



Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ingeniería  
Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial

**DISEÑO DE INVESTIGACIÓN PARA EL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA PARA  
COMPARAR LA SOBREVIDA GLOBAL DE DOS PROTOCOLOS PARA TRATAR A  
PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE LOS  
AÑOS 2017 AL 2020 EN LA UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Jenny Marthalidia Velásquez Herrera**

Asesorado por M. A. Dra. Thelma Beatriz Velásquez Herrera

Guatemala, mayo de 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**DISEÑO DE INVESTIGACIÓN PARA EL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA PARA  
COMPARAR LA SOBREVIDA GLOBAL DE DOS PROTOCOLOS PARA TRATAR A  
PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE LOS  
AÑOS 2017 AL 2020 EN LA UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
POR

**JENNY MARTHALIDIA VELÁSQUEZ HERRERA**

ASESORADO POR LA M.A. DRA. THELMA BEATRIZ VELASQUEZ HERRERA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

**INGENIERA INDUSTRIAL**

GUATEMALA, MAYO DE 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA



**NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA**

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
VOCAL I	Ing. José Francisco Gómez Rivera
VOCAL II	Ing. Mario Renato Escobedo Martínez
VOCAL III	Ing. José Milton de León Bran
VOCAL IV	Br. Kevin Vladimir Cruz Lorente
VOCAL V	Br. Fernando José Paz González
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

**TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO**

DECANA	Inga. Aurelia Anabela Cordova Estrada
EXAMINADOR	Ing. Edgar Darío Alvarez Cotí
EXAMINADOR	Ing. Juan Carlos Jerez Juárez
EXAMINADOR	Ing. Guillermo Federico Mijangos Martínez
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

## **HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR**

En cumplimiento con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**DISEÑO DE INVESTIGACIÓN PARA EL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA PARA  
COMPARAR LA SOBREVIVENCIA GLOBAL DE DOS PROTOCOLOS PARA TRATAR A  
PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE LOS  
AÑOS 2017 AL 2020 EN LA UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Estudios de Postgrado, con fecha 31 de enero de 2022.

**Jenny Marthalidia Velásquez Herrera**



**EEPFI-PP-0494-2022**  
Guatemala, 31 de enero de 2022

**Director**  
**César Ernesto Urquizú Rodas**  
Escuela Ingeniería Mecánica Industrial  
Presente.

**Estimado Ing. Urquizú**

Reciba un cordial saludo de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ingeniería.

El propósito de la presente es para informarle que se ha revisado y aprobado el Diseño de Investigación titulado: **ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA PARA COMPARAR LA SOBREVIVENCIA GLOBAL DE DOS PROTOCOLOS PARA TRATAR A PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE LOS AÑOS 2017 AL 2020 EN LA UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**, el cual se enmarca en la línea de investigación: **Todas las áreas - Bioestadística**, presentado por la estudiante **Jenny Marthalidia Velasquez Herrera** carné número **201404376**, quien optó por la modalidad del "PROCESO DE GRADUACIÓN DE LOS ESTUDIANTES DE LA FACULTAD DE INGENIERÍA OPCIÓN ESTUDIOS DE POSTGRADO". Previo a culminar sus estudios en la Maestría en ARTES en Estadística Aplicada.

Y habiendo cumplido y aprobado con los requisitos establecidos en el normativo de este Proceso de Graduación en el Punto 6.2, aprobado por la Junta Directiva de la Facultad de Ingeniería en el Punto Décimo, Inciso 10.2 del Acta 28-2011 de fecha 19 de septiembre de 2011, firmo y sello la presente para el trámite correspondiente de graduación de Pregrado.

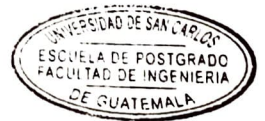
Atentamente,

*"Id y Enseñad a Todos"*

**Dra. Thelma Velásquez**  
Hemato-Oncóloga Pediatra  
Col. 14203

Mtro. Thelma Beatriz Velásquez Herrera De Mendoza  
Asesor(a)

Mtro. Edwin Adalberto Bracamonte Orozco  
Coordinador(a) de Maestría



Mtro. Edgar Darío Álvarez Cotí  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado  
Facultad de Ingeniería





EEP-EIMI-0494-2022

El Director de la Escuela Ingeniería Mecánica Industrial de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor, el visto bueno del Coordinador y Director de la Escuela de Estudios de Postgrado, del Diseño de Investigación en la modalidad Estudios de Pregrado y Postgrado titulado: **ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA PARA COMPARAR LA SOBREVIVENCIA GLOBAL DE DOS PROTOCOLOS PARA TRATAR A PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE LOS AÑOS 2017 AL 2020 EN LA UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**, presentado por el estudiante universitario **Jenny Marthalidia Velasquez Herrera**, procedo con el Aval del mismo, ya que cumple con los requisitos normados por la Facultad de Ingeniería en esta modalidad.

ID Y ENSEÑAD A TODOS



Ing. César Ernesto Urquizú Rodas  
Director  
Escuela Ingeniería Mecánica Industrial

Guatemala, enero de 2022

LNG.DECANATO.OI.349.2022

La Decana de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Mecánica Industrial, al Trabajo de Graduación titulado: **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN PARA EL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA PARA COMPARAR LA SOBREVIVENCIA GLOBAL DE DOS PROTOCOLOS PARA TRATAR A PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DURANTE LOS AÑOS 2017 AL 2020 EN LA UNIDAD NACIONAL DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**, presentado por: **Jenny Marthalidia Velásquez Herrera**, después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:



ingá. Aurelia Anabela Cordova Estrada

Decana

Guatemala, mayo de 2022

AACE/gaoc

## **ACTO QUE DEDICO A:**

### **Mis padres**

Raúl Velásquez y Jenny Herrera, por su amor incondicional y por el apoyo que me han brindado a lo largo de mi vida.

### **Mis hermanos**

Luis Raúl Velásquez, por tu cariño, enseñanzas y consejos que han sido guía para desarrollarme profesionalmente y poder culminar mi carrera. Thelma Velásquez, por ser la persona que me inspira y mi eterno ejemplo a seguir.

### **Mis cuñados**

José Mendoza y Ana Chavarría, por el cariño, los momentos y el apoyo que me han brindado durante años.



## **AGRADECIMIENTOS A:**

**Universidad de San  
Carlos de Guatemala**

Por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de convertirme en profesional.

**Facultad de Ingeniería**

Por brindarme los conocimientos y experiencias necesarias para culminar mi carrera.

**Mis amigos**

Por todas las aventuras que me han regalado, por ser una excelente compañía y por su apoyo incondicional.

**Mis amigos de la facultad**

Especialmente María José Camposeco y Javier Andrés Chiu, por su apoyo y amistad en cada curso y semestre que estuvimos juntos.

**Profesionales**

Inga. Inés Vásquez, Inga. Shirley Escartin, Inga. Miriam Villatoro, Dra. Jessica Blanco y Dra. Thelma Velásquez. El apoyo que me brindaron en distintos momentos fue fundamental para poder culminar mi carrera. Muchas gracias.

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
LISTA DE SÍMBOLOS .....	VII
GLOSARIO .....	IX
RESUMEN.....	XI
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. ANTECEDENTES .....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
3.1. Contexto general .....	11
3.2. Descripción del problema .....	11
3.3. Formulación del problema .....	12
3.4. Delimitación del problema .....	13
4. JUSTIFICACIÓN .....	15
5. OBJETIVOS .....	17
5.1. General.....	17
5.2. Específicos .....	17
6. NECESIDADES A CUBRIR Y ESQUEMA DE LA SOLUCIÓN .....	19
7. MARCO TEÓRICO.....	23
7.1. Estadística.....	23

7.1.1.	Estadística paramétrica .....	24
7.1.2.	Estadística no paramétrica .....	24
7.1.3.	Bioestadística .....	25
7.1.4.	Análisis de supervivencia .....	25
7.1.4.1.	Datos censurados o truncados .....	26
7.1.5.	Método Kaplan - Meier .....	26
7.1.5.1.	Curvas de Kaplan - Meier .....	29
7.1.6.	Prueba <i>log rank</i> .....	30
7.1.7.	Prueba de Wilcoxon .....	31
7.1.8.	Modelos multivariantes .....	32
7.1.9.	Modelo de regresión logística .....	33
7.1.9.1.	<i>Odd</i> .....	33
7.1.9.2.	<i>Odd Ratio</i> (OR) .....	34
7.1.10.	Modelo de regresión de Cox .....	36
7.1.10.1.	Hazard ( $\lambda$ ) .....	36
7.1.10.2.	Modelo .....	36
7.1.10.3.	<i>Hazard ratio</i> (HR) .....	37
7.2.	Definiciones .....	38
7.2.1.	Leucemia .....	38
7.2.2.	Leucemia Mieloide Aguda .....	38
7.2.2.1.	Morfología LMA .....	39
7.2.2.2.	Alteraciones citogenéticas .....	40
7.2.3.	Estado nutricional .....	40
7.2.4.	Tratamientos para la Leucemia Mieloide Aguda .....	41
7.2.4.1.	Protocolo de dosis estándar .....	41
7.2.4.2.	Protocolo de dosis reducidas .....	42
8.	PROPUESTA DE ÍNDICE DE CONTENIDOS .....	43

9.	METODOLOGÍA.....	45
9.1.	Características del estudio .....	45
9.2.	Unidades de análisis .....	46
9.3.	Variables e indicadores .....	46
9.4.	Fases del estudio .....	48
10.	TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE INFORMACIÓN.....	51
11.	CRONOGRAMA.....	53
12.	FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO .....	55
12.1.	Recurso humano .....	55
12.2.	Recursos financieros .....	55
12.3.	Recursos tecnológicos.....	56
12.4.	Acceso a la información.....	56
12.5.	Equipo e infraestructura.....	56
13.	REFERENCIAS.....	57
14.	APÉNDICE .....	63



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

### FIGURAS

1.	Flujograma del esquema de solución.....	21
2.	Gráfico de seguimiento .....	27
3.	Ejemplo de una curva Kaplan–Meier.....	29
4.	Cronograma de actividades .....	53

### TABLAS

I.	Variable dependiente en modelos de regresión .....	33
II.	Clasificación FAB de la leucemia mieloide aguda.....	39
III.	Operativización de variables .....	47
IV.	Recursos financieros.....	55



## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>Símbolo</b>	<b>Significado</b>
%	Porcentaje
Q	Quetzales (moneda nacional guatemalteca)





## GLOSARIO

<b>Abandono</b>	Pérdida de contacto con el paciente por más de 4 semanas durante alguna fase del tratamiento.
<b>Análisis de supervivencia</b>	Técnicas estadísticas que permiten analizar el tiempo desde que un paciente inicia el tratamiento hasta un suceso de interés: alcanzar la remisión completa, recaer en la enfermedad, fallecimiento, supervivencia o abandono.
<b>Aspirado de médula ósea</b>	Procedimiento médico en el que se extrae una muestra de la médula ósea para analizar que tan bien se desarrollan y funcionan las células que ahí se producen.
<b>Blastos</b>	Células inmaduras que se encuentran en la médula ósea. La cantidad de estas células es un indicador de leucemia mieloide aguda.
<b>Curva de supervivencia</b>	Gráfico que permite visualizar cómo disminuye la supervivencia a través del tiempo.
<b>Inducción</b>	Fase del tratamiento contra el cáncer que tiene como objetivo eliminar las células malignas o cancerosas.

