



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 15 de mayo de 2024

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Neiva

El (Los) suscrito(s):

Jean Paol serrato Dussan, con C.C. No. 1003803156,

Juan José Acosta Moreno con C.C. No. 1018501194,

Oscar Mauricio Lozada Salcedo, con C.C. No. 1075293471,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado, Supervivencia de adultos con Leucemia Linfoblástica aguda tratados con protocolo Pethema en el hospital de Neiva, presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Médico.

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Luis Felipe Cárdenas Losada

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Juan José Acosta Moreno

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Oscar Mauricio Losada

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: Jean Paol Serrato Dussan



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:

Supervivencia de adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda Tratados con Protocolo Pethema en el Hospital de Neiva

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Serrato Dussan	Jean Paol
Acosta Moreno	Juan José
Lozada Salcedo	Oscar Mauricio

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Cárdenas Losada	Luis Felipe

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Betancourt	Dolly
Cárdenas Losada	Luis Felipe

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Médico General

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina

CIUDAD: Neiva - Huila **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2024 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 66

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 3
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

Diagramas___Fotografías___Grabaciones en discos___Ilustraciones en general___Grabados___
Láminas___Litografías___Mapas___Música impresa___Planos___Retratos___ Sin ilustraciones___Tablas
o Cuadros_ **X**

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|------------------|-----------|
| 1. Leucemia | Leukemia |
| 2. Pethema | Pethema |
| 3. Supervivencia | Survival |
| 4. Mortalidad | Mortality |
| 5. Pronostico | Forecast |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

El objetivo del proyecto de investigación es caracterizar los pacientes con LLA que recibieron manejo con esquema PETHEMA en el hospital HUHMP de la ciudad de Neiva, para ello se revisó un total de 1265 registros, 118 fueron elegibles y finalmente 29 historias clínicas fueron seleccionadas, en cuanto a las características sociodemográficas la mayoría de ellos hombres (n=16), procedentes del departamento del Huila (72,41%), remitidos de primero y segundo nivel (n=8), en relación con anamnesis se refirió fatiga (n=7), fiebre (n=17), dolor osteomuscular (n= 15) y síntomas constitucionales (n=26), al examen físico los hallazgos más prevalentes fueron sangrados de las mucosas (n=7) y las adenomegalias (n=10). En cuanto a los paraclínicos de ingreso 11 pacientes presentaron reacción leucemoide (leucocitos >45000), así como un recuento diferencial de células inmaduras >80 % (n=10) y entre 20-80% (n=10), con tendencia a la neutropenia (n=17), las concentraciones de hemoglobina entre 7-11 g/dl (n=19) y trombocitopenia (n=21). De acuerdo con el protocolo PETHEMA la mayoría de los pacientes de clasificaron como de



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

3 de 3

alto riesgo (n=24) con precursor de células B (n= 28), se utilizó el método estadístico Kaplan- Meier para determinar la tasa de supervivencia, encontrando que la tasa de supervivencia fue del 100% en el 1° mes, 77% en el primer semestre, 65% durante el primer año y del 46% a los 2° años, por lo cual se concluyó que la tasa de supervivencia al año fue de aproximadamente del 65% con un valor similar a los reportados en la literatura existente (61,5%).

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

The aim of the research project is to characterize patients with ALL who received treatment with the PETHEMA regimen at the HUHMP hospital in the city of Neiva. To achieve this, a total of 1265 records were reviewed, of which 118 were initially eligible. Subsequently, this group was refined, ultimately including 29 medical records. Regarding sociodemographic characteristics, the majority of them were men (n=16), mainly from the department of Huila (72.41%). Most of them were referred from the first and second levels of care (n=8). Regarding medical history, patients reported fatigue (n=7), fever (n=17), osteomuscular pain (n=15), and other constitutional symptoms of long duration. In the physical examination, the most prevalent findings were mucosal bleeding (n=7) and adenomegaly (n=10). Concerning admission paraclinical tests, 11 patients presented leukemoid reaction (leukocytes >45000), as well as an immature cell differential count >80% (n=10) and between 20-80% (n=10), with a tendency to neutropenia (n=17), hemoglobin concentrations between 7-11 g/dl (n=19), and thrombocytopenia (n=21). According to the PETHEMA protocol, most patients were classified as high risk (n=24) with B-cell precursor (n=28). The Kaplan-Meier statistical method was used to determine the survival. It was found that the survival rate was 100% in the 1st month, 77% in the first semester, 65% during the first year, and 46% at 2 years, leading to the conclusion that the one-year survival rate was approximately 65%, a value like those reported in the existing literature (61.5%).

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Jurado: Felipe Cárdenas Losada

Firma:

Nombre Jurado: Dolly Castro Betancourt

Firma:

Vigilada Mineducación

**Supervivencia de Adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda
Tratados con Protocolo Pethema en el Hospital de Neiva**

Jean Paol Serrato Dussan

Juan José Acosta Moreno

Oscar Mauricio Lozada Salcedo

Universidad Surcolombiana

Facultad de Salud

Programa de Medicina

Neiva – Huila

Abril, 2024

**Supervivencia de Adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda Tratados con Protocolo
Pethema en el Hospital de Neiva**

Jean Paol Serrato Dussan

Juan José Acosta Moreno

Oscar Mauricio Lozada Salcedo

Trabajo de Grado Presentado como Requisito para Optar al Título de Médico General

Asesores

Dra. Dolly Castro Betancourt

Enfermera, Maestría en Epidemiología, Maestría en Salud Pública,

Especialización en Epidemiología

Dr. Luis Felipe Cárdenas

Esp. Medicina Interna – Hematooncólogo Clínico

Universidad Surcolombiana

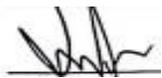
Facultad de Salud

Programa de Medicina

Neiva – Huila

Abril, 2024

Nota de Aceptación



Jurado



Jurado

Dedicatoria

Dedicado a todas aquellas personas con diagnósticos Oncológicos que puedan beneficiarse de la información obtenida en nuestra investigación.

Jean Paol

Juan José

Oscar Mauricio

Agradecimiento

Agradecemos a todas aquellas personas que fueron participe a lo largo de estos 2 años en la realización e investigación exhaustiva del mismo, a nuestro mentor el Dr. Felipe Cárdenas Hemato Oncólogo clínico quien nos dio el impulso y las herramientas clínicas basadas en la gran diversidad de protocolos terapéuticos utilizadas para el tratamiento y manejo de esta patología, así como a la Dra. Dolly castro que asesoró en los aspectos técnicos y científicos para su desarrollo, y demás personas cercanas que nos apoyaron durante la realización del mismo.

RESUMEN

El objetivo del proyecto de investigación es caracterizar los pacientes con LLA que recibieron manejo con esquema PETHEMA en el hospital HUHMP de la ciudad de Neiva, para ello se revisó un total de 1265 registros, de los cuales 118 fueron elegibles en primera instancia, posteriormente se depuro este grupo incluyendo finalmente 29 historias clínicas, en cuanto las características sociodemográficas la mayoría de ellos hombres (n=16), con una edad promedio de 36,76 años, procedentes principalmente del departamento del Huila (72,41%), en su mayoría remitidos de primero y segundo nivel (n=8), en relación con anamnesis los pacientes refirieron fatiga (n=7), fiebre (n=17), dolor osteomuscular (n= 15) y demás síntomas constitucionales de larga data, al examen físico los hallazgos más prevalentes fueron sangrados de las mucosas (n=7) y las adenomegalias (n=10). En cuanto a los paraclínicos de ingreso 11 pacientes presentaron reacción leucemoide (leucocitos >45000), así como un recuento diferencial de células inmaduras >80 % (n=10) y entre 20-80% (n=10), con tendencia a la neutropenia (n=17), las concentraciones de hemoglobina entre 7-11 g/dl (n=19) y trombocitopenia (n=21). De acuerdo con el protocolo PETHEMA la mayoría de los pacientes se clasificaron como de alto riesgo (n=24) con precursor de células B (n= 28), se utilizó el método estadístico Kaplan- Meier para determinar la tasa de supervivencia desde la fecha de ingreso al hospital hasta la última fecha de egreso registrada en la historia clínica, encontrando que la tasa de supervivencia fue del 100% en el 1° mes, 77% en el primer semestre, 65% durante el primer año y del 46% a los 2° años, por lo cual se puede concluir que la tasa de supervivencia al año fue de aproximadamente del 65% con un valor similar a los reportados en la literatura existente (61,5%).

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda, Protocolo PETHEMA, Tasa de supervivencia pronostico, Mortalidad.

ABSTRACT

The aim of the research project is to characterize patients with ALL who received treatment with the PETHEMA regimen at the HUHMP hospital in the city of Neiva. To achieve this, a total of 1265 records were reviewed, of which 118 were initially eligible. Subsequently, this group was refined, ultimately including 29 medical records. Regarding sociodemographic characteristics, the majority of them were men (n=16), with an average age of 36.76 years, mainly from the department of Huila (72.41%). Most of them were referred from the first and second levels of care (n=8). Regarding medical history, patients reported fatigue (n=7), fever (n=17), osteomuscular pain (n=15), and other constitutional symptoms of long duration. In the physical examination, the most prevalent findings were mucosal bleeding (n=7) and adenomegaly (n=10). Concerning admission paraclinical tests, 11 patients presented leukemoid reaction (leukocytes >45000), as well as an immature cell differential count >80% (n=10) and between 20 -80% (n=10), with a tendency to neutropenia (n=17), hemoglobin concentrations between 7-11 g/dl (n=19), and thrombocytopenia (n=21). According to the PETHEMA protocol, most patients were classified as high risk (n=24) with B-cell precursor (n=28). The Kaplan-Meier statistical method was used to determine the survival rate from the date of admission to the hospital until the last discharge date recorded in the medical history. It was found that the survival rate was 100% in the 1st month, 77% in the first semester, 65% during the first year, and 46% at 2 years, leading to the conclusion that the one-year survival rate was approximately 65%, a value like those reported in the existing literature (61.5%).

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, PETHEMA protocol, survival rate, forecast, mortality.

