



Universidad
Norbert Wiener

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA
MÉDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

Trabajo Académico

Enfermedad mínima residual del día 15 $\geq 0.1\%$ como predictor de recaída temprana en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020

**Para optar el Título de
Especialista en Hematología**

Presentado por:

Autora: Centeno Mamani, Yadira Diöne


Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7814-8758>

Asesor: Dr. Rosales Rimache, Jaime Alonso

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332>

Lima – Perú

2024

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSION: 01 REVISIÓN: 01

Yo, Yadira Diöne Centeno Mamani egresada de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica / Escuela de Posgrado de la Universidad Privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico “Enfermedad mínima residual del día 15 \geq 0.1% como predictor de recaída temprana en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020” Asesorado por el docente: Dr. Jaime Alonso Rosales Rimache, DNI 41111704, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1665-2332>. tiene un índice de similitud de (19) (diecinueve) % con código oid: 14912:332893812 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor
 Yadira Diöne Centeno Mamani
 DNI: 44073787



.....
 Firma
 Dr. Jaime Alonso Rosales Rimache
 DNI: 41111704

Lima, 07 de junio de 2024

Es obligatorio utilizar adecuadamente los filtros y exclusión del turnitin: excluir las citas, la bibliografía y las fuentes que tengan menos de 1% de palabras. EN caso se utilice cualquier otro ajuste o filtros, debe ser debidamente justificado en el siguiente recuadro.

En el reporte turnitin se ha excluido manualmente como se observa en la parte final del mismo lo que compone a la estructura del modelo de tesis de la universidad, como instrucciones o material de plantilla, redacción común o material citado, que no compromete la originalidad de la tesis.

INDICE

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	4
1.1 <i>Planteamiento del problema</i>	4
1.2 <i>Formulación del problema</i>	5
1.2.1 Problema general	5
1.2.2 Problemas específicos	6
1.3 <i>Objetivos de la investigación</i>	6
1.3.1 Objetivo general.....	6
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 <i>Justificación de la investigación</i>	6
1.4.1 Justificación teórica	6
1.4.2 Justificación metodológica	7
1.4.3 Justificación social	7
1.4.4 Importancia de la investigación	7
1.4.5 Viabilidad de la investigación.....	7
1.5 <i>Limitaciones del estudio</i>	7
1.6 <i>Delimitaciones de la investigación</i>	8
1.6.1 Temporal	8
1.6.2 Espacial	8
1.6.3 Recursos.....	8
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	9
2.1 <i>Antecedentes</i>	9
2.1.1 Internacionales	9
2.1.2 Nacionales.....	10
2.2 <i>Bases teóricas</i>	11
2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda B.....	11
2.2.2 Factores de mal pronóstico	13
2.2.3 Enfermedad mínima residual	14
2.3 <i>Formulación de hipótesis</i>	16
2.3.1 Hipótesis general.....	16
2.3.2 Hipótesis específicas.....	16
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	17
3.1 <i>Método de la investigación</i>	17
3.2 <i>Enfoque de la investigación:</i>	17
3.3 <i>Tipo de investigación:</i>	17
3.3.1 Según la intervención del investigador	17
3.3.2 Según la planificación de la toma de datos.....	18

3.3.3	Según el número de ocasiones en las que se mide la variable de estudio.	18
3.3.4	Según el número de variables asociados.....	18
3.4	<i>Nivel de la investigación:</i>	18
3.5	<i>Diseño de la investigación:</i>	19
3.6	<i>Población, muestra y muestreo</i>	19
3.6.1	Población.....	19
3.6.2	Muestra.....	20
3.6.3	Muestreo.....	21
3.7	<i>Variables y operacionalización</i>	22
3.7.1	Definición conceptual de variables.....	22
3.7.2	Operacionalización de variables.....	23
3.8	<i>Técnicas e instrumentos de recolección de datos</i>	25
3.8.1	Técnicas.....	25
3.8.2	Instrumentos.....	25
3.9	<i>Plan de procesamiento y análisis de datos</i>	26
3.10	<i>Aspectos éticos</i>	27
CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....		28
4.1.	Cronograma de actividades	28
4.2.	Presupuesto	29
REFERENCIAS.....		30
ANEXOS.....		34
<i>ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</i>		34
<i>ANEXO 2: MATRÍZ DE CONSISTENCIA</i>		35

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica maligna más frecuentes dentro de los 6 cánceres que suelen presentarse en niños y adolescentes (1). En el año 2020, la International Agency for Research on Cancer (IARC) ha reportado casos nuevos de leucemia a nivel mundial 80 491 y 32 761 de muertes, en América latina y el Caribe 9 067 casos nuevos y 4 211 de muertes (2). En el Perú se han registrado 633 casos nuevos de leucemia en el año 2020 y 318 muertes (3). La LLA corresponde al 80% de casos de las leucemias agudas en niños y adolescentes, alcanzando una curación del 90% en países desarrollados; sin embargo, en países subdesarrollados como el Perú solo se logra curar entre 35% y 45% de los pacientes (4).

Dentro de la LLA, la más frecuente es la LLA de células B (LLA B), el diagnóstico de esta enfermedad incluye, el mielograma, inmunofenotipo, índice de ADN, citogenética y biología molecular (5). Conocer el pronóstico de la LLA B es muy importante para estratificar el nivel de riesgo de los pacientes que está basado en criterios clínicos, biológicos y terapéuticos (6); en este último criterio se evalúa la respuesta precoz al tratamiento (7, 8).

El monitoreo de esta patología puede realizarse mediante la evaluación de la enfermedad mínima residual (EMR), que permite detectar pequeñas cantidades de células leucémicas durante y después del tratamiento (9). La EMR puede llevarse a cabo mediante pruebas de biología molecular como la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) y la next generation sequencing (NGS) o por citometría de flujo (10), ya que se ha demostrado que ambas tienen semejante sensibilidad, esto gracias a que la citometría de flujo ha logrado superar las limitantes que presentaba, llamándose actualmente Citometría de flujo de Nueva Generación (NGF) (11, 12).

