



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS Y
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LEUCEMIA
LINFOCÍTICA AGUDA EN NIÑOS PROCEDENTES DE LA
REGIÓN PUNO EN EL PERIODO 2008 – 2018 DEL HRHDE -
AREQUIPA**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. ALINDA FIORETH LUPACA BAILÓN

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

PUNO – PERÚ

2020



DEDICATORIA

A Dios:

Por la oportunidad de estar con vida, por la fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado, por mantener a mi familia unida.

A mis Padres:

Por su amor y sacrificio que han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, por el mejor ejemplo a seguir en la vida, por mostrarme que el amor de una familia es lo más importante. Este logro es de ustedes más que mío.

A mis hermanos:

Por su amistad y apoyo incondicional.

A:

Todas aquellas personas, que me han acompañado por el largo camino que es vivir. A mis amigos y maestros, por depositar en mí una parte de ellos.

A mi Alma Mater:

Y a mi facultad, a quienes espero no fallar.



AGRADECIMIENTO

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me prestaron su colaboración, permitiendo la conclusión de la presente Tesis.

En primer lugar y de manera especial a mi asesora de tesis la Dra. Blanca Salomé Llerena Villafuerte, por la orientación que me brindó para la realización de esta tesis, por su apoyo y amistad que me permitieron aprender mucho más que lo estudiado.

A mis jurados de tesis Dr. Edy Mercado Portal, Dr. Alfredo Tumi Figueroa, Dr. Enrique Carpio Carpio, por contribuir con la culminación satisfactoria del presente trabajo de investigación.

Al Hospital Regional Honorio Delgado y todo el personal que labora en dicha institución donde realicé mi internado médico, que me permitieron un aprendizaje significativo, y en especial la importancia de la relación médico-paciente, impulsándome siempre a seguir adelante.

A la Universidad Nacional del Altiplano, en especial a la Facultad de Medicina Humana, por la oportunidad de realizar mis estudios durante toda la etapa de pre grado, y a todos los docentes de la facultad por haber contribuido en mi formación académica.

A mi familia y amigos por su constante aliento y apoyo, mi más profunda gratitud.



ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

RESUMEN.....	11
ABSTRACT	12
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	13
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	14
1.3 JUSTIFICACIÓN	14
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	15
1.4.1 OBJETIVO GENERAL.....	15
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
1.5 HIPOTESIS.....	16
1.5.1 HIPOTESIS NULA	16
1.5.2 HIPOTESIS ALTERNA.....	17
CAPÍTULO II: REVISIÓN DE LITERATURA.....	17
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
2.1.1 ANTECEDENTES A NIVEL INTERNACIONAL.....	17
2.1.2 ANTECEDENTES A NIVEL NACIONAL	20



2.2 MARCO TEÓRICO.....	24
2.2.1 DEFINICIÓN.....	24
2.2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	24
2.2.3 ETIOLOGÍA.....	25
2.2.4 FISIOPATOLOGÍA.....	27
2.2.5 CLASIFICACIÓN.....	28
2.2.6 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	30
2.2.7 DIAGNÓSTICO.....	32
2.2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	33
2.2.9 TRATAMIENTO.....	33
CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....	40
3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	40
3.2 UBICACIÓN GEOGRÁFICA DEL ESTUDIO.....	41
3.3 PERIODO DE DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	41
3.4 PROCEDENCIA DEL MATERIAL UTILIZADO.....	41
3.5 POBLACIÓN Y MUESTRA DEL ESTUDIO.....	41
3.5.1 POBLACIÓN.....	41
3.5.2 MUESTRA.....	42
3.5.3 TIPO DE MUESTREO.....	42
3.6 PROCEDIMIENTO.....	42
3.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	43
3.8 ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	44



3.9 VALIDACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS:	44
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	45
4.1 RESULTADOS:.....	45
3.2 DISCUSIÓN:	56
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES	67
CAPÍTULO VI: RECOMENDACIONES.....	69
CAPÍTULO VII: REFERENCIAS	71
ANEXOS.....	75

Área : Ciencias Médicas Clínicas
Tema : Leucemia Linfocítica Aguda

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 19 de Mayo del 2020



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	47
Figura 2: Hallazgos al examen físico de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	48



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características epidemiológicas en la dimensión procedencia de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	45
Tabla 2: Características epidemiológicas en la dimensión sexo de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	45
Tabla 3: Características epidemiológicas en la dimensión edad de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	46
Tabla 4: Características epidemiológicas en la dimensión grado de instrucción de la madre de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno.....	47
Tabla 5: Características laboratoriales en la dimensión leucocitos de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	49
Tabla 6: Características laboratoriales en la dimensión hemoglobina de ingreso de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno.....	50
Tabla 7: Características laboratoriales en la dimensión plaquetas de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	50
Tabla 8: Características laboratoriales en la dimensión neutrófilos de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	51
Tabla 9: Características clínicas en la dimensión clasificación inmunofenotípica de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	52



Tabla 10: Factor de riesgo peso al nacimiento de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno.....	52
Tabla 11: Factor de riesgo estado nutricional de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno.....	53
Tabla 12: Factor de riesgo antecedente familiar de neoplasias de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	54
Tabla 13: Factor de riesgo madre gestante añosa de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	54
Tabla 14: Factor de riesgo número de abortos de la madre de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	55
Tabla 15: Factor de riesgo exposición a agentes leucemógenos de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno	56



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

LLA: Leucemia linfocítica aguda, Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia linfoide aguda.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

EGIL: European Group for Immunological Characterization of Leukemias.

LLA-B: Leucemia linfocítica aguda de precursores B.

LLA-T: Leucemia linfocítica aguda de precursores T.

MO: Médula ósea.

LLA-L1: Leucemia linfocítica aguda tipo L1.

LLA-L2: Leucemia linfocítica aguda tipo L2.

LLA-L3: Leucemia linfocítica aguda tipo L3.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

HTLV: Virus linfotrópico de células T Humanas.

EMR: Enfermedad mínima residual.

HRHDE: Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

FAB: Franco-Americano-Británico.

TPH: Progenitores hematopoyéticos.

SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica.

CAR T- cells: Células T modificadas por el receptor de antígeno quimérico.



RESUMEN

La Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente y una de las principales causas de muerte en la edad pediátrica, desafortunadamente en países en vías de desarrollo sólo el 35% a 40% pueden llegar a curarse, por lo que, es importante conocer la realidad clínico epidemiológica y los factores de riesgo asociados a esta enfermedad en nuestra región. **Objetivo:** Determinar las características clínico epidemiológicas e identificar los factores de riesgo asociados a LLA en pacientes pediátricos procedentes de la Región Puno, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa, en el periodo 2008-2018. **Métodos:** Estudio de tipo descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo y transversal, la población de estudio incluyó a la totalidad de pacientes con diagnóstico de LLA procedentes de la región Puno, que cumplan con los criterios de selección. Se usó la técnica de llenado de la ficha de recolección de datos, y se muestran los resultados mediante estadística descriptiva con determinación de la frecuencia absoluta y relativa. Para la asociación estadística se utilizó Chi-cuadrado de Pearson. **Resultados:** Predominó el sexo masculino 60.7%, rango de edad de 10 a 15 años 42.9%, el 50% procede de zona rural, las manifestaciones clínicas fueron fiebre 82.1%, palidez 67.9%, astenia y adinamia 57.1%, el 39.3% de pacientes presentaron leucopenia, anemia severa 60.7%, plaquetopenia 78.6%, y neutropenia 64.2%. El tipo inmunofenotípico LLA-B 53.6%. Los factores de riesgo fueron, bajo peso al nacimiento 3.6%, desnutrición 25%, antecedente de neoplasia 10.7%, madre gestante añosa 64.3%, ningún antecedente de aborto en madres 92.9%, y la exposición a plaguicidas 39.3% y a productos derivados de la minería 10.7%. **Conclusiones:** Predomina el sexo masculino en pacientes con LLA, en un rango de edad de 10 a 15 años, las principales características clínicas son fiebre, palidez, astenia, adinamia, adenopatías y dolor osteoarticular, además de, leucopenia, anemia severa, plaquetopenia y neutropenia, la LLA-B es predominante y los factores de riesgo asociados significativamente con la LLA son peso al nacimiento, estado nutricional, antecedente familiar de neoplasias, número de abortos de la madre y la exposición a agentes leucemógenos.

Palabras Clave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras, Pediatría, Epidemiología.



ABSTRACT

Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) is the most frequent neoplasm and one of the main causes of death in pediatric age, unfortunately in developing countries only 35% to 40% can be cured, so it is important To know the clinical epidemiological reality and the risk factors associated with this disease in our region. **Objective:** To determine the clinical epidemiological characteristics and identify the risk factors associated with ALL in pediatric patients from the Puno Region, treated at the Honorio Delgado Espinoza Regional Hospital - Arequipa, in the period 2008-2018. **Methods:** A descriptive, observational, analytical, retrospective and cross-sectional study, the study population included all the patients diagnosed with ALL from the Puno region, who meet the selection criteria. The filling technique of the data collection form was used, and the results are shown using descriptive statistics with determination of the absolute and relative frequency. Pearson's Chi-square was used for the statistical association. **Results:** The male sex predominated 60.7%, age range from 10 to 15 years 42.9%, 50% comes from rural areas, the clinical manifestations were fever 82.1%, paleness 67.9%, asthenia and adynamia 57.1%, 39.3% of patients presented leukopenia, severe anemia 60.7%, platelet disease 78.6%, and neutropenia 64.2%. The immunophenotypic type LLA-B 53.6%. Risk factors were: low birth weight 3.6%, malnutrition 25%, history of neoplasia 10.7%, pregnant mother aged 64.3%, no history of abortion in mothers 92.9%, and exposure to pesticides 39.3% and products derived from mining 10.7%. **Conclusions:** Male sex predominates in patients with ALL, in an age range of 10 to 15 years, the main clinical characteristics are fever, pallor, asthenia, adynamia, lymphadenopathy and osteoarticular pain, in addition to leukopenia, severe anemia, platelet disease, and Neutropenia, B-ALL is predominant, and risk factors significantly associated with ALL are birth weight, nutritional status, family history of malignancies, number of miscarriages of the mother, and exposure to leukemogenic agents.

Key Words: Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Pediatrics, Epidemiology.



CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfocítica aguda (LLA) representa aproximadamente, el 25% del cáncer infantil y el 75% de todos los casos de leucemias en la edad pediátrica. (1) Para el presente año 2020 la Sociedad Americana Contra El Cáncer calcularon que en los Estados Unidos aproximadamente se diagnosticarán 6,150 nuevos casos de LLA y aproximadamente 1,520 personas morirán a causa de esta patología (2) y el riesgo promedio que tiene una persona de padecer LLA durante su vida es de aproximadamente 1 en 1,000. (2)

Para el 2018, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer estimó que la tasa estandarizada de incidencia de cáncer en el Perú era de 192,6 casos nuevos por cada 100 000 habitantes. (3) Además se menciona que, el cáncer infantil en nuestro país representa el 4% de las enfermedades en la población pediátrica. De todos los tipos de cáncer, las neoplasias del sistema linfohematopoyético son responsables de la mayor cantidad de los casos. (4) En cuanto a la mortalidad en el Perú, aproximadamente 122 pacientes con LLA mueren por año, de los cuales un 56,1 % son varones. (5)

La supervivencia de los pacientes con LLA, ha aumentado notablemente en las recientes décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos con los tratamientos actuales. (6) En países desarrollados la curación se alcanza en un 90%, debido al diagnóstico oportuno de la enfermedad basado en una sospecha clínica evidente y la oportunidad de brindar tratamiento rápido y adecuado en centros especializados. (7) Sin embargo, en países en vías de desarrollo como el nuestro desafortunadamente sólo el 35% a 45% de pacientes con el diagnóstico establecido de



LLA que inician tratamiento pueden llegar a curarse, debido a que, por diferentes razones ya sean psicológicas, sociales, culturales, económicas, entre otras, llevan principalmente al abandono de la terapia y al consecuente fracaso de curación del paciente. (7)

No cabe duda que la LLA con el paso del tiempo ha cobrado importancia como problema de salud pública; no solo por su frecuencia en aumento; sino también por el daño que puede causar en los pacientes pediátricos y sus familiares, este aumento se manifiesta quizá por la rápida industrialización que sufre nuestra región y consecuente exposición temprana a los leucemógenos; como la exposición a agentes químicos producto de la explotación minera que aún está en estudio (5) o la exposición a pesticidas de uso agrícola que también representan un riesgo importante en el desarrollo de la LLA (8), teniendo en cuenta que la Región de Puno se caracteriza por realizar en gran parte actividades agrícolas y mineras nos muestra una situación que obliga a tomar acciones urgentes para lograr un mejor conocimiento acerca de las características clínico epidemiológicas y factores asociados al desarrollo de esta patología y así lograr avances en el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de esta enfermedad.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas y los factores de riesgo asociados a LLA en pacientes pediátricos procedentes de la Región Puno, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa, en el periodo 2008-2018?

