

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Laboratorio Clínico

Frecuencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2018-2019

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico

Modalidad: Proyecto de investigación

Autor:

Liliana Esthela Pauta Ortiz

Judith Cristina Quinotocte Tenesaca

Director:

Gabriele Davide Bigoni Ordóñez

ORCID: 0000-0003-2091-6107

Cuenca, Ecuador

2023-03-13

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es uno de los cánceres más comunes y afecta sobre todo a la población pediátrica; se caracteriza por el incremento de linfoblastos generados por un bloqueo madurativo y subsecuente proliferación clonal en la médula ósea. Esta se divide en: linfoide de linaje B, linfoide de linaje T, bifenotípica y se subdividen en inmunofenotipos los cuales son identificados por citometría de flujo. Se planteó como objetivo determinar la frecuencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 2018-2019. El presente estudio fue de tipo descriptivo transversal. Los datos se obtuvieron a través de un cuestionario y se interpretaron mediante tablas simples y cruzadas con valores porcentuales y frecuencias. La tabulación de los datos y gráficos estadísticos se realizaron en los programas IBM SPSS versión de prueba y Microsoft Excel. Los resultados obtenidos demostraron que la frecuencia de edad estuvo comprendida en los adultos jóvenes que se encontraron en el rango de entre 20 y 64 años, la provincia con mayor número de casos fue Azuay. La mayoría de casos estuvieron comprendidos por el sexo masculino con un 64% y el tipo de LLA más frecuente fue el tipo B con el 90% en relación al tipo T; los subtipos más frecuentes según linaje, fueron el B- común con el 75% y T- tímica cortical con 4,3%. Los marcadores celulares para la LLA tipo B fueron CD10, CD34 y para el tipo T fueron CD3, CD4 y CD8.

Palabras clave: leucemia linfoide aguda, inmunofenotipo, grupo europeo de clasificación inmunológica de leucemias

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is one of the most common type of cancer and it mainly affects the pediatric population. It is characterized by the increase of lymphoblasts by a maturational block and subsequent clonal proliferation in the bone marrow. It is divided into: B-lineage lymphoid, T-lineage lymphoid, and biphenotypic, and subdivided into immunophenotypes, which are identified by flow cytometry. The purpose of this study was to determine the frequency of acute lymphoblastic leukemia in patients of José Carrasco Arteaga hospital in 2018-2019. This is a descriptive cross-sectional study. The data was collected through a questionnaire and interpreted through simple and crossed tables expressed as percentages and frequencies. Tabulation of data and statistical graphs was carried out using the IBM SPSS, trial version, and Microsoft Excel programs. The results showed that the frequency data of age comprised young adults within the 20-64 age range; the province with the highest number of cases was Azuay. The majority of cases comprised males (64%) and the most frequent type of ALL was type B (90%) in relation to type T. The most frequent subtypes according to lineage were B-common (75%) and T-cortical thymic (4.3%). Cell markers for type B-ALL were CD10 and CD34 and for type T they were CD3, CD4, and CD8.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, immunophenotype, european group for the immunological classification of leukemias

Índice de contenidos

Resumen	2
Abstract.....	3
DEDICATORIA	7
AGRADECIMIENTO	9
CAPÍTULO I.....	10
1.1. INTRODUCCIÓN	10
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	12
CAPITULO II.....	13
2.1. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	13
2.1.1. Hematopoyesis.....	13
2.1.2. Linfopoyesis	14
2.1.2.1. Células B	15
2.1.2.2. Células T	15
2.1.3. Leucemia	16
2.1.4. Leucemia Linfoblástica Aguda.....	16
2.1.4.1. Patología	17
2.1.4.2. Factores de riesgo.....	17
2.1.4.3. Población afectada.....	18
2.1.4.4. Manifestaciones clínicas.....	18
2.1.4.5. Complicaciones de la LLA	18
2.1.5. Diagnóstico y clasificación inmunológica de la Leucemia Linfoblástica Aguda	19
2.1.6. Citometría de flujo.....	20
CAPITULO III	22
3. OBJETIVOS.....	22
3.1. Objetivo general	22
3.2. Objetivos específicos.....	22
CAPITULO IV.....	23
4. DISEÑO METODOLÓGICO	23
4.1. TIPO DE ESTUDIO	23

UCUENCA

4.2. ÁREA DE ESTUDIO	23
4.3. UNIVERSO Y MUESTRA.....	23
4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	23
4.5. VARIABLES DE ESTUDIO	23
4.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES: (VER ANEXO F).....	24
4.7. MÉTODO, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS .	24
4.8. PROCEDIMIENTOS:	24
4.9. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS:	24
4.10. CONDICIONES BIOÉTICAS	24
CAPÍTULO V	26
5. RESULTADOS	26
CAPÍTULO VI.....	30
6. DISCUSIÓN	30
CAPÍTULO VII.....	32
7.1. CONCLUSIONES	32
7.2. RECOMENDACIONES	33
Referencias.....	34
Anexos	40
Anexo A: Hematopoyesis.....	40
Anexo B: Células B.....	41
Anexo C: Células T	42
Anexo D: Manifestaciones clínicas.....	43
Anexo E: Modelo de diferenciación linfocitaria	44
Anexo F: Operacionalización de variables.....	45
Anexo G: Formulario de recolección de información	46
Anexo H: Oficio al director de docencia del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga	47
Anexo I: Carta de interés institucional	48

Índice de tablas

Tabla 1.- Frecuencia de Leucemia linfoblástica aguda.....	26
Tabla 2.- Caracterización de la población según edad, sexo y procedencia	26
Tabla 3.- Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda según su tipo y subtipo	27
Tabla 4.- Marcadores presentes en el tipo B y T según subtipos realizados por inmunofenotipificación	28
Tabla 5.- Frecuencia de edad y sexo según subtipos B y T	29

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a todas mis personas queridas y principalmente a mí, por no rendirme.

Liliana Esthela Pauta Ortiz

DEDICATORIA

A Dios, a la Virgen, y a mi ángel por permitirme lograr una de las metas más importantes de mi vida, por darme la sabiduría y el conocimiento para cumplir esta meta y así poder velar por la salud de los demás. A mí, por nunca rendirme y luchar por mis sueños. A mis padres Carmen y Raúl, pilares fundamentales en mi vida, por acompañarme en cada paso dentro de mi carrera, por alentarme, estar en los días más difíciles, en las noches de desvelo y por enseñarme que todo sacrificio tiene su recompensa, sin su ayuda y apoyo esto no sería posible. También quiero dedicar este logro a mi hermana Vale quién me enseñó a no rendirme, a superar obstáculos, me brindó su compañía y apoyo durante todos estos años, a mi mejor amiga Maithe y a mi mejor amigo José por estar conmigo, por nunca dejarme sola y sobre todo por creer en mí. A mi grupo de amigos J, S, D, D quiénes me apoyaron, sus consejos me ayudaron a no rendirme y seguir en adelante.

Judith Cristina Quinotocte Tenesaca

AGRADECIMIENTO

Agradecemos primeramente a Dios por permitirnos cumplir una etapa muy importante en nuestras vidas, a nosotras por la dedicación y empeño; a nuestros seres queridos y amigos por el apoyo brindado, la confianza y el cariño, sin ellos esto no podría ser posible.

También agradecemos a nuestro tutor de tesis el Dr. Gabriele Bigoni por su paciencia, apoyo, constancia y enseñanzas durante la carrera.