La EMR a los 15 días después del diagnóstico evalúa la respuesta precoz del tratamiento y es usada actualmente como pronóstico independiente para

estratificar el nivel del riesgo de los pacientes, que puede ser riesgo estándar (<0.1%), intermedio (0.1% - 10%) y alto (>10%) de recaída. Esta información es valiosa porque si fuera necesario puede cambiarse el tratamiento de inducción (13). Se sabe que el 30-50% de las personas con LLA de células B presentan EMR y es un fuerte predictor de recaída en pacientes que culminaron su esquema de tratamiento (14). El riesgo de recaída es generalmente proporcional al nivel de EMR, aunque también depende de los subtipos de LLA según clasificación genotípica y fenotípica (15). No obstante, al ser una medida de la resistencia a los medicamentos in vivo y reflejar múltiples variables celulares, del huésped y del tratamiento, la EMR suele ser un factor de pronóstico independiente (16). Por otro lado, es importante mencionar que el estudio de EMR en sangre periférica y médula ósea roja no tienen buena correlación, y su abordaje en sangre periférica resulta más efectivo en la identificación de pronóstico adecuados y estratificación de riesgo basado en EMR al día 33 y semana 12 (17).

A pesar de que la LLA infantil es considerada como una enfermedad maligna curable debido a las recientes estrategias de tratamiento, puede ocurrir diferentes complicaciones y reacciones adversas, y la evaluación de la EMR es crítica para su abordaje (18). Desafortunadamente, los reportes sobre EMR en Perú son nulas, y las publicaciones abordan aspectos más epidemiológicos de la enfermedad, como incidencia, tasa de mortalidad y sobrevida en pacientes con leucemia y sus tipos (19, 20). La ausencia de información sobre EMR en Perú no permite un abordaje objetivo y limita acciones de fortalecimiento nacional en la prevención secundaria de los afectados.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿La enfermedad mínima residual (EMR) del día 15 $\geq 0.1\%$ es un predictor de recaída temprana en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA B) atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020?

1.2.2 Problemas específicos

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con el riesgo de recaída temprana en pacientes con LLA B atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Evaluar la EMR del día 15 $\geq 0.1\%$ como predictor de enfermedad de recaída temprana en pacientes con LLA B del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020.

1.3.2 Objetivos específicos

Evaluar la enfermedad mínima residual (EMR) del día 15 $\geq 0.1\%$ como predictor de recaída temprana en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA B) atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020.

1.4 Justificación de la investigación

1.4.1 Justificación teórica

En el Perú no existen estudios previos en los que se evalué la EMR del día 15 $\geq 0.1\%$ como predictor de la recaída temprana en LLA B, por ende, este trabajo busca aportar información complementaria que puede ser usada para fortalecer acciones de prevención secundaria, e incluso reducir el impacto global generado por la LLA de células B.

1.4.2 Justificación metodológica

La EMR del día 15 $\geq 0.1\%$ como predictor de recaída temprana, será fácilmente determinada por citometría de flujo que son pruebas objetivas, rápidas, reproducibles y altamente sensible. Consideramos que la exploración de EMR por citometría sienta bases para posteriores comparaciones frente a otras metodologías que puedan implementarse en hospital de mediana y alta complejidad para el monitoreo y seguimiento de pacientes con LLA B.

1.4.3 Justificación social

Esta investigación permitirá ayudar a la población peruana con LLA B, ya que, al poder predecir la recaída temprana culminado el tratamiento, ayudará al médico tratante para establecer una mejor estrategia terapéutica y prevenir eventos adversos.

1.4.4 Importancia de la investigación

La importancia de esta investigación es debido a que se podrá identificar la capacidad predictiva que tiene la EMR sobre la recaída temprana con un resultado oportuno, logrando así brindar información valiosa y complementaria que le permita al médico tratante modificar el tratamiento.

1.4.5 Viabilidad de la investigación

La información de los resultados de la EMR del día 15, evaluación de recaída temprana y los datos demográficos, si podrá ser obtenida a partir de los informes de resultados de citometría de flujo. Para ello, obtendremos la aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, así como los permisos del Servicio de patología clínica.

1.5 Limitaciones del estudio

Debido a la limitación de obtener información de la historia clínica, no hemos incluido variables que evalúen los esquemas de tratamiento, enfermedades concomitantes o cualquier factor que pueda modificar el comportamiento de la EMR; por lo tanto, existe riesgo de ocurrencia de sesgo de confusión. Sin embargo, incluiremos a las variables demográficas como potenciales

confusores que serán considerados en los análisis ajustados. Por otro lado, dado que el diseño que emplearemos es una cohorte retrospectiva, la temporalidad es una característica de la causalidad, por lo que nuestros hallazgos serán más consistentes respecto a un estudio transversal.

1.6 Delimitaciones de la investigación

1.6.1 Temporal: Seguimiento a partir del año 2020

1.6.2 Espacial: Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja

1.6.3 Recursos: Se contará con recursos humanos, como especialistas en hematología y médicos hematólogos que ayudarán en la interpretación de los resultados de EMR. Por otro lado, la infraestructura del IESN es la más moderna en el Perú, y se trabaja bajo un sistema de gestión de calidad que garantiza la validez y confiabilidad de las mediciones por citometría de flujo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

2.1.1 Internacionales

Liu HC, et al. (2019, China) desarrolló un estudio retrospectivo, observacional que tuvo por objetivo evaluar el impacto como predictor pronóstico de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con LLA para una terapia dirigida, realizado en 402 pacientes entre 1 y 18 años, los cuales tenían 2 programaciones para medir la enfermedad mínima residual, que fueron durante la inducción (días 15 -19) y post inducción (días 35-42); se logró evidenciar diferencias significativas ($p=0.0003$) en la supervivencia general porque 321(80%) presentaron una adherencia exacta a la medición de la enfermedad mínima residual y 80 (20%) tuvieron falta de adherencia. El estudio concluye que la medición de la enfermedad mínima residual durante y post inducción es un predictor del pronóstico significativo que permite dirigir el tratamiento para incrementar la supervivencia libre de eventos (21).