<b>Leucemia mieloide aguda</b>	Cáncer que afecta las células que producen granulocitos (un tipo de glóbulo blanco). Se caracteriza por ser una enfermedad de rápida evolución.
<b>Médula ósea</b>	Tejido que se encuentra en los huesos más grandes del cuerpo y que forma las células de la sangre.
<b>Remisión completa</b>	Cuando se realiza un aspirado de médula ósea y se determina que la cantidad de blastos es menor al 5 %. Esta cantidad es un indicador de que el tratamiento para la leucemia mieloide aguda fue efectivo en la fase de inducción.
<b>Recaída</b>	Reaparición de blastos de leucemia mieloide aguda luego de haber alcanzado la remisión completa.
<b>Sobrevida global</b>	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente.
<b>Sobrevida libre de eventos</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte, recaída, progresión de enfermedad o abandono de tratamiento.

## RESUMEN

En la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica se comenzó a brindar un tratamiento a pacientes con leucemia mieloide aguda a partir del año 2017, llamado protocolo de dosis reducidas, con el objetivo de disminuir la mortalidad de niños con este padecimiento. Sin embargo, no se sabe con certeza si este protocolo tiene una mejor eficacia que el protocolo de dosis estándar, el cual se aplicaba con anterioridad.

La finalidad del presente estudio es realizar un análisis estadístico que permita determinar si la eficacia del tratamiento de dosis reducidas es mayor que el de dosis estándar, así como evaluar diversos factores que puedan tener un efecto en los resultados del tratamiento.

Para lograr este propósito se utilizarán diversas técnicas de estadística no paramétrica, como análisis de supervivencia, regresión logística y modelos de regresión de Cox para poder comparar la supervivencia y eficacia de los tratamientos y determinar si existe una diferencia significativa entre ambos.



# 1. INTRODUCCIÓN

De los tipos de cáncer tratados en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP); la leucemia mieloide aguda (LMA) tiene una de las tasas más altas de mortalidad que ocurre, en su mayoría, al inicio del tratamiento. Es por ello por lo que, a pesar de tener un protocolo establecido para atender a los pacientes [Protocolo de dosis estándar], a partir de 2017 se comenzó a brindar un tratamiento de menor intensidad [Protocolo de dosis reducidas] a algunos pacientes para tratar de reducir la mortalidad de esta enfermedad.

El presente trabajo de investigación consiste en una sistematización, que a través del análisis y procesamiento de datos obtenidos de pacientes que han sido tratados con el protocolo de dosis reducidas, tendrá como resultado establecer la eficacia de este.

El problema que se abordará en esta investigación se debe a que se desconocen los resultados del nuevo tratamiento como la sobrevida global, mortalidad en inducción, recaídas y sobrevida libre de eventos, por lo que esta investigación a través de un análisis estadístico se centrará en estimarlos y compararlos con los resultados de protocolo de dosis estándar. También se estimará el efecto de ciertas variables clínicas en la supervivencia del protocolo de dosis reducidas.

La investigación propuesta es importante pues al determinar con evidencia estadística si el protocolo de dosis reducidas es mayor o igualmente eficaz que el de dosis estándar, se podría seguir utilizando como una alternativa para tratar a pacientes menores de 18 años con LMA.

El resultado principal de este estudio será estimar la eficacia de los dos protocolos y se determinará si existe una diferencia significativa entre ambos. Estos resultados serán un aporte para que médicos y especialistas de UNOP puedan tomar decisiones acerca de la aplicación del tratamiento de dosis reducidas, lo que beneficiará también a los pacientes menores de 18 años con LMA que son atendidos en la unidad.

El esquema de solución para obtener los resultados consistirá en un análisis de supervivencia con el método Kaplan - Meier, con el cual también se graficarán las curvas de supervivencia para los dos protocolos. Para determinar si existen diferencias significativas entre la supervivencia de los dos protocolos se utilizará la prueba *log-rank* y, si es necesario la prueba de Wilcoxon. También se hará uso de un modelo de regresión logística para comparar la proporción de recaídas de los dos tratamientos y un modelo de regresión de Cox para estimar el efecto de variables clínicas sobre la supervivencia del protocolo de dosis reducidas.

La metodología propuesta para realizar el trabajo de investigación considera un enfoque cuantitativo, con un diseño no experimental pues se basará únicamente en el análisis de datos históricos. El tipo de investigación será descriptivo y el alcance será correlacional pues se hará una comparación entre los resultados de los dos protocolos y el impacto que puedan tener ciertas variables clínicas en la supervivencia.

Dado que se cuentan con los recursos necesarios para la realización de esta investigación, este estudio será factible siempre que el Comité Científico de UNOP otorgue la autorización para su realización.

La investigación propuesta tendrá cuatro capítulos. El primero es el marco referencial, el cual describirá investigaciones previas que tienen un aporte significativo a este estudio.

En el segundo capítulo se desarrollará el marco teórico, el cual estará dividido en dos secciones: la fundamentación estadística necesaria para realizar del análisis de supervivencia, considerando pruebas no paramétricas y modelos multivariados; y los conceptos principales acerca de la leucemia mieloide aguda, los tratamientos y las variables clínicas de interés.

En el tercer capítulo se hará la presentación de resultados.

En el cuarto capítulo se hará la discusión de los resultados.





## 2. ANTECEDENTES

Para comparar la eficacia del protocolo de dosis estándar con el de dosis reducidas para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA), será necesario aplicar un análisis de supervivencia, lo que significa métodos y pruebas pertenecientes a la estadística no paramétrica que puedan aplicarse a datos censurados como los que se trabajarán en esta investigación. La revisión de investigaciones anteriores se hace necesaria para obtener información y conocer diversas metodologías que otros profesionales han aplicado a este tipo de datos.

Tello, Colchado, Carpio, Rodríguez y Díaz (2018) en su estudio para comparar la supervivencia de pacientes con leucemia aguda, pudieron concluir que existían diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes de dos hospitales diferentes, aun cuando estos eran del mismo país y pertenecían al mismo sistema de seguridad social. Los autores consideraron oportuno analizar la supervivencia relacionándola con grupos de edad, encontrando que a medida que esta aumenta, la supervivencia disminuye. Además, se determinó que la supervivencia es similar para los pacientes de ambos géneros. Para obtener estos resultados se empleó el método Kaplan y la prueba *log-rank*. Esta investigación proporciona un par de métodos para realizar un análisis de supervivencia. Adicionalmente es una referencia de cómo se pueden categorizar datos para llegar a diversas conclusiones.

Calderón y Prieto (2021) realizaron un estudio dedicado a encontrar relación entre la mutación de cierto gen con variables clínicas de pacientes con LMA en Cuenca, Ecuador. Utilizando principalmente la prueba U de Mann y ODD ratio, no se pudo encontrar evidencia estadísticamente significativa que la presencia

del gen significara un mayor riesgo de recaídas, que provocara una menor probabilidad de supervivencia o, en general, que afectara alguna variable clínica. En las conclusiones los autores mencionan que el haber analizado una muestra muy pequeña pudo haber influido en los resultados. Este trabajo aporta una referencia excelente para poder medir las relaciones entre diferentes variables y la utilidad de utilizar tablas de contingencia. Adicionalmente, evidencia cómo en la práctica puede no encontrarse evidencias que respalden las hipótesis del investigador y hace hincapié en la importancia de tener un número de pacientes considerable para un estudio.

Asma y Siti (2019) hacen un estudio en Indonesia en pacientes con cáncer pediátrico, específicamente leucemia linfocítica aguda. En él tratan de encontrar una relación entre el estado nutricional y el resultado del tratamiento a través de una prueba chi-cuadrado. Aunque no se logra encontrar una relación significativa, el análisis concluye que, sí existe un impacto con relación a la calidad de vida, la respuesta al tratamiento y el costo de este, pues los niños con desnutrición tienen mayor probabilidad a enfrentarse a eventos como recaídas o infecciones. El estado nutricional es un factor que debe ser tomado en cuenta en Guatemala, sobre todo considerando que el 49.8 % de los niños menores de 5 años en el país sufren desnutrición crónica, según el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo en Guatemala. Con base en lo anterior, este trabajo muestra un método no paramétrico con el que se puede relacionar el tratamiento o las probabilidades de supervivencia con el estado nutricional del paciente.

Soriano, Milanés, Batista, Lima, Ramón y Fleites (2019) tratan de demostrar que la supervivencia de pacientes con cáncer de mama que han sido operadas en un hospital de La Habana, Cuba; disminuye cuando presentan obesidad. De manera similar al estudio anterior, se utilizaron tablas de contingencia y análisis chi-cuadrado de Pearson, pero no se logró encontrar evidencia estadística

significativa que respaldara la hipótesis de los investigadores. Este estudio provee un método para relacionar varias variables ya sean dicotómicas o categóricas ordinales y nominales y, analizar si la frecuencia o tasas asociadas a ellas presentan diferencias significativas entre sí.

García, Loo, Chanduvi, Vela, Guillen y De La Cruz (2021) llevaron a cabo una investigación para determinar si la anemia podía tener un impacto en la supervivencia de pacientes con cáncer en un hospital de Lima, Perú. Por medio del método Kaplan-Meier pudieron comparar la curva de supervivencia de los pacientes con y sin anemia para aplicar la prueba *log-rank*, determinando que sí existía diferencia significativa. Adicionalmente, con un análisis multivariado, específicamente un modelo de Regresión de Cox, se pudo relacionar la supervivencia con la anemia categorizada ordinalmente según su severidad. La metodología utilizada en este estudio puede ser una referencia para poder comparar la supervivencia de pacientes que, a pesar de haber tenido un mismo tratamiento, pueden no tener la misma probabilidad de sobrevivir debido a otras variables.

Guzmán, Farias, Maldonado y De los Reyes (2017) realizaron una investigación con el propósito de determinar la supervivencia de pacientes menores de 18 años que padecían algún tipo de cáncer en un centro especializado en Colombia. Con el método Kaplan-Meier y la prueba *log-rank*, lograron determinar la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos. Adicional a los métodos estadísticos utilizados, este trabajo aporta información valiosa para considerar eventos como recaídas, abandono o progresión dentro del análisis.

Suárez, Aristizábal, Infante, Narváez, Barajas, Piña y Calderón (2020) en un estudio dedicado a describir las características clínicas y demográficas de

pacientes con leucemia mieloide aguda en una clínica de oncología pediátrica en Colombia, relacionan la supervivencia con la morfología del LMA, sin embargo, aunque el estudio morfológico se basó en la clasificación French-American-British (FAB) el cual se divide en ocho categorías, al momento de realizar el análisis solo se clasificó a los pacientes en dos categorías: de alto y bajo riesgo. El aporte principal de este estudio es la información y conocimiento que aporta para analizar la morfología del LMA y relacionarlo con la supervivencia.

Llimpe (2021) lleva a cabo un estudio para determinar si algunas alteraciones citogenéticas del LMA pueden provocar un pronóstico desfavorable para la supervivencia de pacientes con esta enfermedad en un hospital en Perú. Para realizar el análisis se utilizó el método Kaplan-Meier, la prueba Mantel-Cox y una regresión de Cox. En este estudio se realizó una categorización ordinal dependiendo de la alteración citogenética presentada, en lugar de utilizar cada tipo de alteración encontrada. Por lo que es una referencia importante para poder realizar el análisis de supervivencia con esta variable.