CONTENIDO

	Pág.
Introducción	14
1. Antecedentes del Problema	15
2. Planteamiento del Problema	17
3. Justificación del Problema	19
4. Objetivos	20
4.1 Objetivo general	20
4.2 Objetivos específicos	20
5. Marco Teórico	21
5.1 Definición	21
5.2 Manifestaciones Clínicas	21
5.4 Diagnóstico	23
5.5 Tratamiento en adultos	24
5.6 Protocolo PETHEMA	26
5.7 Efectos adversos	27
5.8 Medición de supervivencia	29
6. Diseño Metodológico	31
6.1 Tipo de estudio	31
6.2 Lugar	31
6.3 Población	31
6.4 Muestra	32
6.4.1 Criterios de inclusión	32
6.4.2 Criterios de exclusión	32
6.5 Estrategias para controlar las variables de confusión	32
6.6 Técnicas y procedimientos para la recolección de datos	33
6.7 Instrumento de recolección de información	33
6.8 Prueba piloto	34
6.9 Codificación y tabulación	34
7. Resultados	38
8. Discusión	42
9. Conclusiones	44

10. Recomendaciones	45
Referencias Bibliográficas	46
Anexos	55

Lista de Tablas

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica	51
Tabla 2. Características clínicas	51
Tabla 3. Características del examen físico	52
Tabla 4. Laboratorios al ingreso hospitalario	53
Tabla 5. Características de la leucemia	53
Tabla 6. Reacciones adversas	54

Lista de Graficas

Grafica 1: Curva de supervivencia método Kaplan-Meier

54

Lista de Anexos

Anexo A. Operacionalización de Variables	56
Anexo B. Instrumento de recolección	58
Anexo C. Acuerdo de Confidencialidad	62
Anexo D. Cronograma de Trabajo	64
Anexo E. Financiación	64
Anexo F. Método Kaplan Meier	66

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras en la médula ósea y otros tejidos hematopoyéticos. Esta enfermedad es más frecuente en niños, representando aproximadamente el 25% de todos los casos de leucemia pediátrica, en personas >18 años la incidencia es considerablemente menor, con una proporción estimada del 20% de todos los casos de LLA. Tradicionalmente, la LLA en adultos ha sido considerada una enfermedad de pronóstico desfavorable, lo cual se debe en parte a la mayor incidencia de factores de riesgo y comorbilidades en pacientes adultos, así como a la menor tolerancia a la terapia intensiva. De igual manera, los protocolos de tratamiento para la LLA en adultos han sido menos efectivos que los utilizados en niños, lo que ha resultado en tasas de supervivencia generalmente más bajas en esta población de pacientes.

En las últimas décadas, se ha habido avances significativos en el tratamiento de la LLA en adultos, incluyendo el desarrollo de protocolos de quimioterapia intensiva y terapias dirigidas. Entre estos protocolos se encuentra el tratamiento según el esquema PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología), que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la LLA en adultos en múltiples estudios clínicos. En Colombia, la información bibliográfica sobre el uso del esquema PETHEMA en pacientes con LLA es limitada, así como la información de la tasa de supervivencia relacionada a la aplicación de este protocolo de manejo, de tal manera este estudio se propuso caracterizar variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas en una población Surcolombiana, así como determinar la tasa de supervivencia con el fin de conocer los beneficios de la aplicación del esquema PETHEMA en pacientes adultos con LLA de la región

1. Antecedentes del Problema

A nivel nacional, un estudio realizado por C. Sossa et al. evaluó la tasa de supervivencia para pacientes diagnosticados con ALL en un centro único de Colombia, y concluyó que la supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de evento (RFS) fueron similares a los resultados reportados en la literatura, con una OS de 61,5% al año, y de 22,9% a los 3 años, y 20 muertes debido a recaída o progresión de la enfermedad (1). A nivel internacional, los estudios realizados por JM. Ribera et. mostraron que un protocolo pediátrico es factible y efectivo para Adolescentes y Adultos Jóvenes (AYA) con ALL de Riesgo Estándar (SR-ALL) con Filadelfia negativo (Ph-neg), con una tasa de OS a los 5 años de 87% en adolescentes y de 63% en adultos jóvenes (2), y además la mitad de los pacientes con PH-neg ALL tratados con quimioterapia mínima con un protocolo prospectivo pudieron lograr una remisión completa CR, con una mediana de Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS) de 6,9 meses y una OS de 7,6 meses (3).

Algunos factores de riesgo que incidente en el pronóstico del tratamiento son: La Edad (lactante o ≥ 10 años), recuento de glóbulos blancos (WBC) en el momento del diagnóstico ($\geq 50 \times 10^9 / L$), afectación del sistema nervioso central (SNC), inmunofenotipo de células T, raza (hispano o negro) y sexo masculino. Además de alteraciones genéticas somáticas como la hipodiploidía (< 44 cromosomas), LLA Ph positiva o similar a Ph, reordenamientos de KMT2A, MEF2D o BCL2 / MYC, o TCF3-HLF tienen peores pronósticos y son más comúnmente adolescentes o adultos con recuentos de GB más altos y / o afectación del SNC (4). La respuesta temprana a la quimioterapia en términos de ERM es otro factor pronóstico importante. El riesgo de recaída a un determinado nivel de ERM difiere entre los subtipos genéticos. Respecto a esto último, un estudio en Colombia evaluó el PETHEMA ALL HR 11 con FLAGIDA como una estrategia de inducción intensificada para paciente con Enfermedad Residual Mínima (MRD)

positiva y concluyó que fue una opción considerable que potencialmente podría compensar la MRD (5).

2. Planteamiento del Problema

La Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL) es un grupo heterogéneo de desórdenes hematológicos caracterizados por la transformación maligna y proliferación de células progenitoras linfoblásticas en la médula ósea, sangre periférica, y sitios extramedulares. El 80% de LLA ocurre en niños, pero representa una enfermedad devastadora cuando ocurre en adultos (6,7). Según la base de datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales, la incidencia anual estimada en los Estados Unidos fue de aproximadamente 6590 casos nuevos y 1430 muertes en 2016. La tasa de incidencia ajustada por edad en los Estados Unidos es de 1,7 por 100.00 hombres y mujeres por año. (8,9)

El PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología), dispone de protocolos específicos de tratamiento para la LLA de riesgo estándar en adolescentes y adultos jóvenes (LAL-RI-08), la LAL asociada a Ph+ (LAL-Ph-08 y LALOPh, para pacientes jóvenes y de edad avanzada, respectivamente) y para la LLA de línea B madura (BURKIMAB) y para adultos con LLA de alto riesgo sin cromosoma Ph (10).

La supervivencia de la ALL en los pacientes adultos es moderada. A nivel de Colombia existen 2 artículos publicados: el primero, publicado en el 2020, entre la Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB) y la Clínica Foscal, evaluó la supervivencia entre los pacientes tratados con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) y con quimioterapia (1); el segundo, publicado en el 2019, entre la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, evaluó la supervivencia en pacientes de riesgo alto con reinducción intensificada con FLAGIDA en pacientes MRD positivos (3). En estos y otros estudios internacionales (5,11), además de la OS y la RFS, son descritas la respuesta completa (CR), la incidencia acumulativa de recaídas, y otras variables asociadas a la supervivencia, entre ellas, las

características demográficas, clínicas y de laboratorio como los biomarcadores o el inmunofenotipo y complicaciones de la ALL, las cuales permiten una mejora en la clasificación y en el tratamiento de acuerdo a los factores de riesgo asociado.

De la ciudad de Neiva, a pesar de contar con hospitales de tercer nivel y manejo disponible para esta enfermedad, no existen estudios publicados relacionados. Este proyecto se propone realizar un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes mayores de 18 años diagnosticados con ALL tratados con protocolo PETHEMA en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP, entidad catalogada como una empresa social del estado que presta servicios de salud en la ciudad de Neiva, como: consulta externa, urgencias, cirugía, laboratorio clínico, sala de partos, farmacia, terapias, trasplante renal, cancerología, y consulta de especialistas, entre otros) desde Julio de 2015 hasta Junio del 2020. Para ello se solicitará acceso a la revisión de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con LLA (Código CIE10= C910, C917), en seguimiento o con pérdida de seguimiento durante ese periodo.

Se considerarán variables como: el riesgo del paciente y la CR en base a las definiciones establecidas en el protocolo PETHEMA; las gráficas de la OS y la RFS de acuerdo con el método de Kaplan Meier y de la CIR de acuerdo al análisis de riesgos competitivos; las características demográficas, clínicas y de laboratorio, así como las complicaciones y sus hospitalizaciones, profilaxis, infecciones, transfusiones u otras medidas de soporte asociadas. Y finalmente se discutirá los resultados obtenidos respecto a los encontrados en la literatura.

¿Cuál es la supervivencia de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes mayores de 18 años tratados con protocolo PETHEMA en el Hospital Hernando Moncanleano Perdomo durante el periodo comprendido entre julio de 2015 hasta junio del 2020?

3. Justificación del Problema

La realización de este estudio permitirá obtener un mayor conocimiento acerca del perfil demográfico y la evolución de los pacientes diagnosticados en la práctica clínica real de nuestra región, mediante la evaluación de los resultados del protocolo PETHEMA en el manejo de pacientes mayores de 18 años diagnosticados con LLA, teniendo en cuenta su eficacia, medida a través de las curvas de supervivencia global, supervivencia libre de evento e incidencia acumulada de recaída, así como el impacto de las pautas quimioterapéuticas relacionadas al pronóstico, como los efectos adversos, la tolerancia y la adherencia del tratamiento, y las medidas de soporte requeridas en cuanto a infecciones, transfusiones o intoxicaciones entre otras.

Además, si bien el HUHMP es el único centro de carácter público con acceso al tratamiento de la LLA a nivel regional, no se cuenta con la aprobación o disponibilidad de trasplante de médula ósea o medición del MRD para la ALL, y ambos son factores importantes y determinantes en el pronóstico de la enfermedad, así que los resultados obtenidos en la supervivencia en los pacientes de nuestra región, podrán ser contrastados con aquellos de otros estudios realizados en el país (4)(10), permitiendo evidenciar la eficacia de las medidas disponibles actuales o la necesidad de adicionar otras.