Shalabi H, et al. (2020, EE.UU) realizó un estudio retrospectivo, observacional cuyo objetivo fue comparar 3 metodologías, la evaluación por citometría de flujo, la evaluación morfológica de aspirado de médula ósea y de biopsia de médula de ósea para la detección de recaída en LLA B, desarrollada en 410 pacientes, de los cuales 89 presentaban recaída; donde se evidencio discrepancia entre los resultados de estas 3 metodologías y que la citometría de flujo debía ser incluida para descartar LLAB en recaída. La investigación concluye que las 3 metodologías se complementan para la detección de enfermedad, sin embargo, se resalta la alta sensibilidad de la citometría de flujo como prueba para la detección de enfermedad mínima residual (22).

Farweez BA, et al. (2020, Egipto), realizó un estudio prospectivo, observacional que tenía por objetivo evaluar como la enfermedad mínima residual del día 15 en LLA B se relaciona con los factores pronósticos estándar y su impacto clínico, realizado en 72 pacientes entre 6 meses y 15.5 años de edad de los

cuales 16 presentaron alteraciones citogenéticas de alto riesgo [t (9;22) BCR/ABL, t(1;19) TCF3/PBX1 y reordenamiento del gen 11q23 MLL]; se evidencio que el 75% de los pacientes de alto riesgo tuvo una enfermedad mínima residual del día 15 positiva durante su tratamiento de inducción. Se concluyó que lo pacientes estratificados dentro del grupo de riesgo estándar y con una enfermedad mínima residual del día 15 negativa no requieren de estudios de mayor complejidad a diferencia de los de alto riesgo, además esta medición permite establecer un perfil pronóstico de cada paciente (23).

Radu LE, et al. (2020, Rumania) realizó un estudio retrospectivo, observacional que tuvo por objetivo evaluar a la enfermedad mínima residual del día 15 y 33 como pronóstico de la LLA en infantes, desarrollado en 133 pacientes diagnosticados entre enero del 2016 y diciembre del 2018, con seguimiento hasta diciembre del 2019; donde se encontró que la mortalidad sin recaídas, supervivencia general y supervivencia libre de eventos fue predicha por la enfermedad mínima residual de día 33 y la respuesta al tratamiento con prednisona. Se concluyó que la respuesta al tratamiento, la enfermedad mínima residual del día 15, la enfermedad mínima residual del día 33 y el grupo de riesgo son factores que predicen de forma independiente el pronóstico de la LLA en infantes (24).

2.1.2 Nacionales

Castro S, et al. (2018, Perú), realizo un estudio observacional, analítico y de cohorte retrospectiva que tenía como objetivo conocer la sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes con LLA relacionados a factores asociados, realizado en 348 pacientes menores de 14 que recibieron como mínimo una sesión de quimioterapia y su posterior en el periodo 2000-2013, donde se evidencio una tasa de mortalidad y recaída de 32,5 % y 66,1 % respectivamente. En un análisis bivariado los factores relacionados con una menor sobrevida global fueron el recuento leucocitario al diagnóstico, linaje distinto a B, edad al diagnóstico, cariotipo, estratificación de riesgo, recaída en médula ósea, falla al tratamiento de inducción, y la enfermedad mínima residual positiva; además se observó que una menor sobrevida libre de enfermedad en

el género masculino, edad al diagnóstico, recuento de leucocitos al diagnóstico, linaje distinto a B, la estratificación de riesgo y su respuesta a la prednisona. Se concluyó que en el Perú tenemos una sobrevida global y libre de enfermedad menor a las referenciadas a nivel mundial, por lo que sugiere se realicen más investigaciones que permitan mejorar y fortalecer el diagnóstico y monitoreo (20).

Tafur BA, et al. (2022, Perú), realizó un estudio observacional analítico y de cohorte retrospectivo que tuvo por objetivo conocer el tiempo de diferimiento y recaída posterior a la quimioterapia de inducción en niños con LLA en un hospital nacional de Lambayeque, realizado entre el 2011 y 2016 en 75 pacientes de 2 a 15 años con remisión completa después del tratamiento de inducción; donde se encontró que más de la mitad presentaron recaída a pesar de tener una buena respuesta a la inducción, 21 pacientes tuvieron EMR positiva, también se observó que estos pacientes presentaron un diferimiento de 6 días entre la culminación de la inducción y la fase de consolidación del tratamiento con respecto a los que no recayeron. Se concluyó que el tiempo mayor a 7 días de diferimiento entre las diferentes fases de tratamiento tiene gran impacto negativo en que se mantenga la remisión de la enfermedad, además la EMR fue el factor de riesgo de mayor importancia en la recaída (25).

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda B

Es una neoplasia maligna originada a partir de precursores linfoides de células B más frecuentes en población pediátrica que su diagnóstico incluye criterios clínicos, hematológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos-molecular (26, 27). Según la OMS del año 2022 se han clasificado como se muestra en la tabla 1 (28):

Tabla N°1. Clasificación de neoplasias de células B precursoras OMS 2022

Precursor B-cell neoplasms
<i>B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities

* Tomada de: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms

- Inmunofenotipo de LLA B

La LLA B se caracteriza por la expresión de marcadores de superficie y de citoplasma que permite su identificación de linaje y subtipificación, estos linfoblastos B patológicos deben expresar como mínimo 2 antígenos de la línea B como CD19, CD79a, o CD22; el Grupo Europeo para la caracterización de las leucemias agudas de acuerdo a sus características inmunofenotípica lo

divide en los siguientes subtipos en Pro B, B común, Pre B y B madura como se observa en la tabla N°2 (29, 30).

Los subtipos de la LLA B se diferencian por la ausencia o presencia de la expresión de los antígenos CD10, cyIgM (Inmunoglobulina M citoplasmática) y sIgM (Inmunoglobulina M de superficie) (30).

Tabla N°2. Clasificación inmunológica de las leucemias linfoides agudas (LLA), según el Grupo Europeo para la caracterización de las leucemias agudas

Línea	Subtipo	Características fenotípicas
LLA-B	Pro B (B I)	CD19+, CyCD79+ o CD22+, CD10-, Cylgμ-, sIgM- (o todas)
	Común (B II)	CD10+, Cylgμ-, sIgM-
	Pre B (B III)	Cylgμ+, sIgM-
	B (IV)	sIgM-
LLA-T	Pro T (T I)	CD7+, CyCD3+
	Pre T (T II)	CD7+, CyCD3+, CD2+ o CD5+ o CD8+ (o todas)
	T cortical (T III)	CD7+, CyCD3+, CD1a+
	T medular (T III)	CD3+ y CD1a; CD7+

* Tomada de: Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas

2.2.2 Factores de mal pronóstico

- Edad <1 año
- Recuento de leucocitos >20 000 mm³.
- LLA B subtipo Pro B.