Álvarez, Seppa, Rivas, Valverde, Antillón, Castellanos y Luna (2017) en un estudio acerca del abandono de tratamiento contra el cáncer pediátrico llevado a cabo en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) en Guatemala, llegando a la conclusión que desde el año 2001 hasta la fecha en que se realizó el estudio, se logró una reducción considerable del abandono, pero sigue ocurriendo. Adicionalmente, el estudio concluye que el abandono se relaciona con una disminución en la supervivencia. Este estudio utiliza métodos mencionados con anterioridad y también provee información acerca de cómo debe considerarse y definirse el abandono dentro del análisis de supervivencia.

Pardo y De Vries (2017) realizaron un estudio para comparar la supervivencia global de pacientes con diferentes tipos de cáncer en el Instituto Nacional de

Cancerología de Colombia. Llegando a la conclusión del tipo de cáncer con supervivencia más alta y baja utilizando el método Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico. Este trabajo es contiene información valiosa para la investigación propuesta pues en su metodología enfatiza la importancia de que se defina claramente el punto inicial y final de los tiempos observados. Dado que el análisis de supervivencia tiene como variable independiente el tiempo, pero los tiempos para cada evento considerado son distintos, será necesario realizar el análisis de datos con bastante precisión y cuidado en este aspecto.

Con base en la literatura consultada se puede destacar el método Kaplan–Meier para estimar la supervivencia de los pacientes y graficarla en función del tiempo. La prueba *log-rank* para encontrar diferencia significativa entre dos o más curvas de supervivencia y, un modelo de regresión de Cox es sugerido para relacionar diferentes variables categóricas con la supervivencia, como también una prueba chi-cuadrada. Adicionalmente a estos métodos y pruebas no paramétricas, los autores brindan metodologías, definiciones e información valiosa para tomar en cuenta distintas variables de interés en el análisis propuesto.



### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **3.1. Contexto general**

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer que afecta las células de la sangre. Esta enfermedad se desarrolla rápidamente causando un deterioro clínico en las personas que la padecen en un corto periodo de tiempo. A pesar de ser una enfermedad más común en los adultos, de acuerdo con los datos de UNOP, este tipo de cáncer representa aproximadamente el 6 % del total de diagnósticos que se realizan el año en pacientes menores de 18 años.

Debido a la naturaleza y agresividad de esta enfermedad, existen varios protocolos basados en quimioterapia para su tratamiento. En UNOP se tenía implementado únicamente un protocolo para esta enfermedad, pero al tener una baja sobrevida en los pacientes con LMA, se introdujo otro protocolo a base de quimioterapias con dosis reducidas, esperando que este último pueda reducir la tasa de mortalidad, los efectos adversos y las complicaciones que tienen los pacientes, pero se desconoce si realmente es más eficaz que el anterior.

#### **3.2. Descripción del problema**

Con el cambio del protocolo se hace necesario realizar un análisis estadístico para saber si los resultados de este han logrado el objetivo de disminuir la tasa de mortalidad en inducción, sin comprometer la eficacia del tratamiento, es decir, sin que la proporción de pacientes que alcanza la remisión completa disminuya.



Además de lo expuesto, no se ha cuantificado la diferencia entre ambos protocolos y, sobre todo, se desconoce si el de dosis reducidas tiene mejores resultados.

### **3.3. Formulación del problema**

- **Pregunta central**

¿Qué protocolo, entre el de dosis reducidas y dosis estándar, tendrá como resultado una mejor sobrevida global en pacientes menores de 18 años con LMA?

- **Preguntas auxiliares**

- ¿Cuál es la tasa de mortalidad en inducción y la tasa de sobrevida libre de eventos para el protocolo de dosis reducidas y dosis estándar?
- ¿Qué protocolo tiene una mayor proporción de pacientes que alcanzan una remisión completa?
- ¿Qué efecto tiene el estado nutricional del paciente en la mortalidad?
- ¿Qué efecto tienen la morfología del LMA, las alteraciones citogenéticas y la cantidad de glóbulos blancos en la sobrevida libre de enfermedad?

### **3.4. Delimitación del problema**

Para tratar este problema se utilizarán datos de pacientes menores de 18 años diagnosticados con LMA en la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica (UNOP) a partir del año 2017 hasta el año 2020 y que recibieron tratamiento con el protocolo de dosis reducidas o dosis estándar.



## 4. JUSTIFICACIÓN

El estudio propuesto se enmarca en la línea de investigación de la bioestadística, que a través de diversos métodos y análisis estadísticos no paramétricos permitirán comparar la supervivencia de pacientes con leucemia mieloide aguda que recibieron dos tratamientos distintos para superar la enfermedad: quimioterapia con base a un protocolo de dosis estándar y otro con base a un protocolo dosis reducidas.

Resolver este problema es importante pues al tener evidencia estadística de que el protocolo de dosis reducidas es, mayor o igualmente eficaz, que el protocolo de dosis estándar, se podrá considerar como una opción para tratar la leucemia mieloide aguda y aumentar la probabilidad de supervivencia en pacientes que ingresan a UNOP con un cuadro clínico bastante deteriorado.

En Guatemala, el tiempo promedio desde que una persona menor de 18 años desarrolla leucemia hasta que recibe un diagnóstico es aproximadamente 3 meses, por lo que muchos pacientes llegan a UNOP con una enfermedad bastante avanzada y con un estado de salud deteriorado que provoca que un gran porcentaje de los pacientes no resista el tratamiento con el protocolo de dosis estándar. Esta investigación es necesaria para comprobar que el protocolo de dosis reducidas es realmente una opción que permita reducir la mortalidad en los casos mencionados.

La motivación principal para llevar a cabo esta investigación es poder aportar un granito de arena a una institución que se dedica desde su fundación a salvar las vidas de muchos niños guatemaltecos que padecen algún tipo de

cáncer. Adicionalmente, esta investigación puede ser un aporte para visibilizar los grandes retos que existen para lograr que un tratamiento integral contra el cáncer infantil esté al alcance de quienes lo padecen.

Con esta investigación se podrá conocer la sobrevida global que ofrece cada tratamiento y determinar cuál de los dos tiene mayor eficacia. También se estimará si existe una diferencia significativa en la efectividad del protocolo de dosis reducidas considerando diversas variables clínicas.

La investigación propuesta beneficiará a la UNOP al cuantificar la eficacia de los protocolos elaborados en su institución, a los futuros pacientes quienes podrán optar a un tratamiento menos agresivo, pero igualmente eficaz si los resultados favorecen al protocolo de dosis reducidas y, a otras instituciones tanto a nivel nacional como internacional que consideren tomar estos protocolos como guía para tratar este tipo de cáncer infantil.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. General**

Analizar la supervivencia para comparar la sobrevida global del protocolo de dosis reducidas con el protocolo de dosis estándar para tratar pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda durante los años 2017 hasta 2020.

### **5.2. Específicos**

- Comparar la tasa de mortalidad en inducción y la tasa de sobrevida libre de eventos del protocolo de dosis reducidas con el protocolo de dosis estándar a través del método Kaplan-Meier para obtener indicadores de la eficacia de ambos tratamientos.
- Analizar la proporción de pacientes que alcanzan la remisión completa entre ambos protocolos por medio de un modelo de regresión logística para tener un indicador del protocolo más eficiente.
- Estimar si existe un aumento significativo en la mortalidad relacionada al estado nutricional del paciente mediante un modelo de regresión de Cox.
- Estimar mediante un modelo de regresión de Cox si hay un aumento significativo de recaídas de LMA relacionado a la morfología del MLA, las alteraciones citogenéticas y la cantidad de glóbulos blancos.



## 6. NECESIDADES A CUBRIR Y ESQUEMA DE LA SOLUCIÓN

Con el análisis estadístico aplicado a los dos tratamientos se logrará comprobar si el protocolo de dosis reducidas es una alternativa igual o mayormente eficaz que el de dosis estándar para tratar LMA en pacientes menores de 18 años y se podrá seguir considerándolo para pacientes que, por diversas razones, tengan pocas probabilidades de sobrevivir a la enfermedad al recibir tratamiento con dosis estándar.

La solución propuesta tendrá como primer punto el objetivo de estimar la tasa de mortalidad en inducción y la sobrevida libre de eventos para ambos protocolos. Para esto se utilizará el método Kaplan Meier que además permitirá visualizar gráficamente el comportamiento de las variables que se desean analizar. Las curvas de supervivencia se pueden contrastar para ambos tratamientos y realizar una prueba de hipótesis con el método *log rank* para conocer si existe diferencia significativa entre ambas.

Para comparar la proporción de recaídas de los dos tratamientos, se utilizará un modelo de regresión logística. Con este modelo se obtendrá el valor de un *odd ratio* que permitirá cuantificar la diferencia entre la probabilidad que tienen los pacientes de sufrir recaídas dependiendo del protocolo con el que hayan sido tratados.

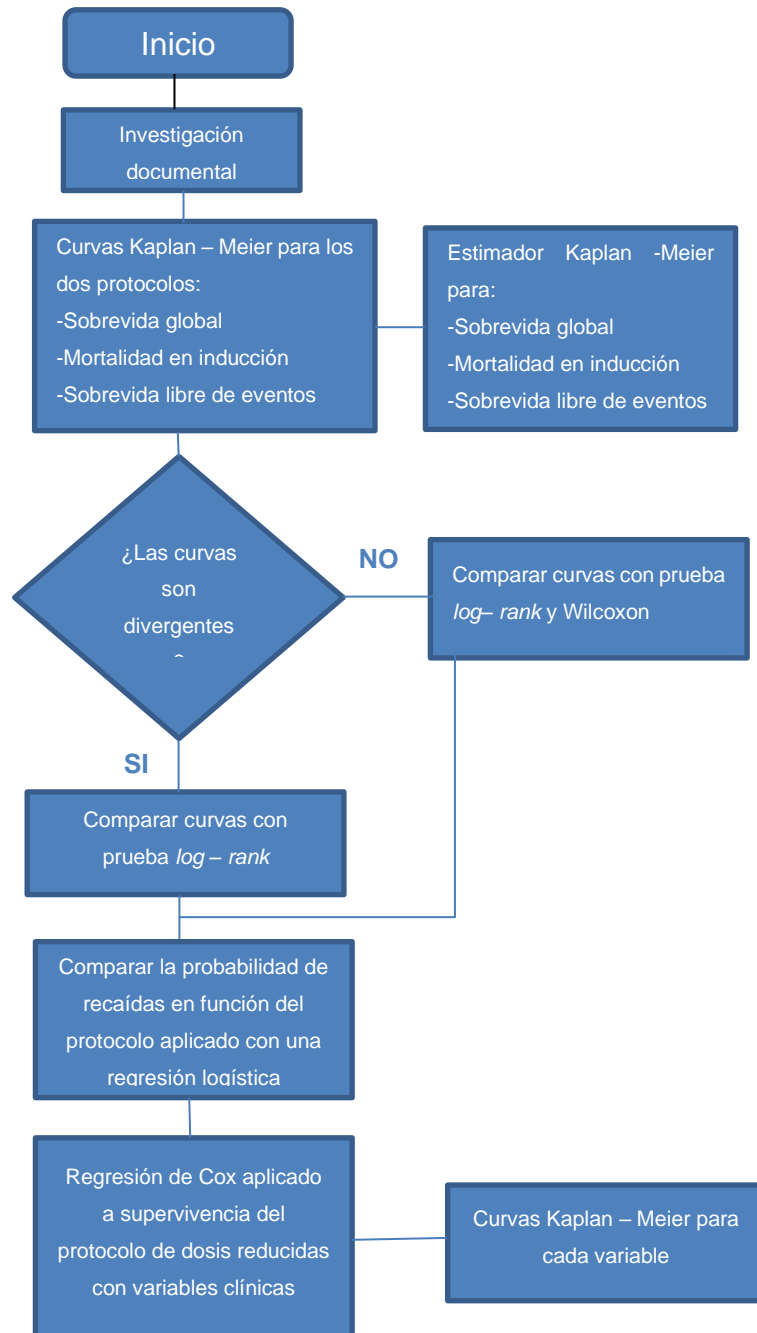
Un modelo de regresión de Cox será útil para estimar si uno o varios factores inciden en la sobrevivencia de los pacientes. En el caso del protocolo de dosis reducidas, se aplicará un modelo lineal de Cox para medir si la mortalidad aumenta dependiendo del estado nutricional del paciente y si existe un aumento



significativo en las recaídas de LMA dependiendo de la cantidad de glóbulos blancos, las alteraciones citogenéticas y la morfología del LMA de los pacientes. Por el método de Kaplan-Meier se pueden visualizar las curvas de supervivencia afectadas por dichos factores, pero, será con el modelo de regresión de Cox que se podrá conocer si existe una diferencia significativa por medio de un *p valor*.