Las autoras

CAPÍTULO I**1.1. INTRODUCCIÓN**

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) según la clasificación inmunofenotípica del Grupo Europeo (EGIL) en el año 1995, fue clasificada por un sistema de puntuación especificando una caracterización fenotípica, basado en la expresión de diferentes antígenos (Ags) de diferenciación celular presentes en la membrana según la especificidad de linaje. Esta clasificación sugiere criterios estandarizados para la definición de una leucemia como linfocítica aguda, la cual abarca dos linajes, linfocítica de linaje T y linfocítica de linaje B o bifenotípica. En LLA de precursores B, algunos marcadores celulares implicados son HLA-DR⁺, TdT⁺, CD19⁺, CD79a⁺, CD22⁺ y CD34⁺. Además, se subdividen en los siguientes subgrupos LLA-Pro B, LLA-común, LLA-Pre B y LLA B de células maduras. En cambio, para LLA de precursores T, las expresiones celulares son TdT⁺, CD 3⁺ y CD34⁺ y de igual manera presenta una subdivisión en LLA-Pro T, LLA-Pre T, LLA T-Tímica cortical, LLA T de células maduras (1-4).

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la LLA es el cáncer más común en niños a nivel mundial pudiendo presentarse en menor proporción en los adultos. La leucemia hasta hace 30 años era considerada fatal, en la actualidad su tasa de supervivencia a 5 años es mayor al 70%, lo que implica que la mayoría de los pacientes pueden curarse. Sin embargo, en niños procedentes de países en vías de desarrollo el porcentaje de supervivencia cambia y suele ser de 10 a 20% menor que en aquellos en países desarrollados debido a causas como diagnósticos tardíos, recurrencias de LLA y al limitado acceso a los tratamientos. Por el contrario, se ha demostrado que en los adultos menores de 50 años la LLA es de mejor pronóstico que en aquellas personas mayores de 50 años. El sexo predominante en la LLA según las estadísticas de la OPS/OMS es el masculino siendo la tasa de mortalidad en hombres de 4.5 y en mujeres de 3.5 por cada 100.000 habitantes (5-7).

Por otro lado, la Sociedad Americana de Cáncer estimó que en los Estados Unidos para el año 2022, habrá aproximadamente alrededor de 6.660 nuevos casos de LLA siendo 3.740 de estos casos en hombres y 2.920 casos en mujeres. En el periodo de 2015-2019, la tasa de mortalidad de LLA fue de 6.1 por 100.00 habitantes tanto en hombres como en mujeres (8,9).

Según la información obtenida del boletín epidemiológico n°8 de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), en la ciudad de Guayaquil, la población afectada estuvo

UCUENCA

comprendida entre 5 a 19 años de edad, siendo el sexo masculino el más afectado. SOLCA también describe que en el año 2018 la tasa de mortalidad por LLA fue alta, en mujeres fue de 33.7 y en hombres de 42.9 por cada 100 000 000 habitantes (10).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud, anualmente se presentan 57.377 casos de leucemia linfoblástica aguda en personas de entre 0-14 años por tal razón, se ha posicionado como el segundo tipo de cáncer con más números de casos al año. En el Ecuador, la LLA sigue siendo un problema importante de salud pública al afectar principalmente a la población infantil. Acorde con los datos estadísticos actualizados del Ministerio de Salud Pública (MSP), se diagnosticaron cerca de 29.273 casos nuevos de cáncer; de ellos, 1.199 corresponden a LLA. Conjuntamente, la Revista Recimundo, reporta que la LLA representa entre el 75 y 80% de todas las leucemias agudas y su incidencia recae en niños de entre 2 y 5 años de edad (11-13).

La Revista Médica Científica CAMBIOS de Quito, describe que en Ecuador la clasificación de LLA se basa en características inmunológicas. Sin embargo, los estudios realizados en el país no demuestran datos de dicha clasificación ni los subtipos más frecuentes. Además, la falta de dicho análisis clínico al momento de diferenciar los subtipos de Leucemia no permite un tratamiento adecuado y por consiguiente incrementa la tasa de mortalidad a edad temprana. El inmunofenotipo como se mencionó anteriormente es el método más importante para el diagnóstico de LLA por tal razón es de suma importancia basarse en clasificaciones actualizadas como el EGIL (14).

Es por tales razones que se ha planteado la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 2018- 2019?

1.3. JUSTIFICACIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es uno de los cánceres más comunes y un problema importante de salud pública, afecta a personas de todas las edades, sobre todo a la población pediátrica y representa el 80% de los casos de leucemias agudas. Los pacientes con esta neoplasia cada vez representan una población más numerosa debido a la acumulación de los diversos factores de riesgo que a la larga repercutirá en mecanismos fundamentales para el organismo. En sus inicios dicha neoplasia era diagnosticada y clasificada según rasgos morfológicos. Es de suma importancia conocer la frecuencia de LLA ya que afecta a la calidad de vida de los pacientes e incrementa la tasa de mortalidad en dicha población, por lo cual se requiere de un diagnóstico pertinente con la utilización de técnicas sensibles y específicas como el inmunofenotipo, citogenética, biología molecular, entre otros (15-17).

El inmunofenotipo es considerado una herramienta útil en la leucemia linfoblástica aguda ya que se basa en la detección de diferentes antígenos que permiten identificar tanto las líneas como etapas de maduración de las células hematopoyéticas. El clasificar esta neoplasia por inmunofenotipificación desempeña un papel fundamental para determinar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento para cada paciente, con ello, contribuir positivamente a la supervivencia de los mismos (15).

La inmunofenotipificación es la única técnica que cumple con requisitos como amplia aplicabilidad en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con leucemia. También, permite un enfoque determinado sobre la población de las células malignas presentes en la leucemia, esto lo hace a través de la identificación de antígenos unidos a la membrana y antígenos intracelulares utilizados como blanco de medición. Lo cual nos permite establecer consideraciones diagnósticas pudiendo así mejorar la calidad de vida en pacientes oncológicos ya que proporciona un tratamiento individualizado, además contribuye positivamente a la supervivencia de dichos pacientes (16,17).

El estudio se encuentra dentro de las líneas de investigación establecidas por el Modelo de Priorización de Investigaciones en Salud 2013-2017, elaborado por el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador, en el área 4 que corresponde a neoplasias, en la línea de investigación hematológica, sublínea de perfil epidemiológico.

CAPITULO II

2.1. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1.1. Hematopoyesis

La hematopoyesis se define como aquel proceso complejo donde las células troncales hematopoyéticas (también denominadas solamente “células troncales”), proliferan de manera controlada para lograr diferenciarse a otros tipos de células maduras como son los eritrocitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas. Todas estas células maduras pasan finalmente a la circulación y cumplen diversas funciones específicas. La hematopoyesis tiene origen en la médula ósea, la cual está constituida por una red de células estromales y sus productos, que regulan cada etapa para la síntesis de células primitivas, intermedias y finalmente maduras. Las alteraciones en este proceso hematopoyético pueden originar una sobreproducción de células hematopoyéticas (como ocurre en las leucemias), o, al contrario, una pobre producción de las mismas (como en los casos de anemia aplásica) (18,19).

El ser humano, a lo largo de su vida, requiere un sistema de renovación que sea constante y controlado por los diversos tipos celulares que conforman el organismo, este sistema está conformado por las células troncales las cuales poseen una elevada capacidad de autorrenovación, emisión y recepción de señales o estímulos originados en el ambiente donde las condiciones son óptimas para que las células puedan dividirse y dar origen a su progenie, las mismas contarán con la capacidad de diferenciación hacia diferentes tipos celulares con características y funciones específicas dependiendo del órgano donde se encuentren. Las células troncales tienen su desarrollo inicial en la fase embrionaria y luego se deriva del mesénquima primitivo en el saco vitelino y de la región aorta-gonadal-mesonefros seguido de la placenta, hígado fetal, médula ósea y bazo. En la fase posnatal, es la médula ósea el sitio primario del mantenimiento de la hematopoyesis (20).