- Alteración citogenético molecular, con excepción de hiperdiploidia, t (12; 21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1 y t (1; 19) (q23; p 13.3); TCF3-PBX1.
- MRP (mala respuesta a la prednisona) en el día 8 de inducción, donde se observa ≥ 1.000 blastos absolutos/ μ l en la sangre periférica.
- Enfermedad mínima residual del día 15.
- Enfermedad mínima residual del día 33 (31).

2.2.3 Enfermedad mínima residual

La citometría de flujo multiparamétrica de 8 colores que involucra el uso de anticuerpos monoclonales en combinación de fluorocromos que permite diferenciar las células B normales y de regeneración de aquellas que son células patológicas mediante el inmunofenotipo aberrante que estas últimas pueden presentar (32, 33), además brinda información acerca de la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global de enfermedad (34).

La EMR es la cantidad de enfermedad capaz de detectar por debajo de límites inferiores de la microscopia convencional (1 de 100 células), puede evaluarse tanto en médula ósea como en sangre periférica de acuerdo al origen de la neoplasia hematológica. Es considerado de gran utilidad porque brinda información pronostica independiente y permite direccionar el tratamiento de acuerdo al grupo de riesgo establecido. Existen 3 métodos principales para su evaluación, la NGS, PCR y Citometría de flujo, siendo esta última ampliamente utilizada por las diversas ventajas que ofrece y dentro de los cuales permite alcanzar una sensibilidad semejante a la biología molecular (32).

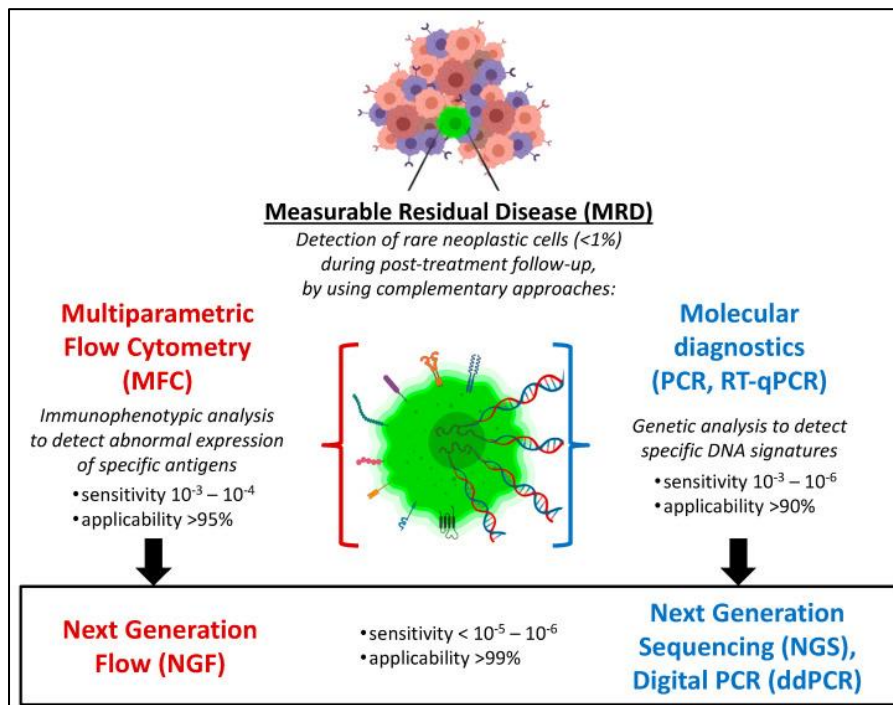


Figura N°1. Clasificación inmunológica de las leucemias linfoides agudas (LLA), según el Grupo Europeo para la caracterización de las leucemias agudas. (Tomada de: Multiparametric Flow Cytometry for MRD Monitoring in Hematologic Malignancies: Clinical Applications and New Challenges)

Actualmente se conoce la citometría de flujo de próxima generación de Euro Flow, aquella que permite alcanzar una sensibilidad de $<2 \times 10^{-6}$, cercana secuenciación de próxima generación (NGS) ($<1 \times 10^{-6}$), esto se logra debido al obtener más de 10 millones de células mediante un proceso conocido como lisis masiva (35).

- Grupos de riesgo (31)
- Riesgo estándar (<0.1%)
- Riesgo Intermedio (0.1% - 10%)
- Riesgo Alto (>10%)

- Recaída temprana

Se vuelve a presentar enfermedad a ≤ 36 meses de haber alcanzado la remisión completa (31).

- Persistencia de enfermedad

Cuando nunca llega a presentar una Enfermedad mínima residual negativa después de su diagnóstico (31).

2.3 Formulación de hipótesis

2.3.1 Hipótesis general

Hipótesis nula (H_0): La EMR del día 15 $\geq 0.1\%$ no es un predictor de recaída temprana en pacientes con LLA B atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020.

Hipótesis alterna o de investigación (H_a): La EMR del día 15 $\geq 0.1\%$ es un predictor de recaída temprana en pacientes con LLA B atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020.

2.3.2 Hipótesis específicas

- Existen factores de riesgo asociados significativamente con el riesgo de recaída temprana en pacientes con LLA B atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Método de la investigación

De método hipotético deductivo, según Muñoz (2016) describe a este tipo de método donde a partir de conocimientos específicos puede evidenciar conocimientos generales. Este método formar nuestra hipótesis en base a información ya existente, que permitirá inferir conclusiones con previa verificación (36).

3.2 Enfoque de la investigación:

De enfoque cuantitativo, según Hernández, Fernández y Baptista (2014) refiere que el método cuantitativo utiliza la recolección de elementos para comprobar las hipótesis utilizando cálculos numéricos y herramientas estadísticas para identificar parámetros de comportamiento y comprobar conjeturas (37).

