermedad medible residual 2 Factor clínico: estado funcional, comorbilidades, recaída. 3 Factor laboratorial: Recuento leucocitos, recuento de plaquetas, nivel de lactato deshidrogenasa, recuento de linfocitos. 4 Factor demográfico: área de procedencia, accesibilidad geográfica. 7 Factor social: Nivel socioeconómico, ocupación, estado civil, escolaridad. 8 Factor terapéutico: Trasplante hematopoyético
			Supervivencia en leucemia aguda	Supervivencia global	Tiempo de supervivencia desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o censura	Análisis de supervivencia: Kaplan-Meier y modelo de riesgos proporcionales de Cox	
			Variables independientes			Tipo de estudio	
			Edad		Niñez: Entre 0 y 12 años Adolescente: Entre 12 y 18 años Joven: Entre 18 y 25 años Adulto: Entre 25 y 59 años Vejez: Mayor a 60 años	Observacional - No experimental	

			Sexo	Factor biológico	Varón/Mujer	Diseño de estudio	Plan de análisis de datos
			Índice de masa corporal		Índice de masa corporal	Observacional - retrospectivo - análisis de supervivencia - cohorte	El análisis de datos se realizará a través de las fichas de datos ingresada al programa de hojas de cálculo Microsoft Excel versión 16.78 para su análisis estadístico. Análisis univariado: Se realizará un análisis descriptivo de las características de la población. Para variables cuantitativas se usará media y desviación estándar o mediana según distribución (evaluada con Shapiro-Wilk). Análisis bivariado: Para analizar la relación entre las variables independientes y la supervivencia, se emplearán curvas de Kaplan-Meier y prueba de log-rank. Las variables categóricas se compararán por grupos, mientras que las continuas se evaluarán por linealidad del log-Hazard o serán categorizadas. El análisis se realizará en Stata 12.1 a partir de una base de datos construida en Excel, presentando los resultados en tablas y gráficos. Análisis multivariado: Se aplicará el modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores asociados de forma
			Inmunofenotipo		Leucemia mieloide aguda Leucemia linfoblástica aguda Leucemia promielocítica Leucemia de linaje mixto		
			Enfermedad medible residual		Presencia de EMR (positiva / negativo)		
PE1: ¿Cuál es la supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010-2024?	OE1: Estimar la supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010-2024.	HE1: La supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024 es menor al 40,5%.	Comorbilidades	Factor clínico	Presencia de otras patologías además de la leucemia aguda enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, respiratorias, psiquiátricas, etc.	Unidad de análisis	
			Estado funcional		Estado de rendimiento (ECOG)	Pacientes diagnosticados con leucemia aguda	

PE2: ¿Cuál es la principal característica sociodemográfica asociada a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?	OE2: Evaluar la principal característica sociodemográfica asociada a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.	HE2: Los pacientes mayores de 18 años presentan una menor supervivencia en comparación con los más jóvenes (HR: 3,0), y las pacientes mujeres presentan un menor riesgo de mortalidad que los varones (HR: 0,41), en los pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.	Recaída	Factor laboratorial	Nueva aparición de la enfermedad posterior a su remisión	con leucemia aguda	asociados de forma independiente con la supervivencia. Se incluirán variables con $p \leq 0,20$ en el análisis bivariado o relevancia clínica. Se estimarán Hazard Ratios ajustados con intervalos de confianza del 95% y valores p, y se evaluará la proporcionalidad de riesgos mediante gráficos log-log o pruebas de Schoenfeld, realizando ajustes al modelo si es necesario.
			Recuento de leucocitos		Recuento de leucocitos (x1000/mm3) en el primer laboratorio al momento del diagnóstico	Población	
			Trombocitopenia		Recuento de plaquetas en sangre (x1000/mm3) en el primer laboratorio al momento del diagnóstico	Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el Hospital Regional del Cusco y Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco en el periodo 2010 - 2024	
			Lactato deshidrogenasa		Recuento de LDH en sangre (U/L) en el primer laboratorio al momento del diagnóstico		
			Recuento de linfocitos		Recuento de linfocitos en sangre (x1000/mm3) en el primer laboratorio al momento del diagnóstico	Muestra y Muestreo	