Otro aspecto importante derivado de las particularidades del sistema de salud, es el tiempo o tardanza entre la manifestación de la enfermedad y el diagnóstico o la asignación de la cita con el especialista, derivando con frecuencia en mala adherencia al tratamiento o en pérdidas del seguimiento, siendo factores importantes a la hora de contrastar los resultados obtenidos con los descritos en la literatura, pudiendo identificarse o no, algunas diferencias a la hora de evaluar la supervivencia en nuestra región.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

- Determinar la supervivencia de los pacientes mayores de 18 años con LLA tratados con el protocolo PETHEMA en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

4.2 Objetivos específicos

- Determinar las tasas de respuesta completa a la quimioterapia de inducción
- Clasificar los pacientes de acuerdo con su riesgo con el protocolo PETHEMA
- Analizar las características demográficas, clínicas y de laboratorio
- Analizar la evolución del tratamiento, los efectos adversos y las medidas de soporte requeridas
- Determinar el tiempo del diagnóstico contado desde el ingreso hasta el inicio de la terapia de inducción

5. Marco Teórico

5.1 Definición

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna infantil más común, con una incidencia anual de 1,6 casos por 100000 en Estados Unidos (7). Según D. Hoelzer y R. Bassan, es una enfermedad neoplasia que se da de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos) que infiltra médula ósea, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos, produce un grado variable de pancitopenia, puede comprometer diferentes órganos o sistemas y causa la muerte por hemorragia o infección (12). La LLA se clasifica en tres subtipos dependiendo los linajes linfoides comprometidos: La LLA de células B, la LLA de células T y la LLA positiva para el cromosoma Filadelfia (también llamada LLA Ph +). La LLA de células B es el tipo más común (cerca del 85% de los casos), mientras la LLA Ph + representa alrededor de un tercio de toda la LLA en adultos, pero es poco común en los niños.

5.2 Manifestaciones Clínicas

Los hallazgos de presentación más comunes asociados con LLA son inespecíficos y pueden ser difíciles de distinguir de enfermedades comunes y autolimitadas, siendo los síntomas más frecuentes son los relacionados con la insuficiencia medular como: anemia (palidez, fatiga), trombopenia (equimosis, petequias) y neutropenia. Además de fiebre, hepatoesplenomegalia (anorexia, pérdida de peso, distensión y dolor abdominal), dolores musculoesqueléticos, linfadenopatías. Entre las manifestaciones menos comunes se incluye pancitopenia severa, cefalea, tumefacción testicular y las masas mediastínicas (13).

Una característica común son las manifestaciones ligadas con la afectación de la médula ósea, que genera la proliferación de blastos leucémicos, provocando síntomas constitucionales asociados con anemia, sangrados y moretones que pueden ser producto de la trombocitopenia.

Además, algunos estudios reportan que 10-20% de los pacientes diagnosticados con algún tipo de leucemia muestran síntomas psicológicos, como ansiedad o depresión (14)

Algo importante a considerar es que los primeros signos y síntomas de leucemia linfoblástica aguda (LLA) se parecen a los de la gripe u otras enfermedades comunes. en donde se puede encontrar: sensación de debilidad o cansancio, fiebre o sudores nocturnos excesivos, dificultad para respirar, pérdida de peso o de apetito, dolor en los huesos o el estómago, dolor o sensación de saciedad debajo de las costillas, masas que no duelen en el cuello, la axila, el estómago o la ingle, y muchas infecciones. (15,16)

5.3 Factores de riesgo

Según la guía de práctica clínica de la ESMO, Se considera que los pacientes con alguna de las siguientes características tienen enfermedad de alto riesgo (criterios de riesgo de Hoelzer modificados) (17):

- Recuento alto de leucocitos en el momento del diagnóstico (es decir, > 30.000 / microL en B-LLA o > 100.000 / microL en T-LLA).
- Anomalías citogenéticas clonales: t (4; 11), t (1; 19), t (9; 22) o positividad del gen BCR-ABL. El valor pronóstico de t (1; 19) en la LLA de adultos
- Firma genética similar a BCR-ABL1 (similar a Ph).
- Inmunofenotipo de células progenitoras B (p. Ej., Blastos que expresan CD19 de membrana, CD79a y CD22 citoplasmático, pero no CD10).
- El período de tiempo desde el inicio de la terapia de inducción hasta el logro de la RC mayor de cuatro semanas es de menor importancia.
- Edad avanzada: > 60 años es de alto riesgo, de 30 a 59 años es de riesgo intermedio.

- ERM (enfermedad residual mínima): un nivel de ERM en la médula ósea posterior a la remisión $\geq 10^{-3}$ utilizando el reordenamiento del gen Ig / TCR específico del paciente. El ERM es un indicador pronóstico independiente, que permite: establecer el estado de remisión, optimizar el tratamiento post remisión y predecir los resultados, identificar la recaída temprana y anticipar una conducta terapéutica rápida y monitorear de manera segura al paciente postrasplante (18).

Se han estudiado diversas técnicas para la detección de la ERM, incluidas la citogenética, los sistemas de cultivo celular, la hibridación fluorescente in situ (FISH), la transferencia Southern, la citometría de flujo multiparamétrico (CFM), la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (qPCR) y la secuenciación profunda (19).

5.4 Diagnóstico

El diagnóstico de LLA debe realizarse mediante el estudio morfológico e inmunofenotípico de células de sangre periférica, aspirado de médula ósea, ganglios linfáticos y / u otro tejido afectado (13,17):

- Morfología: La morfología puede variar desde células pequeñas con escaso citoplasma, cromatina nuclear condensada y nucleolos indistintos a células más grandes con cantidades moderadas de citoplasma, cromatina dispersa y múltiples nucleolos. La aparición de linfoblastos en las muestras de biopsia es relativamente uniforme, pero las células pueden incluir núcleos redondos, ovalados, dentados o contorneados, cromatina finamente dispersa y nucléolos que pueden variar de discretos a prominentes.
- El diagnóstico inmunofenotípico del LLA, requiere la confirmación del linaje linfoide y la exclusión del linaje mieloide mediante citometría de flujo y / o citoquímica (20).

- Los linfoblastos de linaje B: Casi siempre son positivos para los marcadores de células B CD19, CD79a citoplásmico y CD22 citoplásmico y negativos para CD3 (antígeno de células T) y negativos para mieloperoxidasa (MPO). Aunque ninguno de los marcadores de células B por sí mismo es específico para la LLA de linaje B, su intensidad apoya firmemente el diagnóstico
- Los linfoblastos de linaje T son positivos para CD3 citoplasmático o de superficie y negativos para antígenos de células B y MPO.

La evaluación diagnóstica inicial debe realizarse rápidamente y antes de cualquier quimioterapia dentro de 1 a 2 días hábiles para confirmar el diagnóstico.

5.5 Tratamiento en adultos

Cromosoma Ph negativo (17,21).

- Quimioterapia: La quimioterapia de consolidación para la LLA consiste en una variedad de agentes quimioterapéuticos con diferentes mecanismos de acción administrados en combinaciones en varios ciclos a intervalos cortos que abarcan un total de aproximadamente siete meses. Los fármacos individuales utilizados varían según el protocolo, pero por lo general incluyen ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, citarabina, vincristina y doxorubicina. El objetivo es administrar dosis altas de estos agentes sin causar citopenias graves que provoquen retrasos en el tratamiento. Los regímenes más comunes de quimioterapia:
 - Protocolos pediátricos BFM (Berlín-Frankfurt-Münster): Ciclos de inducción, inducción II, consolidación, a veces un ciclo de Reinducción intermitente, y se utiliza principalmente en ensayos europeos de LLA en adultos.

- Protocolo de hiper-CVAD: Consiste en repetir dos ciclos de quimioterapia intensiva alternos diferentes, idénticos para la inducción y la consolidación, que representan un total de ocho ciclos, utilizado preferentemente en los Estados Unidos, pero también en otras partes del mundo.
- Inmunoterapia: el anticuerpo específico blinatumomab ha sido aprobado para el tratamiento de la LLA de linaje B CD19 + recidivante. De manera similar, el inmunoconjugado anti-CD22 inotuzumab ozogamicina también se aprobó para la LLA de linaje B en recaída o refractaria, y ahora también se está evaluando como terapia posterior a la remisión para adultos con LLA.

Cromosoma Ph positivo (17,22)

- Terapia de inducción: Un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) BCR-ABL más uno de los siguientes regímenes de quimioterapia combinada:
 - Cáncer y leucemia Grupo B (estudio CALGB 8811 o 9111)
Régimen de LLA.
 - Ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona (Hyper-CVAD) alternando con dosis altas de metotrexato y citarabina.
 - Régimen francés GRAALL-2003.
 - Protocolos GMALL alemanes 06/99 y 7/03.
 - Protocolo PETHEMA

La combinación de un TKI con o sin un corticosteroide es capaz de producir remisiones completas en la LLA Ph+ no tratada previamente con baja toxicidad.

- Terapia de consolidación: Se prefiere el trasplante alogénico de células hematopoyéticas en la primera remisión completa. Si el paciente no es candidato a trasplante, se debe administrar quimioterapia de consolidación que incorpore un TKI BCR-ABL.
- Terapia de mantenimiento: Un TKI BCR-ABL durante dos años después del trasplante de células hematopoyéticas alogénicas o indefinidamente si no se realiza un trasplante.
- Seguimiento: Evaluación seriada de la médula ósea y pruebas de enfermedad mínima residual con transcripciones de BCR-ABL utilizando la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real.

5.6 Protocolo PETHEMA

- Terapia de inducción: Los pacientes con riesgo estándar reciben vincristina (1,5 mg/m²) IV los días 1, 8, 15 y 22; daunorrubicina (30 mg/m²) IV los días 1, 8, 15 y 22; prednisona oral o IV 60 mg/m²/día, días 1 a 27 y 30 mg/m²/día, días 28 a 35; asparaginasa 10.000 UI/m² IM o IV, días 10 a 12, 17 a 19 y 24 a 26; ciclofosfamida (500 mg/m²) IV los días 1, 2 y 29; metotrexato, arabinósido de citosina e hidrocortisona, días 1 a 22. Los pacientes mayores de 55 años no reciben tratamiento con asparaginasa y ciclofosfamida. (23)
- Terapia de consolidación 1: Riesgo estándar: Mercaptopurina 50 mg/m², VO, días 1 a 7, 28-35 y 56-63; metotrexato (3g/m²)IV/24 horas, día 1, 28 y 56; VM-26 (150 mg/m²)/12 horas, IV, días 14 y 42; ARA-C (500 mg/m²)/12 horas, IV días 14-15 y 42-43; tratamiento intratecal, días 1, 28 y 56. Pacientes mayores de 50 años: Mercaptopurina (50 mg/m²), VO, días 1 a 7, 28-35 y 56-63; metotrexato (1,5 g/m²) IV/24 horas, día 1, 28 y 56; VM-26 (150 mg/m²)/12 horas, IV días 14 y 42; ARA-C (500 mg/m²)/12 horas, IV días 14-15 y 42-43; tratamiento intratecal, días 1, 28 y 56. (23)