1.3 JUSTIFICACIÓN

La importancia del conocimiento de las características clínico epidemiológicas y factores de riesgo asociados a LLA, radica no sólo en el diagnóstico precoz, sino también como factor pronóstico de la enfermedad, ya que, a muchos de los pacientes



pediátricos se les diagnostica LLA en estadios finales de esta enfermedad, cuando sus oportunidades de vida son mínimas o nulas, incluso aún con tratamientos más agresivos. A pesar de lo mencionado, en nuestro país y en especial en nuestra región Puno son pocos los trabajos de investigación publicados sobre esta enfermedad y sobre sus principales factores de riesgo mencionados en la literatura, siendo la LLA en la actualidad una patología con alta probabilidad de curación. (9)

Además, durante mi formación como interna de medicina del Hospital Regional Honorio Delgado, principal centro de referencia de pacientes de la Región Sur; despertó mi interés la cantidad de pacientes con diagnóstico de LLA que provenían de la Región Puno, y a pesar de los estudios realizados en las diferentes regiones del Perú con resultados que podrían extrapolarse a la población en general, éstos no reflejarían con precisión la situación real de la enfermedad en nuestra región, debido a la diferente exposición sociodemográfica en la que nos encontramos, además del importante crecimiento demográfico, asociado a los diversos procesos migratorios y los cambios en el nivel socioeconómico de la población.

1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínico epidemiológicas e identificar los factores de riesgo asociados a LLA en pacientes pediátricos procedentes de la Región Puno, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa, en el periodo 2008-2018.



1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con LLA procedentes de la región Puno, atendidos en el HRHDE – Arequipa en el periodo 2008-2018.
- Determinar las características clínicas de los pacientes pediátricos con LLA procedentes de la región Puno, atendidos en el HRHDE – Arequipa en el periodo 2008-2018.
- Determinar las características laboratoriales de los pacientes pediátricos con LLA procedentes de la región Puno, atendidos en el HRHDE – Arequipa en el periodo 2008-2018.
- Identificar el tipo inmunofenotípico más frecuente de LLA en pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, atendidos en el HRHDE – Arequipa en el periodo 2008-2018.
- Identificar los factores de riesgo asociados a LLA en pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, atendidos en el HRHDE – Arequipa en el periodo 2008 – 2018.

1.5 HIPOTESIS

1.5.1 HIPOTESIS NULA

Las principales características clínico epidemiológicas y factores de riesgo mencionados en la literatura no están asociados a la Leucemia Linfocítica Aguda en pacientes pediátricos, procedentes de la región Puno atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa, en el periodo 2008 – 2018.



1.5.2 HIPOTESIS ALTERNA

Las características clínico epidemiológicas y factores de riesgo identificados están asociados significativamente a la Leucemia Linfocítica Aguda en pacientes pediátricos, procedentes de la región Puno atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza - Arequipa, en el periodo 2008 – 2018.

CAPÍTULO II: REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1 ANTECEDENTES A NIVEL INTERNACIONAL

Ramírez J., Espín L., Gonzáles A., Alvarado D. (2019) realizaron un estudio “Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría” con el objetivo de determinar las principales características inmunofenotípicas, biológicas y moleculares de las LLA en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca, Guayaquil, para lo cual se realizó un estudio retrospectivo, de tipo no experimental, descriptivo, y longitudinal de los pacientes diagnosticados de LLA durante el periodo comprendido entre 2004 a 2009, donde se analizaron un total de 316 pacientes, con una edad promedio de 6 años, por sus características morfológicas fueron clasificados como LLA - L1 en 90.5 % de los casos (n=286). En base a su inmunofenotipo 91.8 % (n=290) de los mismos correspondieron a una LLA de fenotipo B y un 8.2 % (n=26) a una de fenotipo T, con un predominio de la variedad B común, se reportaron 45 casos de translocaciones, siendo la más común la t(12;21), en relación al cariotipo este se reportó como normal en 229 casos (72.5 %) y se evidenciaron gran variabilidad de alteraciones en el restante 27.5 %, prevaleciendo las hiperdiploidías. (10)



Méndez P. (2019) en su estudio titulado “Factores de Riesgo Alimentarios Asociados a la Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Pediátrico”, con el objetivo de identificar factores de riesgo alimentarios en la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el área de quimioterapia en niños de 3 años 1 día a 14 años 11 meses 29 días del hospital de especialidades pediátricas de Tuxtla Gutiérrez Chiapas, se realizó un estudio de tipo cuantitativo, transversal, descriptivo la cual se llevó a cabo con un total de 50 pacientes, que de ellos 20 fueron mujeres y 30 hombres, los cuales asistieron a sesiones de quimioterapia durante el turno matutino y vespertino. Al terminar la evaluación por el método antropométrico, se observó que la mayoría de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tienen desnutrición o riesgo de desnutrición, uno de los factores determinantes a que el tratamiento no tenga el avance que se quisiera, es el hecho de la nutrición de los niños, el grado de desnutrición en la que se encuentran y que al llegar al área hospitalaria se depriman y estén más inapetentes. Es por eso por lo que los padres de familia deben estar informados constantemente sobre la alimentación de sus hijos y de qué manera pueden variarlas haciendo un ajuste a las propias necesidades de cada uno de ellos. (11)

Jiménez A., Samudio M., Caniza M. (2016) realizaron un estudio que lleva por título “Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda”, tuvieron el objetivo de describir las características socio-demográficas, clínicas y laboratoriales e identificar los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes con LLA internados en el Departamento de Hemato-oncología Pediátrica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción entre los años 2000 al 2012 – Paraguay, para lo cual, se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y, posteriormente, de casos y controles. Fueron incluidos 472 pacientes con LLA menores de 18 años, edad media \pm DE de $6,1 \pm 4,3$ años, sexo masculino (53%), la



mayoría (84,3%) consultó por síndrome anémico. La mortalidad global fue de 41,7% con una reducción significativa de 74% en el año 2000 a 14,9% en el año 2012. En el análisis multivariado los factores que se asociaron, en forma independiente, a la mortalidad fueron alto riesgo oncológico, desnutrición, padres sin escolaridad, recuento de leucocitos por encima de 50.000-mm y mala respuesta a la prednisona en el día 8 de inducción. La edad, el sexo y el ingreso financiero familiar no fueron asociados en forma significativa a la mortalidad. (12)

Cangerana F., Pedro A., Dias M., Vicente J. (2016) en su estudio que se titula “Environmental Risk Factors and Acute Lymphoblastic Leukaemia in Childhood” que se realizó con el objetivo de verificar el papel de los riesgos ambientales en el proceso de desarrollo de leucemia linfoblástica aguda en la infancia. Se realizó una búsqueda en la literatura científica para evaluar el papel de los factores de riesgo ambientales en el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda. Se llegó al resultado de que se desconoce el papel ambiental en el desarrollo de todos los niños. Un primer evento ocurre en el útero o cerca del momento del nacimiento, esta mutación induce el desarrollo de clones preleucémicos, otro evento, que ocurre en la primera infancia, desarrollaría este primer clon preleucemia en leucemia clínica, con base en los eventos ambientales relacionados con otros tipos de leucemia y en otros estudios, se han propuesto algunos factores de riesgo que inducen las mutaciones que conducen a LLA. Se cree que la radiación (ionizante o no), los agentes infecciosos y los productos químicos son los responsables de la enfermedad. En las últimas décadas, muchos autores intentaron encontrar una asociación entre estos factores de riesgo y el desarrollo de la infancia. Sin embargo, los resultados no fueron concluyentes e incluso contradictorios. La radiación ionizante es la única que desempeña un papel en el desarrollo de la leucemia. (13)



Villalba C., Martínez P., Acero H. (2016), realizaron un estudio titulado “Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014”, con el objetivo de describir las características clínicas de los casos de leucemias pediátricas agudas, presentados en una institución de alto nivel de complejidad entre 2011 y 2014. Para ello se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes pediátricos que presentaron leucemia en el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2014 los cuales fueron atendidos en la Clínica Universitaria Colombia por el grupo de Oncología Pediátrica, y se llegó a los resultados de que el 90% de ellos correspondieron a LLA y el 10% a LMA. Se encontró que la edad promedio al diagnóstico fue de 4.8 años y que el 90% de los pacientes provenían del medio urbano, el síntoma que mayor frecuencia presentaron los menores fue la palidez mucocutánea con el 66.7%, seguido por la fiebre con el 33.3%, la mortalidad y en LMA fue del 100% en LLA del 22%. La tasa de remisión de síntomas en los pacientes 77.8% sobrevivientes fue del con quimioterapia.

(14)

2.1.2 ANTECEDENTES A NIVEL NACIONAL

Morales-Zapata, Ambulay-Grados R. (2020) en su estudio titulado “Perfil clínico-hematológico y epidemiológico en los Pacientes Pediátricos con cáncer linfohematopoyético en un hospital de Piura-Perú, 2014-2018” con el objetivo de determinar el perfil clínico-hematológico y epidemiológico en los pacientes pediátricos con cáncer linfohematopoyético del Servicio de Pediatría en el Hospital III EsSalud José Cayetano Heredia – Piura, Perú en el 2014 al 2018, realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el periodo, se seleccionaron 25 pacientes con diagnóstico de cáncer linfohematopoyético, de los cuáles, 15 correspondieron a Leucemia Linfoblástica Aguda, 1 con Leucemia Mieloide Aguda y 9 con Linfoma No



Hodgkin. De todos los pacientes el 56% fueron del sexo femenino, el grupo etáreo más afectado fueron los escolares y la edad promedio de los casos fue 6 años, entre las formas clínicas sobresalieron el síndrome anémico, el síndrome adénico y el síndrome febril, de las características hematológicas más frecuentes en la Leucemia Linfoblástica Aguda fueron la leucocitosis, anemia severa y trombocitopenia severa. (4)

Castro-Arechaga, Roncero-Salas, Vega-Centeno, Moreno M., Soto A. (2018), en su investigación titulada “Sobrevida Global y Libre de Enfermedad en una Cohorte Peruana de Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda”, se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva, el cual incluyó a los pacientes atendidos por LLA registrados en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, principal centro de referencia nacional para población asegurada. Se incluyeron pacientes menores de 14 años, con diagnóstico de LLA (documentado por inmunofenotipo) que recibieron, al menos, una sesión de quimioterapia y un control médico posterior, durante el periodo 2000-2013, con el objetivo de conocer la supervivencia a los cinco años y sus factores asociados, en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en Perú, se llegó a los resultados de que la tasa de mortalidad fue 32,5 % y de recaídas fue 66,1 %. Los factores asociados a menor supervivencia global fueron recuento leucocitario al diagnóstico (HR: 1,01; IC95 %: 1,01-1,03), estirpe distinta a B (HR: 2,15; IC95 %: 1,06-4,41), edad al diagnóstico (HR: 1,09; IC95 %: 1,03-1,16), recaída en médula ósea (HR: 6,81; IC95 %: 4,14-11,21) y falla a la inducción (HR: 3,04; IC95 %: 1,47-6,32). Los factores asociados a menor supervivencia libre de enfermedad: género masculino (HR: 1,43; IC95 %: 1,10-1,86), edad al diagnóstico (HR: 1,06; IC95 %: 1,02-1,10) y leucocitos al diagnóstico (HR: 1,01; IC95 %: 1,002-1,011). (15)



Agramonte A. (2018) realizó un estudio titulado “Características Clínico Epidemiológicas e Inmunofenotípicas de los Pacientes Pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda en el Periodo 2007-2017 del HNCASE”, tuvo el objetivo de determinar las características clínico, epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda en el periodo 2007-2017 del HNCASE, para ello, el estudio se realizó utilizando historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo – Arequipa, en el periodo de años 2007 al 2017. Este estudio fue de tipo descriptivo. Se tomó la totalidad de la población de 79 pacientes que cumplieron los criterios de selección, y se llegó a los resultados de que la frecuencia del total de casos de pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda fue incrementándose de 5 casos en el 2007 hasta 11 casos por año en el 2017. Como características epidemiológicas se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes de sexo femenino 54.4% y grupo etario más frecuente de 5 a 10 años 43.0%, seguido de 1 a 4 años. La procedencia de fue Arequipa con un 69.6%. Como características clínicas de pacientes se encontraron que los síntomas más frecuentes fueron astenia 96% y adinamia 94% %. Y como signos más frecuentes palidez 97.5%, hepatoesplenomegalia 62%. Como características inmunofenotípicas destaca que el 81% tiene un estadio de maduración B común, presencia de fenotipo aberrante en 69.6%, Cariotipo normal en 62%. (16)

Salhua A. (2018) en su estudio titulado “Características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de pacientes con patología Oncohematológica de pediatría del Hospital Regional Honorio Delgado del 2007 al 2017”, que fue un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, cuyo propósito fue determinar las características clínicas, laboratoriales y epidemiológicas de los pacientes con patología Oncohematológica de pediatría del Hospital Regional Honorio Delgado del 2007 al