3.3 Tipo de investigación:

La investigación básica, Según Baena (2017), es una investigación pura, en el estudio de un problema y como objetivo es la búsqueda de nuevos conocimientos, proponiendo la modificación de los principios teóricos que ya existente e incrementando los saberes científicos (38).

3.3.1 Según la intervención del investigador

Es observacional, donde el observador recoge o registra la significancia de una conducta, evitando en todo momento la manipulación a través de la observación más adecuada y sistemática (39).

3.3.2 Según la planificación de la toma de datos

Retrospectivo, debido a que en nuestra investigación se recolectará la información a partir de hechos ya ocurridos, los datos se encuentran en los informes del servicio de Hematología especializada de los pacientes con diagnóstico de LLA B del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

3.3.3 Según el número de ocasiones en las que se mide la variable de estudio

Longitudinal, ya que formaremos una cohorte conformada por pacientes con LLA B que serán seguidos por 36 meses hasta la ocurrencia de EMR (37).

3.3.4 Según el número de variables asociados

Analítica, porque nuestra investigación plantea y pone a prueba una hipótesis relacionando las variables; según Hernández Fernández y Baptista (2014), este método consiste en la “desmembración de un todo, descomponiéndolo en sus partes o elementos para observar las causas, la naturaleza y los efectos” (37).

3.4 Nivel de la investigación:

Es predictiva, según Hernández, Fernández y Baptista (2014) es la asociación de variables que permiten predecir un evento. Estos niveles de investigación son básicamente inferenciales ya que pueden realizar una estimación puntual y se puede contrastar la hipótesis (37).

3.5 Diseño de la investigación:

No experimental de diseño longitudinal, definido por Hernández, Fernández, Baptista (2014) como un estudio que se realiza sin la manipular las variables y en los que sólo se observan los fenómenos en su ambiente natural para después analizarlos. Es longitudinal, porque observamos el fenómeno de interés en diferentes momentos del tiempo (37). A continuación, se muestra un diagrama de flujo de la estructura de la cohorte:

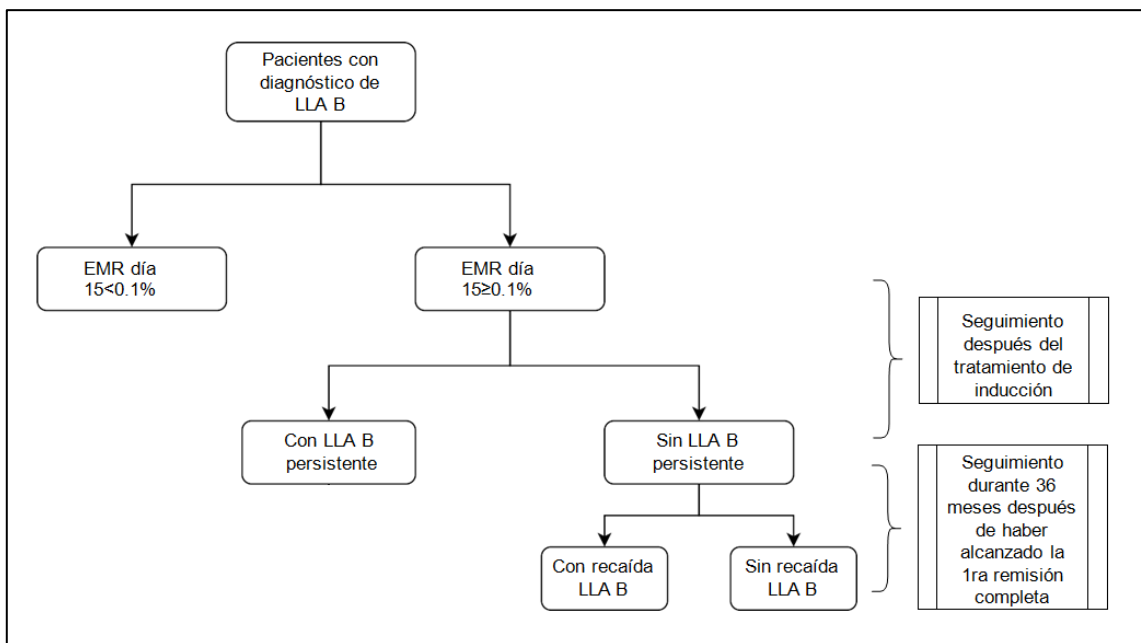


Figura N° 2. Flujo de la cohorte de investigación (Fuente: elaboración propia)

3.6 Población, muestra y muestreo

3.6.1 Población

Está conformada por todos los pacientes menores de edad con diagnóstico confirmatorio de LLA B que recibieron tratamiento y fueron atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja en el año 2020 en un periodo de seguimiento mínimo de 36 meses. Según Muñoz (2016) una población es un grupo de individuos que permite obtener información valiosa para una investigación, donde se usa una muestra representativa cuando el estudio de toda la población sea dificultosa (36).

3.6.2 Muestra

Ya que el estudio es una cohorte retrospectiva, se tomará la totalidad de registros de pacientes con LLA B y se calculará la potencia que genera dicha muestra. El cálculo se realizará en un modelo de regresión de Cox (40) y empleando el programa estadístico PASS (power analysis and sample size) versión 11, asumiendo un nivel de confianza de 95% y 50 registros evaluados en los días 15, 33 y 78 del año 2020. Así mismo, de acuerdo con los reportes de Bassan R et al (16), consideraremos un Hazard ratio de 2.34, y una proporción esperada del evento (recaída de LLA B) de 21.7% según los hallazgos de Shalabi H et al (22), y asumiremos un R^2 para ajuste de modelo final de 0.75. Este cálculo generó una potencia de 80.15%, superando a 80%, valor mínimo permisible para estudios analíticos. A continuación, se adjunta los parámetros ingresados:

The screenshot displays the 'Cox Regression' window in the PASS software. The interface includes a menu bar (File, View, Run, Procedures, Tools, Window, Help) and a toolbar with icons for Reset, Open, Save As, Home, Favorites, Recent, Loaded, Output, Gallery, Chapter PDF, and Help. The main area is divided into several sections:

- Run:** A green button to execute the procedure.
- Data:** A blue header for the input parameters section.
- Solve For:** 'Find (Solve For):' is set to 'Power and Beta'.
- Error Rates:** 'Power (1-Beta):' is 0.80 and 'Alpha (Significance Level):' is 0.05.
- Sample Size:** 'N (Sample Size):' is 50 and 'P (Overall Event Rate):' is 0.218.
- Effect Size:** 'Hazard Ratio' section includes 'B (Log Hazard Ratio):' set to 0.8502. The 'Covariates (X1 is the Variable of Interest)' section includes 'R-Squared of X1 with Other X's:' set to 0.75 and 'S (Standard Deviation of X1):' set to 2.
- Test:** 'Alternative Hypothesis:' is set to 'Two-Sided'.