- Terapia de consolidación 2 /Reinducción: un ciclo similar a la inducción. Se inicia una semana después de la última dosis de mercaptopurina. Dexametasona 10 mg/m²/día, VO o IV, días 1-14 y 5 mg/m²/día, VO o IV días 15-21; VCR: 1,5 mg/m² IV, días 1, 8 y 15; Daunorrubicina 30 mg/m² IV, días 1, 2, 8 y 9; ciclofosfamida 600 mg/m²/día IV, días 1 y 15; Asparaginasa: 10.000 UI/m² IM o IV, días 1-3 y 15-17; tratamiento intratecal días 1 y 15 (23)
- Terapia de mantenimiento 1: administración de quimioterapia continua (mercaptopurina y metotrexato) y reinducciones hasta un año desde el diagnóstico. (23)
 - Quimioterapia continua: MP 50 mg/m²/día VO, MTX 20 mg/m²/semana IM
 - Reinducciones: VCR: 1,5 mg/m² IV, día 1; PDN: 60 mg/m²/día, IV o PO los días 1 a 7; L-SA: 20.000 UI/m², IM o IV día 1 y Intratecalmente día 1; Siete ciclos, semanas 25, 29, 33, 37, 41, 45 y 49.
- Terapia de mantenimiento 2: administración de quimioterapia continua (mercaptopurina y metotrexato) durante el segundo año desde el diagnóstico (semanas 53 a 104): MP 50 mg/m²/día, VO o MTX 20 mg/m²/semana IM. (23)

5.7 Efectos adversos

La quimioterapia para la ALL es muy tóxica, principalmente para el sistema hematopoyético. La mayoría de los pacientes requerirán hospitalización con apoyo de hemoderivados, pero los pacientes seleccionados pueden ser tratados como pacientes ambulatorios. Deben realizarse pruebas de laboratorio diarias que generalmente incluyen un hemograma completo y química con función renal, glucosa y electrolitos. Los niveles de calcio, fósforo y ácido úrico deben controlarse hasta que se normalicen. Las pruebas de función hepática deben evaluarse al menos una vez a la semana. Los niveles de actividad de la asparaginasa se

utilizan para controlar la inactivación silenciosa en pacientes que reciben regímenes que contienen asparaginasa (24).

La atención de apoyo es un componente fundamental para el tratamiento de pacientes con leucemia aguda. La toxicidad puede resultar de la quimioterapia o de la rápida eliminación de una gran carga tumoral. Los efectos adversos de mayor potencial mortal de la terapia de inducción incluyen:

- Síndrome de lisis tumoral: el síndrome de lisis tumoral es una emergencia oncológica causada por la lisis masiva de células tumorales y la liberación de grandes cantidades de potasio, fosfato y ácido úrico a la circulación sistémica. El depósito de cristales de ácido úrico y / o fosfato cálcico en los túbulos renales puede provocar una lesión renal aguda. Existe un riesgo significativo de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados por LLA. Las medidas preventivas incorporan hidratación intravenosa agresiva, alopurinol o rasburicasa , y corrección de cualquier alteración previa de electrolitos y elementos de insuficiencia renal reversible
- Trombosis: el uso de la profilaxis de la trombosis es controvertido, aunque la trombosis venosa es una complicación reconocida del tratamiento con asparaginasa debido a su efecto en la reducción de anticoagulantes como la antitrombina III, la proteína C y la proteína S.
- Anemia y trombocitopenia: todos los pacientes desarrollarán anemia y trombocitopenia que requieren apoyo transfusional. Se busca transfundir concentrados de hematíes a todos los pacientes sintomáticos con anemia o a cualquier paciente asintomático con una hemoglobina ≤ 7 a 8 g / dL.

- Infecciones: el período prolongado de neutropenia asociado con la quimioterapia en pacientes con LLA se asocia frecuentemente con fiebres neutropénicas y un alto riesgo de infección por bacterias u hongos y reactivación viral.
- La anafilaxia, la hepatotoxicidad, la pancreatitis y la hiperglucemia, aunque se presentan en menor medida pueden comprometer significativamente el pronóstico del paciente y por lo tanto se debe procurar su prevención.

5.8 Medición de supervivencia

- Método Kaplan-Meier: La probabilidad de supervivencia se puede estimar de manera no paramétrica basándose en los tiempos de observación (censurados y no censurados) usando el método de Kaplan-Meier. Si se asume que el evento terminal es independiente para cada paciente (un requisito fundamental en el análisis), las probabilidades de sobrevivir en un tiempo $t(j)$ determinado se calculan gracias a una ley (ley multiplicativa de las probabilidades) que determina que esta probabilidad es igual a la probabilidad de sobrevivir hasta el momento anterior $t(j-1)$ por la probabilidad condicionada de sobrevivir un tiempo $t(j)$ después de haber sobrevivido un tiempo $t(j-1)$. La mediana es un índice más adecuado porque su cálculo no requiere conocer el tiempo de todos los pacientes. La mediana se estima con el percentil 50 de la distribución, que corresponde al primer tiempo con una proporción de supervivencia (probabilidad acumulada de supervivencia) igual o inferior a 0,5. La curva de supervivencia es una representación de la probabilidad de supervivencia acumulada frente al tiempo. Esta es una forma de resumir los datos muy visuales que además permite estimar claramente la mediana. Se trata de proyectar la probabilidad de supervivencia del 0,5 sobre la curva y comprobar a qué tiempo le

corresponde. Pero también puede estimarse la probabilidad de supervivencia con otros métodos como el actuarial (25)

- Supervivencia global (SG): Es el tiempo transcurrido desde la fecha en que se realizó el diagnóstico hasta la fecha de la muerte por cualquier causa o, del último control vivo.
- Supervivencia libre de evento (SLE): Tiempo transcurrido entre la fecha en que se realizó el diagnóstico y el inicio del tratamiento hasta la fecha de presentación de situaciones, como la falla de remisión, recaída, traslado, abandono de tratamiento, aparición de segunda neoplasia, muerte por cualquier causa o, del último control vivo.

6. Diseño Metodológico

6.1 Tipo de estudio

Se trató de un estudio de tipo descriptivo retrospectivo de historias clínicas. En el cual se describen variables de tipo sociodemográficas, las características clínicas, y los resultados de laboratorios, los cuales permitieron establecer la tasa de supervivencia, a partir de historias clínicas y datos comprendidos en el periodo del 2015 a 2020 de pacientes tratados en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

6.2 Lugar

El Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) es un centro hospitalario público que contribuye al desarrollo social del país mejorando la calidad de vida reduciendo la morbilidad y mortalidad evitable en la población usuaria, está situado en la ciudad de Neiva, Huila, cuenta con un nivel de complejidad de 3er y 4to. Presta servicios de salud que satisface de manera óptima las necesidades y expectativas de la población, en relación con la promoción, el fomento, la conservación de la salud y la prevención, tratamiento y rehabilitación de la enfermedad. Es centro de referencia de la región Surcolombiana que incluye los departamentos Caquetá, Cauca, Putumayo y Huila.

6.3 Población

La población son pacientes mayores de 18 años con LLA tratados con el protocolo PETHEMA en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, bajo el periodo comprendido en fechas del 2015 al 2020, con datos suficientes obtenidos de historia clínicas realizadas en dicho periodo.

6.4 Muestra

El estudio se realizó, mediante la obtención de historias clínicas del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda mediante los códigos CIE10 -C910 y C917. La muestra para este estudio de investigación es no probabilística, por conveniencia debido a que se incluirán las historias clínicas que cumplan con los siguientes criterios:

6.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes tratados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo de 2015 a 2020
- Diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda (CIE10 - C910 y C917)
- Paciente mayores de 18 años

6.4.2 Criterios de exclusión

- Segunda neoplasia sincrónica o metacrónica en últimos 5 años
- Pacientes con otras leucemias mielocíticas

6.5 Estrategias para controlar las variables de confusión

Durante la elaboración del proyecto estaremos expuestos a los siguientes sesgos:

- Sesgo de información o de medición: Este tipo de sesgo ocurre cuando se produce un defecto al medir la exposición o la evolución que genera información diferente entre los grupos en estudio que se comparan (precisión). En la práctica, puede presentarse como la clasificación incorrecta de sujetos, variables o atributos, dentro de una categoría distinta de aquella a la que debería haberse asignado (26).

- Sesgo de confusión o mezcla de efectos: Este tipo de sesgo ocurre cuando la medición del efecto de una exposición sobre un riesgo se modifica, debido a la asociación de dicha exposición con otro factor que influye sobre la evolución del resultado en estudio. Un factor puede actuar como variable de confusión, si se encuentra asociado con la exposición en estudio, sea un factor de riesgo independiente para el evento de interés en estudio (26).

6.6 Técnicas y procedimientos para la recolección de datos

Se empleó formularios de recolección de datos para la estadificación de variables de tipo sociodemográficas, clínicas y paraclínicas que fueron diligenciadas por los investigadores en los instrumentos de medición. Lo cual se realizó en el periodo de tiempo entre los meses de marzo a abril del 2022. Las historias clínicas necesarias para desarrollo del proyecto fueron proporcionadas por el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), conforme a la aceptación del comité de bioética. Se realizó la búsqueda de las historias clínicas en la base de datos del hospital, utilizando los códigos: CIE 10 - C910 (Leucemia Linfoblástica Aguda) y CIE 10 - C917 (Otras leucemias linfoides), en el periodo comprendido desde julio de 2015 hasta junio del 2020. Posteriormente esta información se tabuló y analizó de acuerdo con los parámetros expuestos en el instrumento de medición.

6.7 Instrumento de recolección de información

Nuestro proyecto investigó las tasas de supervivencia en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda (LLA), tratados con protocolo PHETEMA, del Hospital Universitario Hernando Mocaleano Perdomo (HUHMP). Mediante la recolección de historias clínicas se obtuvo la información como la edad, fecha de ingreso, fecha de diagnóstico, fecha de inducción quimioterapéutica, antecedentes patológicos, manifestaciones clínicas previas y durante la terapia,

efectos adversos inmediatos, complicaciones patológicas, las fases concluidas de la terapia, la clasificación del nivel de riesgo, la presencia y frecuencia de recaídas y finalmente se indago sobre la condición actual de cada paciente (ver anexo 3).

6.8 Prueba piloto

Una vez se obtuvo la aprobación del proyecto de investigación por parte del comité de bioética, se realizó una prueba piloto con el objetivo de observar e identificar la utilidad del instrumento de medición planteado por los investigadores para la evaluación de las variables. Para ello se solicitó el acceso a un número menor de aproximadamente 10 historias clínicas al departamento de información clínica, con el objetivo de someterlas al instrumento de medición y conocer si la información obtenida fue coherente y suficiente para satisfacer los objetivos planteados en el proyecto.