2017, los datos se recolectaron través del llenado de fichas, mediante la revisión de 189 historias clínicas de los pacientes en edad pediátrica (de 0 a 14 años y 11 meses) con diagnóstico de Leucemia y Linfoma durante el tiempo señalado, de los cuales 124 historias cumplían con los criterios de inclusión, y se llegó a la conclusión que tanto los pacientes de sexo masculino y femenino fueron de igual porcentaje 50%, siendo el grupo etario de 1 a 5 años el de mayor porcentaje con 37.90%. Un 47.58% fue de procedencia de Arequipa, seguido de Puno con 37.10% de esta ciudad se obtuvo un 71.74% de pacientes que provenían de alguna zona minera. Un 88.71% no presenta antecedentes neoplásicos de familiares. La situación clínica al momento del diagnóstico fue estable en un 80.65%, ninguno presento infección por virus Epstein B. y solo un paciente tuvo tratamiento previo con quimioterapia para cáncer dérmico. Las principales manifestaciones clínicas fueron palidez en un 87.90%, adenopatías 74.19%, fiebre 72.58%, cansancio 58.06%. De los pacientes encontrados un 53.23% presentó complicaciones con infiltración al SNC en un 36.36%. Un 50.81% presento hemoglobina <7 g/dl. El tipo histológico más frecuente fue L1 con 24.19%. De las enfermedades Oncohematológicas encontradas un 79.04% fue del tipo LLA, 8.87% LMA, y linfoma de Hodgkin 2.42%. Recibieron quimioterapia completa 29.84%, un 70.16% no se puede determinar si llegaron a completar el tratamiento por ser referidos, la principal causa de interrupción al tratamiento fue por referencia a otros hospitales (EsSalud, IREN, INEN) del paciente en un 43.68%, seguido por abandono del tratamiento 25.29%. Un 78.23% no se evidencia recaídas durante el tratamiento que recibieron en el hospital. (17)



2.2 MARCO TEÓRICO

2.2.1 DEFINICIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una enfermedad clonal originada en un precursor hematopoyético de estirpe linfoide, caracterizada por la infiltración de la MO (médula ósea) y la invasión de la sangre periférica y, en algunos casos, de otros órganos. Así, la infiltración extramedular por precursores leucémicos, en especial de órganos linfoides como ganglios linfáticos, bazo o timo, es frecuente. En ocasiones, la infiltración tumoral extramedular constituye la única expresividad clínica de la enfermedad, como ocurre con cierta frecuencia en el caso del linfoma linfoblástico T, forma clínica extramedular de la LLA-T. (18)

La transformación neoplásica en las LLA aúna una actividad proliferativa incontrolada con la pérdida de la capacidad de diferenciación propia de la célula hematopoyética en la que se ha originado. Todo ello conduce a una insuficiencia medular que constituye la expresión clínica más destacada. La LLA es, por otra parte, una enfermedad de curso habitualmente agudo, que requiere una intervención médica rápida en la mayoría de los casos. (18)

2.2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La LLA es la neoplasia más común en la infancia y constituye el 25% de los tumores y el 75-80% de las leucemias en la edad pediátrica. La LLA es el cáncer con mayor incidencia en la edad pediátrica (45 %). El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. (19)

Para el 2018, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer estimó que la tasa estandarizada de incidencia de cáncer en el Perú era de 192,6 casos nuevos



por cada 100 000 habitantes. (3) De todos los tipos de cáncer, las neoplasias del sistema linfohematopoyético son responsables de la mayor cantidad de los casos. (4) En cuanto a la mortalidad en el Perú, aproximadamente 122 pacientes con LLA mueren por año, de los cuales un 56,1 % son varones. (5)

La supervivencia de los pacientes con LLA, ha aumentado notablemente en las recientes décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta, a presentar una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos, con los nuevos tratamientos. Las publicaciones más recientes la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un 91%. A pesar de estos notables resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento. (6)

2.2.3 ETIOLOGÍA

La causa de la LLA es multifactorial e incluye factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos se conocen determinadas enfermedades genéticas con una mayor predisposición a padecer una LLA por mecanismos no suficientemente conocidos. Así, cromosomopatías como el síndrome de Down conllevan un mayor riesgo de desarrollar LLA, existe también un riesgo incrementado de desarrollo de LLA en enfermos con síndromes hereditarios de insuficiencia medular como anemia de Fanconi, anemia de DiamondBlackfan, síndrome de Shwachman-Diamond o neutropenias congénitas graves, así como en otros síndromes congénitos con una conocida predisposición al desarrollo de cáncer, como la ataxia-telangiectasia, la neurofibromatosis o el síndrome de Sotos. El mecanismo molecular que explicaría el desarrollo de LLA es diverso y mayormente desconocido, como por ejemplo mutaciones de proteínas reparadoras del ADN (ácido desoxirribonucleico), como en la



anemia de Fanconi y la ataxia-telangiectasia, o mutaciones de la elastasa y el receptor del G-CSF, como se ha observado en algunas neutropenias congénitas. (18)

Entre los factores ambientales cabe mencionar las radiaciones ionizantes, los fármacos, las sustancias mielotóxicas y algunos virus, como posibles factores etiológicos de LLA. En cuanto a las radiaciones ionizantes, se ha constatado una mayor frecuencia de LLA después de la exposición accidental y terapéutica, en pacientes que reciben radioterapia como parte de un tratamiento oncológico, especialmente si esta se asocia a quimioterapia con agentes alquilantes. Por otra parte, no se ha demostrado claramente que las radiaciones no ionizantes como las electromagnéticas predispongan a sufrir LLA. Entre los fármacos con potencial leucemógeno cabe destacar los agentes alquilantes (como melfalán), análogos de purinas, inhibidores de la topoisomerasa II (epipodofilotoxinas, antraciclinas) o taxanos utilizados en el tratamiento de tumores sólidos (paclitaxel, docetaxel). El riesgo de desarrollar una LLA tras la exposición a quimioterapia se ha asociado a determinados polimorfismos en genes codificadores de enzimas implicadas en el metabolismo de agentes genotóxicos, así como de diversos componentes de la maquinaria de reparación del ADN. (18)

Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias, esto es debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento, el virus de Epstein-Barr, en la LLA de tipo L3, y los HTLV I y II (virus linfotrópico de células T Humanas), en algunos casos de leucemias del adulto, han sido los únicos con una clara asociación. (19)



Como se menciona más adelante la etiología de la LLA aún no es bien conocida y se piensa que hay una compleja relación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos que la originan. (9) Por ello cada vez se investiga más sobre la interacción de todos estos factores para una explicación más compleja de la etiología de esta enfermedad.

2.2.4 FISIOPATOLOGÍA

En los últimos años se han efectuado avances significativos en el conocimiento de los mecanismos que conducen a la transformación maligna de las células progenitoras de la hematopoyesis. Se han identificado múltiples lesiones genéticas en la célula leucémica siendo los genes afectados con mayor frecuencia los E2A-PBX1, BCR-ABL, MLL-AF4, TEL-AML, que dan lugar a la pérdida o ganancia de función de la proteína codificada o la neoformación de un metabolito con capacidad oncogénica, traslocaciones cromosómicas (desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar en el genoma) que generan proteínas de fusión quiméricas, causantes de la alteración de la función de factores de transcripción o la sobreexpresión de genes con potencial oncogénico, o pérdidas de función de genes supresores de tumores por mutación o pérdida de la región cromosómica correspondiente, entre los que mayormente se asociaron son la t(1:19)(q23;p13), t(9:22)(q34;p11), t(4:11)(q21;p23) y t(12:21)(p13;q22). (18) (19)

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfóide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna. (19)



En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los diferentes estudios nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. (18)

2.2.5 CLASIFICACIÓN

La LLA comprende un conjunto heterogéneo de entidades, para cuya clasificación se precisa la integración de criterios morfológicos y, sobre todo, inmunofenotípicos, genéticos y moleculares. (19)

Clasificación morfológica

Tradicionalmente se han aplicado los criterios del grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), que reconoce tres variedades: LLA - L1, LLA - L2 y LLA - 3. Esta clasificación ha caído en desuso. Los blastos de la LLA tienen un tamaño pequeño o intermedio, con núcleo de cromatina laxa y uno o varios nucléolos, y un citoplasma escaso, sin granulación. Ocasionalmente pueden observarse vacuolas, sobre todo en la LLA de precursores B maduros (Burkitt-like). (18)

Clasificación inmunofenotípica

El análisis del fenotipo inmunológico de los blastos es esencial para el diagnóstico de las LLA. Según la clasificación del European Group for Immunological Characterization of Leukemias (EGIL), entre las LLA de estirpe B se reconocen, de menor a mayor diferenciación, las LLA pre-pre-B (o pro-B), pre-B común, pre-B y B. A su vez, entre las T se consideran las pro-T, pre-T, tímica cortical y tímica madura. Existen diferencias en la prevalencia de las distintas variedades inmunológicas entre niños y adultos. En la LLA infantil el fenotipo predominante es el pre-B común (75%-80% de los casos), variedad que representa sólo la mitad de los casos de LLA en los adultos. Las LLA-T afectan fundamentalmente a adultos jóvenes, por lo general



varones, y representan el 15%-20% de las LLA. Las LLA de línea B madura constituyen la variedad menos frecuente de LLA (1% de niños y 5% de adultos). (18)

Clasificación citogenética y molecular

Con el empleo de técnicas de alta resolución se detectan trastornos cromosómicos en el 70%-80% de los casos. Cabe distinguir dos grupos: numéricos y estructurales. (18)

Entre los primeros destaca la hiperdiploidía (más de 46 cromosomas) (presente en un 25%-30% de niños y un 5% de adultos) y la hipodiploidía (menos de 46 cromosomas). A efectos prácticos suelen distinguirse dos tipos de hiperdiploidía: hiperdiploidía de 47-50 cromosomas e hiperdiploidía de más de 50 cromosomas, la cual tiene buen pronóstico. La hipodiploidía se asocia en general a mal pronóstico, sobre todo los casos con 30-39 cromosomas y los que tienen cariotipo casi haploide (menos de 30 cromosomas) o haploide. (18)

Los trastornos estructurales más frecuentes son las traslocaciones. Dentro de las LLA de línea B cabe destacar: 1) las t(8; 14), t(2; 8) y t(8; 22), que se detectan en las LLA-B maduras y en las que participa el oncogén MYC; 2) la t(9; 22) (LLA con cromosoma Filadelfia), que ocurre en el 4% de los niños, en la que se forma el gen de fusión BCR-ABL (con reordenamiento e1a2 y proteína de fusión p190 en el 80% de los casos); 3) la t(1; 19)(q23;p13), que determina la formación del gen de fusión de E2A-PBX1, y se observa en el 5% de las LLA infantiles (y más raramente en los adultos), sobre todo las de tipo pre-B; 4) las traslocaciones que afectan a la región 11q23 (t[4; 11], t[11; 19] y t[9; 11]), que comportan reordenamientos del gen MLL (como el MLL-AF4 en la t[4; 11]) y son las más frecuentes en las LLA en niños menores de 1 año (hasta un 75%), las cuales habitualmente tienen fenotipo mixto, y 5) la t(12;



21)(p13;q22), asociada a reordenamiento ETV6-RUNX1, que es la traslocación más frecuente en las formas pediátricas de LLA (20%-25% frente a menos del 5% en los adultos), aunque es difícil de demostrar mediante el estudio citogenético convencional, y se asocia a buen pronóstico. (18)

Dentro de las LLA-T, los trastornos genéticos están peor caracterizados, e incluyen reordenamientos que afectan a los genes del receptor de células T, situados en la región 14q11 (t[1; 14], t[10; 14], t[8; 14], t[5;14], t[11; 14]). Un segundo grupo de alteraciones comporta la formación de genes de fusión (p. ej., TAL-LMO, HOX11 [TLX1], HOX11L2 [TLX3], HOXA y NUP214-ABL1, entre otros). El tercer grupo de lesiones incluye mutaciones de genes (NOTCH/FBXW7, asociada a pronóstico favorable, deleciones CDKN2A/2B y alteraciones de la vía PTEN-P13K-AKT, entre otros). Su importancia clínica está en evaluación, aunque las mutaciones de NOTCH1/FBXW7 se asocian a buen pronóstico, mientras que las alteraciones de RAS o de PTEN comportan pronóstico desfavorable. (18)

En un esfuerzo por integrar las características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares plenamente reconocidas en la LLA se ha elaborado la clasificación de la OMS, que actualmente está en fase de revisión. (18)

2.2.6 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de los enfermos con LLA dependen de la insuficiencia medular provocada por la proliferación blástica y de la infiltración de los distintos órganos y tejidos. El comienzo es casi siempre agudo y las manifestaciones clínicas no suelen preceder al diagnóstico en más de 3 meses, aunque en ocasiones la LLA puede diagnosticarse al practicar una analítica por cualquier otro motivo, lo habitual es que los enfermos presenten síntomas, como astenia, anorexia, pérdida de



peso, fiebre (60% de los casos, en general a causa de una infección, aunque en el 25% de los casos su origen es tumoral) y diátesis hemorrágica cutánea o mucosa (50%), además se presentan olores osteoarticulares en un tercio de los pacientes, fundamentalmente niños. (18)

Cualquier órgano puede estar infiltrado por linfoblastos, pero ocurre más a menudo en el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos, en los niños, la frecuencia de infiltración de estos órganos es del 80%, 70% y 50%, respectivamente. En el 10% de los casos se detecta una masa mediastínica anterior, lo que puede provocar un síndrome de la vena cava superior. (18) En menos del 5% de los enfermos se detecta infiltración del SNC (sistema nervioso central), que se manifiesta en forma de parálisis de pares craneales y/o de síndrome de hipertensión intracraneal y se observa sobre todo en LLA-T y LLA-B madura. La infiltración de otros órganos, como mamas, testículos y piel o mucosas, es muy poco frecuente en el momento del diagnóstico, aunque puede constituir la localización inicial de las recaídas. Ciertas variedades de LLA tienen una presentación clínica característica, las LLA de línea B madura suelen cursar con hepatoesplenomegalia de gran tamaño, masa abdominal y afección temprana del SNC, esta entidad se considera una variante leucémica del linfoma de Burkitt; a su vez, la LLA-T afecta con frecuencia a varones, en general adolescentes, cursa con masa mediastínica en más de la mitad de los casos y también puede infiltrar tempranamente al SNC. (18)