Los métodos y pruebas elegidas para comparar la efectividad entre los dos tratamientos son pruebas no paramétricas, utilizados frecuentemente en ensayos clínicos debido a que no tiene como supuesto que la muestreo se hizo aleatorio y consideran los datos censurados, lo cual permitirá incluir en los análisis a pacientes a quienes se les perdió el seguimiento durante el tiempo en el que se les dio tratamiento. Finalmente, con los métodos mencionados también se analizará la sobrevida global, es decir, el tiempo en el que los pacientes continúan vivos después de haber recibido cualquiera de los dos tratamientos.

Figura 1. **Flujograma del esquema de solución**



Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Word 2021.



## **7. MARCO TEÓRICO**

### **7.1. Estadística**

La estadística es la disciplina encargada de obtener información a través de la exploración, organización, resumen y análisis de datos. De acuerdo con Martínez, Sánchez, Toledo y Fajardo (2020) la estadística puede dividirse en dos campos importantes: la estadística matemática, que se encarga del análisis y desarrollo de modelos y pruebas estadísticas y, el otro es la estadística aplicada, que hace referencia a la utilización de la estadística matemática en una disciplina en particular, como la ingeniería, la medicina o la economía.

Dependiendo de las conclusiones a las que desee llegar un investigador, puede valerse de un análisis estadístico inferencial para llegar a conclusiones de una población de interés a partir de una muestra. Pero si el interés es conocer y resumir las características de un conjunto de datos le sería útil un análisis estadístico descriptivo para alcanzar el objetivo.

En el caso de la estadística inferencial, para establecer que una conclusión obtenida de una muestra puede generalizarse a una población, existen dos tipos de pruebas: las paramétricas y las no paramétricas. Para determinar cuál se debe utilizar en los datos que se están analizando se deben considerar tres aspectos: el diseño de la investigación, el número de mediciones y la escala de medición de las variables (Flores, Miranda y Villasís, 2017).

### **7.1.1. Estadística paramétrica**

Para utilizar pruebas paramétricas es necesario que las variables que se están analizando sean cuantitativas, continuas y deben ajustarse a una distribución normal (Flores, Miranda y Villasís, 2017). Es recomendable que antes de aplicar una prueba paramétrica, se utilice una prueba para comprobar la normalidad de los datos.

### **7.1.2. Estadística no paramétrica**

“Cuando la distribución de datos cuantitativos no sigue una distribución normal también hay diferentes pruebas estadísticas en las que se comparan las medianas” (Flores, Miranda y Villasís, 2017, p. 358). Se conoce también la ventaja de estas pruebas para utilizar variables categóricas especialmente con una escala ordinal.

Walpole, Meyers, Myers y Ye (2012) indican que, a pesar de estas ventajas, se debe tener conciencia que la estadística no paramétrica posee pruebas menos potentes y eficientes que los métodos paramétricos. Eso sí, utilizar estadística paramétrica en datos que no cumplen el supuesto de normalidad podría llevar al investigador a conclusiones erróneas. En algunas ocasiones si existe una ligera variabilidad en la normalidad, las pruebas paramétricas siguen siendo confiables, especialmente si son aplicadas a una muestra grande, pero este no siempre es el caso. “Ligeras desviaciones de la normalidad dan como resultado desviaciones menores del ideal para las pruebas paramétricas estándar. Esto es particularmente cierto para la prueba t y la prueba F” (Walpole, *et al.*, 2012, p.655).

### **7.1.3. Bioestadística**

La bioestadística se define como “...la rama de la estadística que se ocupa de los problemas planteados dentro de la ciencia de la vida, como la biología o la medicina” (Clifford y Taylor, 2008, como se citó en Castro, 2019, p.50). En ella, se puede hacer uso tanto de la estadística descriptiva como de la estadística analítica o inferencial para realizar el análisis de datos.

### **7.1.4. Análisis de supervivencia**

El análisis de supervivencia es un estudio que tiene como variable principal el tiempo. Contrario a lo que podría pensarse, este análisis no se centra en la cantidad de individuos que viven o mueren, sino en el tiempo transcurrido hasta cierto evento. Por ejemplo, el tiempo que pasa desde que un paciente tiene un diagnóstico hasta que fallece.

Peña y Rodríguez (2017) señalan que, para realizar este análisis, el tiempo debe ser medido en una escala determinada y debe estar claramente definido, es decir, el investigador debe tener certeza del punto de origen en donde se empieza a medir el tiempo y el suceso que marcará el punto final.

A pesar de ser llamado “análisis de supervivencia” el evento de interés puede ser cualquier otro que no sea necesariamente asociado a la vida o muerte, aunque el evento sí debe tener como característica que ocurra una sola vez y que marque un punto sin retorno (Martínez, *et al.*, 2020). Es por ello por lo que, en la práctica es ampliamente utilizado en ensayos clínicos y estudios de cohorte, en donde se da seguimiento a los individuos participantes y se mide el tiempo hasta que se observa el evento que se espera.

#### **7.1.4.1. Datos censurados o truncados**

Celis y Labrada (2014) mencionan que una característica única del análisis de supervivencia es que contempla datos censurados o truncados. Este concepto se refiere a la situación en la que se pierde el seguimiento a un individuo o cuando el estudio termina y el evento de interés no se presenta.

#### **7.1.5. Método Kaplan – Meier**

Celis y Labrada (2014) indican que el método Kaplan - Meier es ampliamente utilizado para llevar a cabo un análisis de supervivencia especialmente por su utilidad para trabajar con datos truncados. Martínez et al. (2020) lo definen como un método que permite obtener la probabilidad de supervivencia acumulada individual durante un periodo de tiempo.

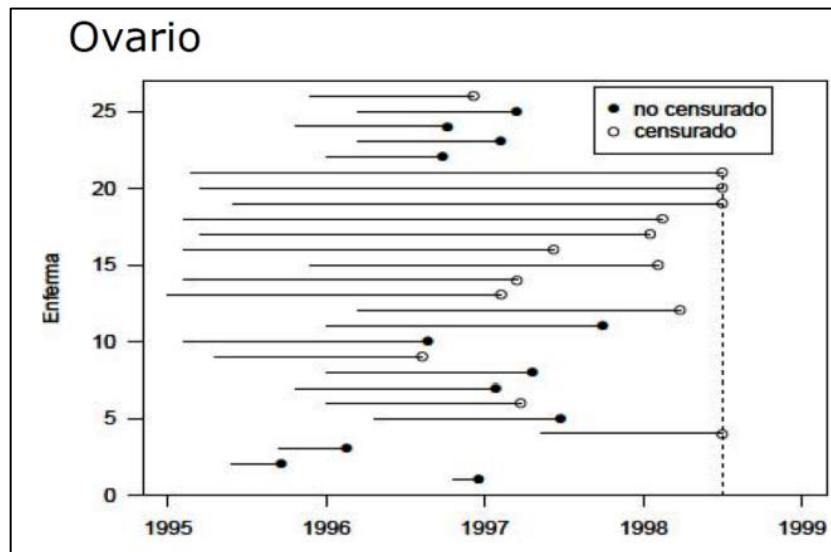
Martínez, *et al.* (2020) también señalan algunas de las razones por la que se utiliza este método. Una de ellas es que permite utilizar datos observados en diferentes periodos de tiempo. Adicionalmente, no se requiere que los datos tengan alguna distribución en particular, pues es una prueba no paramétrica y no considera la media ni ningún otro parámetro de resumen.

El supuesto más importante de este método es que se asume que los datos censurados o truncados tendrían el mismo comportamiento que los datos a los que se logra dar seguimiento hasta el evento. En otras palabras, se asume que no hay casos peculiares que puedan tener un pronóstico diferente a los que si se pudo observar el evento de interés (Martínez, *et al.*, 2020).

Para comprender mejor los supuestos y las consideraciones que toma el método Kaplan-Meier, se puede realizar una gráfica de seguimiento, en donde

se puede observar las variables principales del análisis de supervivencia. A continuación, se presenta un ejemplo de un estudio de cáncer de ovario, donde el evento de interés es el fallecimiento de la paciente.

Figura 2. **Gráfico de seguimiento**



Fuente: Peña y Rodríguez (2017). *Estudios de supervivencia. Educación continuada en el laboratorio clínico*. p. 62. Consultado el 11 de octubre de 2021. Recuperado de <https://www.seqc.es/download/tema/17/4487/3626021/1478503/cms/tema-8-estudios-de-supervivencia.pdf/>

En este gráfico, se puede apreciar que el estudio duró de 1995 a mediados de 1998. En el eje de las ordenadas se representan los individuos estudiados. Cada línea representa a un individuo, indicando el tiempo transcurrido desde que ingresó al estudio hasta el momento en el que se observó el evento. En este ejemplo, el fallecimiento del paciente es el evento de interés, y se representó con un círculo negro (dato no censurado). Antes de terminar el estudio, se pueden observar varios datos censurados, lo que significa la pérdida de seguimiento de esos pacientes por diferentes causas como abandono del estudio o muerte del



paciente por razones distintas al cáncer de ovario. Al final del estudio también existe censura pues no se ha observado el evento de interés (Peña y Rodríguez, 2017)

El método Kaplan – Meier es no paramétrico dado que entre sus supuestos no se considera que los datos se ajusten a una distribución en particular. Celis y Labrada (2014) indican que la supervivencia en el tiempo se define como:

$$S(t) = \prod_t \left(1 - \frac{d_t}{n_t}\right) \quad (\text{Ec.1})$$

Donde  $d_t$  representa el número de defunciones en cierto tiempo  $t$  y  $n_t$  es el número de sujetos en riesgo de fallecer al inicio de  $t$  (Celis y Labrada, 2014). A partir de esta función de supervivencia se puede obtener se obtiene el estimador Kaplan-Meier ( $S(t)$  o  $S_t$ ) el cual indica la probabilidad de supervivencia al menos hasta el momento  $t$ . Por tanto, este estimador no tiene un valor único, sino que es una función que varía con el transcurso del tiempo (Martínez, *et al.*, 2020)