PE3: ¿Cuál es la principal característica clínica asociada a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?	O3: Evaluar la principal característica clínica asociada a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.	H3: La característica clínica adversa como mal estado funcional incrementa el riesgo de mortalidad (HR: 3,1); de igual manera la presencia de comorbilidades constituye un factor independiente asociado a menor supervivencia (HR: 2,7) en pacientes con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.	Área de procedencia	Factor demográfico	Urbano / Rural	muestral: 281, para el cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante la fórmula basada en eventos esperados y se utilizó datos de un estudio longitudinal retrospectivo original titulado "Análisis de supervivencia de adultos con leucemia linfoblástica aguda en Ecuador" (6)
			Accesibilidad geográfica		Tiempo estimado de desplazamiento	Criterios de inclusión
			Nivel socioeconómico	Factor social	Clase baja / Clase media / Clase alta	Pacientes diagnosticados con leucemia aguda en el Hospital Regional del Cusco y en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud durante el periodo comprendido entre los años 2010 y 2024. Pacientes con seguimiento menor a los cinco años desde el diagnóstico. Pacientes con registros de datos esenciales requeridos en la ficha de recolección de datos.
			Ocupación		No ocupados Trabajadores manuales Trabajadores informales Trabajador formal/profesional	Pacientes cuya atención y tratamiento se hayan realizado en el Hospital Regional del Cusco y en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud, independientemente de si el diagnóstico inicial fue establecido en otras instituciones.

PE4: ¿Cuáles son las principales características laborales, biológicas y evolutivas asociadas a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?	O4: Evaluar las principales características laborales, biológicas y evolutivas asociadas a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.	H4: La presencia de leucocitosis (HR: 3,03), trombocitopenia (HR: 2,01) y niveles elevados de lactato deshidrogenasa (HR: 3.17) al momento del diagnóstico se asocia con mayor mortalidad; asimismo, las características evolutivas como la enfermedad medible residual positiva se asocia a un peor pronóstico y menor supervivencia global (HR: 2,6) en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.	Estado civil	Soltero (a) Casado (a) Conviviente Divorciado (a) Viudo (a)	Criterios de exclusión	
			Escolaridad	Analfabetismo Básica Media Universitario		
			Trasplante hematopoyético	Factor terapéutico Recepción de trasplante hematopoyético		
			Justificación			Pacientes con diagnóstico de leucemia crónica u otras neoplasias hematológicas distintas a leucemia aguda. Pacientes sin confirmación diagnóstica por mielograma, inmunofenotipo o pruebas moleculares. Casos con registros clínicos incompletos en más del 70% de los datos requeridos que impidan el cálculo de supervivencia o la identificación de variables de interés.
			La presente investigación busca generar evidencia sobre la supervivencia a cinco años y los factores asociados en pacientes con leucemia aguda atendidos en hospitales del MINSA y ESSALUD. Su relevancia radica en llenar un vacío en la literatura nacional y aportar información útil para la planificación y gestión sanitaria en leucemia aguda. Los resultados permitirán identificar determinantes clínicos, laborales y demográficos relacionados con la supervivencia, fortaleciendo la toma de decisiones clínicas y la epidemiología oncológica nacional. Asimismo, contribuirán a la consolidación de políticas públicas, como la ampliación del Plan Nacional de Atención Integral de Leucemia hacia la población adulta, promoviendo intervenciones oportunas que reduzcan la carga de enfermedad y mejoren la calidad de vida de la población económicamente activa.			

ANEXO 2.- Instrumento de Investigación



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO FACULTAD DE MEDICINA HUMANA INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



"Supervivencia a 5 años en leucemia aguda: Análisis retrospectivo en hospitales de tercer nivel de Cusco, 2010-2024".

Toda la información proporcionada será de forma anónima, voluntaria y será manejada de manera confidencial por el equipo de investigación.

Los datos serán utilizados únicamente con fines académicos y de investigación, y no permitirán la identificación directa de los participantes.

Se respetarán los principios éticos de la investigación en seres humanos según la Declaración de Helsinki, asegurando la integridad, el respeto y el resguardo de los derechos de los participantes.

Problema general

¿Cuál es la supervivencia global a 5 años y cuáles son los factores pronósticos asociados a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?

Problemas específicos

¿Cuál es la supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?

¿Cuál es la principal característica sociodemográfica asociada a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?

¿Cuál es la principal característica clínica asociada a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?