Estas células troncales son clasificadas según el tejido de origen (embrionarias, las cuales están presentes en el embrión y adultas, que estarán presentes en toda la vida del organismo) y de acuerdo a su potencial de diferenciación como células totipotenciales (capaces de dar origen desde un tejido extraembrionario hasta un organismo completo), pluripotentes (pueden originar células derivadas de las capas embrionarias: ectodermo, endodermo y mesodermo), multipotentes (capaces de la producción de un rango limitado de linajes celulares diferenciadas de acuerdo a su localización) y, por último, las células unipotentes (propiedades células que cumplen funciones específicas, un ejemplo, las plaquetas. (20) **(ver anexo A)**.

UCUENCA

Durante el proceso de maduración las células troncales expresan genes que codifican distintas proteínas ancladas a la membrana celular y son denominados receptores celulares. Estos receptores cumplen con una función específica en las vías de señalización intracelular tras el encuentro con la molécula que puede ligar o activar dicho receptor. Las funciones de los receptores incluyen la diferenciación, activación celular, la proliferación, la adhesión, la migración o la apoptosis celular. La expresión de estas moléculas en la superficie ha sido una herramienta muy útil en el diagnóstico de diversas leucemias, pues estos receptores pueden ser usados como blancos en diversos linajes celulares, así, tras la producción de anticuerpos monoclonales que reconocen específicamente cada blanco, se podrá identificar y caracterizar cada tipo celular. En este sentido, estos receptores celulares son conocidos como “marcadores” y se han formado grupos de diferenciación o CD (acrónimo del inglés “Cluster of differentiation”). Las células hematopoyéticas primitivas no expresan marcadores de linaje específicos, no obstante, es precisamente esta ausencia la que permite distinguir las células inmaduras del resto de células diferenciadas. Además, dependiendo del linaje celular, se observan diferentes combinaciones de CD’s que permiten aislar selectivamente una población o enriquecerla según las necesidades. (18,20)

2.1.2. Linfopoyesis

La célula troncal hematopoyética multipotente se divide en dos tipos de células progenitoras pluripotentes que dan lugar a células mielocíticas y linfocíticas. El progenitor linfocítico común da origen a células precursoras de los linfocitos T y B como prolinfocito T, prolinfocito B, prolinfocito NK y pro-ILC (células linfoides innatas). Posteriormente, se da la linfopoyesis en la que las células adquieren un grado de maduración pasando a denominarse prelinfocito T y prelinfocito B que finalmente se convierten en células maduras denominándose linfocito T y linfocito B respectivamente (21).

Dichas células tienen como misión el reconocimiento y la eliminación de moléculas que son consideradas extrañas al organismo. Los precursores linfoides deben sufrir dos procesos para poder cumplir sus funciones: un proceso de diferenciación y otro de maduración. Dichos procesos constan de 2 fases: la primera independiente de los antígenos que la realizan los linfocitos B en la médula ósea y otra dependiente de antígenos que la realizan los linfocitos T en el timo, los órganos mencionados conforman el denominado tejido linfoide central. Una vez que los linfocitos son inmunológicamente competentes alcanzan la circulación sanguínea y se alojan en el tejido linfoide periférico. En los ganglios linfáticos tras el contacto con el antígeno los linfocitos B se

UCUENCA

diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos y los linfocitos T en linfocitos T efectores (21).

2.1.2.1. Células B

El desarrollo de las células B antes del nacimiento ocurre en el hígado fetal, mientras que luego del nacimiento se da principalmente en la médula ósea. Las células B maduras comprenden aproximadamente del 10-15% de los linfocitos de sangre periférica, 25-50% del ganglio y bazo y 10% de la médula ósea. Poseen Ig (inmunoglobulina) de superficie los cuales son necesarios para el reconocimiento de antígenos, además expresan receptores de superficie para la región Fc de la IgG y para la fracción C3 del complemento. En la médula ósea existen 3 estadios de diferenciación de las células B: progenitor de células B, célula pre-B, célula B inmadura, esta célula B inmadura llega a la zona interfolicular en donde se convierte en células B "vírgenes" que suelen ser CD5+ los cuales son linfocitos pequeños que circulan en sangre periférica, luego se da la maduración de la célula plasmática de vida corta tras la unión con el antígeno fuera del centro germinal e independiente de las células T y se considera la respuesta primaria de anticuerpos IgM. Otras células B que han sido expuestas al antígeno emigran al folículo linfoide donde proliferan y se convierten en centroblastos, modulando la expresión de varias moléculas. Los centroblastos se convierten en centriocitos que expresan Igs diferentes y en la zona perifolicular se diferencian en células plasmáticas de vida larga o de memoria (22,23). **(ver anexo B).**

2.1.2.2. Células T

Los linfocitos T maduros constituyen del 70-80% de los linfocitos de sangre periférica, 90% del conducto torácico y 30-40% de los ganglios linfáticos y el bazo. Como se comentó anteriormente el timo es el órgano linfoide primario en el que se lleva a cabo la maduración y diferenciación de los linfocitos T. Los precursores de los linfocitos T originados en la médula ósea denominados protimocitos maduran y se diferencian en las diferentes zonas del timo y pasan a denominarse timocitos. Dichos timocitos son expuestos a diversos microambientes que proveen las señales necesarias para su desarrollo desde que ingresan al timo, su paso por la corteza en donde se producen las células T maduras antígeno-específicas hasta la médula tímica. Los timocitos corticales tienen fenotipo T inmaduro y expresan TdT, CD1a, CD3, CD5 y CD7. **(ver anexo C).** El CD3 se expresa en el citoplasma y posteriormente se exporta a la membrana. Los linfocitos subcapsulares al inicio son negativos para CD4 y CD8, sin embargo, los linfocitos corticales coexpresan ambos, por su parte los timocitos medulares solo expresan uno de ellos. A partir del timocito maduro la población linfoide T se divide en dos subpoblaciones: la una con actividad

UCUENCA

colaboradora- helper (CD4+, CD8+) y otra con actividad citotóxica- supresora (CD4-, CD8+). Los linfocitos T maduros llegan a la circulación y posteriormente se alojan en la zona paracortical del ganglio linfático (22,24).

2.1.3. Leucemia

La leucemia, se caracteriza por la proliferación permanente, anormal y desordenada del número de leucocitos, con ello, se produce una invasión en la médula ósea, desplazando a las células hematopoyéticas ocasionando una alteración en la hematopoyesis ya sea por un proceso primario o secundario. Esta alteración provoca una disminución de células maduras circulantes provocando que el cuerpo del individuo quede expuesto a una gran diversidad de enfermedades sin la probabilidad que el mismo pueda defenderse contra ellas. Existen varios tipos de leucemia que se dividen basándose principalmente en si la leucemia es aguda (aquella que posee un rápido crecimiento) o crónica (aquella que posee un crecimiento más lento), y si se inicia en células mieloides (neutrófilos, basófilos y eosinófilos, monocitos, eritrocitos y plaquetas) o células linfoides (linfocitos B, linfocitos T y células NK) (25-27).

Las leucemias pueden clasificarse según la rapidez de su evolución en: (26)

- Leucemias agudas: Tienen una evolución rápida y producen múltiples manifestaciones clínicas. Si no se tratan de forma inmediata pueden llevar a la muerte en pocas semanas. Las más frecuentes son la leucemia mieloblástica aguda y la leucemia linfoblástica aguda.
- Leucemias crónicas: El incremento de leucocitos en sangre es lento y progresivo, generalmente a lo largo de años. Las leucemias crónicas más habituales son la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia linfocítica crónica (LLC) las cuales se incluyen dentro de los síndromes mieloproliferativos crónicos y de los síndromes linfoproliferativos crónicos, respectivamente. Son más frecuentes a edades avanzadas.

2.1.4. Leucemia Linfoblástica Aguda

La leucemia linfoblástica aguda es la enfermedad hematooncológica más importante durante la niñez, aunque puede afectar a adultos de todas las edades, este padecimiento presenta predominancia en el género masculino. El término “aguda” significa que la neoplasia puede progresar rápidamente y, si no se trata, probablemente sea fatal en pocos meses, lo cual puede ocasionar la muerte (28).