La anemia + purpura + fiebre, es la triada sintomática que está presente casi en los 2/3 de los casos de leucemia y si se acompaña de hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías o de leucocitosis, el diagnóstico está hecho. (9)



2.2.7 DIAGNÓSTICO

La anemia es prácticamente constante en la LLA, por lo general es normocrómica, normocítica, arregenerativa y no suele acompañarse de alteraciones morfológicas de los hematíes. La cifra de leucocitos se halla aumentada en el 75% de los enfermos y es superior a $50 \times 10^9/L$ en el 25% de los casos, sólo el 15%-20% de los pacientes presentan leucopenia, la cifra de plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/L$ en dos tercios de los casos, y prácticamente nunca hay CID (coagulación intravascular diseminada). Los trastornos bioquímicos que se registran con mayor frecuencia son hiperuricemia (40%-50% de los casos), hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e incremento de la LDH sérica, estas alteraciones se observan sobre todo en los casos con leucocitosis, grandes visceromegalias o adenopatías y reflejan el elevado recambio celular. (18)

La confirmación del diagnóstico de LLA se realiza mediante el estudio morfológico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea. Ante un niño con sospecha de leucemia, debemos realizar una buena anamnesis en busca de signos y síntomas compatibles con el fracaso hematopoyético o la infiltración extramedular. (18) No deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de médula ósea (solo en los casos en los que esté comprometida la vida del paciente); la presencia de, al menos, un 25% de blastos en la médula ósea confirmará el diagnóstico, el subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del SNC. (18)

Una radiografía de tórax inicial nos permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica, otros estudios que se realizan al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento, que incluye fármacos cardiotóxicos),



bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas. Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado. (19)

2.2.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la púrpura trombocitopénica idiopática (presencia de trombopenia aislada de origen autoinmune), anemia aplásica (se debe realizar biopsia de MO), linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, leishmaniasis, síndrome hipereosinofílico, etc. También, otros tumores de la edad pediátrica pueden confundirnos en nuestro diagnóstico. Es el caso del neuroblastoma, retinoblastoma o del rhabdomyosarcoma, que por sus localizaciones podrían sugerir infiltración leucémica en esas localizaciones. (19)

2.2.9 TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico y comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento, la duración total es de dos años. En la actualidad, más del 85% de los niños con LLA se curan de su enfermedad en los países más desarrollados. (18)

La tendencia actual es realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente recientemente diagnosticado de LLA; es decir, vamos a administrar un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y vamos a tratar de no sobretratar al paciente de riesgo estándar. Para ello, debemos clasificar a los pacientes en grupos de riesgo. (19)

Factores pronósticos



Actualmente, el factor pronóstico más importante de las LLA es la respuesta precoz al tratamiento, cuantificado por la enfermedad mínima residual (EMR). La respuesta precoz al tratamiento refleja las características genéticas de los linfoblastos, las características farmacodinámicas y farmacogenéticas del paciente y el efecto de la quimioterapia sobre las células. Factores pronósticos históricamente importantísimos, como la edad y el número de leucocitos al diagnóstico, con los nuevos tratamientos basados en el seguimiento por EMR, están empezando a ser cuestionados. Los pacientes con una edad inferior a un año continúan teniendo un pronóstico claramente peor que el resto de los pacientes. Algunas anomalías cromosómicas como la t(9:22) o la t(4:11) presentaban muy mal pronóstico. Actualmente, tras la adición a la quimioterapia de los inhibidores de la tirosín kinasa, como el imatinib, el pronóstico de los pacientes con LLA Phi+ t(9;22) ha mejorado espectacularmente, dejando de ser, en el momento actual, una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión. Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas que dura la inducción no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida. (19)

Grupos de riesgo

Atendiendo a los factores pronósticos, estos grupos de pacientes podrían dividirse en cuatro apartados:

- Bajo riesgo: LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen estos criterios, tienen un pronóstico excelente.



- Riesgo estándar: las mismas características que el grupo de bajo riesgo, pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- Alto riesgo: resto de los pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T.
- Pacientes de muy alto riesgo: este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial, no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento.
- Lactantes: la leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el mayor estudio multicéntrico realizado (INTERFANT 99) son del 46,4% y 53,8%, respectivamente, a los 5 años. Los resultados del subsiguiente protocolo internacional, el INTERFANT 06 se publicarán próximamente. El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante, sobre todo en aquellos pacientes de máximo riesgo (menores de 6 meses, con reordenamiento MLL y/o con hiperleucocitosis $>300 \times 10^9/L$ al diagnóstico). (19)

Tratamiento

Se recomienda que la evaluación inicial y el tratamiento posterior de los pacientes pediátricos y adolescentes con LLA se realicen en centros especializados de hemato-oncología infantil. Como hemos mencionado, el tratamiento está dirigido a los



distintos grupos de riesgo, en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. (19)

Inducción

El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud, decimos que un paciente está en remisión completa, cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. (19)

La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular, obtener la remisión completa es la base del tratamiento de la LLA y un requisito imprescindible para tener una supervivencia prolongada. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterápicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%, aunque no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos de inducción de los diferentes protocolos internacionales, la administración de dexametasona, ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con asparraginas se consideran beneficiosos en el tratamiento de inducción de las LLA-T. (19)

Intensificación (consolidación)

La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción, el objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. (19)



Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción, que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa. (19)

Mantenimiento

Los pacientes con LLA requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados, se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos enfermedad mínima residual; es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen, al menos, durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas. (19)

El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal, los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas, durante el mismo, reciben profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana, pueden acudir a la escuela y realizar una vida prácticamente normal. (19)

Tratamiento del SNC

El SNC actúa como “santuario” para las células leucémicas, porque son protegidas por la barrera hemato-encefálica que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar concentraciones adecuadas. Para la profilaxis del SNC, se utiliza desde el principio del tratamiento punciones lumbares repetidas y frecuentes con quimioterapia intratecal, hasta no hace muchos años, se utilizaba la radioterapia craneoespinal como tratamiento profiláctico del SNC en la LLA, actualmente, la mayoría de los protocolos la omiten, no solo por la toxicidad tardía que presenta



(segundos tumores y desarrollo neurocognitivo), sino porque se ha demostrado que se pueden obtener los mismos resultados sin la administración de radioterapia craneoespinal en estos pacientes, incluso presentando infiltración del SNC al diagnóstico. (19)

Trasplante hematopoyético

Como ya hemos visto, con la quimioterapia convencional se obtienen unos resultados excelentes en el tratamiento de los pacientes con LLA, sin embargo, pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída, tienen en general una mala evolución si se les trata solo con quimioterapia convencional. (19)

Es en estos pacientes, en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente, las indicaciones de TPH en la LLA en el protocolo de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátrica, son las siguientes:

1. No remisión completa citomorfológica tras la Inducción A (día +33), confirmada por citometría de flujo.
2. EMR >1% tras la Inducción A (día +33) y EMR >0,1% en el día +78 (previo a la consolidación) o al Bloque AR-1.
3. En t(4;11) con EMR >0,1% en el día +78 (previo a Bloque AR-1).
4. En hipodiploidía (<44 cromosomas) con EMR >0,1% en el día +78 (previo a Bloque AR-1).
5. En LLA-T con mala respuesta a prednisona y con EMR >0,1% en el día +78 (previo al Bloque AR-1).



6. En pacientes de alto riesgo, si la EMR es persistentemente positiva $>0,01\%$ (tras tercer bloque AR-3).

A estos criterios, habría que incluir: a los pacientes menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis ($>300 \times 10^9 /L$); y pacientes con recaída medular precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento) y recaída combinada o extramedular en los 18 primeros meses desde el diagnóstico. (19)

Nuevos tratamientos: inmunoterapia basada en terapia celular

Probablemente, el mayor avance en el tratamiento de la LLA que se está produciendo en la actualidad sea los CAR T-cells (chimeric antigen receptor-modified T-cells), con especificidad para CD19.

Los CAR T- cells son linfocitos T del paciente a los que, tras realizar una aféresis del paciente, se les induce para expresar en su superficie un receptor de antígeno quimérico que incluye un anticuerpo anti CD19 unido a un dominio de señal intracelular en el linfocito T. Además, tienen un dominio co-estimulador CD28. Una vez que los linfocitos se infunden al paciente, este dominio co-estimulador activa al linfocito T para que ataque a las células leucémicas CD19+ y las lise. Los resultados publicados por el grupo de Grupp en Philadelphia confirman unos resultados muy esperanzadores con un total de 27 remisiones completas en 30 pacientes que habían sido previamente tratados de forma intensa. A los 6 meses de iniciar el tratamiento, el 68% de los pacientes continuaba en remisión. (19)

El tratamiento presenta bastante toxicidad en forma de síndrome de liberación de citoquinas, pero administrando tocilizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-6) se ha reducido de forma importante. (19)



CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio descriptivo, observacional, debido a que se revisarán las historias clínicas de los pacientes pediátricos, procedentes de la región Puno, atendidos en el HRHDE– Arequipa entre los años 2008-2018; analítico, debido a que se establecen relaciones de asociación entre las variables y la enfermedad en estudio, además es un estudio retrospectivo porque los datos corresponden a eventos pasados y



serán obtenidos de fuentes existentes y por último es un estudio transversal porque las historias clínicas se revisarán en una sola oportunidad.

3.2 UBICACIÓN GEOGRÁFICA DEL ESTUDIO

Servicio de Pediatría del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, Perú.

-Coordenadas: 16°23'56"S 71°32'13"O.

-Superficie total: 3057 km² km²

-Altitud Media: 2335 m s. n. m.

3.3 PERIODO DE DURACIÓN DEL ESTUDIO

Se revisará información en el periodo comprendido entre enero del 2008 a diciembre del 2018.

3.4 PROCEDENCIA DEL MATERIAL UTILIZADO

Se revisó datos de las historias clínicas de pacientes pediátricos con el diagnóstico de LLA, procedentes de la región Puno atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa 2008-2018.

3.5 POBLACIÓN Y MUESTRA DEL ESTUDIO

3.5.1 POBLACIÓN

Pacientes pediátricos comprendidos entre 28 días y 15 años, procedentes de la región Puno, atendidos en el HRHDE – Arequipa, con el diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda, confirmado con aspirado de médula ósea.



- Pacientes con edad que comprenda entre 28 días y 15 años.
- Pacientes procedentes de la región Puno.

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas incompletas o extraviadas.
- Historias clínicas del mismo paciente, pero con diferente número.

3.5.2 MUESTRA

Para el presente estudio se integró a la totalidad de pacientes que conformaron la población, por lo cual, no fue necesario determinar una muestra de estudio.

3.5.3 TIPO DE MUESTREO

No se utilizó ningún tipo de muestreo ya que se trabajó con todos los integrantes de la población en estudio, que fueron pacientes mayores de 28 días de vida y menores de 15 años con diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda, procedentes de la región Puno, atendidos en el HRHDE – Arequipa, en el periodo 2008 – 2018.

3.6 PROCEDIMIENTO

- Se solicitó autorización a la dirección del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa.
- Se revisó en el sistema informático los códigos de las historias clínicas de los pacientes mayores de 28 días y menores de 15 años con el diagnóstico de LLA, durante el periodo de 2008 al 2018.
- Se buscó en los archivos de estadística todas las historias clínicas de pacientes pediátricos con LLA procedentes de la región Puno, en el periodo 2008-2018.
- Se seleccionó los casos que cumplían los criterios de selección.

- Se procedió al llenado de la ficha de recolección de datos.
- Luego se introdujo los datos a un software para agrupar la información obtenida en cuadros.
- Finalmente se realizó la estadística e interpretación de resultados.