Celis y Labrada (2014) indican la forma de obtener el intervalo de confianza de la supervivencia, para lo cual es necesario conocer el error estándar así:

$$EE = \sqrt{\frac{1}{(\ln [S(t)])^2} \sum \frac{d_i}{n_i(n_i-d_i)}} \quad (\text{Ec.2})$$

Con límites de confianza:

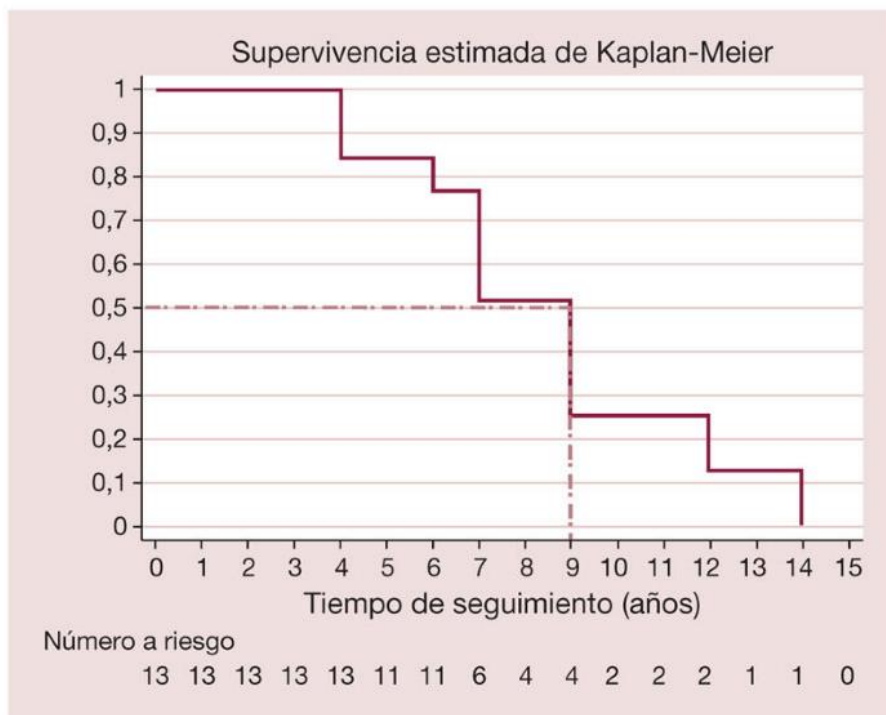
$$\text{Límite superior} = S(t) * e^{(z_{\alpha/2}[EE])} \quad (\text{Ec.3})$$

$$\text{Límite inferior} = S(t) * e^{-(z_{\alpha/2}[EE])} \quad (\text{Ec.4})$$

### 7.1.5.1. Curvas de Kaplan - Meier

El método Kaplan-Meier generalmente es acompañado de su representación gráfica, en la cual el tiempo es la variable en el eje de las abscisas y el eje de las ordenadas el porcentaje de los que sobreviven. Esta gráfica permite observar cómo va disminuyendo la supervivencia a través del tiempo (Martínez, *et al.* 2020). Adicionalmente, es muy útil para comparar dos curvas o más.

Figura 3. Ejemplo de una curva Kaplan-Meier



Fuente: Martínez, Sánchez, Toledo y Fajardo (2020). *Bioestadística amigable*, p.787.

En la gráfica anterior se observa un ejemplo de una curva de supervivencia que analiza a trece individuos, por lo que en el momento  $t = 0$  son trece los sujetos que están en riesgo y la supervivencia en ese momento es igual a uno.

En este ejemplo, se puede ver que en los primeros cuatro años la supervivencia se mantiene en uno, lo que significa que no ha fallecido nadie. Justo en  $t = 4$  la supervivencia disminuye, por lo que se sabe que hubo al menos un fallecido. Por la cantidad de sujetos que están en riesgo, se puede ver que fueron dos los fallecidos en ese momento. La supervivencia mediana es el valor de  $t$  cuando  $S(t) = 0.5$  (Martínez, *et al.* 2020).

### 7.1.6. Prueba *log rank*

Frecuentemente es necesario hacer comparaciones entre dos o más curvas de supervivencia. Existen diferentes pruebas no paramétricas que pueden utilizarse para este propósito, pero la más utilizada es la prueba o test *log rank*. Esta prueba tiene como hipótesis nula que la supervivencia global de los grupos o curvas comparadas es la misma y se calcula con una ji cuadrada donde se realiza una tabla de contingencia para cada tiempo en donde se produce un evento de interés, calculando la diferencia entre la supervivencia observada en un grupo con la esperada si las probabilidades de morir fueran iguales para todos los grupos. Con base en una distribución hipergeométrica, también se calcula la varianza en cada tiempo. Los grados de libertad se calculan restando 1 al número de grupos comparado (Martínez et al. 2020).

$$\chi^2 = \frac{[\sum(O_i - E_i)]^2}{\sum var} \quad (\text{Ec.5})$$

Celis y Labrada (2014) señalan que la prueba *log rank* es la más adecuada cuando se está analizando un evento de interés poco frecuente o cuando se verifica que las curvas que se están comparando son divergentes (no se cruzan). Caso contrario, Martínez, *et al.* (2020) recomienda utilizar también la prueba de Wilcoxon o de Breslow para ver si el resultado es similar. Si los valores  $p$  son similares, se puede concluir utilizando únicamente la prueba *log rank*.

Koletsis y Pandis (2017) indican que esta prueba no paramétrica es acertada para el análisis de supervivencia dado que compara los datos de todo el periodo de seguimiento y no solo de un momento en específico.

### 7.1.7. Prueba de Wilcoxon

Según Brun y Salazar (2016) esta prueba utiliza la cantidad de individuos en riesgo para ponderar la suma de las diferencias entre la cantidad de veces que se observó el evento con las veces que se esperaba observarlo. Para ello es necesario calcular el valor  $U_w$  :

$$U_w = \sum_{j=1}^r \left[ n_j \left( d_{1j} - n_{1j} \frac{d_j}{n_j} \right) \right] \quad (\text{Ec.6})$$

Donde  $d_{ij}$  es el número de veces que se observa el evento en el grupo  $i$  y  $n_{ij}$  la cantidad de individuos a riesgo que están bajo observación del grupo  $i$  hasta el tiempo  $t_j$  y con  $i = 1, 2$  para ambas variables. De las variables  $d_{ij}$  y  $n_{ij}$  se obtienen otras dos:

El número de eventos de interés para ambos grupos:

$$d_j = d_{1j} + d_{2j} \quad (\text{Ec.7})$$

El número de individuos a riesgo y bajo observación en  $t_j$  :

$$n_j = n_{1j} + n_{2j} \quad (\text{Ec.8})$$

La varianza se puede calcular de la siguiente manera:

$$\widehat{Var}(U_w) = \sum_{j=1}^r \frac{n_{1j}n_{2j}d_j(n_j-d_j)}{(n_j-1)} \quad (\text{Ec.9})$$

Para obtener el estadístico de prueba:

$$S_{U_w} = \frac{U_w^2}{\widehat{Var}(U_w)} \sim \chi_1^2 \quad (\text{Ec.10})$$

Esta prueba "...da un mayor peso a la primera parte de la curva, donde el tamaño de la muestra es mayor que en los puntos de tiempo posteriores, cuando solo pocos individuos permanecen bajo observación y a riesgo" (Wilcoxon, 1945, como se citó en Brun y Salazar, 2016, p.47).

### **7.1.8. Modelos multivariantes**

Los modelos multivariantes son los que se utilizan para explicar cierto fenómeno (variable dependiente) considerando al menos tres variables (variables independientes) de manera simultánea. Regularmente, se asocian los modelos multivariantes únicamente a los modelos de regresión (múltiple, logística, Cox y Poisson) pero, en realidad, también abarcan otros como el análisis factorial o por conglomerados (Martínez, *et al.*, 2020)

Una de las diferencias entre los modelos de regresión, es la variable dependiente que se analiza:

Tabla I. **Variable dependiente en modelos de regresión**

	<b>Múltiple</b>	<b>Logística</b>	<b>Cox</b>	<b>Poisson</b>
Variable dependiente (Y)	Cuantitativa	Dicotómica	Del tipo tiempo hasta un evento, es decir, variable dicotómica (se observa o no el evento) y también se considera el tiempo.	Variable cuantitativa discreta que no puede tomar valores negativos. Esta variable represente el número de casos de un evento durante un tiempo determinado.

Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Word 2021.

### 7.1.9. Modelo de regresión logística

La regresión logística es útil para identificar predictores de que ocurra o no un evento. En este modelo, los predictores se representan como variables independientes y el evento o fenómeno como variable dependiente, el cual debe tener la característica de ser dicotómico. La ecuación de la regresión logística es similar al de la regresión múltiple, pero como se enfoca en una variable cualitativa, en su ecuación en lugar de tener la variable Y (como la regresión múltiple), se encuentra el logaritmo natural de una razón, donde  $P(y)$  es la probabilidad de que ocurra cierto evento (Martínez, *et al.*, 2020):

$$\ln \left[ \frac{P(y)}{1-P(y)} \right] = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (\text{Ec. 11})$$

#### 7.1.9.1. Odd

Según Martínez, *et al.* (2020) *Odd* podría traducirse al español como “ventaja”, y es la razón entre la cantidad de individuos que poseen una

característica con la cantidad de individuos que no la tienen. Se representa con la siguiente ecuación:

$$Odd = \frac{P(y)}{1-P(y)} \quad (Ec.12)$$

En este caso, se trabaja con probabilidades. Si el resultado de *odd* es igual a  $x$ , y  $P(y)$  es la probabilidad de que ocurra cierto evento, el valor de *odd* se interpreta como “Es  $x$  más probable que ocurra el evento, a que no ocurra”

### **7.1.9.2. Odd Ratio (OR)**

Es la medida que se obtiene al realizar la regresión logística. Representa la razón entre dos *odds*. A continuación, se describe un ejemplo del uso del OR en esta regresión comparando dos variables dicotómicas:

Se desea conocer si recibir una vacuna tiene como efecto la probabilidad de desarrollar una enfermedad. En este caso tenemos dos variables:

- Variable  $X$ : vacuna; donde 0 = no recibió la vacuna y 1=recibió la vacuna
- Variable  $Y$ : enfermedad; donde 0 = no desarrollo la enfermedad y 1=desarrolló la enfermedad

Al incluir estas variables en el modelo de regresión logística se obtiene lo siguiente:

Para los individuos que recibieron la vacuna:

$$\ln \left[ \frac{P_{enf}}{1-P_{enf}} \right] = \ln(Odd_{enf}) = a + b * 1 = a + b \quad (\text{Ec.13})$$

Para los individuos que no recibieron la vacuna:

$$\ln \left[ \frac{P_{enf}}{1-P_{enf}} \right] = \ln(Odd_{enf}) = a + b * 0 = a \quad (\text{Ec.14})$$

Al comparar los *odds* de los dos grupos, se puede medir la asociación que existe entre la tener o no la vacuna y el desarrollo de la enfermedad haciendo una diferencia de ecuaciones:

$$\ln[odd_{con\ vacuna}] - \ln[odd_{sin\ vacuna}] = a + b - a \quad (\text{Ec.15})$$

Lo que puede expresarse como:

$$\ln \left[ \frac{Odd_{enfermedad\ con\ vacuna}}{Odd_{enfermedad\ sin\ vacuna}} \right] = \ln[OR] = b \quad (\text{Ec.16})$$

Y para obtener el *Odd Ratio*:

$$OR = e^b \quad (\text{Ec.17})$$

De este procedimiento, podemos concluir lo siguiente, según Martínez, *et al.* (2020):

- Sino existe asociación entre las variables, entonces *b* sería 0 puesto que las dos *odds* serían iguales. Por lo tanto, OR sería 1.