UCUENCA

2.1.4.1. Patología

Se caracteriza por la proliferación neoplásica de cualquier célula del tejido hematopoyético. La LLA resulta de una proliferación clonal de precursores linfoides (linfoblastos), los cuales se infiltran en la médula ósea, produce un grado variable de pancitopenia al ocupar el espacio medular y desplazar a las otras células hematopoyéticas impidiendo así las funciones normales que estas efectúan. Esta alteración puede comprometer diferentes órganos y/o sistemas y causar la muerte por hemorragia y/o infección (28,29).

Por su parte, la infiltración extramedular por precursores leucémicos en órganos tales como ganglios linfáticos, bazo o timo son muy frecuentes. En los niños la frecuencia de infiltración de órganos como el hígado, bazo y ganglios linfáticos es del 80%, 70%, 50% respectivamente La LLA puede afectar tanto a linfocitos B como T, por tanto, son clasificadas de acuerdo al tipo de linfocito afectado y el grado de maduración del mismo de la siguiente manera:

- Leucemia linfoblástica aguda de precursores B los cuales incluyen subtipos como Pro-B, Pre-B, B-común, B de células maduras.
- Leucemia linfoblástica aguda de precursores T como Pro-T, Pre-T, tímica cortical y T de células maduras (29)

2.1.4.2. Factores de riesgo

En países en vías de desarrollo la estirpe más frecuente es la T, mientras que en países desarrollados es la estirpe B, esto debido a la exposición a determinados agentes medioambientales. En toda enfermedad neoplásica, las causas para la transformación maligna en una célula son multifactoriales, es decir, incluyen un conjunto de factores tanto genéticos como ambientales. En el caso de la LLA estos acontecimientos se producen durante el desarrollo del linaje celular linfoide ya que los precursores linfoides presentan alta tasa de proliferación y reordenamiento genético que favorece a la producción de mutaciones espontáneas y otras alteraciones, facilitando la transformación maligna (28,29).

Dentro de los factores genéticos se conocen diferentes enfermedades genéticas con mayor predisposición a padecer una LLA, sobre todo si se trata de gemelos sin embargo, los mecanismos para tal predisposición aún siguen siendo desconocidos. Por otra parte, el riesgo de desarrollar una LLA tras la exposición a quimioterapia se ha relacionado con polimorfismos en genes que cumplen un papel importante en la codificación de enzimas implicadas en el metabolismo de agentes genotóxicos y de diversos componentes de reparación del ADN. Otros factores de riesgo como la radiación, ciertas sustancias químicas, algunas infecciones virales,

UCUENCA

edad, raza/grupo, sexo, entre otros, también, son contribuyentes para el desarrollo de este padecimiento, entonces, con seguridad se puede decir que la causa de LLA es multifactorial y no depende de un solo agente antes mencionado. Sin embargo, esta maligna neoplasia en la mayoría de casos aparece como *novo* en individuos previamente sanos (28-30).

2.1.4.3. Población afectada

Como se conoce la leucemia linfoblástica aguda es más frecuente en la edad pediátrica, su pico de incidencia máximo se encuentra entre los 2 y 5 años de edad; son considerados pacientes de alto riesgo por lo tanto se considera la ejecución de un tratamiento más agresivo con el fin de obtener resultados favorables que ayuden a disminuir los casos de LLA. En relación al sexo es predominante en el sexo masculino debido a que las hormonas sexuales femeninas (estrógenos) protegen frente al progreso de desórdenes sanguíneos ya que son potentes reguladores de las células hematopoyéticas maduras, otra de las razones por la que dicho sexo es predominante es la presencia de recaída testicular debido a fallas en el tratamiento de LLA (29,30).

2.1.4.4. Manifestaciones clínicas

Dentro de la LLA, el síntoma más frecuente en la leucemia linfoblástica aguda es la debilidad o fatiga, luego le acompaña el dolor óseo o articular, fiebre, masas anormales, moretones o sangrado con facilidad, disminución del apetito y la pérdida de peso. Otras afecciones como hemorragias, infecciones, esplenomegalia, hepatomegalia, adenomegalia y dolor o presión a nivel del hueso esternón suelen estar presentes en LLA. Estos síntomas son comunes en adultos, pero en lactantes suele presentarse palidez y manifiestan irritabilidad. La LLA también suele afectar al sistema nervioso central (SNC), testículos, riñones y casi cualquier órgano o sistema. De menor frecuencia suele presentarse vómitos, convulsiones, disnea y sudores nocturnos. Cuando se presentan dificultades respiratorias suele atribuirse a anemia grave o ganglios linfáticos mediastínicos que comprimen la vía aérea (**ver anexo D**). (31,32).

2.1.4.5. Complicaciones de la LLA

Puede presentarse las siguientes complicaciones: (33)

- Eventos cerebrovasculares: La presentación clínica dependerá del paciente, tanto a su reacción con el tratamiento como características propias del mismo paciente, puede presentarse de manera leve abarcando una cefalea hasta agravarse y progresar a un déficit neurológico, pérdida de conocimiento y convulsiones. Esta complicación afecta mayormente a los adultos a comparación de los niños.

UCUENCA

- Hemorragia intracraneal (HIC): Suele presentarse al inicio o durante el tratamiento dada a la trombocitopenia y coagulopatía, las mujeres son más propensas a sufrir esta complicación. La hemorragia cortical es la más frecuente y puede desencadenar conjuntamente una hemorragia subaracnoidea en el peor de los casos, puede ocasionar una muerte prematura.
- Complicaciones infecciosas: Al estar comprometido el estado autoinmune del paciente con esta neoplasia, es más susceptible a adquirir las infecciones de diversas etiologías siendo la meningoencefalitis viral la más concurrente, acompañada de *Candida spp.* y bacterias.
- Complicaciones por toxicidad de medicamentos.
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible: Complicación pediátrica ocasionada por el tratamiento propio a la leucemia, la inervación simpática se ve comprometida lo cual afecta la autorregulación cerebral.

2.1.5. Diagnóstico y clasificación inmunológica de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Según el Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemia, las LLA-B se reconocen de menor a mayor diferenciación en el siguiente orden LLA:

- Pre-pre B.
- Pre-B común.
- Pre-B.
- B.

Similar a ellos en las LLA-T se consideran las:

- Pro-T.
- Pre-T.
- Tímica cortical.
- Tímica madura.

La clasificación del EGIL, consiste en un sistema de puntuación con varios marcadores a los cuales se les asignan diferentes puntuaciones, tales como 2, 1, 0.5, esto en función de su especificidad según el linaje. Uno de los marcadores específicos del linaje T es el CD3 y en el linaje B los marcadores más críticos según dicho sistema de puntuación son CD79a y CD22 eso debido a que tienen un valor alto de puntuación que es de 2 puntos, mientras que los marcadores CD19 y CD10 tienen puntuación de 1. El marcador CD79a se encuentra presente en casi todas

UCUENCA

las etapas de desarrollo de células B, pre-B y B maduras y en las células B secretoras disminuye. Por tal razón, se considera a CD79 como un excelente e importante marcador pancelular para la asignación del linaje B (34).

En un estudio realizado en el año 2019, para la inmunotipificación se consideró que el resultado era positivo siempre y cuando el antígeno se expresara en más del 20%. Los paneles de anticuerpos monoclonales que se utilizaron en el inmunofenotipaje fueron por citometría de flujo para poder detectar antígenos de células B, células T y mieloides de la siguiente manera: linaje linfocítico (CD10 y TdT) linaje linfocítico T (CD2, CD3 de superficie, CD3 citoplasmático (CD4, CD8, CD5 y CD7), linaje linfocítico B (CD19, CD20 y CD22 citoplasmático) y precursor hematopoyético (CD34 y HLA-DR) (35). **(ver anexo E)**.