¿Cuáles son las principales características laboratoriales, biológicas y evolutivas asociadas a la supervivencia en leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Determinar la supervivencia global a 5 años y los factores pronósticos asociados a la supervivencia en pacientes diagnosticados con leucemia aguda de los hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.

Objetivos específicos

Estimar la supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024. Evaluar la principal característica sociodemográfica asociada a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.

Evaluar la principal característica clínica asociada a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024. Evaluar las principales características laboratoriales, biológicas y evolutivas asociadas a la supervivencia de la leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.

Hipótesis general

Los factores sociodemográficos, clínicos, laboratoriales, biológicos y evolutivos se asocian con una disminución de la supervivencia global a 5 años en pacientes con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.

Hipótesis específicas

1. La supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024 es menor al 40,5%.
2. Los pacientes mayores de 18 años presentan una menor supervivencia en comparación con los más jóvenes (HR: 3,0), y las pacientes mujeres presentan un menor riesgo de mortalidad que los varones (HR: 0,41), en los pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.
3. La característica clínica adversa como mal estado funcional incrementa el riesgo de mortalidad (HR: 3,1); de igual manera la presencia de comorbilidades constituye un factor independiente asociado a menor supervivencia (HR: 2,7) en pacientes con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.
4. La presencia de leucocitosis (HR: 3,03), trombocitopenia (HR: 2,01) y niveles elevados de lactato deshidrogenasa (HR: 3.17) al momento del diagnóstico se asocia con mayor mortalidad; asimismo, las características evolutivas como la enfermedad medible residual positiva se asocia a un peor pronóstico y menor supervivencia global (HR: 2,6) en pacientes diagnosticados con leucemia aguda en hospitales de tercer nivel de atención en Cusco del 2010 al 2024.



UNSAAC

Facultad de
Medicina Humana

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

"Supervivencia a 5 años en leucemia aguda: Análisis retrospectivo en hospitales de tercer nivel de Cusco, 2010-2024"

HCL N°

N° de ficha / Hospital

Datos del paciente

1. Edad (años cumplidos) 	2. Sexo ☐ F ☐ M	3. Nivel educativo ☐ Ninguna ☐ Primaria incompleta ☐ Primaria completa ☐ Secundaria completa ☐ Secundaria incompleta ☐ Universitario completo ☐ Universitario incompleta ☐ Técnica incompleta ☐ Técnica completa	4. Nivel socioeconómico ☐ Clase alta ☐ Clase media alta ☐ Clase media ☐ Clase media baja ☐ Clase baja
5. Peso / Talla 			
6. Área de procedencia Urbano ☐ Rural ☐	8. Tiempo requerido de llegada desde la vivienda al establecimiento: Minutos		

9. Comorbilidades: Si aplica, completar los ítems detallados a continuación

☐ Ninguna

☐ Diabetes Mellitus HbA1c: Valor de glucosa: Tratamiento:	☐ Hipertensión arterial PAS/PAD: Tratamiento:	☐ Enfermedad pulmonar ☐ Neumonía ☐ EPOC ☐ DX: Espirometría FEV1(%) ☐ Asma bronquial ☐ DX: Espirometría ☐ DX: Clínico ☐ Crisis recientes últimos 12 meses
---	---	--

☐ Enfermedad cardiovascular ☐ Infarto Agudo al Miocardio ☐ ECG con cambios isquémicos ☐ Troponinas elevadas ☐ Angiografía coronaria ☐ Arritmias cardíacas Método diagnóstico ☐ ECG ☐ Holter ☐ Reporte médico Tratamiento ☐ Enfermedad coronaria ☐ Imagenología ☐ Angiografía	☐ Insuficiencia Cardíaca Crónica Clasificación funcional NYHA ☐ I: Asintomático ☐ II: Limitación a esfuerzos físicos ☐ III: Cómodos solo en reposo ☐ IV: Sintomático en reposo Fracción de eyección por ecocardiograma (%) Tratamiento ☐ Regular ☐ Irregular Cardiopatía	☐ Enfermedad Renal TFG: Proteinuria (mg/24h): Úrea y creatinina (mg/dL): Diálisis ☐ Sí ☐ No
		☐ Enfermedad hepática Bilirrubina total Albúmina sérica TP / INR Bilirrubina directa Bilirrubina indirecta TGO / TGP