6.9 Codificación y tabulación

Para conocer la supervivencia de pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda, se pidió acceso a la información de las historias clínicas entre el periodo desde julio de 2015 hasta junio de 2021, en base a los códigos de CIE 10 - C910 (Leucemia Linfoblástica Aguda) y CIE 10 - C917 (Otras Leucemias Linfoides); para el procesamiento de los datos y la síntesis de conclusiones y resultados recopilados, se utilizó el software de cálculo Microsoft Office Excel 2022, para la tabulación y procesamiento de la información.

6.10 Plan de análisis de los resultados

Se realizó un análisis descriptivo univariado, mediante el procesamiento de los datos obtenidos de las historias clínicas y recopilados en una base de datos en Microsoft Office Excel 2022 y con ayuda del software estadístico STATA 9.0 se hallaron las medidas de tendencia central como la media, mediana con sus intervalos, desviación típica, dispersión, regresión, entre otras.

Posteriormente se agrupará los resultados obtenidos en tablas y gráficos expresados en frecuencias absolutas y porcentajes.

6.11 Consideraciones éticas

El presente proyecto de investigación, se propone a cumplir con los requerimientos éticos necesarios para su desarrollo a nivel nacional e internacional, por lo cual, los investigadores y coinvestigadores se comprometen a conservar y mantener de manera estrictamente confidencial, así como a no replicar, ni revelar a terceros, la información suministrada destinada al desarrollo del presente proyecto.

a) Alcance

Este proyecto de investigación busca caracterizar la supervivencia de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda que han sido intervenidos con el manejo específico establecido por el protocolo PETHEMA, mediante el análisis de la base de datos disponible en el HUHMP, con el objetivo de publicar los resultados obtenidos en una revista de investigación académica

b) Riesgo

Durante el desarrollo del proyecto se tendrá en cuenta los principios establecidos en la declaración de Helsinki, el reporte de Belmont, las pautas éticas para la investigación propuestas CIOMS y de acuerdo al artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, la presente investigación se clasifica como sin riesgo, debido a que se emplearán métodos de investigación documental de tipo retrospectivo, donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos participantes en el estudio, dado que los investigadores se limitaran a la revisión de historias clínicas de pacientes con

leucemia linfoblástica aguda mayores de 18 años tratados con protocolo PETHEMA en el HUHMP durante el periodo comprendido entre julio de 2015 hasta junio del 2020.

De acuerdo con los principios básicos de la ética:

- ✓ Autonomía: Se respetará la confidencialidad de la información recopilada en las historias clínicas de los pacientes seleccionados, evitando la difusión de información personal y recopilando únicamente aquellos datos relacionados con la investigación de su patología.
- ✓ Beneficencia: El análisis de la información recopilada proporcionará un mejor entendimiento del comportamiento de la leucemia linfoblástica aguda tratada con protocolo PETHEMA a nivel regional, adicionalmente beneficiará a los interesados.
- ✓ No maleficencia: La presente investigación no causará ningún daño físico ni emocional a los pacientes participantes.
- ✓ Justicia: El beneficio de la investigación es compartido, será de utilidad a nivel académico para los investigadores y servirá a nivel regional para conocer el comportamiento de esta enfermedad entre los pacientes

c) Costo / beneficio

El tipo de investigación empleada en este proyecto es relativamente económico al ser de tipo descriptivo y no experimental. Además, esta patología continúa siendo una enfermedad de alto costo para los hospitales públicos debido al alto precio de los regímenes quimioterapéuticos y estudios de extensión relacionados. Y como beneficio, reconociendo la tendencia socio - demográfica hacia una población cada vez de mayor edad, se espera un alto impacto en la población estudiantil puesto que se beneficiaran en información debido a este proyecto ya que se aprenderá a hacer investigación y poder finalizar la etapa de conocimientos, la institución también

se verá beneficiada puesto que con el desarrollo de este proyecto, vamos a conocer esta población y vamos a mirar cómo ha sido el abordaje de estos pacientes con el protocolo PETHEMA y prontamente la publicación de un artículo

d) Impacto

En la región Surcolombiana no se ha desarrollado una investigación de referencia con respecto al presente tema. Considerando lo anterior, la obtención de un nuevo conocimiento acerca de los perfiles sociodemográfico, clínico, terapéutico y de supervivencia de los pacientes diagnosticados con LLA, será de gran utilidad para conocer el comportamiento de esta patología a nivel regional y servirá como fuente de referencia para nuevas investigaciones.

e) Seguridad del dato

Se realizará la codificación y almacenamiento de las historias clínicas revisadas en una base de datos, la cual será manejada únicamente por el investigador principal y los coinvestigadores, garantizando que los datos obtenidos se utilizaran únicamente para el desarrollo del presente proyecto de investigación y no se revelara información personal de los participantes. Cabe resaltar que los investigadores firmaron un acuerdo de confidencialidad, comprometiéndose a respetar los lineamientos éticos en la manipulación de datos personales.

f) Conflicto de interés

No se presenta ningún conflicto de interés relacionado a la realización de este proyecto de investigación. Acuerdo de confidencialidad y acta de aprobación de comité de bioética (ver anexo

A)

6.12 Cronograma (ver anexo C)

6.13 Presupuesto (ver anexo D)

7. Resultados

Al realizar la solicitud de registros de pacientes diagnosticados con LLA con códigos CIE10-C910 y C917 a la oficina de informática del HUHMP, se recibió un total de 1265 registros, de los cuales 118 fueron elegibles en primera instancia. Las causas de no elegibilidad fueron: Pacientes menores de edad, diagnóstico diferente a leucemia linfoblástica aguda y registros fuera del periodo comprendido entre julio 2016 a julio 2021. Posteriormente, se revisó cada registro y se seleccionó las historias clínicas que incluyeran al protocolo PETHEMA como manejo de la LLA, se descartaron registros donde se utilizaron otros protocolos y aquellos pacientes que desistieron del manejo médico o prefirieron el tratamiento paliativo. Se incluyeron 29 pacientes, el 55,17% (n= 16) fueron hombres y el 44,83% (n= 13) mujeres, la mediana de edad fue de 37,76 años (rango 19-69), procedente del departamento del Huila (72,41%) y Caquetá (13,41%), la mayoría perteneciente al régimen subsidiado (65,52%), seguido de régimen contributivo (31,03%), las EPS con más asegurados fueron Comfamiliar (27,59%), seguido por Nueva (20,69) y Aset Salud (13,79%) (ver tabla 1).

En cuanto a las características clínicas, se puede establecer que el motivo de consulta más prevalente fueron aquellos pacientes remitidos al HUHMP (27,59%; n=8), seguido algunas manifestaciones clínicas frecuentes como fatiga (24,14%; n=7), dolor (20,69%; n=6) y otros síntomas asociados, siendo frecuente las consultas durante los primeros 30 días del comienzo de la sintomatología (62,07%; n= 18), en cuanto a las manifestaciones clínicas la mayoría de los pacientes presentaron síntomas constitucionales en 26 pacientes (89,66) como astenia y adinamia (86,21; n= 25), pérdida de peso (41,38%; n=12) e hiporexia (13,79%; n=4), además de fiebre que obtuvo un resultado significativo en la muestra dando un total de 17 de ellos (57,62%), 2 con diaforesis, y 17 pacientes presentaron otros síntomas asociados (58,62%). En cuanto a los

antecedentes personales 23 pacientes no presentaron ningún tipo de antecedente patológico de importancia, 2 pacientes presentaron hipertensión arterial, igualmente 2 pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y solo uno con enfermedad renal crónica y otros (6,9%) (Ver tabla 2).

Al examen físico, el 37,93% (n= 11) presentaron estigmas de sangrado, siendo el sangrado de mucosas el más frecuente (24,14%; n=7), localizado en encías, aparato digestivo y vagina, seguido del sangrado cutáneo tipo petequias o equimosis, representando el 20,14% (n=6). Además, se palparon megalias en el 44,83% (n= 13) de los pacientes, siendo las adenopatías las más prevalentes (34,48%; n=10), seguido por la esplenomegalia (27,59%; n=8) y la hepatomegalia (20,69%; n=6) (ver tabla 3).

De acuerdo al resultado de los paraclínicos al momento del ingreso a la institución (Tabla 4), se observa que la reacción Leucemoide tuvo un mayor predominio frente a los demás parámetros con más de >450.000 leucos en 11 pacientes (37,93%) y una leucocitosis >11.000 en 4 pacientes (13,79%) por otro lado 7 pacientes estuvieron en Rangos de normalidad en cuanto a la línea blanca y solo 7 pacientes con una marcada leucopenia de < 4.000 (24,14 %) por otro lado el porcentaje de células inmaduras tuvo un umbral de $>80\%$ en 10 pacientes (34,48%). En cuanto a la alteración plaquetaria observamos que hubo una prevalencia dirigida hacia la trombocitopenia la cual se encontró en <150.000 plaquetas en 21 pacientes (72,41%) y solo 6 estuvieron en Rango de normalidad con un recuento de 150.000 a 450.000 plaquetas. También se evidencio una ligera anemia en rangos de $>7 - 11$ en 4 pacientes y Rangos transfusionales con <7 de HB en 6 pacientes (20,69%) también encontramos alteraciones en la función hepática y la función renal en donde se Reflejó AST/ALT >40 en 12 pacientes (41,38%) y una creatinina en rangos limítrofes de $<1,2$ en 28 pacientes (96,55%) y solo un paciente tuvo $>1,2$ (3,45%) (ver tabla 4).

En cuanto a la caracterización de la LLA, el 82,76% (n= 24) se clasifico como riesgo Alto, mientras que el 17,24% (n=5) se categorizo como riesgo intermedio, siendo los linfocitos B el precursor predominante (96,55%; n=28), registrándose 1 caso de linfocitos tipo NK, además se detectaron 2 pacientes con anomalías genéticas asociadas al cromosoma Filadelfia 6,9 % (n= 2) (Ver tabla 5)

Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con protocolo PETHEMA, se presentaron en el 72,41% (n=21) de los pacientes, las manifestaciones más frecuentes síndromes febriles e infecciones (44,83%; n=13), seguido manifestaciones gastrointestinales (31,03%; n=9) como estreñimiento o diarrea y náuseas o vómito (20,69%; n=6). Además de otros síntomas como: edema o derrame (17,24%; n=5), mucositis (10,34; n=3) y trombosis o leucemia (6,9%; n=2) (ver tabla 6).