- OR >1 significaría una asociación directa entre las dos variables.
- Si el resultado es OR<1, se concluye que existe una asociación de forma inversa.

### 7.1.10. Modelo de regresión de Cox

Este modelo de regresión generalmente puede ser utilizado en datos que se trabajan con un análisis de supervivencia, pero asociando una tercera variable que permita clasificar en dos o más grupos a los sujetos de estudio. Para ello, y de forma similar al modelo de regresión logístico, se tienen dos elementos que son el *hazard* y el *hazard ratio* (Celis y Labrada, 2014).

#### 7.1.10.1. Hazard ( $\lambda$ )

Celis y Labrado (2014) definen esta medida como una tasa de los sucesos ocurridos entre el total de sujetos en determinado instante  $t$ .

$$Hazard_t = \lambda_t = \frac{\text{eventos en el tiempo } t}{\text{Sujetos en el tiempo } t} = \frac{d_t}{n_t} \quad (\text{Ec.18})$$

#### 7.1.10.2. Modelo

Representación del modelo de regresión de Cox:

$$\ln[\lambda_t] = a_t + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k \quad (\text{Ec. 19})$$

$$\lambda_t = e^{a_t + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k} \quad (\text{Ec.20})$$

La exponencial  $a_t$  equivale a la ordenada en el origen la cual cambia con el tiempo. Se representa con  $\lambda_{0t}$ . Al hacer la sustitución tenemos:

$$\lambda_t = \lambda_{0t} e^{\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k} \quad (\text{Ec.21})$$

Así como la supervivencia cambia en función del tiempo. Del mismo modo  $\lambda_t$  y  $\lambda_{0t}$  no son cantidades numéricas fijas, sino varían a lo largo del tiempo (Martínez, *et al.*, 2020)

### 7.1.10.3. **Hazard ratio (HR)**

La razón entre dos *Hazard* de grupos diferentes es lo que se conoce como *Hazard ratio* (HR). Dado que los HR solo se pueden calcular en los momentos en donde acontece el evento de interés, lo que hace el modelo de regresión Cox es tomarlos y hacer un promedio ponderado (Martínez, *et al.*, 2020).

Por ejemplo, si se analiza la mortalidad en dos grupos, A y B:

$$HR = \frac{\text{Hazard}_A}{\text{Hazard}_B} = x \quad (\text{Ec.22})$$

Entonces se podría concluir que la mortalidad de A es  $x$  veces la de B.

El modelo de regresión de Cox también recibe el nombre de modelo de riesgos proporcionales. Aunque *Hazard* podría traducirse como riesgo y *odd* como ventaja, no suelen traducirse al español, dado que podría crear confusión con otros conceptos.

## **7.2. Definiciones**

A continuación, se detallan algunos conceptos importantes que están relacionadas con el estudio propuesto.

### **7.2.1. Leucemia**

La leucemia es un tipo de cáncer que afecta a las células de la sangre, las cuales son formadas por la médula ósea. Se origina cuando estas células sufren una mutación, es decir, una alteración o daño en su ADN que hace que se reproduzcan de manera descontrolada y se prolongue su tiempo de vida. La leucemia puede ser aguda o crónica dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad y también puede clasificarse como mieloide o linfocítica dependiendo de la célula a la que afecta. Por lo tanto, la leucemia se clasifica en cuatro tipos diferentes (Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia [AEAL], 2014).

- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia mieloide crónica
- Leucemia linfocítica aguda
- Leucemia linfocítica crónica

### **7.2.2. Leucemia mieloide aguda**

La leucemia mieloide aguda se caracteriza por ser una enfermedad con rápida evolución, lo que provoca que la salud del paciente empeore en el corto plazo y de manera preocupante. Generalmente, este cáncer afecta a las células que producen los granulocitos (un tipo de glóbulo blanco), y aunque se presenta en la médula ósea en un inicio, rápidamente puede extenderse a través de la

sangre. La leucemia mieloide aguda puede ser fatal en pocas semanas o meses (AEAL, 2014).

### 7.2.2.1. Morfología LMA

En 1976 se creó la clasificación de la Asociación Franco-Américo-Británica (FAB). Esta clasificación consideró la madurez y las características morfológicas de las células de las que se ha generado leucemia para clasificar la leucemia mieloide aguda en ocho subtipos diferentes (Leyto, 2018).

Tabla II. **Clasificación FAB de la leucemia mieloide aguda**

<b>Subtipo</b>	<b>Nombre</b>	<b>Tipo de célula afectada</b>
M0	LMA indiferenciada	
M1	LMA con maduración mínima	
M2	LMA con maduración	
M3	Leucemia promielocítica aguda	Células inmaduras de glóbulos blancos
M4	Leucemia mielomonocítica aguda	
M4 eos	Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia	
M5	Leucemia monocítica aguda	
M6	Leucemia eritroide aguda	Células inmaduras de glóbulos rojos
M7	Leucemia megacarioblástica aguda	Células inmaduras que producen plaquetas

Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Word 2021.

### **7.2.2.2. Alteraciones citogenéticas**

La organización mundial de la salud (OMS) cuenta con una clasificación para la leucemia mieloide aguda que considera las alteraciones citogenéticas, que se refiere a mutaciones (cambios o anormalidades) a nivel cromosómico. Dependiendo de estas alteraciones, es posible clasificar a los pacientes con un pronóstico favorable, intermedio o desfavorable (Lagunas, 2016). Muchos pacientes no presentan alteraciones citogenéticas, y se encuentran en la clasificación de pronóstico de riesgo intermedio.

Actualmente, la citogenética se ha convertido en un factor pronóstico importante y se toma en cuenta para elegir el mejor tratamiento. Sin embargo, en países con recursos limitados, no se tiene capacidad para realizar estos estudios, por lo que no se puede tener certeza de la frecuencia de las alteraciones citogenéticas (Cruz, Garza, Méndez, Cárdenas y Gómez, 2016)

### **7.2.3. Estado nutricional**

En el caso de un niño, Luna, Hernández, Rojas y, Cadena (2018) explican que el estado nutricional es “la condición física que presenta el niño como resultado entre sus necesidades e ingesta de energía y nutrientes” (p.172).

Aunque la malnutrición suele asociarse a un déficit de nutrientes, que conlleva a un cierto nivel de desnutrición, también incluye el sobrepeso y la obesidad.

Echeverría, Guillén, Márquez, González, y Cueto (2017) aseveran que, en los pacientes con cáncer pediátrico, tener un estado nutricional adecuado permite

una mejor tolerancia a la quimioterapia, menor índice de infecciones y menor mortalidad.

#### **7.2.4. Tratamientos para la leucemia mieloide aguda**

Leyto (2018) describe las dos fases para el tratamiento de esta enfermedad. La primera es la terapia de inducción que tiene como objetivo eliminar las células malignas o leucémicas, si esto pasa se dice que el paciente alcanzó la remisión completa, en otras palabras, se curó. Aun así, pueden quedar cantidades mínimas de células leucémicas en el cuerpo después de la primera fase, entonces los pacientes reciben la terapia de consolidación, necesaria para eliminar cualquier rastro de la enfermedad.

Para determinar si el paciente alcanzó la remisión completa se lleva a cabo un recuento de blastos. Los blastos son células inmaduras que se encuentran en la médula ósea, que es en donde se origina LMA. La cantidad de blastos es un indicador de la enfermedad y para alcanzar la remisión, se debe determinar con una prueba de laboratorio que es menor al 5 %.

##### **7.2.4.1. Protocolo de dosis estándar**

Hace referencia al uso de dos fármacos en un esquema 8\*3 en la fase de inducción. El tratamiento consiste en Ara-C (100 mg/m<sup>2</sup>) por 8 días seguidos y Doxorubicina 30mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días seguidos (Velásquez, Valverde, Antillón, Castellanos, Garrido, Girón y Arriola, 2018). Esta fase se divide en Inducción I y II porque el esquema se repite dos veces.

Ara-C es un medicamento de quimioterapia que tiene el objetivo de evitar la reproducción de células cancerígenas para que estas mueran. La Doxorubicina se administra para detener el crecimiento de las células cancerígenas.

#### **7.2.4.2. Protocolo de dosis reducidas**

La fase de inducción de este protocolo se basa en la aplicación de tres fármacos: en Ara-C 10 mg/m<sup>2</sup>/ cada 12 horas por 10 días seguidos, mitoxantrona 5 mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días y Filgastrim® 5 mcg/Kg/día por 10 días (Velásquez, *et al.*, 2018).

La mitoxantrona tiene la misma función que la doxorubicina, y el Filgastrim® tiene el objetivo de estimular las células leucémicas para que se reproduzcan al mismo tiempo, consiguiendo que la quimioterapia sea más efectiva. Este medicamento se administra antes que el Ara-C, lo que permite reducir las dosis de la quimioterapia sin comprometer su efecto.

El protocolo de dosis reducidas se diferencia con el de dosis estándar básicamente en su la fase de inducción, pues la fase de consolidación es la misma para ambos.

## 8. PROPUESTA DE ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

LISTA DE SÍMBOLOS

GLOSARIO

RESUMEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

OBJETIVOS

RESUMEN DE MARCO METODOLÓGICO

INTRODUCCIÓN

1. MARCO REFERENCIAL

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Estadística

2.1.1. Estadística paramétrica

2.1.2. Estadística no paramétrica

2.1.3. Bioestadística

2.1.4. Análisis de supervivencia

2.1.5. Método Kaplan-Meier

2.1.5.1. Curvas de supervivencia

2.1.6. Prueba de log-Rank

2.1.7. Modelos multivariantes

2.1.8. Regresión logística

2.1.9. Regresión de Cox



2.2. Conceptos y definiciones

2.2.1. Leucemia

2.2.2. Leucemia mieloide aguda

2.2.2.1. Morfología

2.2.2.2. Alteraciones citogenéticas

2.2.3. Estado nutricional

2.2.4. Tratamientos para LMA

2.2.4.1. Protocolo de dosis reducidas

2.2.4.2. Protocolo de dosis estándar

3. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

REFERENCIAS

APÉNDICES

## **9. METODOLOGÍA**

A continuación, se presentan las características de esta investigación, las unidades de análisis, las variables y las fases del estudio para detallar los criterios considerados en la metodología y así poder lograr los objetivos planteados.

### **9.1. Características del estudio**

El enfoque del estudio propuesto es cuantitativo, pues se basa en variables que reflejarán mediciones de tiempo y, con el análisis estadístico, se llevarán a cabo principalmente contrastes de hipótesis y la modelización de estas variables a través del tiempo.

El diseño adoptado será no experimental pues los datos de los pacientes de ambos tratamientos ya se encuentran disponibles, por lo que dicha información se analizará en su estado original y sin ninguna manipulación; además será longitudinal de panel, pero de manera retrospectiva, pues los datos provienen de un ensayo clínico que se realizó en un periodo de 2017 a 2020.