3.7 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA	VALORES DE LA CATEGORÍA	MEDIO DE VERIFICACIÓN
Procedencia	Lugar de procedencia	Cualitativa politómica	Procedencia según Historia Clínica	Nominal	Lugar	Urbano Rural	Historia clínica
Sexo	Género de cada persona	Cualitativa dicotómica	Caracteres sexuales secundarios	Nominal	Masculino Femenino	Masculino Femenino	Historia clínica
Edad	Edad al debut en años	Cuantitativa discreta	Meses Años	Razón	1-11 meses 1-4 años 5-9 años 10-15 años	1-11 meses 1-4 años 5-9 años 10-15 años	Historia clínica
Peso al nacimiento	Peso en gramos al momento del nacimiento	Cuantitativa politómica	Peso	Gramos	Peso	< 2500 g 2500 – 3000 g 3001 – 3500 g 3501 - 4000 g > 4000 g	Historia clínica
Estado nutricional	Condición corporal resultante del balance entre la ingestión de alimentos y su utilización por parte del organismo	Cualitativa ordinal	Tablas de la OMS: Score Z	Nominal	Grado de desnutrición	Eutrófico Desnutrición aguda leve Desnutrición crónica leve Desnutrición crónica moderada Sobrepeso	Historia clínica
Exposición a agentes leucemógenos	Sustancias que tras la exposición de éstas son un factor de riesgo para LLA	Cualitativa politómica	Antecedente de exposición a sustancias leucemógenos	Nominal	Agentes químicos Carcinógenos ambientales Agentes virales	Radiaciones ionizantes Benceno Plaguicidas HTLV-1 Productos derivados de la minería	Historia clínica
Antecedente familiar de neoplasias	Enfermedades neoplásicas de padre, madre o hermanos	Cualitativa politómica	Antecedente de enfermedad neoplásica	Nominal	Sin antecedente Con antecedente	Si No	Historia Clínica
Madre gestante añosa	Edad mayor a 35 años	Cuantitativa dicotómica	Edad de la madre al momento de la concepción	Años	> o igual a 35 años < 35 años	> o igual a 35 años < 35 años	Historia clínica
Grado de instrucción de la madre	Estudios concluidos por la madre	Cualitativa	Estudios cursados	Nominal	Primaria completa Secundaria completa Secundaria incompleta Superior técnica Superior universitaria	Primaria completa Secundaria completa Secundaria incompleta Superior técnica Superior universitaria	Historia clínica
Número de abortos de la madre	Interrupción prematura del embarazo	Cuantitativa	Número	Ordinal	Número de abortos	0 1 2 >2	Historia clínica
Presentación clínica	Signos y síntomas de	Cualitativa politómica	Según historia clínica	Nominal	Manifestaciones clínicas	Fiebre Cefalea	Historia clínica

	la enfermedad al debut				Examen físico	Epistaxis Gingivorragia Dolor abdominal Dolor osteoarticular Astenia Adinamia Adenopatías Hepatoesplenomegalia Signos meníngeos Infiltración testicular Palidez Signos de focalización Petequias Hematomas	
Leucocitos	Descripción de las células en sangre	Cuantitativa discreta	Recuento de leucocitos del hemograma	U/ml	Leucopenia Normal Leucocitosis Hiperleucocitosis	< 4000 5000-10000 10000-50000 > 100000	Historia clínica
Hemoglobina al ingreso	Hemoproteína presente en sangre	Cuantitativa discreta	Concentración de hemoglobina	Gramos %	Anemia severa Anemia moderada Anemia leve Normal	< 7.9 8.0 – 10.9 11.0 – 11.4 11.5 – 15.5	Historia clínica
Plaquetas	Células sanguíneas	Cuantitativa discreta	Recuento de plaquetas	U/ml	< 19900 20000-49999 50000-99999 100000-149999 150000-400000 > 400000	< 19900 20000-49999 50000-99999 100000-149999 150000-400000 > 400000	Historia clínica
Neutrófilos	Leucocitos de tipo granulocito	Cuantitativa discreta	Recuento de neutrófilos del hemograma	U/ml	< 499 500 – 999 1000 – 1499 1500 – 7700 > 7700	< 499 500 – 999 1000 – 1499 1500 – 7700 > 7700	Historia clínica
Clasificación inmunofenotípica de LLA	De acuerdo al tipo de linfocito que afecta	Cualitativa dicotómica	Aspirado medular	Nominal	T B	T B	Historia clínica

3.8 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los datos fueron introducidos en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel, se empleó la técnica descriptiva con determinación de frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Además, como prueba de asociación estadística se utilizó Chi-cuadrado de Pearson.

3.9 VALIDACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS:

Para este estudio se elaboró una ficha de recolección de datos en base a la operacionalización de variables con preguntas estándar para recolectar datos a partir de Historias Clínicas, la cual fue aprobada por juicio de expertos de la especialidad de pediatría, hematología e investigación. (Anexo B, C, D)

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS:

En el presente estudio se revisaron 114 historias clínicas pediátricas con el diagnóstico de LLA del HRHDE – Arequipa durante el periodo 2008 – 2018, de las cuales 41 fueron de pacientes que provenían de la región Puno, sin embargo, fueron 28 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, llegando a resultados que se exponen a continuación:

Tabla 1: Características epidemiológicas en la dimensión procedencia de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
Urbano	14	50
Rural	14	50
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 1, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, tienen una procedencia del 50% de zona rural y 50% zona urbana.

Tabla 2: Características epidemiológicas en la dimensión sexo de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
Masculino	17	60.7

Femenino	11	39.3
<hr/>		
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN

En la Tabla 2, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, el 60.7% son de sexo masculino y 39.3% de sexo femenino, demostrando una ligera predisposición por el sexo masculino.

Tabla 3: Características epidemiológicas en la dimensión edad de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
1-11 meses	1	3.6
1-4 años	6	21.4
5-9 años	9	32.1
10-15 años	12	42.9
<hr/>		
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 3, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno, presentaron un rango de edad con mayor porcentaje 42.9% de 10 a 15 años, seguido de 5-9 años en un 32.1%, además el 21.4% tuvieron un rango de edad de 1-4 años, y sólo 1 paciente representando el 3.6% tuvo la edad menor a 1 año.

Tabla 4: Características epidemiológicas en la dimensión grado de instrucción de la madre de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

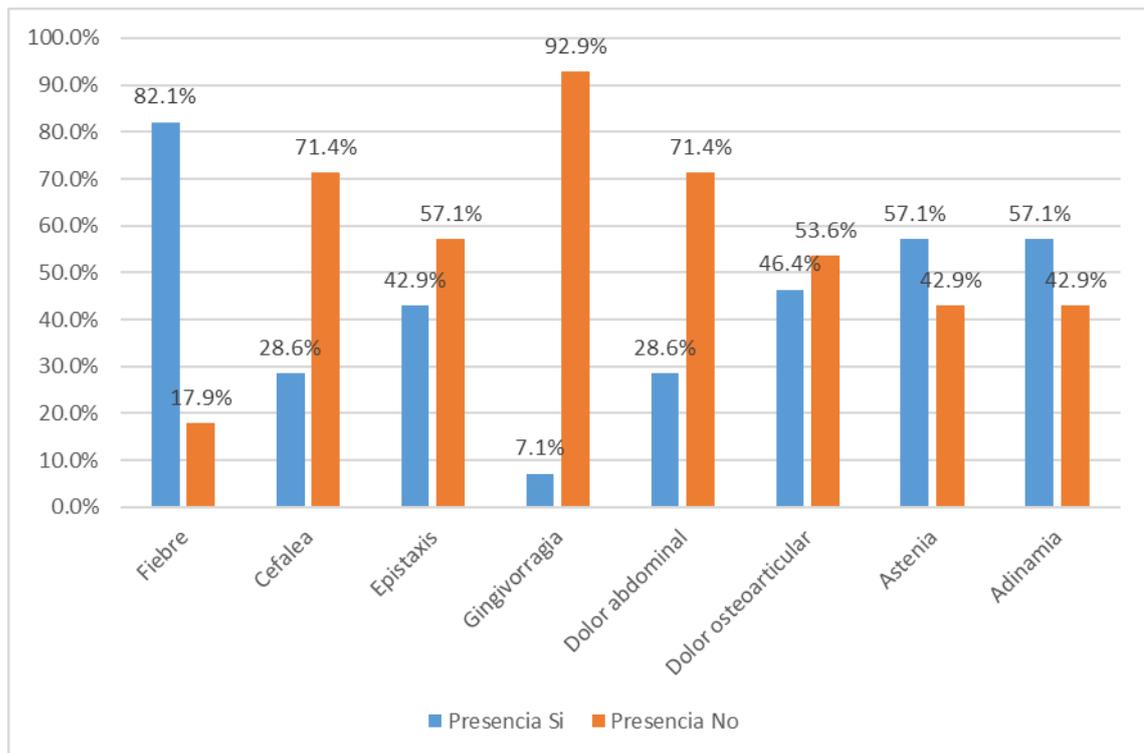
	N	%
Primaria completa	10	35.7
Secundaria completa	9	32.1
Secundaria incompleta	7	25.0
Superior técnica	2	7.1
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 4, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, la gran mayoría tuvo una madre con un grado de instrucción de Primaria completa representando un 35.7% de todos los pacientes, seguido de madres con un grado de instrucción Secundaria completa en un 32.1%, Secundaria incompleta en un 25%, y sólo el 7.1% de madres tuvo un grado de instrucción Superior técnica.

Figura 1: Manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

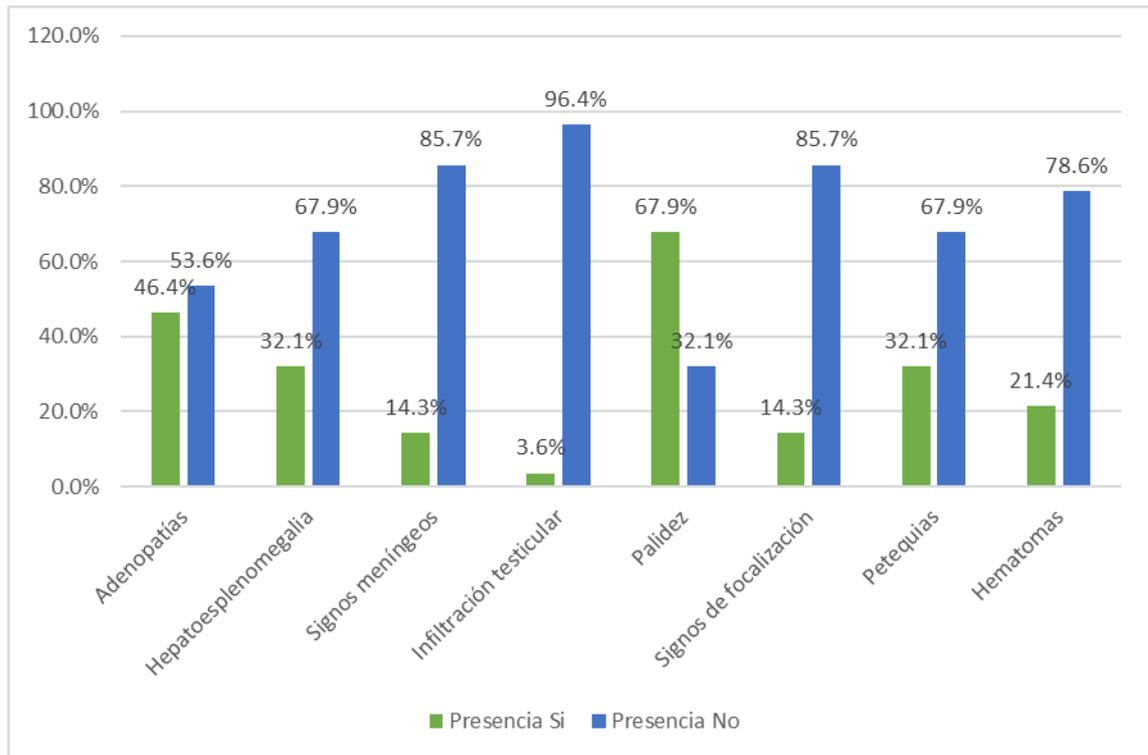


Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN

En la Figura 1, se puede apreciar que las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno con mayor porcentaje de presentación fueron: fiebre representando el 82.1%, seguido de astenia 57.1% y adinamia 57.1%, dolor osteoarticular 46.4%, y epistaxis en un 42.9%. Además, los síntomas menos frecuentes fueron gingivorragia representado sólo en un 7.1% de todos los pacientes pediátricos con LLA, cefalea 28.6% y dolor abdominal 28.6%.

Figura 2: Hallazgos al examen físico de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno



Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Figura 2, se puede apreciar que los hallazgos al examen físico de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno con mayor porcentaje fueron: palidez representando el 67.9%, seguido de la presencia de adenopatías 46.4%, petequias y hepatoesplenomegalia con un 32.1%. Los menos frecuentes fueron infiltración testicular en un 3.6%, signos meníngeos y signos de focalización representando un 14.3%.

Tabla 5: Características laboratoriales en la dimensión leucocitos de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
<4000	11	39.3
5000-10000	7	25
10000-50000	7	25
>100000	3	10.7
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 5, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, el mayor porcentaje presentó leucopenia representando un porcentaje de 39.3%, seguido de un porcentaje de 25% de pacientes que presentaron leucocitosis, y un porcentaje menor 10.7% presentaron hiperleucocitosis.

Tabla 6: Características laboratoriales en la dimensión hemoglobina de ingreso de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
<7.9	17	60.7
8.0-10.9	6	21.4
11.0-11.4	1	3.6
11.5-15.5	4	14.3
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 6, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron un valor de hemoglobina menor a 7.9 g/dl representando un 60.7% y un porcentaje menor 21.4% presentaron valores de hemoglobina de 8.0 – 10.9 g/dl.

Tabla 7: Características laboratoriales en la dimensión plaquetas de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno



	N	%
< 19900	3	10.7
20000-49999	7	25
50000-99999	8	28.6
100000-149999	4	14.3
150000-400000	3	10.7
> 400000	3	10.7
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 7, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron valores de plaquetas menores a 50000 mil/mm³ en un 35.7%, seguido de valores de 50000 a 99999 mil/mm³ representando un 28.6% y valores de 100000-149000 mil/mm³ en un 14.3%.

Tabla 8: Características laboratoriales en la dimensión neutrófilos de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
< 499	13	46.4
500 – 999	3	10.7
1000 – 1499	2	7.1
1500 – 7700	5	17.9
> 7700	5	17.9
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 8, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron valores de neutrófilos menores a 499/mm³ representando un 46.44% y valores mayores a 7700/mm³ en un 17.9%.

Tabla 9: Características clínicas en la dimensión clasificación inmunofenotípica de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
T	4	14.3
B	15	53.6
Sin clasificación	9	32.1
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 9, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron el tipo inmunofenotípico más frecuente LLA - B en un 53.6% y sólo el 14.3% de pacientes LLA tipo T, además podemos mencionar que un gran porcentaje 32.1% de pacientes no tuvieron exámenes auxiliares que determinen la clasificación de la LLA.