On the right side, there is a 'Procedure Progress' section with a 'Display Chart' option. At the bottom right, there is a 'Start' button with a play icon.

El resultado obtenido fue el siguiente:

Cox Regression Power Analysis							
Numeric Results							
	Sample Size (N)	Reg. Coef. (B)	S.D. of X1 (SD)	Event Rate (P)	R-Squared X1 vs Other X's (R2)	Two-Sided Alpha	Beta
Power	50	0.8502	2.0000	0.2180	0.7500	0.05000	0.19850

3.6.3 Muestreo

El muestreo será no probabilístico intencional, según Hernández, Fernández y Baptista (2014) el muestreo no probabilístico solo toma en cuenta los criterios propios del investigador (37).

Los registros que proceden de pacientes incluidos en el presente estudio deben de cumplir los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de LLA B del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja en el año 2020.
- Pacientes que tengan estudio de EMR del día 15
- Pacientes que tengan estudio de EMR post tratamiento de inducción
- Pacientes sin persistencia de enfermedad deben tener estudios de EMR dentro de los 36 meses al diagnóstico.

Criterios de exclusión

- Pacientes de que tuvieran diagnóstico de Leucemia de fenotipo mixto B/Mieloide.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento.

3.7 Variables y operacionalización

3.7.1 Definición conceptual de variables

Variable desenlace: Recaída temprana.

Definición conceptual: La persistencia de enfermedad se conoce como la EMR positiva posterior al tratamiento de inducción. La recaída temprana es la EMR positiva dentro de los 36 meses después del diagnóstico (31).

Variable exposición: EMR del día 15 $\geq 0.1\%$

Definición conceptual: Es la EMR realizada 15 días es una prueba de laboratorio que es considerado de factor pronóstico y permite estratificar a los pacientes en el grupo de riesgo intermedio y alto (13).

Covariables:

- Edad
- Sexo
- Leucocitos $<10\ 000$ ó $>30\ 000$ mm³
- Genes de fusión de mal pronóstico

3.7.2 Operacionalización de variables

Variable dependiente	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa (Niveles o rangos)
Recaída temprana	EMR positiva dentro de los 36 meses de haber alcanzado la primera remisión completa.	Adimensional	Expresada en %	Dicotómica nominal	VR: =0% VR: >0%
Variable independiente	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa (Niveles o rangos)
EMR Día 15 $\geq 0.1\%$	Estudio de laboratorio que se realizara por citometría de flujo en el día 15 del diagnóstico, durante el tratamiento de inducción	Adimensional	Expresada en %	Dicotómica nominal	No: <0.1% Si: $\geq 0.1\%$
Variable independiente secundaria	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala de medición	Escala valorativa (Niveles o rangos)

Edad	Número de años de los pacientes al diagnóstico.	Adimensional	Años	Numérica discreta	No aplica
Sexo	Género de nacimiento de los pacientes.	Adimensional	Varón Mujer	Dicotómica nominal	No aplica
Recuento de leucocitos	Mal pronóstico de acuerdo a la leucopenia o leucocitosis presente al diagnóstico	Adimensional	Conteo celular	Numérica discreta	<10000 ó >30000 mm ³
Alteración citogenético molecular del mal pronóstico	Todas las alteraciones citogenéticas moleculares en LLA B excepto la hiperdiploidia, t(1,19)/ TCF3-PBX1 ó t(12,21)/ ETV6-RUNX1	Adimensional	Presencia Ausencia	Dicotómica nominal	hiperdiploidia, t(1,19)/ TCF3-PBX1 ó t(12,21)/ ETV6-RUNX1

3.8 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.8.1 Técnicas

Observación: realizaremos un proceso de revisión exhaustiva de los reportes de citometría de flujo procedentes de pacientes con LLA B atendidos durante el año 2020. Esta actividad requiere alta concentración para evitar errores de digitación al momento de construir la base de datos.

Registro: la información que extraigamos de los reportes de laboratorio (datos demográficos, recuento de leucocitos, presencia de alteraciones citogenético-moleculares y grupo de riesgo establecido por el médico tratante) será llenados en una hoja de cálculo de forma codificada y anonimizada. Para ello, dos personas serán las responsables de registrar la información, y como procedimiento de control de calidad, se seleccionarán 20 registros aleatoriamente, los cuales serán completados por los registradores, y se verificará el nivel de concordancia entre ambos, a fin de evitar errores de digitación.

3.8.2 Instrumentos

El instrumento para la recolección de los datos será una ficha de recolección de datos realizada por el investigador. Los datos serán tomados a partir de los informes de citometría de flujo. La búsqueda de los resultados incluye información de EMR del día 15, EMR posterior al tratamiento de inducción y EMR hasta los 36 meses en ausencia de recaída de enfermedad. En caso de que se identifique recaída de enfermedad, el seguimiento de la cohorte se dará por cerrada para ese registro.

La evaluación de EMR de LLA B fue obtenida por la metodología de citometría de flujo basada en el procesamiento de muestras de médula ósea de acuerdo al protocolo EUROFLOW (35), este incluye paneles de 8 colores que permiten la detección de poblaciones de linfoblastos de células B patológicos. Euroflow establece el uso de los siguientes marcadores: CD20, CD45, CD81, CD66c, CD123, CD73, CD304, CD34, CD19, CD10 y CD38. Se empleó un citómetro de

flujo (Becton Dickinson Biosciences, FACS Canto II, Estados Unidos) con capacidad de procesamiento en el software Infinicyt versión 2.0 (Cytogonos, Estados Unidos). Este equipo trabaja con un sistema cerrado, de tal forma que todos los insumos y reactivos fueron de la marca del equipo.