El tipo de investigación será descriptiva pues se estimará la efectividad de los dos tratamientos contra el cáncer y se determinará si el protocolo de dosis reducidas a ha podido ofrecer un mejor resultado que el protocolo de dosis estándar.

El alcance será correlacional dado que se medirán los resultados tanto del protocolo de dosis reducidas como del protocolo de dosis estándar.

Adicionalmente, también se determinará si la supervivencia tiene algún cambio dependiendo de su relación con diferentes variables clínicas.

## **9.2. Unidades de análisis**

La población en estudio será los pacientes menores de 18 años diagnosticados con leucemia mieloide aguda en UNOP durante los años de 2017 a 2020 y que recibieron tratamiento en esta institución. Es importante señalar que esta población se limita a pacientes que fueron diagnosticados por primera vez y que no tienen antecedentes de otras enfermedades o condiciones que requirieran quimioterapia o radioterapia. La población encuentra dividida en dos subpoblaciones: los pacientes que fueron tratados con el protocolo de dosis reducidas y los que fueron tratados con el protocolo de dosis estándar. Dado que el número de pacientes es limitado y que, UNOP tiene el registro de todos ellos, se trabajara con el total de pacientes.

## **9.3. Variables e indicadores**

Las variables en estudio se describen a continuación:

Tabla III. **Operativización de variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición teórica</b>	<b>Definición operativa</b>
Sobrevida global	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento del paciente.	Variable cuantitativa continua, medida en escala de razón. Será la diferencia en días desde la fecha del inicio del tratamiento hasta que ocurra la muerte del paciente.
Mortalidad en inducción	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento, si sucede durante el primer ciclo de quimioterapia.	Variable cuantitativa continua, medida en escala de razón. Será la diferencia en días de la fecha de fallecimiento con la fecha del inicio del tratamiento.
Sobrevida libre de eventos	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte, recaída, progresión de enfermedad o abandono de tratamiento.	Variable cuantitativa continua, medida en escala de razón. Será la diferencia en días desde la fecha del inicio del tratamiento hasta que ocurra cualquiera de los siguientes eventos: muerte, recaída, progresión de enfermedad o abandono del tratamiento.
Remisión completa	Pacientes que tienen un recuento de blastos menor del 5% en el aspirado de médula ósea luego uno o dos ciclos de quimioterapia. Básicamente son los pacientes que se curan de la enfermedad.	Variable cualitativa dicotómica. Se establecerá el número 1 si el paciente alcanza la remisión completa o 0 si no lo hace.
Estado nutricional	Estado de salud en relación con los nutrientes del régimen de alimentación.	Variable cualitativa politómica. Esta variable tendrá las siguientes categorías ordinales: Adecuado, desnutrición leve, desnutrición moderada, desnutrición severa, sobrepeso y obesidad.
Recaída	Reaparición de blastos de leucemia mieloide aguda en el aspirado de médula ósea luego de haber alcanzado remisión completa.	Variable cualitativa dicotómica. Se establecerá el número 1 si el paciente tiene recaída o 0 si no la tiene.
Alteración citogenética positiva	Cuando las células de la sangre afectadas por la leucemia mieloide aguda tienen una alteración en el ADN.	Variable cualitativa dicotómica. Si el paciente presenta una alteración se asignará el número 1 y, si no la presenta el número 0.
Apreciación morfológica	Hace referencia a la célula de la sangre que es afectada por la leucemia mieloide aguda.	Variable cualitativa politómica. Se clasificará en: M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7.

Continuación de la tabla III.

<b>Variable</b>	<b>Definición teórica</b>	<b>Definición operativa</b>
Glóbulos blancos	Tipo de célula que se encarga de defender al organismo. Refleja la carga de leucemia circulante.	Variable cuantitativa continua. Lava escala de medición es numérica de razón. Expresa la cantidad de glóbulos blancos por microlitro en la sangre.

Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Word 2021.

#### **9.4. Fases del estudio**

- Fase 1. Revisión de literatura

La primera fase del estudio propuesto será la búsqueda y revisión de literatura como libros, artículos, tesis y demás fuentes bibliográficas que puedan ser útiles para solucionar el problema planteado.

- Fase 2. Gestión o recolección de la información

En esta fase se obtendrá la base datos sobre la cual se realizará el análisis estadístico. Para gestionar esta base de datos, será necesaria la aprobación de esta investigación por parte del Comité Científico de UNOP.

- Fase 3. Análisis de información

Con la obtención de la base datos, se procederá al análisis estadístico. Se aplicará un análisis de supervivencia a cada protocolo objeto de investigación obteniendo la mortalidad en inducción, la sobrevida libre de eventos y la sobre global. Se realizará una comparación entre ambos protocolos por medio de

pruebas de hipótesis y se analizará el impacto de ciertas variables clínicas en la eficacia del protocolo de dosis reducidas.

- Fase 4. Interpretación de información

En esta fase se interpretarán los resultados obtenidos del análisis de supervivencia y se concluirá sobre la eficacia de los protocolos y la comparación entre ambos de acuerdo con la evidencia estadística conseguida.

- Fase 5. Redacción del informe final



## 10. TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE INFORMACIÓN

En esta sección se describirán los métodos, pruebas y modelos que se aplicarán en el análisis estadístico para obtener los resultados esperados en la investigación. Se utilizarán datos históricos obtenidos mediante observación directa en un seguimiento brindado a pacientes durante los años 2017 a 2020.

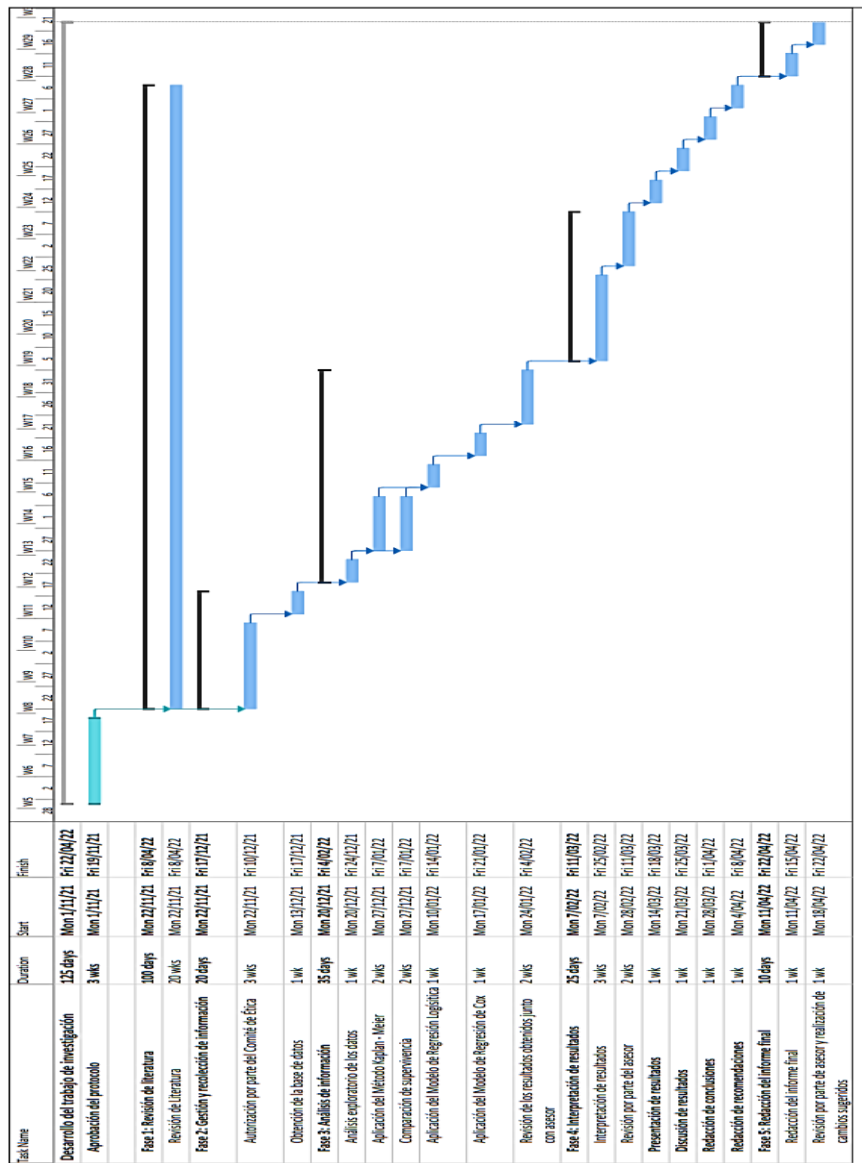
- Método Kaplan–Meier: este método se aplicará a datos del protocolo de dosis estándar y de dosis reducidas para obtener el estimar la probabilidad de supervivencia hasta cierto momento  $t$ . Con este método se realizarán las curvas de supervivencia para las diferentes variables y se hará una comparación gráfica entre ellas.
- Prueba *log-rank*: esta prueba se aplicará para establecer si dos curvas de supervivencia son significativamente diferentes. Esta prueba tiene la hipótesis nula que la sobrevida global o las curvas de supervivencia de los grupos comparados es igual. Aplicando esta prueba, será posible determinar si existe diferencia significativa entre las variables analizadas de los dos tratamientos.
- Prueba de Wilcoxon: se utilizará esta prueba junto con *log-rank* para comparar curvas de supervivencia que no son divergentes, dada la posibilidad de que *log-rank*, por sí sola, no ofrezca un resultado confiable en este caso.



- Modelo de regresión logística: permitirá relacionar las recaídas con los protocolos de tratamiento para determinar si los protocolos tienen asociada la misma probabilidad de que ocurra este evento.
- Modelo de regresión de Cox: será de utilidad para determinar si algunas variables clínicas tienen alguna relación o impacto en la supervivencia del protocolo de dosis reducidas.

# 11. CRONOGRAMA

Figura 4. Cronograma de actividades



Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Excel 2021.



## 12. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

### 12.1. Recurso humano

Este estudio será realizado por la estudiante (investigadora) y se contará con una asesora *ad honorem* y una asesora de metodología, quienes darán acompañamiento en todas las fases de la investigación.

### 12.2. Recursos financieros

A continuación, se resumen los costos planificados para la realización de esta investigación, los cuales serán cubiertos en su totalidad por la investigadora.

Tabla IV. Recursos financieros

Elemento	Unidad	Costo Unitario (Q)	Cantidad necesaria	Costo (Q)
Servicio de Internet	Servicio	150.00	4	600.00
Consumo de energía eléctrica	Mes	100.00	6	600.00
Computadora portátil	Unidad	-	1	0.00
Software estadístico	Unidad	-	1	0.00
Servicios de lingüística	Servicio	500.00	1	500.00
Asesoramiento de tesis	Servicio	-	-	0.00
	Total			1700.00

Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Word 2021.

### **12.3. Recursos tecnológicos**

Se utilizará una computadora personal con el programa R Studio para llevar a cabo el análisis estadístico de la información. Adicionalmente, se utilizará el programa Excel 2021 como programa complementario para facilitar la administración de la base de datos.

### **12.4. Acceso a la información**

Para tener acceso a la base de datos del seguimiento de los pacientes, esta investigación deberá ser aprobada por el Comité Científico de UNOP que autorizará la utilización de la información para ser analizada.

### **12.5. Equipo e infraestructura**

Se dispone de un espacio adecuado para la realización de esta investigación.