Tabla 10: Factor de riesgo peso al nacimiento de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
< 2500 g	1	3.6
2500 – 3000 g	10	35.7
3001 – 3500 g	11	39.3
3501 - 4000 g	6	21.4
Total	28	100.0

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 10, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, tuvieron un peso al nacimiento de 3001 – 3500 g representando un 39.3%,

y en un porcentaje parecido 35.7% nacieron con un peso de 2500 – 3000 g, sólo el 3.6% de pacientes tuvo un bajo peso al nacimiento menor a 2500 g. Además, luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.031 = 3.1\%$, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo peso al nacimiento de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que indica que hay una asociación entre el factor de riesgo peso al nacimiento y la presentación de LLA.

Tabla 11: Factor de riesgo estado nutricional de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
Eutrófico	20	71.4
Desnutrición aguda leve	6	21.4
Desnutrición crónica moderada	1	3.6
Sobrepeso	1	3.6
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 11, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, no presentaron ningún tipo de desnutrición representando el 71.4% de todos los pacientes y el 3.6% de estos tuvieron sobrepeso. Y que luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.000 = 0.0\%$, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo estado nutricional de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que se interpreta como la existencia de una asociación significativa entre el factor de riesgo estado nutricional y la presentación de LLA.

Tabla 12: Factor de riesgo antecedente familiar de neoplasias de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
Con antecedente	3	10.7
Sin antecedente	25	89.3
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 12, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, la mayoría no presentaron antecedentes de neoplasias en familiares de primer grado representando un 89.3% de los pacientes y aquellos que tienen antecedentes familiares de neoplasias sólo 10.7%. Luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.000 = 0.0\%$, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo antecedente familiar de neoplasias de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que implica que el factor de riesgo antecedente de neoplasias, está asociado significativamente a la LLA.

Tabla 13: Factor de riesgo madre gestante añosa de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
> o igual a 35 años	18	64.3
< 35 años	10	35.7
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 13, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, tuvieron una madre gestante añosa en un 64.3% y el 35.7% de pacientes pediátricos no tuvieron una madre gestante añosa. Y que luego de aplicar el estadístico

de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el p -valor= 0.131=13.1%, y un nivel de significancia del 0.05%. No existe relación entre Factor de riesgo madre gestante añosa de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que sugiere que el factor de riesgo madre gestante añosa no está asociado significativamente a la LLA.

Tabla 14: Factor de riesgo número de abortos de la madre de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
Ninguno	26	92.9
Un aborto	2	7.1
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 14, se puede apreciar que las madres de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, en su gran mayoría no tienen el antecedente de abortos representando un 92.9% y un 7.1% tuvieron el antecedente de un aborto. Además, luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el p -valor= 0.000=0.0%, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo número de abortos de la madre de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que se interpreta como una asociación significativa existente entre el factor de riesgo número de abortos de la madre y la LLA.

Tabla 15: Factor de riesgo exposición a agentes leucemógenos de los pacientes pediátricos con LLA de la Región Puno

	N	%
Sin exposición	13	46.4
Benceno	1	3.6
Plaguicidas	11	39.3
Minería	3	10.7
Total	28	100

Fuente: Matriz de datos de las Historias Clínicas de los pacientes pediátricos procedentes de la región Puno, con diagnóstico de LLA del HRHDE, periodo 2008-2018.

INTERPRETACIÓN:

En la Tabla 15, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, en su gran mayoría estuvieron expuestos a plaguicidas representando el 39.3% de la población en estudio, además hubo pacientes expuestos a productos derivados de la minería representando un 10.7%. Y que, luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.002 = 0.2\%$, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo exposición a agentes leucemógenos de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que indica que hay una asociación significativa entre el factor de riesgo exposición a leucemógenos y la LLA.

3.2 DISCUSIÓN:

El presente estudio se llevó a cabo con la finalidad determinar las características clínico epidemiológicas e identificar los factores de riesgo asociados a LLA en pacientes pediátricos procedentes de la Región Puno, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza – Arequipa, en el periodo 2008-2018, debido a que la LLA representa aproximadamente, el 25% del cáncer infantil y el 75% de todos los casos de leucemias en la edad pediátrica (1) y en cuanto a la mortalidad en el Perú, aproximadamente 122 pacientes con LLA mueren por año (5); así mismo, dicho



hospital es uno de los principales centros de referencia de todo el sur del Perú donde se realizó diferentes estudios, el último realizado por Salhua en el año 2018, (17) durante un periodo de 10 años, tuvo una población de 124 pacientes pediátricos con enfermedades oncohematológicas, de los cuáles 46 tenían procedencia la región Puno representando el 37.1%, y 33 de ellos pertenecían a zonas mineras. Además, teniendo en cuenta que la Región de Puno se caracteriza por realizar en gran parte actividades agrícolas y mineras nos muestra una situación que obliga a tomar acciones urgentes para lograr un mejor conocimiento acerca de la etiología y factores asociados al desarrollo de esta patología y así lograr avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Por todo lo mencionado es fundamental tener estudios de esta enfermedad acorde a nuestra realidad para un adecuado diagnóstico y derivación oportuna del paciente a centros especializados.

Se revisaron 114 historias clínicas pediátricas con el diagnóstico de LLA del HRHDE – Arequipa durante el periodo 2008 – 2018, de las cuales 41 fueron de pacientes que provenían de la región Puno, sin embargo, fueron 28 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, que a continuación se discutirán los resultados obtenidos.

En la Tabla 1, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, tienen una procedencia del 50% de zona rural y 50% zona urbana, lo cual no representa diferencias significativas. Datos similares fueron reportados por Zapata en un Hospital de Piura (4) donde el 60% de pacientes con el diagnóstico de LLA proceden de zonas urbanas, pero en un estudio realizado en Lima (15) la mayoría de pacientes fueron procedentes de zona urbana. Además, en México (20) y Colombia (14) concluyen que aproximadamente el 90% provenía de una zona urbana y un pequeño porcentaje estuvo representado por niños que provenían de zona rural. Estos resultados



se podrían justificar porque el hospital donde se realizó el estudio es el mayor centro de referencias generalmente de todo el sur del Perú, recibiendo a pacientes tanto de zona urbana como rural, además la región Puno se caracteriza por que la mayoría de su población está representada por personas que viven en el ámbito rural, lo que explicaría la diferencia de resultados obtenidos por otros estudios donde su población generalmente es urbana.

En la Tabla 2, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, el 60.7% son de sexo masculino y 39.3% de sexo femenino, demostrando una ligera predisposición por el sexo masculino. Esta casuística en cuanto al sexo se muestra en proporciones similares en un Hospital de México (20) donde el sexo masculino estuvo representado por un 76.5%. A diferencia de estudios realizados en Guayaquil (10) y Paraguay (12), donde el sexo masculino tuvo una representación sólo de un 56.3% y 53% respectivamente. De igual forma en la bibliografía nacional en estudios realizados en Piura (4) y Arequipa (16) donde los porcentajes fueron de 56% y 54.4% para el sexo femenino, resultados que no representan una diferencia significativa y son similares a los obtenidos en esta investigación.

En la Tabla 3, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron un rango de edad con mayor porcentaje 42.9% de 10 a 15 años, seguido de 5-9 años 32.1%. Este hallazgo no coincide con los estudios que se realizaron en un hospital de Guayaquil (10), Paraguay (12) y Piura (4) donde la edad promedio fue de 6 años, así mismo, en Lima (15) la mayoría de pacientes 69.2% tenían entre 2-9 años o en estudios realizados en Arequipa por Agramonte (16) Salhua (17) y Huanco (5) donde la edad promedio fue de 5 a 10 años, 1 a 5 años y 5 a 10 años de edad respectivamente. Siendo los resultados de este estudio contradictorios, esto podría explicarse por la demora en la decisión de los padres de los pacientes por buscar el



diagnóstico oportuno de la enfermedad, ya sea por desconocimiento sobre los primeros síntomas y signos o por problemas en el acceso a la salud. Se puede observar también que en este estudio sólo el 3.6% de los pacientes fueron menores de 1 año, lo que implica, según la literatura que dichos pacientes presentan un peor pronóstico de enfermedad a pesar del diagnóstico oportuno y el tratamiento mucho más agresivo (21).

En la Tabla 4, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, la gran mayoría tuvo una madre con un grado de instrucción de Primaria completa representando un 35.7% de todos los pacientes. Resultados que difieren con los obtenidos en otro estudio del mismo hospital (16) donde la mayoría de madres 72.2% tienen grado de instrucción secundaria completa, dato que no coincide con la población puneña que, como sabemos la mayoría proviene de zona rural. Dichos resultados explicarían la posibilidad de rechazo o abandono del tratamiento de pacientes con padres con poca alfabetización como lo indica Alan y Kumar (22). Además, en segundo lugar, el 32.1% de pacientes pediátricos tienen madres con un grado de instrucción Secundaria completa se podría explicar este resultado con el hecho de que las madres que culminan estudios de secundaria tienen un conocimiento general sobre enfermedades y esto hace que acudan a un establecimiento de salud para el diagnóstico de patologías de sus hijos. (5)

En la Figura 1, se puede apreciar que las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno con mayor porcentaje de presentación fueron: fiebre representando el 82.1%, seguido de astenia 57.1% y adinamia 57.1%. Además, los síntomas menos frecuentes fueron gingivorragia 7.1%, cefalea 28.6% y dolor abdominal 28.6%. Lo cual es semejante con el estudio realizado en Colombia (14) donde los síntomas más frecuentes fueron fiebre, astenia y adinamia. Además, dichos resultados coinciden también con los encontrados por Agramonte (16) en



Arequipa donde los síntomas con los que ingresaban los pacientes fueron fiebre 59.5% astenia 96.2% y adinamia 95.9%. En el hospital de Piura en un estudio realizado por Zapata (4) concluyen que el 80% presenta un síndrome anémico, seguido de un 72% que presentó síndrome febril. En Trujillo (23) León Vera evidencia que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre 30.8% y malestar corporal 20.3%. Dichos resultados no difieren en gran proporción a los encontrados por este estudio.

En la Figura 2, se puede apreciar que los hallazgos al examen físico de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno con mayor porcentaje fueron: palidez representando el 67.9%, seguido de la presencia de adenopatías 46.4%, petequias y hepatoesplenomegalia con un 32.1%. Resultados similares fueron obtenidos por Toquica en Colombia (14) donde predominó la palidez mucocutánea en un 66.7%, así mismo, dichos resultados coinciden con lo vertido por Agramonte (16) donde la palidez representó 97.5%, hepatomegalia 62% y esplenomegalia 60.8%, así mismo, en otro estudio realizado en Trujillo (23) presenta similares resultados llegando a la conclusión de que los signos más frecuentes fueron palidez 39.02% y dolor osteoarticular 17.07%, dichos signos se explican por la infiltración de células leucémicas en la médula ósea, sangre u otros órganos que generalmente son ganglios linfáticos, hígado y bazo. (18)

En la Tabla 5, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, el mayor porcentaje presentó leucopenia representando un porcentaje de 39.3%, seguido de un porcentaje de 25% de pacientes que presentaron leucocitosis, y un porcentaje menor 10.7% presentaron hiperleucocitosis. Datos similares fueron encontrados en un hospital de Lima (15) donde el 43.1% presentaron valores <10000 mil/mm³, en Arequipa (17) se encontró un 58.06% de pacientes que tenían valores de leucocitos <10000 mil/mm³. Dichos resultados implicarían una mejor sobrevida según el estudio de Samudio (12). Sin embargo en Piura (4) el 40% de pacientes presentó



leucocitosis y un 33.3% una reacción leucemoide, cabe destacar que en nuestro estudio el 10.7% presentaron hiperleucocitosis y éstos pacientes se clasifican como casos de alto riesgo y por lo general requieren un tratamiento más intensivo, por lo tanto, deben ser tratados rápidamente un centro especializado por las complicaciones que conllevan.

En la Tabla 6, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron un valor de hemoglobina menor a 7.9 g/dl representando un 60.7% y un porcentaje menor 21.4% presentaron valores de hemoglobina de 8.0 – 10.9 g/dl. Estos resultados son compatibles con los que se obtuvieron por Zapata (4) que concluye que el 80% de pacientes presentan algún grado de anemia y por Agramonte (16) donde el 62% de pacientes debutaron con anemia severa, así mismo, Salhua (17) encontró pacientes con Hb < 7 g/dl en un 50.8%, rangos entre 7-10.9 en un 35.48% , lo cual es explicado por la infiltración de la médula ósea por células leucémicas que logran desplazar a las células productoras de células sanguíneas normales, en este caso los eritrocitos, lo que causa la anemia en éstos pacientes.

En la Tabla 7, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron valores de plaquetas menores a 50000 mil/mm³ en un 35.7%, seguido de valores de 50000 a 99999 mil/mm³ representando un 28.6% y valores de 100000-149000 mil/mm³ en un 14.3%. Datos parecidos fueron encontrados en Piura (4) donde el 40% de pacientes presentaron trombocitopenia, así mismo, en Arequipa en estudios realizados por Agramonte (16) y Salhua (17) concluyen que el 40% aproximadamente de pacientes tuvieron menos de 50000 mil/mm³ plaquetas teniendo en cuenta que con estos valores todavía se tiene un nivel hemostático adecuado, y con valores por debajo de 20000 mil/mm³ hay mayor riesgo de hemorragias.