Utilizando el Método Kaplan-Meier, se realizó un análisis de la supervivencia en meses de los 29 pacientes, desde la fecha de ingreso al hospital hasta la última fecha de egreso registrada en la historia clínica. Se tomó como eventos desenlace el egreso y la muerte de los pacientes. De esta manera la obtuvo una gráfica o curva de supervivencia para los pacientes tratados con el protocolo PETHEMA, (ver grafica 1) en la que se observa:

- En el 1° mes una supervivencia del 100%
- En el 6° mes una supervivencia del 77%
- En el 12° mes una supervivencia del 65%
- En el 24° mes una supervivencia del 46%

De esta manera, se puede afirmar que la supervivencia de los pacientes tratados con el protocolo PETHEMA desde su ingreso al hospital hasta su último egreso registrado fue de un

100% en el 1º mes, 77% en el primer semestre, 65% en el primer año y 46% en el 2º año. (Anexo E)

8. Discusión

Existe muy poca información en la literatura acerca de la caracterización de la LLA en adultos. Nuestro estudio evidencio que el motivo de consulta más frecuente en el HUHMP, lo lideró la remisión de pacientes, seguido de la sensación de fatiga y la percepción de dolor. Adicionalmente, durante la anamnesis, los principales síntomas informados fueron la astenia, el dolor de tipo musculoesquelético y la fiebre. También se identificó un número relativo bajo de comorbilidades, de aproximadamente un 20%, entre los que se destaca la HTA y la DM tipo II. Al examen físico, aproximadamente 38% presentaron estigmas de sangrado mientras que 44% presentaron algún tipo de megalia, con predominio de las adenomegalias y la esplenomegalia. De acuerdo a los laboratorios analizados, se evidenció de los pacientes, 38% presentan leucocitosis (> 50.000) en un rango de reacción leucemoide. Y en su gran mayoría hubo afectación de las demás líneas celulares, 59% presenta neutropenia, 72% trombocitopenia y 86% anemia. En contraste, solo 31% presentaron valores HDL elevados. Curiosamente, la afectación renal fue escasa, solo 21% cursó con BUN elevado y 1 único paciente con una creatinina elevada. De las transaminasas en cambio, el 41% presentó elevación de la AST o la ALT.

Durante clasificación la LLA, se aprecia que cerca del 82,73% de los pacientes fueron categorizados como LLA de alto riesgo, mientras que el 17,27% se designaron como riesgo intermedio, siendo los linfocitos B los precursores predominantes, representando un 96,55%, seguido de un caso de linfocitos tipo NK, además de registrarse 2 reportes consistentes a cromosoma Filadelfia positivo durante el cariotipo, estos datos concuerdan con los resultados de Sossa et al, quienes afirman que el tipo más común de LLA fue el linaje precursor B (86,4 %), seguido del linaje precursor T (6,8 %). Del total de pacientes, el 80,82% fueron clasificados como de alto riesgo. En lo relacionado a las reacciones adversas el 49% correspondió a fiebre o

infecciones, seguido de un 31% relacionado a síntomas gastrointestinales, estreñimiento o diarrea. En cuanto al análisis de la supervivencia, en el estudio de Sossa et al. (1) la supervivencia global fue del 61,5% al año, y de 22,9% a los tres años, concluyendo era muy similar a los resultados reportados en la literatura existente. Nuestro estudio mostro en cambio que la supervivencia al año era de aproximadamente 65%, un valor que, a pesar de ser mayor, resulta similar a lo reportado por Sossa et al. (1). Además, estudio realizado por Combariza et al. (27) en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia que incluyó pacientes del 2001 al 2005, se logra identificar una supervivencia de aproximadamente de 45%, sin embargo, este empleó el esquema Hyper CVAD, lo que sumado a su antigüedad puede explicar la discrepancia de valores.

Se presentaron limitaciones en la extracción de la fecha exacta de muertes, ya que posterior al egreso de los pacientes se perdía el seguimiento, por tal razón optamos por buscar el estado de la cedula en la sección de defunciones de la página web de la registraduría nacional, la cual nos proporcionó el estado de cada paciente (Vivo o muerto) y a partir de esta información se utilizó la última fecha de seguimiento del paciente a la hora de tabular y graficar la curva de supervivencia por el método Kaplan-Meier, adicionalmente se presentaron dificultades a la hora de identificar el protocolo utilizado en los registro anteriores a 2018, dado que para dicha fecha el protocolo PETHEMA no tenía suficiente arraigo en el servicio de hematooncología del HUHMP

9. Conclusiones

A pesar de la poca información disponibles de pacientes adultos con LLA, se evidencio que el cuadro clínico de ingreso más frecuente incluyo síntomas como la astenia, el dolor de tipo musculoesquelético y la fiebre. Al examen físico, se hallaron estigmas de sangrado (37,93%), mientras que 44% presentaron algún tipo de megalia, con predominio de las adenomegalias y la esplenomegalia. En cuanto a los laboratorios, se evidenció que el 38% presentan leucocitosis (> 50.000) en un rango de reacción leucemoide. Además de la afectación de las demás líneas celulares, 59% presenta neutropenia, 72% trombocitopenia y 86% anemia. No se pudo determinar las tasas de respuesta completa posterior a la inducción debido al carencia de información. Se logro determinar que la mayoría pacientes con LLA tratados en el HUHMP se caracterizaron como riesgo alto (82,76 %) al manejo con el protocolo PETHEMA, lo cual concuerda con la literatura revisada. Se puede concluir que la supervivencia de los pacientes tratados con el protocolo PETHEMA desde su ingreso al hospital hasta su último egreso registrado fue de un 100% en el 1° mes, 77% en el primer semestre, 65% en el primer año y 46% en el 2° años.

10. Recomendaciones

- Se recomienda la implementación de una estrategia de intervención en el servicio de hematología, donde se mejore la calidad de las historias clínicas
- Se recomienda la realización de más estudios para una mejor caracterización de los pacientes adultos con LLA.

Referencias Bibliográficas

1. Sossa C, Peña A, Jimenez S, Salazar L, Rosales M, Chalela C, et al. Survival of Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of a Single Center in Colombia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Sep;18:S190.
2. Ribera S, Josep, Oriol R, Albert, Sancho C, Juan. Protocolo PETHEMA LAL-07 old - Protocolo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma ph negativo en pacientes de edad avanzada (>55 años). Asociación Hematología D, Badalona; 2013 Jul 5.
3. Camargo C, Herrera MV, Solano-Vega J, Rojas SM, Córdoba I, Heider U, et al. Real World Treatment Outcomes of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with the PETHEMA ALLHR11 Protocol, Emphasis on Minimal Residual Disease and Survival. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Sep 12];19:S197 –8. Available from: <http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152265019308079/fulltext>
4. Erkut N, Akidan O, Selim Batur D, Karabacak V, Sonmez M. Comparison between Hyper-CVAD and PETHEMA ALL-93 in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Center Study. *Chemotherapy* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Sep 12];63(4):207 –13. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/492531>
5. JM R, M M, P M, M T, D M-C, J G-C, et al. A pediatric regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: Results of the ALLRE08 PETHEMA trial. *Cancer Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Sep

- 12];9(7):2317–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022463/>
6. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Sep 13];91(11):1645–66. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619616305845/fulltext>
 7. T T, M A-H. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2021 Sep 12];7(6):e577. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665419/>
 8. National Cancer Institute SEER cancer statistics review, 1975–2011: Leukemia, annual incidence rates (acute lymphocytic leukemia) [Accessed January 19, 2016]. Updated 2014. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011.
 9. American Cancer Society . *Cancer Facts and Figures, 2016*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2016. [Accessed January 19, 2016]. Available from: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics>.
 10. Ribera S, Josep. Protocolo para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblastica de alto riesgo BCR/ABL negativa en adultos. *Sociedad española de hematología y hemoterapia*; 2013 Jul 5. JM R, O G, EC C, C G, J G-C, P B, et al. Treatment of Frail Older Adults and Elderly Patients With Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Prospective Trial With Minimal Chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Sep 12];20(8):e513–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336676/>
 11. R B, D H. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology* :

- official journal of the American Society of Clinical Oncology [Internet]. 2011 Feb 10 [cited 2021 Nov 3];29(5):532–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220592/>
12. Lassaletta A, A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral* [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 4]; XX (6): 380 – 389. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda-2016-07/>
 13. Hernández-Martínez A, Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate JD, Álvarez-Hernández LF, Hernández-Restrepo F, et al. Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas. *Medicina interna de México* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 4];35(4):553–63. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000400553&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. V.2.2012. Accessed at: www.nccn.org on 2/7/2013.
 15. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2008;371:1030-1043.
 16. D H, R B, H D, A F, JM R, C B. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology [Internet]. 2016 [cited 2021 Nov 4];27(suppl 5):v69–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056999/>

17. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* [Internet]. 2018 Mar 22 [cited 2021 Nov 4];131(12):1275–91. Available from: <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/minimalmeasurable-residual-disease-in-aml-a-consensus-document-fr>
18. U B, AR Z, T H, S S, B F, N K. Minimal residual disease diagnostics in myeloid malignancies in the post transplant period. *Bone marrow transplantation* [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 4];42(3):145–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18587431/>
19. Clasificación de la OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides, cuarta edición revisada, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), Lyon 2017.
20. JM S, MD M, S K, V G, AC S, AD S, et al. Treatment of adults with BCR-ABL negative acute lymphoblastic leukaemia with a modified paediatric regimen. *British journal of haematology* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Nov 4];146(1):76–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19438471/>
21. DA T, S F, J C, S O, FJ G, SM K, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2021 Nov 4];103(12):4396–407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14551133/>

22. Earl M. Incidencia y tratamiento de los eventos adversos asociados a la asparaginasa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009 Septiembre;7(9):600-6. PMID: 20020672.
23. Ribera JM, García O, Oriol A, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the
24. PETHEMA group. *Leuk Res*. 2016;41:12-20.Rebasa P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cirugía Española [Internet]*. 2005 Oct 1 [cited 2021 Nov 4];78(4):222–30. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-conceptos-basicos-del-analisis-supervivencia-13079636>
25. Sarmiento-Urbina IC, Linares-Ballesteros A, Contreras-Acosta A, Cabrera-Bernal EV, Pardo-González CA, Uribe-Botero GI, Aponte-Barrios NH. Resultados del Protocolo ACHOP 2006 en los niños con leucemia linfoblástica aguda en la Fundación HOMI Hospital de la Misericordia de Bogotá, en el periodo 2007 - 2012. *Iatreia*. 2019 Abr-Jun; 32(2):71-81. DOI 10.17533/udea.iatreia.07.
26. Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. *International Journal of Morphology*. 2015 Sep 1;33(3):1156–64.
27. Combariza, J. F., Casas, C. P., Rodríguez, M., Cardona, A. F., Ospina, É., & Grajales, M. (2007). Supervivencia en adultos con leucemia linfoide aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 200. *Revista Colombiana de Cancerología*, 11(2), 92-100.