☐ Tuberculosis Diagnóstico ☐ Baciloscopia ☐ GeneXpert ☐ Cultivo ☐ Radiografía Esquema de tratamiento ☐ Estándar ☐ No específica ☐ TBC resistente	☐ VIH/SIDA Recuento linfocitos TCD4 células/mm ³ Carga Viral copias/ml Tratamiento ☐ TARGA ☐ Interrumpido ☐ No específica
--	--

Otras (especificar): Diagnóstico: Tratamiento:

Datos de laboratorio

10. Recuento de leucocitos	11. Recuento de plaquetas	12. Lactato deshidrogenasa	13. Recuento de linfocitos
---	--	---	---

Datos terapéuticos

15. Terapia recibida N° de inducciones Consolidación: ☐ Sí ☐ No Mantenimiento (duración): Esquema:	16. Afectación extramedular ☐ Al diagnóstico ☐ Infiltración del SNC ☐ En la recaída ☐ Mediastino ☐ En la refractoriedad ☐ Piel ☐ Otros:	17. Trasplante de células hematopoyéticas ☐ Alogénico (/ /) ☐ Autólogo (/ /)
18. Estado funcional ECOG ☐ 0: Asintomático, totalmente activo ☐ 1: Restricción actividad intensa, capaz de trabajar ☐ 2: Incapaz de trabajar, capaz de autocuidados ☐ 3: Capaz de autocuidado, vida cama - sillón, más del 50% despierto ☐ 4: Incapacidad total, silla - cama ☐ 5: Fallecido	19. Inmunofenotipo ☐ Leucemia mieloide aguda ☐ Leucemia linfoblástica aguda ☐ Tipo B ☐ Tipo T ☐ Ph+ ☐ Ph- ☐ Leucemia promielocítica aguda ☐ Leucemia aguda sin otra especificación Car / PM:	20. Recaída ☐ Sí fecha (/ /) ☐ No N° de recaídas: 21. EMR ☐ Sí (/ /) ☐ No 22. Refractoriedad ☐ No ☐ Sí, N° de ciclos 23. Complicaciones del tratamiento:
24. Inicio de tratamiento Fecha de diagnóstico: (/ /) Fecha de inicio de tratamiento: (/ /)	25. Enfermedad debut: Fecha de último control: (/ /)	26. Defunción* ☐ No ☐ Sí
		Causa* Fecha de deceso* (/ /)

DX: Diagnóstico Car: Cariotipo PM: Panel Molecular EMR: Enfermedad Medible Residual

*Los ítems señalados con asterisco serán completados tras la recolección inicial de datos, mediante la verificación del estado vital en el sistema SINADEF.

ANEXO 3.- Cuadernillo de validación

Cusco, junio del 2025

Estimado Doctor

Presente

Asunto: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

Estimado Dr/Dra, le saluda **Brenda Valeria Cutipa Morales**, estudiante del décimo cuarto semestre de la carrera profesional de Medicina Humana de la Universidad San Antonio Abad del Cusco. Me dirijo a usted con la finalidad de pedirle su valiosa colaboración en la evaluación del instrumento de recolección de datos que será utilizado en el proyecto **“SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LEUCEMIA AGUDA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE CUSCO, 2010-2024”**. Cuyo objetivo es, determinar la supervivencia global a 5 años y los factores pronósticos asociados a la supervivencia en pacientes diagnosticados con leucemia aguda de los hospitales de tercer nivel de atención en Cusco, 2010–2024.

Su colaboración es de gran importancia para dar validez al contenido y confiabilidad al instrumento de recolección de datos del presente estudio.

Atte.

Brenda Valeria Cutipa Morales

INSTRUCCIONES

Para la validación del cuestionario se plantearon 10 interrogantes o preguntas, las que serán acompañadas con una escala de estimación que significa lo siguiente:

- 5.- Representará al mayor valor de la escala y deberá ser asignado cuando se aprecia que la interrogante es absuelta por el trabajo de investigación de una manera totalmente suficiente.
- 4.- Representará la estimación de que el trabajo de investigación absuelve en gran medida la interrogante planteada.
- 3.- Significará una absolución de la interrogante en términos intermedios de la interrogante planteada.
- 2.- Representará una absolución escasa de la interrogante planteada.
- 1.- Representarán una ausencia de elementos que absuelven la interrogante planteada.