Ahora bien, para confirmar el diagnóstico definitivo de la LLA es necesario realizar sólo unas pocas pruebas, principalmente se destaca el análisis de sangre donde se evidencia la alteración leucocitaria, un aspirado de médula ósea (mielograma) y una punción lumbar. En estas muestras obtenidas del individuo se efectuarán una serie de estudios (observación microscópica, estudios inmunológicos y estudios moleculares), que permitirán conocer la variedad de LLA que se padece. Sobre todo, la inmunofenotipificación que juega un papel importante para el pronóstico de la enfermedad (36).

2.1.6. Citometría de flujo

La citometría de flujo es una técnica automatizada que se caracteriza por ser avanzada, objetiva y altamente sensible que se utiliza para estudiar con mayor detalle las poblaciones celulares patológicas, lo cual permite ejercer diferentes parámetros como cuantificar la carga tumoral, establecer el linaje celular, determinar el estadio madurativo, describir las características fenotípicas aberrantes e investigar la enfermedad mínima residual. Es considerado el método de elección para la identificación y caracterización inmunofenotípica de las células leucémicas. Emplea anticuerpos monoclonales (AcMo) conjugados con fluorocromos, que son detectados y visualizados mediante un sistema informático apropiado y de forma rápida. Esta técnica presenta muchas ventajas dentro de las cuales se encuentran analizar un elevado número de partículas en suspensión en corto período de tiempo (5.000 a 20.000 eventos (células/segundo), ofrecer información simultánea de parámetros como tamaño y complejidad celular. La capacidad de adquirir grandes cantidades de células le permite detectar células anormales en cantidad escasa, las cuales pueden persistir luego del tratamiento. Además, identifica paralelamente antígenos de superficie y citoplasmáticos (37-39).

UCUENCA

El citómetro de flujo mide el tamaño y las granulaciones de la célula, así como la fluorescencia relativa de la misma. Dichas características se determinan utilizando un sistema óptico acoplado a un procedimiento electrónico el cual se encarga de grabar la manera en la que la célula dispersa el haz de luz y emite fluorescencia. Se compone de 3 sistemas: el primero es el sistema de fluidos que tiene como función alinear y transportar las células dentro de una cámara de flujo hacia el haz de luz por tal razón es necesario que la muestra se encuentre suspendida en un fluido como agua o buffer fosfato; el segundo sistema es el óptico, se compone de láseres y filtros que se encargan de iluminar las células y por ende dirigir las señales resultantes hacia los detectores apropiados. Si la luz se dispersa frontalmente se obtendrá un parámetro denominado FSC (forward scatter) que indica el tamaño de la célula y si la dispersión es lateral (SSC) determina la complejidad y, por último, el sistema electrónico consta de dos sensores luminosos como fotodiodos y fotomultiplicadores que tienen como finalidad convertir los fotones en electrones y a su vez en corriente eléctrica, la cual es recibida por la computadora y traducida en gráficos e histogramas (40).

CAPITULO III**3. OBJETIVOS****3.1. Objetivo general**

Determinar la frecuencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 2018-2019.

3.2. Objetivos específicos

- Caracterizar a la población de estudio de acuerdo a los aspectos sociodemográficos como: sexo, edad y procedencia.
- Clasificar la leucemia linfoblástica aguda según su tipo y subtipo.
- Identificar por inmunofenotipificación los marcadores presentes en la leucemia linfoblástica aguda según su tipo y subtipo.
- Relacionar los resultados según las variables analizadas.

CAPITULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo transversal

4.2. ÁREA DE ESTUDIO

Lugar: Hospital José Carrasco Arteaga

Ubicación: Cuenca- Azuay- Ecuador

Dirección: Popayán y Pacto Andino, Camino A Rayoloma.

4.3. UNIVERSO Y MUESTRA

Universo: Estuvo constituido por la base de datos anonimizada de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Muestra: Fue propositiva a conveniencia y estuvo conformada por la base de datos anonimizada del área de hematología de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión

1. Base de datos de pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en el periodo 2018 y 2019.
2. Base de datos de pacientes completos para las variables analizadas.

Criterios de Exclusión

1. Base de datos con información incompleta para las variables analizadas.
2. Base de datos de pacientes diagnosticados con LLA en base a la clasificación inmunofenotípica de otros grupos como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Franco- Americana- Británica (FAB).

4.5. VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES dependientes: Leucemia linfoblástica aguda.

VARIABLES independientes: sexo, edad, procedencia.

UCUENCA

4.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES: (VER ANEXO F)

4.7. MÉTODO, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

- **Método:** El método empleado fue la revisión de registros existentes mediante el uso de la base de datos digital anonimizada del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.
- **Técnica:** La información fue recolectada de la base de datos mediante un formulario de recolección de datos.
- **Instrumento:** Formulario de recolección de datos creado por los autores (**ver Anexo G**).

4.8. PROCEDIMIENTOS:

- **Procedimiento**

Se solicitó los permisos necesarios al Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el área de Laboratorio Clínico, una vez aprobados dichos permisos se recopilaron los datos anonimizados necesarios para la investigación.

- **Supervisión**

El estudio realizado fue supervisado por el Dr. Gabriele Bigoni Ordóñez, docente de la Universidad de Cuenca.

4.9. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS:

Los datos obtenidos en la presente investigación fueron tabulados y analizados en el programa IBM SPSS versión de prueba y los gráficos se realizaron en el programa Microsoft Excel. Las variables cualitativas y cuantitativas se presentaron mediante tablas simples y tablas cruzadas con valores porcentuales y frecuencias.

4.10. CONDICIONES BIOÉTICAS

Dicho proyecto de investigación contó con la aprobación del Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud y el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas, cumpliendo con las condiciones éticas necesarias:

- **Confidencialidad:** Los datos obtenidos de esta investigación fueron manejados con absoluta confidencialidad, manteniendo el anonimato de las identidades de los historiales utilizados y siendo únicamente accesibles para las personas a cargo de este estudio. No se requirió un consentimiento informado puesto que se analizó la base de datos del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga de forma anónima, y tampoco se realizaron tomas de muestras o intervenciones invasivas, sin embargo, se solicitó la autorización de las autoridades del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga (**Anexo H**). Se consideró el acuerdo ministerial 5216, art. 12 del MSP: “En el caso de

UCUENCA

historias clínicas cuyo uso haya sido autorizado por el/la usuario/a respectivo para fines de investigación o docencia, la identidad del/a usuario/a deberá ser protegida, sin que pueda ser revelada por ningún concepto”.

- **Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.
- **Balance riesgo-beneficio:** La investigación tuvo un riesgo mínimo, referente a la posibilidad muy reducida de que los datos pudieran filtrarse a terceras personas y pueda ser utilizada con otros fines. El beneficio del estudio fue obtener estadísticas actualizadas en relación a la Clasificación Inmunológica de Leucemias Linfoblásticas de acuerdo a la Clasificación del Grupo Europeo, siendo un aporte importante a los profesionales de la salud.
- **Idoneidad del investigador:** Al ser estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico cumplimos con todos los requisitos y aprobación de asignaturas para la ejecución de dicha investigación.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

Tabla 1.- Frecuencia de Leucemia linfoblástica aguda

-	n (%)
Leucemias	3265 (97,3)
Leucemia linfoblástica aguda	92 (2,7)
Total	3357 (100)

Fuente: Bases de datos
Elaborado por: Los autores

Análisis: Tras la filtración y análisis de los datos en el sistema médico del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, se obtuvo 3357 pacientes de los cuales 3265 (97,3%) casos corresponden a otras leucemias y 92 (2,7%) casos corresponden a leucemia linfoblástica aguda (**Tabla 1**).