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica

Item		n	%
Sexo	Hombre	16	55,17
	Mujer	13	44,83
Edad promedio		37,76	
Estado civil	Soltero	12	41,38
	Casado	8	27,59
	Unión libre	9	31,03
Ocupación	No declara	13	44,83
	Estudiante	1	3,45
	Oficios varios	3	10,34
	Docente	1	3,45
	Agricultor	7	24,14
	Ama de casa	3	10,34
	Oficinista	1	3,45
Seguridad social	Comfamiliar EPS	8	27,59
	Nueva EPS	6	20,69
	Asmet Salud EPS	4	13,79
	Medimas EPS	3	10,34
	Sec. Departamental	2	6,90
	Mallamas EPS	2	6,90
	Otras	4	13,79
Tipo de paciente	Contributivo	9	31,03
	Subsidiado	19	65,52
	Especial	1	3,45
Departamento	Huila	21	72,41
	Caquetá	4	13,79
	Amazonas	1	3,45
	Córdoba	1	3,45
	Tolima	1	3,45
	Putumayo	1	3,45

Fuente: Propia.

Tabla 2. Características clínicas

Item	n	%
Motivo de consulta		

Fatiga	7	24,14
Fiebre	2	6,90
Dolor	6	20,69
Sangrado	2	6,90
Remisión	8	27,59
Otros síntomas	3	10,34
Tiempo de inicio de los síntomas		
(días) ≤ 30	18	62,07
> 30	11	37,93
Síntomas constitucionales	26	89,66
Hiporexia	4	13,79
Astenia	25	86,21
Pérdida de peso	12	41,38
Dolor	20	68,97
Musculoesquelético	15	51,72
Visceral	9	31,03
Cefalea	4	13,79
Fiebre	17	58,62
Diaforesis	2	6,90
Otros síntomas	17	58,62
Antecedentes personales		
No importancia	23	79,31
Hipertensión Arterial	2	6,90
Diabetes Mellitus Tipo II	2	6,90
Enfermedad Renal Crónica	1	3,45
Otros	1	3,45

Fuente: Propia

Tabla 3. Características del examen físico

Item	N	%
Estigmas de sangrado	11	37,93
Cutáneo	6	20,69
Mucoso	7	24,14
Megalias	13	44,83
Hepatomegalia	6	20,69
Esplenomegalia	8	27,59
Adenomegalia	10	34,48

Fuente: Propia

Tabla 4. Laboratorios al ingreso hospitalario

Item		n	%
Leucocitos			
Reacción leucemoide	> 45000	11	37,93
Leucocitosis	> 11000	4	13,79
Rango normal	4000 - 11000	7	24,14
Leucopenia	< 4000	7	24,14
Células inmaduras			
%*	> 80	10	34,48
	20 - 80	10	34,48
	< 20	7	24,14
	Desconocido	2	6,90
Neutrófilos			
Neutrofilia	> 7500	2	6,90
Rango normal	2000 - 7500	10	34,48
Neutropenia	< 2000	17	58,62
Trombocitos			
Rango normal	150000 - 450000	6	20,69
Trombocitopenia	< 150000	21	72,41
Hemoglobina			
	≥ 11	4	13,79
	> 07 - 11	19	65,52
	≤ 7	6	20,69
LDH			
	< 300	20	68,97
	≥ 300	9	31,03
ALT o AST			
	> 40	12	41,38
BUN			
	8 a 20	23	79,31
	> 20	6	20,69
Creatinina			
	< 1,2	28	96,55
	≥ 1,2	1	3,45

Fuente: Propia.

Tabla 5. Características de la leucemia

Item	N	%
Riesgo		
Alto	24	82,76
Intermedio	5	17,24
Bajo	0	0
Precursor		
Tipo B	28	96,55

Tipo NK	1	3,45
Cromosoma PH +	2	6,90

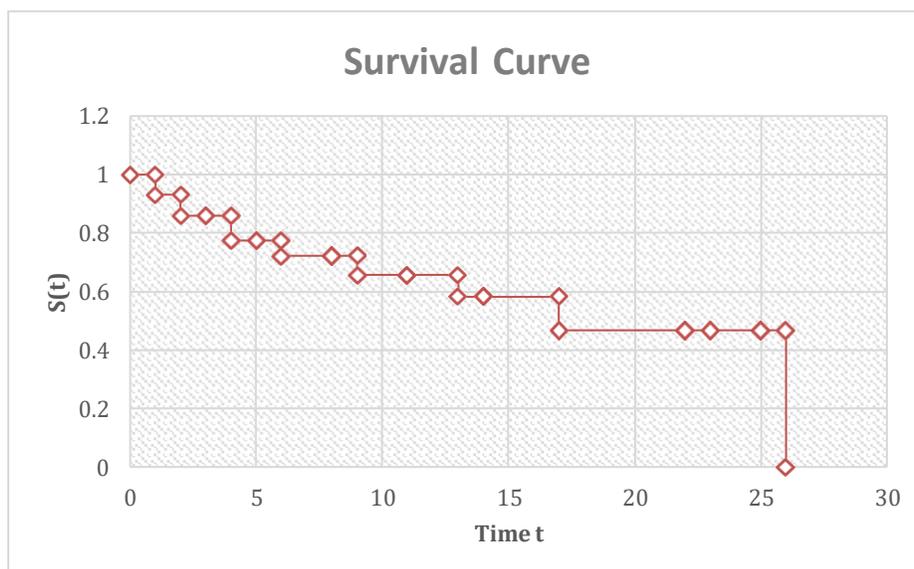
Fuente: Propia

Tabla 6. Reacciones adversas

Item	N	%
Nauseas o vomito	6	20,69
Estreñimiento o diarrea	9	31,03
Mucositis	3	10,34
Fiebre o infección	13	44,83
Trombosis o leucostasia	2	6,90
Edema o derrame	5	17,24
Total	21	72,41

Fuente: Propia.

Grafica 1: Curva de supervivencia método Kaplan-Meier



Fuente: Propia.

Anexos

Anexo A. Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Categorías	Nivel de medición	Indicador
Sexo	Sexo biológico al nacer	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer 	Nominal	Porcentaje
Edad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha	<ul style="list-style-type: none"> • Número de años 	Numeral	Tiempo
Manifestaciones clínicas	Síntomas y signos clínicos que puedan ocurrir asociados a la LLA	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Sudores nocturnos • Pérdida de peso • Cansancio • Dolor abdominal • Dolor de huesos • Dolor articular • Mareos • Sangrado • Moretones • Palidez • Infecciones 	Dicotómica (Si / No)	Porcentaje
Antecedentes patológicos	Antecedentes de patologías o enfermedades previas al diagnóstico de LLA	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Enfermedad metabólica • Diabetes • Síndrome coronario • Insuficiencia cardíaca • Insuficiencia renal • EPOC • Cáncer 	Dicotómica (Si / No)	Porcentaje
Hallazgos físicos	Hallazgos identificados en el examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Adenopatía 	Dicotómica (Si / No)	Porcentaje
Biomarcadores	Alteraciones de laboratorio que puedan ocurrir asociados a la LLA	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Neutropenia • Trombocitosis • Trombocitopenia • PCR elevada • VSG elevada • Transaminasas elevadas • T. de coagulación prolongados 	Dicotómica (Si / No)	Porcentaje

Seguimiento	Conocimiento de la supervivencia o mortalidad del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Vivo • Muerto • A causa de la enfermedad • A causa del tratamiento • Por otras causas • Desconocido 	Nominal	Porcentaje
Supervivencia	Estado de morbimortalidad del paciente después de determinado suceso	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global: meses transcurridos desde el diagnóstico de LLA • Supervivencia libre de evento: meses transcurridos desde la resolución de la LLA 	Nominal	Porcentaje
Recaídas	Reactivación de una enfermedad previamente curada	Reactivación de la enfermedad tras haber resuelto la enfermedad	Nominal	Porcentaje
Riesgo	Probabilidad de desarrollar un desenlace desfavorable	<p>Riesgo de acuerdo al protocolo PETHEMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leve • Intermedio • Grave 	Nominal	Porcentaje
Eventos adversos	Eventos adversos asociados al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vómito • Úlceras bucales • Diarrea • Caída del cabello • Sarpullido • Dolor de cabeza • Pérdida de apetito 	Dicotómica (Si / No)	Porcentaje
Complicaciones	Complicaciones asociadas al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones alérgicas • Neutropenia febril • Infecciones • Síndrome de lisis tumoral 	Dicotómica (Si / No)	Porcentaje
Estado del tratamiento	Cumplimiento de los regímenes de terapia adecuados	<ul style="list-style-type: none"> • Continuado • Terminado • Abandonado • Ciclos / Semanas de tratamiento cumplidas • Desconocido 	Nominal	Porcentaje
Tiempo de diagnóstico	Fecha de diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Días • Semanas • Meses 	Numeral	Fecha

	histopatológico del paciente			
Tiempo de inicio de terapia de inducción	Fecha de inicio de régimen de quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Días • Semanas • Meses 	Numeral	Fecha

Anexo B. Instrumento de recolección

	INSTRUMENTO DE MEDICION	
SUPERVIVENCIA DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS TRATADOS CON PROTOCOLO PETHEMA EN EL HOSPITAL HERNANDO MONCALEANO PERDOMO		

OBJETIVO: Nuestro proyecto tiene como objetivo investigar las tasas de supervivencia en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, tratados con protocolo PHETEMA, del Hospital Universitario Hernando Mocaleano Perdomo. De esta manera, buscamos analizar la evolución del tratamiento, los efectos adversos y medidas de soporte requeridas.