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN SOBRE LA INVESTIGACION “SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN LEUCEMIA AGUDA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO EN HOSPITALES DE TERCER NIVEL DE CUSCO, 2010-2024”

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Considera Ud. si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendremos también datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

AGRADECEMOS ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN

ANEXO 4.- Validación del instrumento de validación

VALIDEZ A JUICIO DE EXPERTOS, UTILIZANDO EL MÉTODO DPP (DISTANCIA DEL PUNTO MEDIO)

Procedimiento

Se aplicó el método de Distancia del Punto Medio (DPM), utilizando la evaluación de cinco médicos expertos en la materia. A cada evaluador se le presentó la ficha de recolección de datos, compuesta por 26 ítems, con el fin de medir su nivel de acuerdo o desacuerdo respecto a la pertinencia y validez del instrumento mediante una escala tipo Likert de 5 puntos. Este método permitió cuantificar objetivamente la opinión de los expertos, identificando posibles ajustes para asegurar la coherencia y relevancia del cuestionario.

A: Alex Juarez Cusirimay
B: Fiorella Campana Gutierrez
C: Dirce Milagros Urbina Orosco
D: Cesar Gustavo Bueno Aguilar
E: Gorky Yupanqui Ponce

1. Se construyó la tabla adjunta, donde se colocaron los puntajes por ítems y sus respectivos promedios, brindados por los cinco médicos expertos.

N° ITEM						PROMEDIO
	A	B	C	D	E	
1	5	5	5	5	5	5
2	5	4	5	5	5	4.8
3	5	5	4	5	5	4.8
4	4	5	5	5	5	4.8
5	5	5	5	5	5	5
6	5	5	5	5	5	5
7	5	5	5	5	5	5
8	5	5	5	5	5	5
9	5	5	5	5	5	5
10	5	5	5	5	5	5

2. Con los promedios hallados se determinó la distancia del punto medio (DPP) mediante la siguiente ecuación:

$$DPP = \sqrt{(x - y_1)^2 + (x - y_2)^2 + \dots (x - y_{10})^2}$$

Donde:

X= Valor máximo en la escala

Y= Promedio de cada ítem

$$DPP = \sqrt{(x - y_1)^2 + (x - y_2)^2 + \dots (x - y_{10})^2}$$

$$DPP = \sqrt{7(5 - 5)^2 + 3((5 - 4.8)^2)}$$

$$DPP = \sqrt{7(0)^2 + 3((0.2)^2)}$$

$$DPP = \sqrt{0.12}$$

Si DPP es igual a cero, significa que el instrumento posee una adecuación total con lo que pretende medir, por consiguiente, puede ser aplicado para obtener información.

Resultado: DPP= 0.34641

3. Se determinará la distancia máxima (D máx.) del valor obtenido respecto al punto de referencia cero (0), con la ecuación:

$$D (\text{máx.}) = \sqrt{(x_1 - 1)^2 + (x_2 - 1)^2 + \dots (x_{10} - 1)^2}$$

Donde:

X= Valor máximo en la escala concedido para cada ítem

Y=1

$$D (\text{máx.}) = \sqrt{(5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + \dots (5 - 1)^2}$$

$$D (\text{máx.}) = 12.65$$

4. La D (máx.) se dividirá entre el valor máximo de la escala:

$$\text{Resultado} = 12.65/5 = 2.53$$

Con ese último valor hallado se construirá una escala valorativa a partir de cero, hasta llegar al valor D máx. dividiéndose en intervalos iguales entre sí denominados de la siguiente manera:

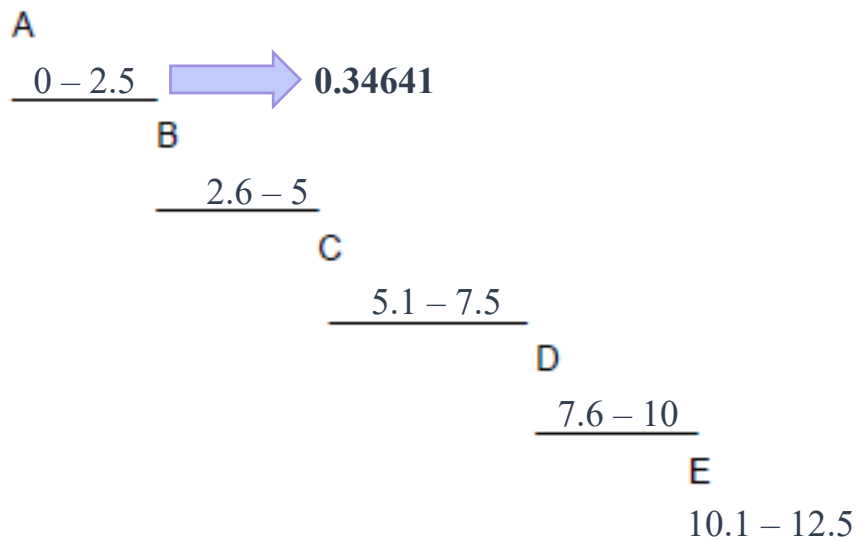
A = adecuación total

B = adecuación en gran medida

C = adecuación promedio

D = escasa adecuación

E = Inadecuación



Conclusion

El valor hallado del DPP en nuestro estudio fue 0.34641 encontrándose en la zona A lo cual significa adecuación total.

ANEXO 5.- PUNTUACIÓN Y FIRMAS DE 5 EXPERTOS DEL INSTRUMENTO

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

AGRADECEMOS ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN

Alex Juarez Cusiriray
HEMATÓLOGO
Esp. en Trasplante de
Células Hematopoyéticas
CNP 78145 RNE 42369

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

AGRADECEMOS ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN


 Dra. Fiorella Campana G.
 MEDICO ONCOLOGO
 CMP. 63737 RNE. 48085

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

AGRADECEMOS ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN


 Dirce Milagros Urbina Orosco
 MÉDICO ONCÓLOGO
 RNE: 047366

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....

.....

.....

.....

.....

AGRADECEMOS ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN


 César Gustavo Bernal Aguilar
 HEMATOLOGÍA CLÍNICA
 CMP 80784 RNE: 34784

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....

.....

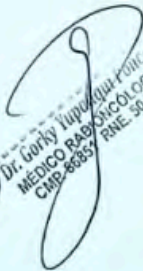
.....

.....

.....

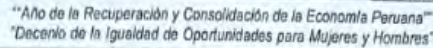
.....

AGRADECEMOS ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN


 Dr. Gerty Yupayhua Poma
 MEDICO RADIOLOGICO
 CMB 86357 RNE 50485

 *Ministerio de Salud*

Hospital Regional del Cusco



PROVEIDO N°209 - 2025-GR CUSCO/GERESA-HRC-DE-OCDI.



BICENTENARIO
PERÚ
2024



Firmado digitalmente por
MIEZA VILCA Carlos Sento FAU
20131257750 hard
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 25.06.2025 16:38:41-0500

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

RESOLUCIÓN N° 000658-GRACU-RACU-ESSALUD-2025

Wanchaq, 25 de Junio del 2025

VISTO:

La Nota de la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia N° 000266-OCID-RACU-ESSALUD-2025 de fecha 16 de junio 2025, sobre la solicitud de emisión de la Resolución de autorización de ejecución de Proyecto de Investigación presentado por la Bachiller Brenda Valeria Cutipa Morales para optar el título profesional de médico cirujano de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 46-IETSI-ESSALUD-2019 de fecha 03 de junio del 2019, se resuelve aprobar la Directiva N° 003-IETSI –ESSALUD-2019 v.01. "Directiva que Regula el Desarrollo de la Investigación en Salud"; cuyo objetivo es establecer los lineamientos para la aprobación, ejecución, supervisión, difusión, priorización de las actividades y estudios de investigación en salud a ser desarrollados en EsSalud;

Que, en el numeral 1 del Capítulo III – Disposiciones Generales de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, la distinción entre ensayos clínicos y estudios observacionales se realiza según la definición regulatoria de ensayo clínico contenida en el Reglamento de Ensayos Clínicos y en esta Directiva, la misma que necesariamente corresponde a la definición metodológica. Los estudios que no cumplan la definición regulatoria de ensayo clínico serán considerados como estudios observacionales;

Que, en el numeral 2.1.1. de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, los estudios observacionales se desarrollan mediante las siguientes modalidades: INSTITUCIONAL, EXTRA INSTITUCIONAL, COLABORATIVA Y TESIS DE PREGRADO;

Que, en el numeral 2.2.1 de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2019 v.01; se establece el proceso de aprobación de los estudios observacionales y la presentación de los documentos por parte del investigador principal (IP) o el coinvestigador responsable ante la Instancia Encargada del área de Investigación (IEAI);