Tabla 2.- Caracterización de la población según edad, sexo y procedencia

PROCEDENCIA	EDAD	SEXO		n (%)	Total
		Masculino	Femenino		
Azuay	Niño	4	3	7(7,6)	65
	Adolescente	4	3	7(7,6)	
	Adulto joven	29	13	42(45,8)	
	Adulto mayor	4	5	9(9,8)	
Otro	Niño	2	2	4(4,3)	27
	Adolescente	3	2	5(5,4)	
	Adulto joven	7	5	12(13)	
	Adulto mayor	6	-	6(6,5)	
Total		59	33	92(100)	

Fuente: Bases de datos
Elaborado por: Los autores

Análisis: Se obtuvo un total de 92 pacientes conformado por 59 del sexo masculino y 33 del sexo femenino. La edad promedio se ubicó entre los 20-64 años de edad correspondientes a la categoría adulto joven. Siendo la mayoría de pacientes procedentes de la provincia del Azuay (**Tabla 2**).

Tabla 3.- Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda según su tipo y subtipo

	Subtipo	n (%)	Total
Tipo B	Pro-B	6(6,5)	83
	B-Común	69(75)	
	Pre-B	5(5,4)	
	B de células maduras	3(3,3)	
Tipo T	T	3(3,3)	9
	Pro-T	-	
	Pre-T	2(2,2)	
	T de células maduras	-	
	T -Tímica cortical	4(4,3)	
Total		92 (100)	

Fuente: Bases de datos

Elaborado por: Los autores

Análisis: Al analizar la frecuencia de la expresión según tipo y subtipo se encontró que el tipo B es el más frecuente con 83 casos. El subtipo más frecuente para el tipo B es el B-común con 69 casos (75%) y para el tipo T, el subtipo T-Tímica Cortical con 4 casos (4%) (**Tabla 3**).

Tabla 4.- Marcadores presentes en el tipo B y T según subtipos realizados por inmunofenotipificación

		Tipo B				n (%)	Tipo T				n (%)	
		Pro-B	B-común	Pre-B	B de células maduras		T	Pre-T	T-tímica cortical			
Marcadores	CD10	2	40	5	3	50(14)	Marcadores	CD2	-	2	1	3 (12)
	CD13	-	22	1	-	23(6)		CD3	-	-	3	3 (12)
	CD15	-	14	-	-	14(4)		CD4	-	-	3	3 (12)
	CD19	-	21	-	-	21(6)		CD5	1	2	1	4 (16)
	CD20	1	17	4	2	24(7)		CD7	2	2	1	5 (20)
	CD22	-	23	-	-	23(6)		CD8	-	-	3	3 (12)
	CD24	2	22	1	-	25(7)		CD1a	-	-	1	1 (4)
	CD33	-	29	1	-	30(8)		TdT	2	-	1	3 (12)
	CD34	4	33	3	-	40(11)						
	CD38	-	20	1	-	21(6)						
	CD45	-	27	-	-	27(7)						
	CD56	-	17	-	-	17(5)						
	CD11b	2	3	-	-	5(1)						
	CD79a	2	6	-	-	8(2)						
	TdT	2	13	4	-	19(5)						
HDLA-DR	2	16	-	-	18(5)							

Fuente: Bases de datos

Elaborado por: Los autores

Análisis: En la siguiente tabla se evidencia la frecuencia de los marcadores obtenidos por inmunofenotipificación según tipo y subtipo, en donde se observa que en el tipo B, los marcadores con mayor expresión fueron CD10, seguido de CD34 mayormente encontrados en el subtipo B-común, siendo los menos comunes CD11b seguido de CD79a. Por otro lado, en el tipo T los marcadores más comunes fueron CD3, CD4 y CD8, presentes en el subtipo T-tímica cortical (**Tablas 4**)

Tabla 5.- Frecuencia de edad y sexo según subtipos B y T

	EDAD									SEXO									
	B					n (%)	T			n (%)		B				n (%)	T		n (%)
	Pro-B	B-común	Pre-B	B de células maduras	T		Pre-T	T-tímica cortical	Pro-B			B-común	Pre-B	B de células maduras	T		Pre-T	T-tímica cortical	
Niño	2	8	-	-	10(12)	-	1	-	1(11)	Masculino		4	46	3	2	55 (66)	2	1	2
Adolescente	1	7	1	-	9(11)	2	-	1	3(33)		2	23	2	1	28 (34)	1	1	2	4 (44)
Adulto joven	2	41	4	2	49(59)	1	1	3	5(56)	Femenino	2	23	2	1	28 (34)	1	1	2	4 (44)
Adulto mayor	1	13	-	1	15(18)	-	-	-	-		Total	6	69	5	3	83 (100)	3	2	4
Total	6	69	5	3	83(100)	3	2	4	9(100)	Total	6	69	5	3	83 (100)	3	2	4	9(100)

Fuente: Bases de datos

Elaborado por: Los autores

Análisis: Se observó que la edad más frecuente de pacientes con LLA tanto para el tipo B como el tipo T se encuentra dentro de la categoría de adulto joven que comprende las edades de 20 a 64 años de edad, en el primer tipo se obtuvo 49 casos (59%) comprendida mayoritariamente en el subtipo B-común mientras que en el segundo tipo 5 casos (56%). El sexo más afectado en los dos tipos es el masculino con 55 casos (66%) y 5 casos (56%) respectivamente, se destaca que el subtipo B-común es el que comprende la mayor población masculina afectada (**Tabla 5**).

CAPÍTULO VI**6. DISCUSIÓN**

Los continuos avances médicos han evidenciado que la leucemia no se puede prevenir en su totalidad, es por ello, que el pilar fundamental para mejorar el pronóstico de pacientes con este padecimiento, es lograr un diagnóstico temprano. Este diagnóstico dependerá de diferentes factores como: patología de la enfermedad, características del paciente, la experiencia y/o preparación del médico, el acceso al sistema de salud, factores sociodemográficos, entre otros (41).

La LLA se caracteriza por ser una enfermedad neoplásica a consecuencia de la proliferación masiva de linfoblastos, los cuales infiltran la médula ósea y diferentes órganos o sistemas. La citometría de flujo es de suma importancia en el diagnóstico de LLA ya que brinda información sobre el tipo y subtipo celular; las células del linaje linfoide, tienen marcadores celulares, las cuales son proteínas que se encuentran en la superficie y permiten caracterizar a cada tipo celular (42,43).

Esta enfermedad hematológica, como lo comenta el autor Amaru, se encuentra entre las diez neoplasias más frecuentes a nivel mundial y representa el 7% aproximadamente. Además, los investigadores Yi et al, afirman que los casos de LLA aumentaron paulatinamente en los últimos 28 años en todo el mundo, destacando este aumento en países de América Latina. De igual manera, Siegels et al., indica que los latinoamericanos que viven en EEUU presentaron el mayor número de casos de LLA; interesantemente, observó que la población más afectada fueron niños de entre 0-5 años siendo más frecuente en el sexo masculino. Otros estudios confirman, que la población más afectada en regiones como la India, Indonesia, Jordania, Irán fue el sexo masculino (44-47).

En un estudio realizado en Buenos Aires se obtuvieron 1793 casos de LLA de los cuales 1011 correspondieron al sexo masculino y 782 al sexo femenino, la edad predominante fue entre los 1 y 14 años de edad lo cual evidencia que la población más afectada es la pediátrica y adolescente. De igual forma, la autora Agriello evidencio que en 2017 en Argentina los pacientes masculinos siguen siendo los más afectados con esta patología, también, menciona que los casos de LLA cada vez son más frecuentes en este país (48, 49).

UCUENCA

En el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo en el periodo 2015 -2018, se realizó un estudio en que se obtuvieron 243 casos de leucemia linfoblástica aguda; de estos, se identificó que el sexo masculino fue el más frecuente similar a los resultados obtenidos en el estudio (50).

En un estudio realizado en Solca-Manabí durante los años 2013-2018, encontraron 94 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, de estos, se identificó que 85 casos corresponden a LLA B-común, 5 casos a LLA Pre-B, 3 casos a LLA Pro-B y un solo caso de LLA tipo T siendo esto muy similar a la población estudiada (51).