La identificación de alteraciones citogenéticas fue evaluada en el Laboratorio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

3.9 Plan de procesamiento y análisis de datos

Se construirá una base de datos en hoja de cálculo, la cual será exportada al programa estadístico Stata versión 17.0 (Stata Corp. LCC, Colleague Station, TX, USA). Las variables serán presentadas en medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartil), previo análisis de curtosis, asimetría e histograma de cada variable numérica. El desenlace de interés (recaída de LLA B) será comparado en un análisis bivariado mediante la prueba chi cuadrado de Pearson, exacta de Fisher o Yates, dependiendo de las frecuencias esperadas analizadas. Para el caso de las variables independientes numéricas, emplearemos la prueba t-Student previa evaluación de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. En ambos casos, consideramos como valor significativo un valor de probabilidad menor a 0.05. La relación entre EMR y recaída de LLA B será evaluada en un modelo de regresión de Cox, donde calcularemos el Hazard ratio como medida de asociación cruda y ajustada por edad, sexo, y presencia de alteración genética. Los factores asociados con la recaída, serán evaluados en el mismo modelo. También calcularemos el intervalo de confianza al 95% y el valor de probabilidad. La capacidad predictiva de la recaída de LLA B será evaluada finalmente en un análisis de curva ROC (característica receptor-operador), donde estimaremos el valor AUC (área bajo la curva) y su intervalo de confianza, así como los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El valor AUC será también representado en gráficos ROC.

3.10 Aspectos éticos

El proyecto será registrado y evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, así como por el Comité de Ética de la Universidad Privada Norbert Wiener. Dado que es un estudio retrospectivo, no se requerirá de consentimiento informado, y su ejecución no involucra perjuicio para los pacientes. El manejo de la información generada en el estudio será confidencial, y se garantizará mediante la anonimización y codificación de la data, la cual estará alojada en la computadora personal de la investigadora, y se creará un backup de respaldo en una nube de acceso exclusivo a la investigadora. Finalmente, la investigadora declara no tener ningún conflicto de interés, ni ser auspiciado por alguna marca que pueda generar resultados tendenciosos.

CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

4.1. Cronograma de actividades

FASE	AÑO 2024																			
	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Búsqueda bibliográfica y formulación del proyecto de investigación	x	x																		
Registro del proyecto al Comité de Ética de la UPNW e INSN		x			x	x			x											
Levantamiento de observaciones del Comité de Ética									x				x							
Aprobación del proyecto por el Comité de Ética													x				x			
Gestión administrativa en la EP de Tecnología Médica																	x			
Revisión del proyecto y corrección																	x	x		
Programación para sustentación del proyecto																				x
Sustentación del proyecto																			x	
Envío del proyecto versión final																				x
Publicación en el repositorio de la UPNW																				x

4.2. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO TOTAL (S/.)
BIENES			
Licencia Microsoft office	1	250.00	250.00
Licencia para Stata versión 17.0	1	600.00	600.00
Licencia antivirus	1	150.00	150.00
Disco duro externo	1	100.00	100.00
SUBTOTAL			1100.00
SERVICIOS			
Internet	Mensual	40.00	110.00
SUBTOTAL			110.00
TRANSPORTE			
Local por día	40	20.00	800.00
SUBTOTAL			800.00
TOTAL			2010.00

REFERENCIAS

1. OMS. El cáncer infantil. Geneva, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer-in-children>.
2. IARC. Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
3. MINSA. Minsa evalúa la situación actual de leucemia linfoblástica aguda. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/592867-minsa-evalua-lasituacion-actual-de-leucemia-linfoblastica-aguda>.
4. MINSA. Plan Nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años. Lima, Perú: Ministerio de Salud, 2017 Contract No.: Resolución Ministerial N° 383-2017-MINSA
5. Cobaleda C, Sánchez-García I. B-cell acute lymphoblastic leukaemia: towards understanding its cellular origin. *Bioessays*. 2009;31(6):600-9.
6. Huang FL, Liao EC, Li CL, Yen CY, Yu SJ. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments. *Oncol Lett*. 2020;20(1):448-54.
7. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría*. 2021;56(1):1-9.
8. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1645-66.
9. Correia RP, Bento LC, de Sousa FA, Barroso RS, Campregher PV, Bacal NS. How I investigate minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *International journal of laboratory hematology*. 2021;43(3):354-63.
10. Kim IS. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: technical aspects and implications for clinical interpretation. *Blood research*. 2020;55(S1):S19-s26.
11. Kruse A, Abdel-Azim N, Kim HN, Ruan Y, Phan V, Ogana H, et al. Minimal Residual Disease Detection in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).

12. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129(3):347-57.
13. Silva KAS, Spagnol F, Farias MG, Alegretti AP, Michalowski MB, Daudt LE. Influence of minimal residual disease by multiparametric flow cytometry at day 15 of induction in risk stratification of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia treated at a referral hospital in southern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(4):348-55.
14. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-31.
15. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:7-12.
16. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(10):2028-39.
17. Volejnikova J, Mejstrikova E, Valova T, Reznickova L, Hodonska L, Mihal V, et al. Minimal residual disease in peripheral blood at day 15 identifies a subgroup of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with superior prognosis. *Haematologica*. 2011;96(12):1815-21.
18. Öztürk AP, Koç B, Zülfikar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(1):e39-e47.
19. Valcarcel B, Murillo F, Torres-Roman JS. Association of healthcare system factors with childhood leukemia mortality in Peru, 2017-2019: A population-based analysis. *J Cancer Policy*. 2021;29:100288.
20. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2018;35:416-24.
21. Liu H-C, Yeh T-C, Jaing T-H, Chen S-H, Hsiao C-C, Wang S-C, et al. The Adherence to MRD Time Points Is a Significantly Prognostic Predictor in an