Que, en el numeral 2.2.2 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01, se establece que, la IEAI recibe el expediente y verifica el cumplimiento de los requisitos. Luego, envía el expediente al Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) en un plazo que no exceda de tres días útiles;

Que, en el numeral 2.2.5 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019- V.01; se establece que, una vez aprobado el protocolo por el CIEI, la Gerencia evalúa el expediente y emite una carta dirigida al investigador con su decisión de autorizar o no el inicio del estudio en un plazo no mayor a catorce días calendario. La IEAI comunica la decisión al Comité y al IP haciéndole llegar la carta o certificado de aprobación del Comité y de la Gerencia. El Gerente del Órgano puede delegar esta función de autorización de estudios observacionales a otra instancia que considere conveniente, por ejemplo, al IEAI o al director del establecimiento;



Firmado digitalmente por
ZAPATA LUCIO Juan Luis FAU
20131257750 soft
Motivo: Soy otro usuario.
Fecha: 20.06.2025 11:37:14-0500

siguiente clave: 2KGD0LT.

www.gob.pe/essalud

Jr. Domingo Cueto N.° 120
Jesús María
Lima 11 – Perú
Tel.: 265 – 6000 / 265 - 7000



Que, mediante resolución de Gerencia de Red Asistencial Cusco N° 268-GRACU-ESSALUD-2024 de fecha 26 de abril del 2024, se resuelve conformar a partir de la fecha y por el periodo de dos (02) años, el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del Hospital Adolfo Guevara Velasco de la Gerencia de la Red Asistencial Cusco del Seguro Social de Salud - ESSALUD;

Que, mediante documento del visto, la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia, en uso de sus atribuciones ha verificado el cumplimiento de los requisitos para la autorización de la ejecución del Proyecto de Investigación con el Título: "ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN LEUCEMIA AGUDA EN PACIENTES ADULTOS DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO ESSALUD CUSCO, 2012-2024", presentado por la Br. BRENDA VALERIA CUTIPA MORALES para optar el título profesional de médico cirujano de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco;

Que, proyecto de investigación, entre otros, cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación con Nota N° 111-CE-GRACU-ESSALUD-2025 de fecha 13 de junio 2025; asimismo, cuenta con la opinión favorable de la sede donde se realizará, Servicio de Hematología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de la Red Asistencial Cusco de ESSALUD según Anexo 6 suscrito por la Dra. Katia Urrutia Cuaresma;

Que, por los considerandos expuestos, es procedente adoptar las acciones administrativas respectivas para autorizar la ejecución del proyecto de investigación aludido en Servicio de Hematología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de la Red Asistencial Cusco;

En uso de las facultades conferidas mediante Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 y resolución de Presidencia Ejecutiva N°000071PE-ESSALUD-2025; y de las facultades conferidas en la Resolución de Presidencia Ejecutiva N°000071-PE-ESSALUD-2025;

SE RESUELVE:

PRIMERO. - AUTORIZAR la ejecución del Proyecto de Investigación con el Título: "ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN LEUCEMIA AGUDA EN PACIENTES ADULTOS DEL HOSPITAL NACIONAL ADOLFO GUEVARA VELASCO ESSALUD CUSCO, 2012-2024", presentado por la Br. BRENDA VALERIA CUTIPA MORALES para optar el título profesional de médico cirujano de la Universidad Nacional San Antonio de Abad del Cusco; a realizarse en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de la Red Asistencial Cusco.

SEGUNDO. - DISPONER que la investigadora principal Br. Brenda Valeria Cutipa Morales, prosiga con todas las acciones vinculadas con el tema de investigación, las cuales deberán ajustarse al cumplimiento de las normas y directivas de la institución establecidas para tal fin.

TERCERO. - DISPONER que las instancias respectivas brinden las facilidades del caso para la ejecución del Proyecto de Investigación autorizado con la presente Resolución.

REGISTRESE Y COMUNIQUESE.

Firmado digitalmente por
CARLOS BENITO MEZA VILCA
GERENCIA DE RED ASISTENCIAL CUSCO
ESSALUD

cc.: OCID, HNAGV, CE, INVESTIGADOR PRINCIPAL, ARCHIVO
Exp. 0167420250007064
CBMV/mapm

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgdredes.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: 2KGODLT.