En la Tabla 8, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron valores de neutrófilos menores a $499/\text{mm}^3$ representando un 46.44%. De igual forma en un estudio en Arequipa (24) el mayor porcentaje de pacientes presentaron valores menores a $500/\text{mm}^3$ del recuento de neutrófilos. A diferencia del estudio realizado por Zapata (4) donde sólo el 4% de pacientes presentó neutropenia. La anemia, neutropenia y trombocitopenia son hallazgos comunes en pacientes recientemente diagnosticados con LLA, como son los casos estudiados en este trabajo de investigación.

En la Tabla 9, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, presentaron LLA tipo B en un 53.6% y sólo el 14.3% de pacientes LLA tipo T. Datos que concuerdan con la literatura internacional (25) (10) donde las LLA de células B son mucho más comunes que la LLA de células T, de igual forma en la literatura nacional (16) (26) el mayor porcentaje de LLA de estirpe B es más común que la LLA estirpe T. Sin embargo, cabe mencionar que, en nuestro estudio hay un gran porcentaje 32.1% sin clasificación de LLA, esto probablemente sea debido a que el examen auxiliar de laboratorio para realizar la clasificación de LLA como la citometría de flujo no está al alcance de todos los pacientes que son diagnosticados por distintos motivos, o que en años anteriores en el servicio de pediatría del HRHDE se realizaba la clasificación FAB de LLA en L1, L2 y L3, clasificación que en la actualidad está en desuso.

En la Tabla 10, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, tuvieron un peso al nacimiento de 3001 – 3500 g representando un 39.3%, y en un porcentaje parecido 35.7% nacieron con un peso de 2500 – 3000 g. Resultados diferentes se obtuvieron en el estudio realizado por Agramonte (16) donde el 27.8% correspondían a un peso mayor de 3500 g, pero que se acercan a los obtenidos por



nuestro estudio donde el 21.4% tuvo un peso de 3501-4000 g. La incongruencia de estos resultados se podría explicar debido a que los pacientes que no han nacido en el mismo hospital al momento de ser hospitalizados no se cuenta con historia clínica neonatal, y probablemente los padres brinden datos aproximados en la historia clínica pediátrica a la cual se tuvo acceso, no obteniendo datos exactos. Además, luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.031 = 3.1\%$, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo peso al nacimiento de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que indica que hay una asociación entre el factor de riesgo peso al nacimiento y la presentación de LLA.

En la Tabla 11, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, no presentaron ningún tipo de desnutrición representando el 71.4% de todos los pacientes y el 3.6% de estos tienen sobrepeso. Similares datos fueron obtenidos por Zapata (4) donde el 76% de pacientes fueron eutróficos y sólo el 12% presentaron desnutrición aguda. Lo mismo coincide con lo dicho por Martínez (26) donde sólo el 7.1% de la población presenta desnutrición y son quienes tienen mayor riesgo de mortalidad que los no desnutridos. Sin embargo en un estudio realizado en México (11) la mayoría de pacientes pediátricos con LLA tienen desnutrición o riesgo de desnutrición y sólo el 24% fueron eutróficos. En nuestro estudio se puede observar que el 26% presentó algún grado de desnutrición, lo cual representaría que tienen un alto grado de mortalidad según el estudio de Samudio. (12) Y que luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.000 = 0.0\%$, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo estado nutricional de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que se interpreta



como la existencia de una asociación significativa entre el factor de riesgo estado nutricional y la presentación de LLA.

En la Tabla 12, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, la mayoría no presentaron antecedentes de neoplasias en familiares de primer grado representando un 89.3% de los pacientes y aquellos que tienen antecedentes familiares de neoplasias en 10.7%. Resultados similares se encontró en Piura (4) donde el 100% de pacientes no tuvieron ningún antecedente de cáncer en la familia, así mismo Salhua (17) refiere que el 88.7% no presenta antecedentes neoplásicos en sus familiares. A pesar de dichos resultados, se recomienda tener en cuenta la historia familiar de cáncer, ésta debe poner en alerta al médico pediatra ante la consulta de un niño con signos y síntomas de sospechosos de LLA (27). Luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor}=0.000=0.0\%$, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo antecedente familiar de neoplasias de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que implica que el factor de riesgo antecedente de neoplasias, está asociado significativamente a la LLA.

En la Tabla 13, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, tuvieron una madre gestante añosa en un 64.3%. Sin embargo en un estudio realizado en el mismo hospital (16) se concluye que la edad materna al momento del parto fue menor de 35 años en 65% de los pacientes que incluye a una población de toda la región Arequipa, de igual forma Salhua (17) en su estudio concluye la edad que presentaron las madres al momento de la gestación de los pacientes fue menor de 35 años. Dichos resultados que varían mínimamente se podrían explicar por el mismo motivo que los padres demoran en buscar atención oportuna para el diagnóstico y tratamiento de esta patología, ya sea por desconocimiento o por la dificultad del



acceso a la salud. Y que luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.131 = 13.1\%$, y un nivel de significancia del 0.05% . No existe relación entre Factor de riesgo madre gestante añosa de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que sugiere que el factor de riesgo madre gestante añosa no está asociado significativamente a la LLA.

En la Tabla 14, se puede apreciar que las madres de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, en su gran mayoría no tienen el antecedente de abortos representando un 92.9% y un 7.1% tuvieron el antecedente de un aborto. Similares datos fueron obtenidos por Agramonte (16) donde sólo el 25.3% de madres tuvo un aborto. La literatura menciona que aquellas madres que hayan tenido 2 o más abortos existe un riesgo incrementado de desarrollar LLA (28). En este trabajo la gran mayoría de madres no tuvieron ningún aborto, dichos resultados podrían ser explicados por una inadecuada anamnesis y recolección de datos para la historia clínica pediátrica, ya que en algunas ocasiones es otro familiar quien brinda la información, o porque este tema aún representa un tabú para algunas madres y prefieren no mencionarlo. Además, luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.000 = 0.0\%$, y un nivel de significancia del 0.05% . Existe relación entre Factor de riesgo número de abortos de la madre de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que se interpreta como una asociación significativa existente entre el factor de riesgo número de abortos de la madre y la LLA.

En la Tabla 15, se puede apreciar que los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, en su gran mayoría estuvieron expuestos a plaguicidas representando el 39.3% de la población en estudio. Como sabemos nuestra región es considerada principalmente agrícola, y estudios similares establecen el uso de insecticidas, plaguicidas como un factor de riesgo para el desarrollo de LLA hasta en un 80% (8)



(13), por lo que se recomienda, evitar cualquier exposición durante el embarazo o infancia temprana a pesticidas, fungicidas (27), así mismo, en nuestra región se cuenta con minería legal e ilegal como Azángaro, Carabaya, Chucuito, Huancané, Lampa, Sandia, de donde se extrae principalmente oro, plata, estaño, uranio, tungsteno y cobre; es sabido que el radón es un gas radiactivo que se libera por la desintegración normal de los elementos químicos en área sin ventilación adecuada, como las minas subterráneas, se ha sugerido el mayor riesgo de desarrollar LLA en personas expuestas al radón (17), lo que en nuestro estudio representa un 10.7%. La exposición ocupacional (principalmente a industrias relacionadas con caucho, benceno, productos derivados de la minería, entre otros) en mujeres en edad fértil o gestantes se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar LLA (28). Además, luego de aplicar el estadístico de contraste de Chi cuadrado, y al determinar el $p\text{-valor} = 0.002 = 0.2\%$, y un nivel de significancia del 0.05%. Existe relación entre Factor de riesgo exposición a agentes leucemógenos de los pacientes pediátricos con LLA de la región Puno, lo que indica que hay una asociación significativa entre el factor de riesgo exposición a leucemógenos y la LLA. Por ello se recomienda establecer estrategias respecto a en el Plan Nacional para la Atención Integral de la Leucemia Linfática Aguda en pacientes de 1 a 21 años (7) ya que la detección oportuna de estos factores de riesgo influye significativamente en el pronóstico de esta enfermedad.



CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

1. Las características epidemiológicas de pacientes pediátricos con LLA, procedentes de la región Puno fueron: la procedencia de zona rural fue de 50%, con mayor frecuencia en el sexo masculino 60.7%, y el rango de edad de 10 a 15 años 42.9%, madres generalmente con grado de instrucción primaria completa 35.7%
2. Las características clínicas de pacientes pediátricos con LLA, procedentes de la región Puno que se presentan son: fiebre 82.1%, palidez 67.9%, astenia y adinamia 57.1%, adenopatías 46.4%, dolor osteoarticular 46.4% y hepatoesplenomegalia 32.1%.
3. Las características laboratoriales de pacientes pediátricos con LLA, procedentes de la región Puno que se presentan son: el 39.3% de pacientes presentaron leucopenia, anemia severa en 60.7%, plaquetopenia en 78.6% de pacientes, y neutropenia en 64.2%.
4. El tipo inmunofenotípico de leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos, procedentes de la región Puno predominante fue la LLA-B en 53.6%.



5. Los factores de riesgo de pacientes pediátricos con LLA, procedentes de la región Puno que con mayor frecuencia se presentaron fueron: bajo peso al nacimiento en 3.6%, algún grado de desnutrición en 25%, algún antecedente de neoplasia en 10.7%, madre gestante añosa en 64.3%, ningún antecedente de aborto en madres 92.9%, y la exposición a plaguicidas 39.3% y a productos derivados de la minería en 10.7%. Pero, aquellas variables que demostraron tener una asociación significativa con la LLA en pacientes pediátricos de la región Puno fueron: peso al nacimiento, estado nutricional, antecedente familiar de neoplasias, número de abortos de la madre y la exposición a agentes leucemógenos.



CAPÍTULO VI: RECOMENDACIONES

1. Se recomienda principalmente al Ministerio de Salud incidir en la capacitación de médicos serumistas que son la base de la atención primaria en salud, para que éstos puedan llegar a la población en general educando sobre esta enfermedad, desde los factores de riesgo mencionados, principales síntomas y signos para un oportuno diagnóstico, la importancia de terminar el tratamiento y todo lo que engloba el manejo de estos pacientes, impartiendo programas de capacitación dirigidos al sector agropecuario y minería.
2. De igual forma es importante insistir en la necesidad de tener Servicios de Hematología con condiciones de aislamiento adecuadas, un tratamiento de sostén eficaz y un equipo médico adiestrado para obtener buenos resultados en instituciones de países con escasos recursos económicos como el nuestro.
3. Se recomienda a los médicos incidir en el orden y mantenimiento de las historias clínicas por parte del hospital, el hecho de que se extravíe parte de la historia complica el manejo en general, y por ende dificulta a posibles futuros investigadores que podrían aportar más conocimiento y datos en estas patologías



que tienen alta incidencia en la estadística del hospital. Además, se recomienda que se realice la creación de un modelo de historia clínica para estos pacientes.

4. Se recomienda a médicos investigadores continuar realizando más estudios respecto a este tema, aún falta determinar con precisión la influencia de la minería en las neoplasias hematológicas, los antecedentes familiares, etc, que se lograra desde el inicio con un adecuado llenado de las historias clínicas una adecuada anamnesis detallada, para que cuando se vuelva a revisar dichas historias en vez de frenar la investigación aporten más. Se recomienda también que más estudios deberían centrarse en el periodo del embarazo en el que es expuesto a las diferentes sustancias leucemógenas, identificando mejor los factores de riesgo, ya que, si los factores de riesgo son identificados, se pueden evitar.
5. Se recomienda a la población en general usar el equipo de protección personal adecuadamente sobre todo aquellos que están expuestos a agentes leucemógenos, así como seguir prácticas laborales seguras, dejando los EPP (equipos de protección personal) en el trabajo, evitando llevarlos al hogar.



CAPÍTULO VII: REFERENCIAS

1. Martínez L, Cedré T, García M. Repercusión del desarrollo científico técnico en la supervivencia de pacientes pediátricos con leucemia linfoide aguda. *Acta Médica Cent.* 2020;14(1):126–132.
2. American Cancer Society. Estadísticas importantes sobre la leucemia linfocítica aguda (ALL) [Internet]. *Cancer Facts & Figures 2020.* 2020 [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>
3. Enfermedades CN de EP y C de. Ministerio de Salud. *Boletín Epidemiológico del Perú.* Volumen 27-SE 24-2018 [Internet]. Perú: Ministerio de Salud Lima; 2018. 630-631 p. (Semana epidemiológica N°32; vol. 23). Disponible en: www.dge.gob.pe/boletin.php
4. Zapata F, Grados R. Perfil clínico-hematológico y epidemiológico en los pacientes pediátricos con cáncer linfohematopoyético en un hospital de Piura-Perú, 2014-2018. *Arch Med Manizales.* 2020;20(1):62–70.