- MRD-Directed Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Taiwan. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):3813-.
22. Shalabi H, Yuan CM, Kulshreshtha A, Dulau-Florea A, Salem D, Gupta GK, et al. Disease detection methodologies in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: Opportunities for improvement. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28149.
 23. Farweez BAT, Kassim NA, Abdelfataah MF, Hassan NM, Hassnien DEA, El-Sakhawy YN. Clinical impact of early minimal residual disease detection at day 15 in precursor B-childhood acute lymphoblastic leukemia: an Egyptian experience. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2020;21(1):28.
 24. Radu LE, Colita A, Pasca S, Tomuleasa C, Popa C, Serban C, et al. Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. *Front Oncol*. 2020;10:923.
 25. Díaz-Silva VH, Dolores Tafur-Hoyos BA, Burga-Guevara DK, Sánchez Neira C. Diferimiento y recaída post-inducción quimioterápica en niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Nacional De Lambayeque. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2022;15:81-5.
 26. IARC. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
 27. ACS. Leucemia linfocítica aguda en adultos (ALL). Estados Unidos: American Cancer Society; 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-linfocitica-aguda.html>.
 28. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
 29. Suárez V, Pérez L, Domínguez G, Abraham C. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2015;31:242-53.

30. J, Ramos-Peñafiel C, G P-M, E R-F, Santoyo-Sánchez A, E M-G, et al. CD19 and CD22 expression in patients with acute lymphoblastic leukemia: relationship with age and morphological variants. *Revista de Hematología México*. 2017;18:58-67.
31. IESN. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, 2021.
32. Riva G, Nasillo V, Ottomano AM, Bergonzini G, Paolini A, Forghieri F, et al. Multiparametric Flow Cytometry for MRD Monitoring in Hematologic Malignancies: Clinical Applications and New Challenges. *Cancers (Basel)*. 2021;13(18).
33. Hernandez E, Bernal-Estevez D, Cruz-Baquero A. Enfermedad mínima residual por citometría de flujo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Nova*. 2022;20.
34. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):e170580.
35. Urushihara R, Takezako N, Yoroidaka T, Yamashita T, Murata R, Satou K, et al. Eight-color multiparameter flow cytometry (EuroFlow-NGF) is as sensitive as next-generation sequencing in detecting minimal/measurable residual disease in autografts of patients with multiple myeloma. *EJHaem*. 2023;4(1):184-91.
36. Muñoz Rocha C. Metodología de la investigación México DF2016.
37. Hernández R, Fernández C. Metodología de la investigación Education M-H, editor. México DF2014.
38. Baena G. Metodología de la investigación patria Ge, editor. México DF2017.
39. Ynoub R. El proyecto y la metodología de la investigación. Editores CL, editor. Buenos Aires, Argentina2007.
40. Hsieh FY, Lavori PW. Sample-size calculations for the Cox proportional hazards regression model with nonbinary covariates. *Control Clin Trials*. 2000;21(6):552-60.

ANEXOS

ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código de identificación:

Fecha de inicio: / /

.....

Grupo de seguimiento

Con EMR

Sin EMR

Variables epidemiológicas

1. Edad al momento del diagnóstico: _____ (años)

2. Sexo:

Femenino

Masculino

Variables de seguimiento

Variables	Registro de información durante el seguimiento hasta los 36 meses				
	Basal	Día 15	Día 33	Día 78	Día: ____*
Recuento de leucocitos (wbc/mm3)					
Recaída temprana (No / Si)					
Alteración citogenética (No / Si)					
Hiperdiploidia					
t(1,19)/ TCF3-PBX1					
t(12,21)/ ETV6-RUNX1					

*Se añadirá más columnas conforme se encuentre registros para cada paciente evaluado.

ANEXO 2: MATRÍZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO DEL PROYECTO: ENFERMEDAD MINIMA RESIDUAL DEL DIA 15 $\geq 0.1\%$ COMO PREDICTOR DE RECAIDA TEMPRANA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA B DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO SAN BORJA, EN EL AÑO 2020

AUTORA: CENTENO MAMANI, YADIRA DIÖNE

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	VARIABLES	DIMENSIÓN	METODOLOGÍA
<p>General: ¿La enfermedad mínima residual (EMR) del día 15 $\geq 0.1\%$ es un predictor de recaída temprana en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA B) atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020?</p>	<p>General: Evaluar la enfermedad mínima residual (EMR) del día 15 $\geq 0.1\%$ como predictor de recaída temprana en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA B) atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020.</p>	<p>Dependiente: Recaída temprana</p> <p>Independiente: EMR Día 15 $\geq 0.1\%$</p>	<p>Adimensional</p> <p>Adimensional</p>	<p>Enfoque de la investigación: Cuantitativo</p> <p>Tipo de investigación: Básico</p> <p>Nivel de investigación: Predictivo</p> <p>Método de investigación: Hipotético deductivo</p> <p>Diseño de investigación: Cohorte retrospectiva</p>
<p>Específico: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados con el riesgo de recaída temprana en pacientes con LLA B atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020?</p>	<p>Específico: Identificar los factores de riesgo asociados con el riesgo de recaída temprana en pacientes con LLA B atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, en el año 2020</p>	<p>Covariables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - Recuento de Leucocitos - Alteración citogenética molecular del mal pronostico 	<p>Adimensionales</p>	<p>Población: Pacientes menores de edad con diagnóstico confirmatorio de LLA B que recibieron tratamiento y fueron atendidos en el INSN San Borja en el año 2020 en un periodo de seguimiento mínimo de 36 meses</p> <p>Muestra: 50 registros que generan un poder de 80.15%, asumiendo un HR de 2.34, proporción de recaída de 21.7% y un nivel</p>

				<p>de confianza de 95% y R2 de ajuste de 0.75.</p> <p>Técnicas de procesamiento de datos: Estadística descriptiva, bivariada (chi cuadrado) y multivariada (regresión de Cox, cálculo de HR crudo y ajustado), y análisis en curva ROC (AUC e intervalo de confianza al 95%). Uso del programa Stata versión 17.</p>
--	--	--	--	---

● 19% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 17% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 11% Base de datos de trabajos entregados
- 4% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	1%
2	hdl.handle.net Internet	1%
3	scielo.org.pe Internet	1%
4	researchgate.net Internet	1%
5	docplayer.es Internet	<1%
6	repositorio.unal.edu.co Internet	<1%
7	repositorio.unap.edu.pe Internet	<1%
8	minsalud.gov.co Internet	<1%