El investigador Bacak y colaboradores detallaron en su estudio, que el predominio del subtipo de LLA en áreas urbanas es generalmente más alto que en áreas rurales, debido a las características socioeconómicas; además, resaltaron que, el tipo predominante fue la LLA-B con un 60-80 % del total de casos en relación a la LLA-T que estuvo comprendida entre un 15-20% (52).

Otro estudio realizado en la India por Ali y sus colegas, demostró que la LLA fue más frecuente fue en el sexo masculino con el 79,0% de los casos (53).

El investigador Cortez identificó en un estudio realizado en Perú que de los 129 casos de LLA, 118 casos corresponden a linaje B (91.5%) y 11 casos fueron de linaje T (8.5%). En relación al sexo, 54 casos fueron hombres (45.8%) y 64 mujeres (54.2%). Los marcadores celulares predominantes para el linaje B fueron CD19, CD79a y CD10, los 2 primeros se presentaron con todos los casos mientras que CD10 en 106 casos. Siendo el CD3s el más frecuente en el linaje T (54).

CAPÍTULO VII**7.1. CONCLUSIONES**

1. Con el pasar de los años la frecuencia de LLA se ha visto aumentada en todos los países del mundo, siendo Latinoamérica donde se reportan la mayoría de los casos.
2. En la población estudiada se obtuvo una frecuencia de 92 casos 2,7% de leucemia linfoblástica aguda.
3. La causa principal de LLA es desconocida, sin embargo, se puede decir con certeza que es multifactorial ya que incluye un conjunto de factores tanto genéticos como ambientales.
4. El rango de edad más frecuente en el análisis correspondió al grupo comprendido entre los 20-64 años registrando una frecuencia de 54 casos en el estudio y el rango con menor frecuencia fue el grupo menor a 9 años con un total de 11 casos.
5. La mayor parte de pacientes que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga pertenecieron a la provincia del Azuay con un total de 65 casos, obteniéndose un total de 27 casos de pacientes procedentes de otras provincias atendidos en esta institución de salud.
6. En cuanto al sexo, existió un predominio por parte del sexo masculino con un total de 59 casos, siendo 33 el número de casos para el sexo femenino dentro del estudio.
7. El tipo con mayor número de casos fue el B con 83 casos sobre el T siendo el subtipo más frecuente el B-común con 69 casos.
8. Los marcadores con mayor frecuencia según tipo y subtipo fueron CD10, CD34, CD33, CD45 con 40, 33, 29 y 27 casos respectivamente para el tipo B mientras que, para el T, subtipo T-tímica cortical fueron CD3 y CD4 con 3 casos cada una.

UCUENCA

7.2. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios en los que se pueda determinar posibles factores de riesgo de nuestra población para el desarrollo de leucemia linfoblástica aguda.
- Se recomienda realizar estudios en los que se determine la relación entre LLA y alteraciones genéticas.
- Desarrollar nuevos estudios en pacientes con LLA, con enfoque por separado de cada uno de los tipos y subtipos.
- Se recomienda unificar criterios de detección de marcadores según tipo y subtipo tanto en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga como en la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA).
- Se recomienda realizar estudios que comparen el inmunofenotipo con la presencia de alteraciones moleculares de tal manera que contribuya al mejoramiento del pronóstico y respuesta al tratamiento.

Referencias

1. Suárez M. Diagnóstico, clasificación y tratamiento de la leucemia aguda de linaje ambiguo. *Rev Cuba Hema Inmu. Hemo.* 2020;36(3).
2. Giebel S, Marks D, Boissel, N. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Rev Bone Marr Trans.* 2019; 54:798–809
3. Barilla G, Escobar C. Frecuencia de Leucemias Agudas inusuales diagnosticadas por citometría de flujo a niños que asistieron al servicio de Hemato-Oncología del Hospital Manuel de Jesús Rivera la Mascota en el periodo de Enero 2017 - Septiembre 2019 [Internet]. Nicaragua. 2019 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://repositorio.unan.edu.ni/14114/1/14114.pdf>
4. Varela C. Situación actual de la Leucemia Aguda de linaje ambiguo: Una revisión sistemática [Internet]. Costa Rica. 2021 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/84288/Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20la%20Leucemia%20Aguda%20de%20Linaje%20Ambiguo%20-%20Carlos%20Varela%20Brice%C3%B1o.pdf>
5. Organización Panamericana de Salud. Nueva publicación de la OPS/OMS busca contribuir a la detección temprana del cáncer infantil [Internet]. 2020 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10414:2015-new-pahowho-publication-gives-guidance-on-early-diagnosis-of-childhood-cancer&Itemid=1926&lang=es
6. WHO. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&population_s=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=0&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1
7. Sociedad Americana de Cáncer. Subtipos y factores pronósticos de la leucemia linfocítica aguda [Internet]; 2022. [Internet]. Estados Unidos. 2022 [citado 28 de marzo

UCUENCA

- de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-clasifica.html>
8. National Cancer Institute. Cáncer Stat Facts: Leukemia [Internet]. Estados Unidos. 2022 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
 9. Sociedad de Lucha contra el cáncer del Ecuador. Boletín Epidemiológico N°8 [Internet];2019 [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/8%20Leucemias%20poblaci%C3%B3n%20infantil%202019.pdf>
 10. Sociedad de Lucha contra el cáncer del Ecuador. Boletín Epidemiológico N°8 [Internet];2019 [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/8%20Leucemias%20poblaci%C3%B3n%20infantil%202019.pdf>
 11. Organización Mundial de la Salud. Global: Cancer Profile 2020 [Internet]; 2020 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=4-cancer-country-profiles-2020&alias=51561-global-cancer-profile-2020&Itemid=270&lang=es
 12. Ministerio de Salud Pública. Ecuador implementará un protocolo para el tratamiento de cáncer infantil [Internet]. Ecuador. 2022 [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-implementara-protocolo-para-tratamiento-de-cancer-infantil/#:~:text=La%20leucemia%20linfobl%C3%A1stica%20aguda%20>
 13. Rodríguez M, Arellano K, Santo K, Rodríguez M. Leucemia linfoblástica aguda diagnóstico. Rev Cien Mun Inv Con. 2020;4(2):53-63.
 14. Pérez T, Páez J, Terán R. Caracterización de los pacientes con leucemia aguda en un hospital de tercer nivel de Quito-Ecuador. Rev Méd Cient CAMbios. 2019; 18(2).
 15. Blanco D, Macías C, Lahera T, Marsán. Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. Rev Cuba de Hematol Inmunol y Hemoter. 2014; 30(1).
 16. García M, Cedré T, Marsán V, Martínez L, García D. Importancia del estudio inmunológico para el diagnóstico y tratamiento de leucemias agudas. Rev Cuba de Hematol Inmunol y Hemoter. 2017; 36.