5. Huanco J. Características clínico epidemiológicas, pre-concepcionales y natales de pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfocítica aguda del HRHDE 2011-2015 [Tesis Pregrado]. [Arequipa-Perú]: Universidad Nacional de San Agustín; 2016.
6. Romero F. Acute lymphoblastic leukemia. *J Am Health*. 2018;1(1):1–5.
7. MINSA. Plan nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años (Plan Salvador: 2017- 2021) (R.M. N° 383-2017/MINSA) [Internet]. 2017 [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/280846-plan-nacional-para-la-atencion-integral-de-la-leucemia-linfatica-aguda-en-pacientes-de-1-a-21-anos-plan-salvador-2017-2021-r-m-n-383-2017-minsa>
8. Palomino K. Riesgo de Leucemia en Niños de Padres Expuestos A Pesticidas [Tesis Postgrado]. [Lima-Perú]: Universidad Norbert Wiener; 2017.
9. Onostre R, Sardinas S, Riveros A, Álvarez J, Velásquez H, Vásquez S. Diagnóstico temprano de leucemia aguda en niños y adolescentes. *Rev Soc Boliv Pediatría*. 2015;54(2):110–115.
10. Pico J, Custodio L, Cabrera A, Soto D. Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría. *Rev Oncol Ecuad*. 2019;29(2):127–136.
11. Méndez P. Factores de riesgo alimentarios asociados a la leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Pediátrico [PhD Thesis]. [Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas - México]: Facultad en Ciencias de la Nutrición y Alimentos-Licenciatura en Nutriología ...; 2019.



12. de Samudio A, Samudio M, Caniza M. Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Asunción*. 2016;43(1):17–24.
13. Cangerana F, Mirra A, de Oliveira D, do Rosário M, de Assunção J. Environmental risk factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Rev Cienc Salud*. 2017;15(1):129–144.
14. Toquica C, Silva P, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. Serie de casos 2011-2014. *Rev Pediatría EU*. 2016;49(1):17–22.
15. Moreno M, Castro S, Soto A, Vega S, Ronceros L. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. 2018. 2018;35(3):416-25.
16. Agramonte A. Características clínico epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en el periodo 2007-2017 del HNCASE [Tesis Pregrado]. [Arequipa-Perú]: Universidad Nacional de San Agustín; 2018.
17. Salhua Y. Características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de pacientes con patología Oncohematológica de pediatría del Hospital Regional Honorio Delgado del 2007 al 2017 [Tesis Pregrado]. [Arequipa-Perú]: Universidad Nacional de San Agustín; 2018.
18. Borstnar C, Cardellach F. Farreras Rozman. *Medicina Interna*. Elsevier Health Sciences; 2016.
19. Atienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*. 2016;20(6):380–389.



20. Agramón R, Haro M, León D, Barreras A. Factores de riesgo medioambientales asociados a leucemia linfoblástica aguda en niños. Casos y controles. *El Resid.* 2017;12(3):84–88.
21. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, Fernández I, Ferrari L, Fischman L, et al. Leucemias agudas. *Soc Argent Hematol.* 2017;329–358.
22. Alam A, Kumar A. Prevalence, predictors, causes of treatment refusal and abandonment in children with acute lymphoblastic leukaemia over 18 years in North India. Treatment phase affecting factors: A step towards better focussed counselling. *Cancer Epidemiol.* 2018;57:53–59.
23. León J. Manifestaciones clínicas de la leucemia aguda en los niños hospitalizados en Trujillo durante el periodo 2008-2014 [Tesis Pregrado]. [Facultad de Medicina]: Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
24. Hihuallanca R, Rosemary F. Características de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda, en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza. Periodo 2008-2015. [Tesis Pregrado]. Arequipa. Universidad Nacional de San Agustín. 2016.
25. Kaplan J. Leukemia in Children. *Pediatr Rev.* 2019;40(7):319.
26. Martínez M, Ortiz M, Castañeda B. Asociación entre la desnutrición y la sobrevida libre de evento a 5 años en niños y adolescentes entre 0 y 14 años con Leucemia Linfática Aguda, diagnosticados entre el año 2005 y 2010 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú [Internet] [Tesis Pregrado]. [Lima-Perú]: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10757/621435>
27. Vizcaíno M, Lopera J, Martínez L, De los Reyes I, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de



leucemia linfoide aguda en niños, niñas y adolescentes. Rev Colomb Cancerol. 2016;20(1):17-27.

28. García L, Cabrero M, del Cañizo C. Leucemias agudas. Med-Programa Form Médica Contin Acreditado. 2016;12(21):1201-1212.

ANEXOS

ANEXO A

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS							
NOMBRE					N° DE HC		
DIAGNÓSTICO DE LLA		Si () No ()					
FECHA DE NACIMIENTO					FECHA DE DEBUT		
EDAD ACTUAL					EDAD DE DEBUT		
LUGAR DE NACIMIENTO					LUGAR DE PROCEDENCIA		
SEXO		RAZA				DIRECCIÓN	
ESTADO NUTRICIONAL		Eutrófico ()	Desnutrición aguda leve ()	Desnutrición crónica leve ()	Desnutrición crónica moderada ()	Sobrepeso ()	
ANTECEDENTES PRECONCEPCIONALES							
EDAD DE LA MADRE							
GRADO DE INSTRUCCIÓN MADRE		Analfabeta ()	Primaria Completa ()	Primaria Incompleta ()	Secundaria Completa ()	Secundaria Incompleta ()	Superior Técnica () Superior Universitaria ()
ENFERMEDADES DE LA MADRE							
N° ABORTOS					OCUPACIÓN DE PADRES		
ANTECEDENTES NATALES							
PESO DE NACIMIENTO		MENOS DE 2500 ()	2500-3000 ()	3001-3500 ()	3501-4000 ()	MÁS DE 4000 ()	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS							
FIEBRE	SI NO	CEFALEA		SI NO	EPISTAXIS	SI NO	GINGIVORRAGIA SI NO
DOLOR ABDOMINAL	SI NO	DOLOR OSTEOARTICULAR		SI NO	ASTENIA	SI NO	ADINAMIA SI NO
ADENOPATÍAS	SI NO	HEPATOESPLENOMEGALIA		SI NO	SIGNOS MENINGEOS	SI NO	INFILTRACIÓN TESTICULAR SI NO
PALIDEZ	SI NO	SIGNOS DE FOCALIZACIÓN		SI NO	PETEQUIAS	SI NO	HEMATOMAS SI NO
EXAMENES AUXILIARES							
HB		LEUCOCITOS		N° DE		PLAQUETAS	



				BLASTOS			
TIPO DE LEUCEMIA	T () B () Sin clasificación ()			Nº DE NEUTRÓFILOS			
DATOS LUEGO DEL DIAGNÓSTICO							
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN	SI () NO ()		Completa () Incompleta ()				
ESQUEMA DE TRATAMIENTO							

ANEXO B



INFORME SOBRE JUICIO DE EXPERTO DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

I. DATOS GENERALES:

1.1. APELLIDOS Y NOMBRES DEL EXPERTO : RIVAS CHAVEZ MANUEL ORLANDO
 1.2. INSTITUCIÓN DONDE LABORA : HOSPITAL REGIONAL FRANCISCO DELGADO - AREQUIPO
 1.3. INSTRUMENTO MOTIVO DE EVALUACIÓN : VALIDACION DE INSTRUMENTO
 1.4. AUTOR DEL INSTRUMENTO : ALINDA FREYRETH LUPACA BAILON

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

CRITERIOS	INDICADORES	INACEPTABLE					MINIMAMENTE ACEPTABLE			ACEPTABLE				
		40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado.												X	
2. OBJETIVIDAD	Está adecuado a las leyes y principios científicos.												X	
3. ACTUALIZACIÓN	Está adecuado a los objetivos y las necesidades reales de la investigación.												X	
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica.												X	
5. SUFICIENCIA	Comprende aspectos cuantitativos y cualitativos.											X		
6. INTENCIONALIDAD	Está adecuado para valorar las variables de las hipótesis.												X	
7. CONSISTENCIA	Se respalda en fundamentos técnicos y/o científicos.												X	
8. COHERENCIA	Existe coherencia entre los problemas, objetivos, hipótesis, variables, dimensiones, indicadores con los ítems.											X		
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde a una metodología y diseño aplicados para lograr las hipótesis.												X	
10. PERTINENCIA	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.												X	

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD :

- a. El instrumento cumple con los requisitos para su aplicación
 b. El instrumento no cumple con los requisitos para su aplicación

Si

940

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN :

FECHA: 02-03-2020 DNI: 30425659

FIRMA DEL EXPERTO:

Manuel Rivas-Chavez
 MEDICO HEMATOLOGO
 CMP. 38973
 RNE. 19524

ANEXO C



INFORME SOBRE JUICIO DE EXPERTO DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

I. DATOS GENERALES:

1.1. APELLIDOS Y NOMBRES DEL EXPERTO : Dr. Omar Barreda
 1.2. INSTITUCIÓN DONDE LABORA : Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza
 1.3. INSTRUMENTO MOTIVO DE EVALUACIÓN : Validación de instrumento
 1.4. AUTOR DEL INSTRUMENTO : Alida Fiorelli Lopez Barrio

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

CRITERIOS	INDICADORES	INACEPTABLE					MINIMAMENTE ACEPTABLE			ACEPTABLE				
		40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado.										X			
2. OBJETIVIDAD	Está adecuado a las leyes y principios científicos.											X		
3. ACTUALIZACIÓN	Está adecuado a los objetivos y las necesidades reales de la investigación.												X	
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica.											X		
5. SUFICIENCIA	Comprende aspectos cuantitativos y cualitativos.												X	
6. INTENCIONALIDAD	Está adecuado para valorar las variables de las hipótesis.												X	
7. CONSISTENCIA	Se respalda en fundamentos técnicos y/o científicos.												X	
8. COHERENCIA	Existe coherencia entre los problemas, objetivos, hipótesis, variables, dimensiones, indicadores con los ítems.											X		
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde a una metodología y diseño aplicados para lograr las hipótesis.											X		
10. PERTINENCIA	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.										X			

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD :

- a. El instrumento cumple con los requisitos para su aplicación
 b. El instrumento no cumple con los requisitos para su aplicación

Si

No

910

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN :

FECHA: 02/03/2020 DNI: 29627345...

FIRMA DEL EXPERTO:

OMAR BARREDA VELA
MEDICO PEDIATRA
CNP: 36578 RNE 17258

ANEXO D



INFORME SOBRE JUICIO DE EXPERTO DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

I. DATOS GENERALES:

1.1. APELLIDOS Y NOMBRES DEL EXPERTO : Lo Curioso Roman Hugo
 1.2. INSTITUCIÓN DONDE LABORA : Hospital General de la ciudad de Arequipa
 1.3. INSTRUMENTO MOTIVO DE EVALUACIÓN : Almuerzo
 1.4. AUTOR DEL INSTRUMENTO : Carretero

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

CRITERIOS	INDICADORES	INACEPTABLE					MINIMAMENTE ACEPTABLE			ACEPTABLE				
		40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado.													X
2. OBJETIVIDAD	Está adecuado a las leyes y principios científicos.													X
3. ACTUALIZACIÓN	Está adecuado a los objetivos y las necesidades reales de la investigación.													X
4. ORGANIZACIÓN	Existe una organización lógica.													X
5. SUFICIENCIA	Comprende aspectos cuantitativos y cualitativos.													X
6. INTENCIONALIDAD	Está adecuado para valorar las variables de las hipótesis.												X	
7. CONSISTENCIA	Se respalda en fundamentos técnicos y/o científicos.													X
8. COHERENCIA	Existe coherencia entre los problemas, objetivos, hipótesis, variables, dimensiones, indicadores con los ítems.													X
9. METODOLOGÍA	La estrategia responde a una metodología y diseño aplicados para lograr las hipótesis.												X	
10. PERTINENCIA	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.													X

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD :

- a. El instrumento cumple con los requisitos para su aplicación
- b. El instrumento no cumple con los requisitos para su aplicación

Si

No

940

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN :

FECHA: 02-03-2020 DNI: 99226447

FIRMA DEL EXPERTO:

Hugo Roman Lo Curioso
 MEDICO CIRUJANO
 C.M.P. 12005



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO - PUNO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE INVESTIGACION



SEÑOR DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA:

En mérito a la evaluación del presente Borrador de Investigación de Tesis titulada:
"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EN NIÑOS PROCEDENTES DE LA REGIÓN PUNO EN EL PERIODO 2008 – 2018 DEL HRHDE – AREQUIPA", el jurado revisor lo declara:



a) APTO (X).

Por tanto, el trabajo de tesis queda expedido para su sustentación y defensa de la tesis en forma No presencial.

b) No APTO ().

Por lo tanto el tesista debe de corregir las observaciones efectuadas por el Jurado Revisor en el presente formato y presentarlos oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

En Puno (C.U.), a los 14 días del mes de mayo del 2020

Firma:

Nombres y Apellidos:

Dr. EDY MERCADO PORTAL
PRESIDENTE

Dr. ALFREDO TUMI FIGUEROA
MEDICO NEURO CIRUJANO
CPM. 54974 - RNE. 35930

Firma:

Nombres y Apellidos: Mtro. ALFREDO TUMI FIGUEROA

PRIMER MIEMBRO

Firma:

Nombres y Apellidos: M.C. ENRIQUE ALFREDO CARPIO CARPIO

SEGUNDO MIEMBRO

Dr. Blanca Llerena Villafuerte
C.M.P. N° 21782 RNE N° 11526
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Firma:

Nombres y Apellidos: D. Sc. BLANCA SALOMÉ LLERENA VILLAFUERTE

DIRECTOR/ASESOR DE JURADO

Firma:

Bach. Alinda Fioreth Lupaca Bailon

TESISTA

Fecha de Sustentación Virtual: 19/05/2020

Hora: 18:00 hrs