#HC _____ EDAD: _____ años FECHA DE INGRESO _____
 FECHA DIAGNOSTICO _____ FECHA INDUCCIÓN _____

1. Previamente o durante el diagnóstico de LLA ¿Ha presentado algunas de las siguientes manifestaciones clínicas?

#	Manifestaciones clínicas	Si	No
a.	Fiebre		
b.	Sudores nocturnos		
c.	Pérdida de peso		
d.	Cansancio		
e.	Dolor abdominal		
f.	Dolor de huesos		
g.	Dolor articular		
h.	Mareos		
i.	Sangrado		
j.	Moretones		
k.	Palidez		
l.	Infecciones (persistentes o recurrentes)		

Otros: _____

2. Previamente o durante el diagnóstico de LLA ¿Ha presentado algunos de los siguientes antecedentes patológicos?

#	Antecedentes patológicos	Si	No
a.	Hipertensión		
b.	Enfermedad metabólica		
c.	Diabetes		
d.	Síndrome coronario		
e.	Insuficiencia cardíaca		
f.	Insuficiencia renal		
g.	EPOC		
h.	Cáncer		

Otros: _____

3. Durante el diagnóstico de la LLA ¿Al examen físico ha presentado algunas de los siguientes hallazgos?

#	Hallazgos durante examen físico	Si	No
a.	Hepatomegalia		
b.	Esplenomegalia		
c.	Adenopatía		

Otros: _____

4. Durante el diagnóstico de la LLA ¿Cuál fue el valor obtenido en los siguientes laboratorios clínicos?

#	Manifestaciones clínicas	Valor
a.	Eritrocitos	
b.	Hemoglobina	
c.	Leucocitos	
d.	Plaquetas	
e.	ALT	
f.	INR	
g.	PCR	
h.	CR	
i.	LDH	
j.	Reticulocitos	
k.	Hematocrito	
l.	Neutrófilos	
m.	Linfocitos	
n.	AST	
o.	TTP	
p.	VSG	
q.	BUN	

5. Durante el diagnóstico de LLA ¿Qué alteraciones ha presentado en las pruebas de laboratorio?

#	Signos clínicos	Si	No
a.	Anemia		
b.	Neutropenia		
c.	Trombocitosis		
d.	Trombocitopenia		
e.	PCR elevada		
f.	VSG elevada		
g.	Transaminasas elevadas		
h.	T. de coagulación prolongados		

Otros: _____

6. Durante la evolución de la enfermedad ¿Ha presentado algunas de las siguientes manifestaciones clínicas?

#	Manifestaciones clínicas	Si	No
a.	Fiebre		
b.	Sudores nocturnos		
c.	Pérdida de peso		
d.	Cansancio		
e.	Dolor abdominal		
f.	Dolor de huesos		
g.	Dolor articular		
h.	Mareos		
i.	Sangrado		
j.	Moretones		
k.	Palidez		
l.	Infecciones (persistentes o recurrentes)		

Otros: _____

7. En el transcurso del tratamiento ¿Ha presentado algunos de los siguientes efectos adversos?

#	Efectos adversos	Si	No
a.	Nauseas		
b.	Vómito		
c.	Úlceras bucales		
d.	Diarrea		
e.	Caída del cabello		
f.	Sarpullido		
g.	Dolor de cabeza		
h.	Pérdida de apetito		

Otros: _____

8. En el transcurso del tratamiento ¿Ha presentado algunos de las siguientes complicaciones?

#	Complicaciones	Si	No
---	----------------	----	----

a.	Reacciones alérgicas		
b.	Neutropenia febril		
c.	Infecciones		
d.	Síndrome de lisis tumoral		

Otros: _____

9. De acuerdo al protocolo PETHEMA, el paciente se encuentra en:

#	Nivel de riesgo	Marque
a.	Riesgo leve	
b.	Riesgo intermedio	
c.	Riesgo alto	

10. En el transcurso del seguimiento, usted:

#	Estado del tratamiento	Marque
a.	Ha completado el tratamiento	
b.	Continúa con el tratamiento	
c.	Debe completar un total de semanas de	
d.	Está actualmente en la semana	
e.	Abandonó el tratamiento	
f.	En caso de haberlo hecho, fue en la semana	
g.	Información desconocida	

11. Supervivencia de los pacientes hasta su muerte o recaída

#	Evento	Complete
a.	Supervivencia global: meses transcurridos desde el diagnóstico de LLA	
b.	Supervivencia libre de evento: meses transcurridos desde la resolución de la LLA	

12. Actualmente, el paciente se encuentra:

#	Condición actual del paciente	Marque
a.	Vivo	
b.	Muerto	
c.	Por causas relacionadas a la enfermedad	
d.	Por causas relacionadas al tratamiento	
e.	Por otras causas	
f.	Información desconocida	

13. En caso de haber completado el tratamiento y haber resuelto la enfermedad, usted:

#	Evento	Marque
a.	Ha presentado una recaída	
b.	Presentó la recaída en el mes	
c.	Recibió tratamiento para la recaída	

d.	Presentó recaídas adicionales	
e.	Información desconocida	

Anexo C. Acuerdo de Confidencialidad

	FORMATO	
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
		VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 1 de 1

Yo, **Luis Felipe Cárdenas Losada**, identificado con cédula de ciudadanía número **7.692.799** expedida en la ciudad de Neiva- Huila como investigador principal del proyecto **Supervivencia de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes mayores de años tratados con protocolo PETHEMA en el HUHMP** que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a:

1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

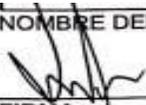
Por medio de la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los **5 días**, del **mes de abril** del año **2020**.

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 2 de 1

Soporte legal: De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud".

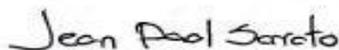
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL



FIRMA
C.C. 7.692.799
Teléfono: 3013668192
Email: luisfelipe.cardenas@usco.edu.co

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

NOMBRE COINVESTIGADOR 1

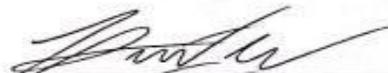


FIRMA
C.C. 1003803156
Teléfono: 3222338808
Email: u20181166176@usco.edu.co

NOMBRE COINVESTIGADOR 4

FIRMA
C.C.
Teléfono:
Email:

NOMBRE COINVESTIGADOR 3



FIRMA
C.C.
Teléfono: 3208626686
Email: u20181168004@usco.edu.co

NOMBRE COINVESTIGADOR 2



FIRMA
C.C. 1075293471
Teléfono: 3124932846
Email: u20162151253@usco.edu.co

Anexo D. Cronograma de Trabajo

N°	DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD	2021				2022											
		09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08				
1	Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X											
2	Elaboración del preproyecto			X	X	X	X		X	X							
3	Vacaciones							X	X								
4	Visto bueno de asesor clínico									X							
5	Presentación del proyecto al comité de ética										X						
6	Selección de historias clínicas										X	X	X				
7	Recopilación de información												X	X	X	X	
8	Análisis estadístico y resultados finales													X	X	X	X
10	Elaboración informe final														X	X	X
11	Socialización resultados del proyecto																X

Anexo E. Financiación

Ingresos

Fuente	Valor
Convocatorias internas	\$0
Plan Institucional de Proyección Social	\$0
Convocatorias nacionales e internacionales	\$0
Convenios de cooperación	\$0
Contrapartidas: (Deben tener un aval o respaldo en el que determine el aporte de recursos económicos, humanos o de bienes y servicios que realizara al proyecto.)	\$0
Donaciones o comodatos	\$0
Venta de servicios	\$0
Centro Desarrollo Tecnológicos	\$0
Otros	\$ 7.217.800
TOTAL	\$ 7.217.800

Egresos

Tabla 1. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$)

RUBROS	TOTAL
Personal	\$6.840.000
Equipos	\$0
Software	\$320.100
Materiales	\$57.700
Viajes	\$0
Salidas de campo	\$0

Servicios técnicos	\$0
TOTAL	\$7.217.800

Tabla 2. Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

Nombre de Docentes/ Expertos	Formación académica	Rol dentro del proyecto	Dedicación (Horas/semanas)	Total (\$)
Luis Felipe Cárdenas Losada	Doctorado	Coordinador Asesor clínico	90 h – sem 2021-2 Valor: 25.000	\$ 2.250.000
Dolly Castro Betancourt	Doctorado	Asesora epidemiológica	135 h – sem 2021-2 Valor: 22.000	\$ 2.970.000
Jean Paol Serrato Dussan	Universitario	Investigador	135h –sem 2021-2 Valor:4000	\$540.000
Oscar Mauricio Losada Salcedo	Universitario	Investigador	135h–sem 2021-2 Valor:4000	\$540.000
Juan José Acosta Moreno	Universitario	Investigador	135h–sem 2021-2 Valor:4000	\$540.000
TOTAL				\$6.840.000

Tabla 3. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios (en miles de \$)

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS
2 computadores	Necesarios para el desarrollo del proyecto	\$0
TOTAL		\$0

Tabla 4. Descripción de software que se planea adquirir (en miles de \$)

EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS
Windows 11	Sistema operativo	\$130.200
Microsoft office	Software de edición de texto	\$189.900
STATA 9.0	Software estadístico	\$0
TOTAL		\$320.100

Tabla 5. Descripción y justificación de los viajes (en miles de \$)

Lugar / No de viajes	JUSTIFICACION	Pasajes (\$)	Estadia (\$)	Total días	Recursos
TOTAL					\$0

Tabla 6. Valoraciones salidas de campo (en miles de \$)

ITEM	COSTO UNITARIO	NUMERO	TOTAL
TOTAL			\$0

Tabla 7. Materiales, suministros

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
Papelería	Impresión de instrumento e historias clinicas	\$15.000
1 Caja de lapiceros	Recolección de información de instrumentos	\$12.000
1 Grapadoras	Organización de papeleo	\$21.900
1 Carpetas A-Z	Clasificación de papeleo	\$8.800
TOTAL		\$57.700

Tabla 8. Servicios técnicos

EQUIPO	JUSTIFICACION	VALOR
TOTAL		\$0

Anexo F. Método Kaplan Meier

Kaplan-Meier Method

Alpha

0,05

<i>t</i>	<i>d</i>	<i>n</i>	$1-d/n$	<i>S(t)</i>	<i>s.e.</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>
0		29		1			
1	2	29	0,93103448	0,93103448	0,04705436	0,75140648	0,98229221
2	2	26	0,92307692	0,85941645	0,06522176	0,66738136	0,94482226
3	0	22	1	0,85941645	0,06522176	0,66738136	0,94482226
4	2	20	0,9	0,7734748	0,08227592	0,56081612	0,8921887
5	0	17	1	0,7734748	0,08227592	0,56081612	0,8921887
6	1	15	0,93333333	0,72190981	0,09153426	0,49727313	0,85899823
8	0	12	1	0,72190981	0,09153426	0,49727313	0,85899823
9	1	11	0,90909091	0,65628165	0,10411485	0,41427987	0,81767463
11	0	10	1	0,65628165	0,10411485	0,41427987	0,81767463
13	1	9	0,88888889	0,58336147	0,11528832	0,33094718	0,76899167
14	0	6	1	0,58336147	0,11528832	0,33094718	0,76899167
17	1	5	0,8	0,46668917	0,13927108	0,19362775	0,70205434
22	0	4	1	0,46668917	0,13927108	0,19362775	0,70205434
23	0	3	1	0,46668917	0,13927108	0,19362775	0,70205434
25	0	2	1	0,46668917	0,13927108	0,19362775	0,70205434
26	1	1	0	0	0		