### 13. REFERENCIAS

1. Alvarez, E., Seppa, M., Rivas, L., Valverde, P., Antillón-Klussmann, F., Castellanos, M., Sweet-Cordero, E., Messacar, K., Kurap, J., Bustamante, M., Howard, S., Efron, B. y Luna, S. (2017). Improvement in treatment abandonment in pediatric patients with cancer in Guatemala. *Pediatric Blood & Cancer*, 64(10). Doi: 10.1002/pbc.26560
2. Asma', A. y Siti, S. (2019). Correlative Study Between Nutrition Status and Remission Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *Biomolecular and Health Science Journal*. 2(1). 27-30. Doi: 10.20473/bhsj.v2i1.12723.
3. Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. (2014). *Leucemia mieloide aguda, información general para pacientes y familiares*. España. Recuperado de [http://www.aeal.es/nueva\\_web/wp-content/uploads/2015/07/aeal\\_explica\\_leucemia\\_mieloide\\_aguda.pdf](http://www.aeal.es/nueva_web/wp-content/uploads/2015/07/aeal_explica_leucemia_mieloide_aguda.pdf)
4. Brun, L., y Salazar, J. (2016). Efecto de la censura informativa sobre la potencia de algunas pruebas tipo Log-Rank. *Revista Ciencia en Desarrollo*. (7)1. 45-53. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/cide/v7n1/v7n1a07.pdf>.

5. Calderón, F. y Prieto, C. (2021) Mutación FTL3-ITD y su relación con variables hematológicas y clínicas en individuos con Leucemia Mieloide Aguda. *VIVE: Revista de Investigación en Salud*. 4(10). 128-142. Doi: 10.33996/revistavive.v4i10.81.
6. Castro, M. (2019). Bioestadística aplicada en investigación clínica: conceptos básicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 30(1). 50-65. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.12.002>.
7. Celis, A. y Labrada, V. (2014). *Bioestadística*. México: Editorial El Manual Moderno.
8. Cruz-Santana, L., Garza-Ledezma, M., Méndez-Ramírez, N., Cárdenas-Araujo, D. y Gómez-Almaguer, D. (2016). Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. *Revista Hematológica*. 17(3). 187-194. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re163e.pdf>
9. Echeverría, L., Guillén, A., Márquez, N., González, C. y Cueto, L. (2017). Estado nutricional de niños con enfermedades oncológicas en hospital pediátrico de Pinar del Río. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 21(4). 453-460. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v21n4/rpr03417.pdf>.
10. Flores-Ruiz, E., Miranda-Novales, M. y Villasís-Keever, M. (2017). El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. *Estadística inferencial. Revista alergia*. 64(3). 364-370.

Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v64n3/2448-9190-ram-64-03-0364.pdf>

11. García-Arispe, J., Loo-Valverde, M., Chanduvi, W., Vela-Ruíz, J., Guillen-Ponce, R. y De La Cruz-Vargas, A. (2021). Anemia y supervivencia en pacientes con cáncer, un estudio peruano con seguimiento de 5 años. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 21(1). 90-100. Doi: 10.25176/RFMH.v21i1.3460
12. Guzmán, P., Farias, L., Jiménez, H., Maldonado, P. y De los Reyes, I. (2017). Estudio de supervivencia de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de cáncer atendidos en el Hospital Universitario San Ignacio-Centro Javeriano de Oncología entre octubre de 2010 y marzo de 2016. *Universitas Médica*. 58(4). Doi: <http://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed58-4.espm>
13. Koletsi, D. y Pandis, N. (2017). Survival Analysis, part 2: Kaplan – Meier method and the long- rank test. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 152(4). 569-571. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.07.008>.
14. Lagunas-Rangel, F. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 15(3). 150-157. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>.
15. Leyto-Cruz, F. (2018). Leucemia mieloide aguda. *Revista de Hematología*. 19(1). 24-40. Recuperado de



<https://revistadehematologia.org.mx/article/leucemia-mieloide-aguda/>

16. Llimpe, Y. (2021). Grupos de riesgo citogenético de leucemia mieloide aguda pediátrica a partir del análisis de supervivencia en un hospital de referencia para cáncer en Perú. *Biomédica*. (41)1. 302-313. Doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5747>.
17. Luna, J., Hernández, I., Rojas, A. y Cadena, M. (2018). Estado nutricional y neurodesarrollo en la primera infancia. *Revista Cubana de Salud Pública*. 44(4). 169-185. Recuperado de <https://www.scielosp.org/pdf/rcsp/2018.v44n4/169-185/es>.
18. Martínez, M., Sánchez, A., Toledo, E. y Fajardo, J. (2020). *Bioestadística amigable*. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.U.
19. Pardo, C. y De Vries, E. (2017). Supervivencia global de pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). *Revista Colombiana de Cancerología*. 21(1). 12-18. Doi: 10.1016/j.rccan.2017.01.003.
20. Peña, A. y Rodríguez, M. (2017). Estudios de supervivencia. *Educación continuada en el laboratorio clínico*. 30. 60-70. Recuperado de <https://www.seqc.es/download/tema/17/4487/3626021/1478503/cms/tema-8-estudios-de-supervivencia.pdf/>
21. Velásquez, T., Valverde, P., Antillón, F., Castellanos, M., Garrido, C., Girón, V., Letona, T., Osorio, E., Rosado, R., Blanco, J., Cruz, K. y Arriola, M. (2018). *Guía de tratamiento protocolo LMA 2018*:

*Protocolo de tratamiento para niños con leucemia mieloide aguda no-promielocítica no tratada previamente basado en un régimen de bajas dosis modificado para Guatemala 2018.* Unidad Nacional de Oncología Pediátrica Guatemala.

22. Soriano, J., Milanés, L., Batista, N., Lima, M., Ramón, C. y Fleites, V. (2019). Índice de masa corporal como pronóstico de supervivencia en pacientes operadas con cáncer de mama. *Revista Cubana de Acta Médica.* 20(2). 1-19. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2019/acm192a.pdf>
23. Suárez-Mattos, A., Aristizábal, I., Infante, A., Narváez, C., Barajas, L., Piña, M., Rincón, G. y Calderón, A. (2020). Mejoría en la supervivencia de los niños con leucemia mieloide aguda en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Revista Colombiano de Cancerología.* 24(2). 72-76. Doi: <https://doi.org/10.35509/01239015.16>.
24. Tello-Vera, S., Colchado-Aguilar, J., Carpio- Vásquez, W., Rodríguez-Gueorguiev, N. y Díaz-Vélez, C. (2018). Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Revista Venezolana de Oncología.* 30(1). 2-9 Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375653993006>
25. Walpole, R., Meyers, R., Myers, S. y Ye, K. (2012). *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias.* Naucalpan de Juárez, Estado de México: Pearson Educación de México, S.A. de C.V.



## 14. APÉNDICE

### Apéndice 1. Matriz de coherencia

	Problema estadístico	Preguntas de investigación	Objetivo	Solución propuesta	Fundamento	Metodología
Específico	No se conoce la tasa de mortalidad en inducción y la tasa de sobrevida libre de eventos para el protocolo de dosis reducidas y dosis estándar.	¿Cuál es la tasa de mortalidad en inducción y la tasa de sobrevida libre de eventos para el protocolo de dosis reducidas y dosis estándar?	Comparar la tasa de mortalidad en inducción y la tasa de sobrevida libre de eventos del protocolo de dosis reducidas con el protocolo de dosis estándar a través del método Kaplan-Meier para obtener indicadores de la eficacia de ambos tratamientos.	El método Kaplan-Meier permite estimar las tasas de mortalidad y sobrevida, además de poder ver gráficamente el comportamiento de probabilidad de supervivencia. Se compararán las curvas con una prueba log-rank.	Es un método no paramétrico que considera los datos censurados y permite que las observaciones se realicen en diferentes periodos de tiempo, adicionalmente, los datos cumplen el supuesto principal del método.	El enfoque es cuantitativo, pues la variable principal analizada es una medida de tiempo.  El diseño es no experimental, pues la investigación hará uso de datos históricos.  El tipo de investigación es descriptivo, dado que se estimará la efectividad de los dos tratamientos.
Específico	No se sabe qué protocolo tiene una mayor proporción de pacientes que alcanzan una remisión completa.	¿Qué protocolo tiene una mayor proporción de pacientes que alcanzan una remisión completa?	Analizar la proporción de pacientes que alcanzan la remisión completa entre ambos protocolos por medio de un modelo de regresión logística para tener un indicador del protocolo más eficiente.	El modelo de regresión logística permitirá relacionar la proporción y probabilidad de que un paciente presente recaída dependiendo del protocolo con el que se trate la leucemia.	El modelo de regresión logística es útil para relacionar variables cuando la independiente (Y) es dicotómica, en este caso tener o no una recaída, y la variable dependiente será el protocolo que se aplicó al paciente.	El alcance es correlacional dado que se relacionarán los resultados de los dos protocolos. También se relacionará la supervivencia con distintas variables clínicas.
Específico	No se conoce el efecto que tiene el estado nutricional del paciente en la mortalidad.	¿Qué efecto tiene el estado nutricional del paciente en la mortalidad?	Estimar si existe un aumento significativo en la mortalidad relacionada al estado nutricional del paciente mediante un modelo de regresión de Cox.	Se utilizará un modelo de regresión de Cox que permita relacionar el estado nutricional del paciente con la mortalidad.	Para aplicar este modelo la variable independiente será la mortalidad, y el estado nutricional será una variable categórica ordinal.	

Continuación del apéndice 1.

	<b>Problema estadístico</b>	<b>Preguntas de investigación</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Solución propuesta</b>	<b>Fundamento</b>	<b>Metodología</b>
<b>Específico</b>	No se sabe el efecto que tienen la morfología del LMA, las alteraciones citogenéticas y la cantidad de glóbulos blancos en la sobrevida libre de enfermedad.	¿Qué efecto tienen la morfología del LMA, las alteraciones citogenéticas y la cantidad de glóbulos blancos en la sobrevida libre de enfermedad?	Estimar mediante un modelo de regresión de Cox si hay un aumento significativo de recaídas de LMA relacionado a la morfología del MLA, las alteraciones citogenéticas y la cantidad de glóbulos blancos.	Se utilizará un modelo de regresión de Cox que permita relacionar las variables categóricas con la sobrevida libre de eventos.	Este modelo de regresión es útil para relacionar dos variables cuando la variables independiente (Y) es del tipo "tiempo hasta que ocurre un evento", en este caso, la sobrevida libre de eventos.	
<b>General</b>	No se sabe qué protocolo, entre el de dosis reducidas y dosis estándar, tendrá como resultado una mejor sobrevida global en pacientes menores de 18 años con LMA.	¿Qué protocolo, entre el de dosis reducidas y dosis estándar tendrá como resultado una mejor sobrevida global en pacientes menores de 18 años con LMA?	Analizar la supervivencia para comparar la sobrevida global del protocolo de dosis reducidas con el protocolo de dosis estándar para tratar pacientes menores de 18 años con leucemia mieloide aguda durante los años 2017 hasta 2020	Con el método Kaplan-Meier y log-rank se podrá calcular y comparar la sobrevida global de los dos protocolos.	Estos métodos permitirán estimar la sobrevida global y compararlos entre sí, tanto gráficamente como con un p valor asociado a una diferencia significativa.	

Fuente: elaboración propia, realizado con Microsoft Excel 2021.