17. Rojas N, Moreno M, Pizarro M, Aranda L, Altamirano C. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Acta Med. Perú. 2021; 38(1)
18. Mayani H, Flores E, Pelayo R, Montesinos J, Flores P, Chávez A. Hematopoyesis [Internet]. México. 2007 [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1193426538.pdf>
19. González A, Carrillo P. Capítulo 7: Hematopoyesis [Internet]; 2022 [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1502§ionid=94735038>
20. Pantoja M, Romero H, Rodríguez J. Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función [Internet]; 2015 [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2015/muv151d.pdf>
21. Elsevier Connect. Hematopoyesis: claves de la generación de todas las células sanguíneas [Internet]; 2019 [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/hematopoyesis-claves-de-la-generacion-de-todas-las-celulas-sanguineas>
22. Jiménez J. Pregrado de Hematología. 4ta. ed. Madrid: Luzan5; 2017.
23. European Hematology Association. LX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. España: Abstract Book; 2018.
24. Chávez F, Rojas M, Fortoul T, Tenorio E. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. Rev. Fac. Med. UNAM.2017;60(5): 37-44.
25. B-21 Rojas N, Moreno M, Pizarro M, Aranda L, Arteta C, Eyzaguirre R, Golcochea S, Nieto W, García F, Taype Ak Timaná R. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). Acta Med Perú. 2021; 38(1): 64-78
26. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Shimanowsky A. Leucemia [Internet]; 2022 [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809325/>
27. Instituto nacional de cáncer. Leucemia - Versión para profesionales de salud [Internet]; 2023 [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro>
28. Gómez D, Jaime J, Herrera M. Capítulo 18: Leucemia linfoblástica aguda [Internet]; 2015 [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en:

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1732§ionid=12101486>
2

29. Rivera J. Leucemia linfoblástica aguda del adulto [Internet]; 2022 [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en:https://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-del-adulto_1260059
30. Tovar L. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Rev Med e Inv.* 2015;3(1): 85-91
31. Halfon C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *Rev Emp Pedri.* México. 2021; 5(1): 1-9.
32. Khatri M. Leukemia [Internet]. Estados Unidos. 2021 [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible es: <https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/understanding-leukemia-basics>
33. Espinoza C. Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescentes. *Rev Arc Ven Farm Terp.* 2019;38(6): 762-771.
34. Marrero Y, Suárez V, Duarte Y. Aplicaciones de la citometría de flujo en el estudio de síndromes linfoproliferativos crónicos. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2020; 36(1).
35. Mancero M, Arellano K, Santo K, Rodríguez M. Leucemia linfoblástica aguda diagnostico. *Rev Rec Mund. Ecuador.* 2020; 4(2).
36. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, Solórzano F, Añez R. Características de la Leucemia Linfoblástica Aguda y Neutropenia Febril en niños y adolescentes atendidos en un Hospital de Guayaquil, Ecuador. *Rev Peru Med Exp Salud. Publica.* 2018; 35(2): 272-8.
37. Marrero Y, Suárez V, Duarte Y. Aplicaciones de la citometría de flujo en el estudio de síndromes linfoproliferativos crónicos. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter.* 2020; 36(1).
38. López J, Ruiz P, Martínez C. Citometría de flujo en las leucemias agudas. *Rev. Ocronos.* 2021; IV (2).
39. Pacheco V. Citometría de flujo para el estudio de neoplasias hematológicas [Internet]. Colombia; 2017 [citado 25 septiembre de 2022]. Disponible en: <https://lch.co/citometria-de-flujo/>
40. Pérez J, Santiago W, Romero H, Rodríguez J. Fundamentos de Citometría de flujo: Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica. *Rev Med UV.* 2018; 18(2).

UCUENCA

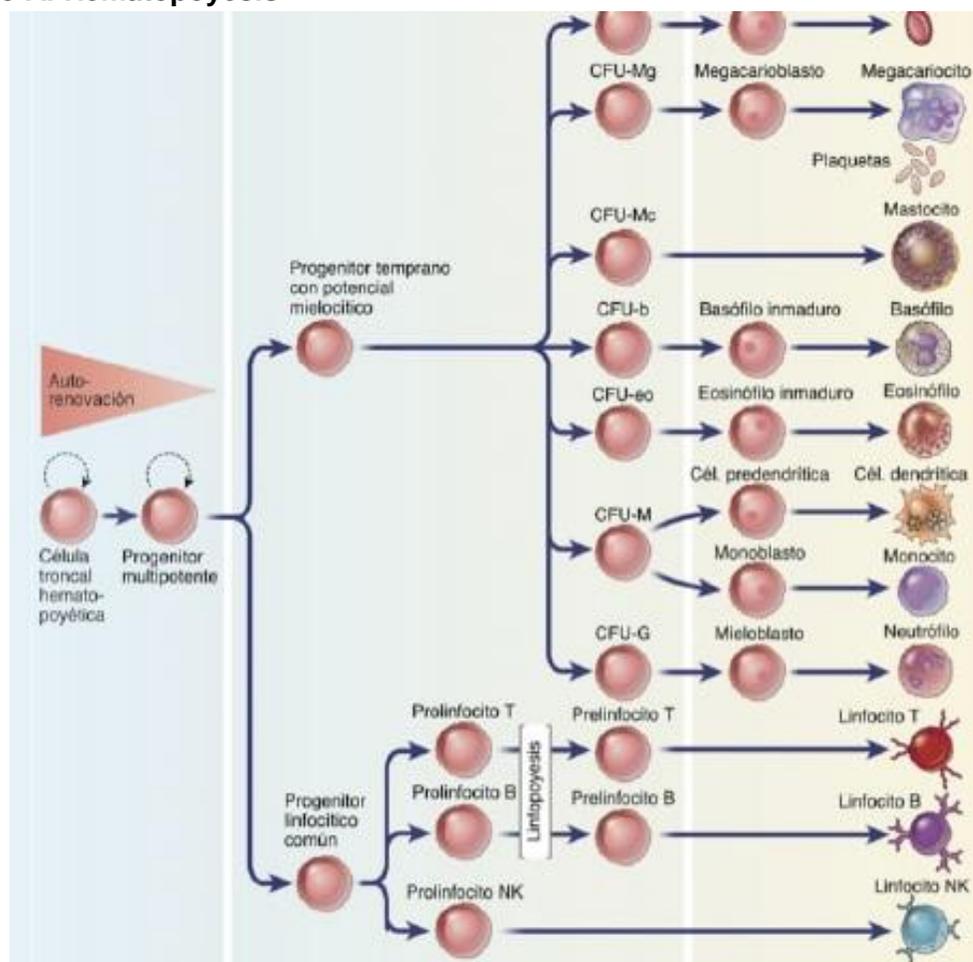
41. Uribe L. Cáncer en niños y adolescentes: educación sobre cáncer en pediatría y desarrollo de biomarcadores de toxicidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y obesidad. México; 2022.
42. ASCO. Leucemia- linfocítica crónica- CLL- en adultos: Diagnóstico [Internet]; 2017 [citado 05 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/leucemia-linfoc%C3%ADtica-cr%C3%B3nica-cll-en-adultos/diagn%C3%B3stico>
43. Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Rev. Alba*. 2020; 12(22): 22869-22891.
44. Amaru R. Epidemiología de las leucemias de adultos en Bolivia: Estudio de 1842 casos. La Paz, Bolivia; 2021.
45. Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. *Rev. Alba*. 2020; 12(22): 22869-22891.
46. Siegel D. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). *Rev Weekly*. 2017; 66(36): 950-954.
47. Li S, Ye J, Meng F, Li C, Yang M. Clinical characteristics of acute lymphoblastic leukemia in male and female patients: A retrospective analysis of 705 patients. *Rev Onco Lett*. 2017; 3(20): 453-458.
48. Pennella C. Leucemia linfoblástica aguda en niños con síndrome de Down: análisis comparativo con pacientes sin síndrome de Down. *Rev Arg Ped*. 2019;116(4): 500-507.
49. Agriello E. Leucemias agudas. *Rev Soc Arg Hem*. 2017.1(1): 327-402.
50. Carrera C, Mero M, Navarro V, Reina J. Prevalencia de los subtipos de Leucemia Aguda en pacientes atendidos en el Área de Hematología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo desde agosto del 2015 a agosto del 2018. *Rev Med Reflex*. 2021;18(1):29-35.
51. Cedeño R, Villaprado C. Experiencia en la terapia de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda en SOLCA de Manabí. *Rev Higia*.2021;4(1):1-6.
52. Sen M, Bacak J, Mukhopadhyay. Correlation between types of acute lymphoblastic leukemia with socio demographic factors. *Rev Ann Onco*. 2017; 28(1): 18-19.
53. Ali S, Sadia A, Jameel A, Hussain S, Ahmad S. A retrospective analysis of Acute Lymphoblastic Leukemia incidence among hospitalized patients from Jan2017 to Sep-2021. *Rev Pure Appl Bio*. 2022; 11(4): 902-906.

UCUENCA

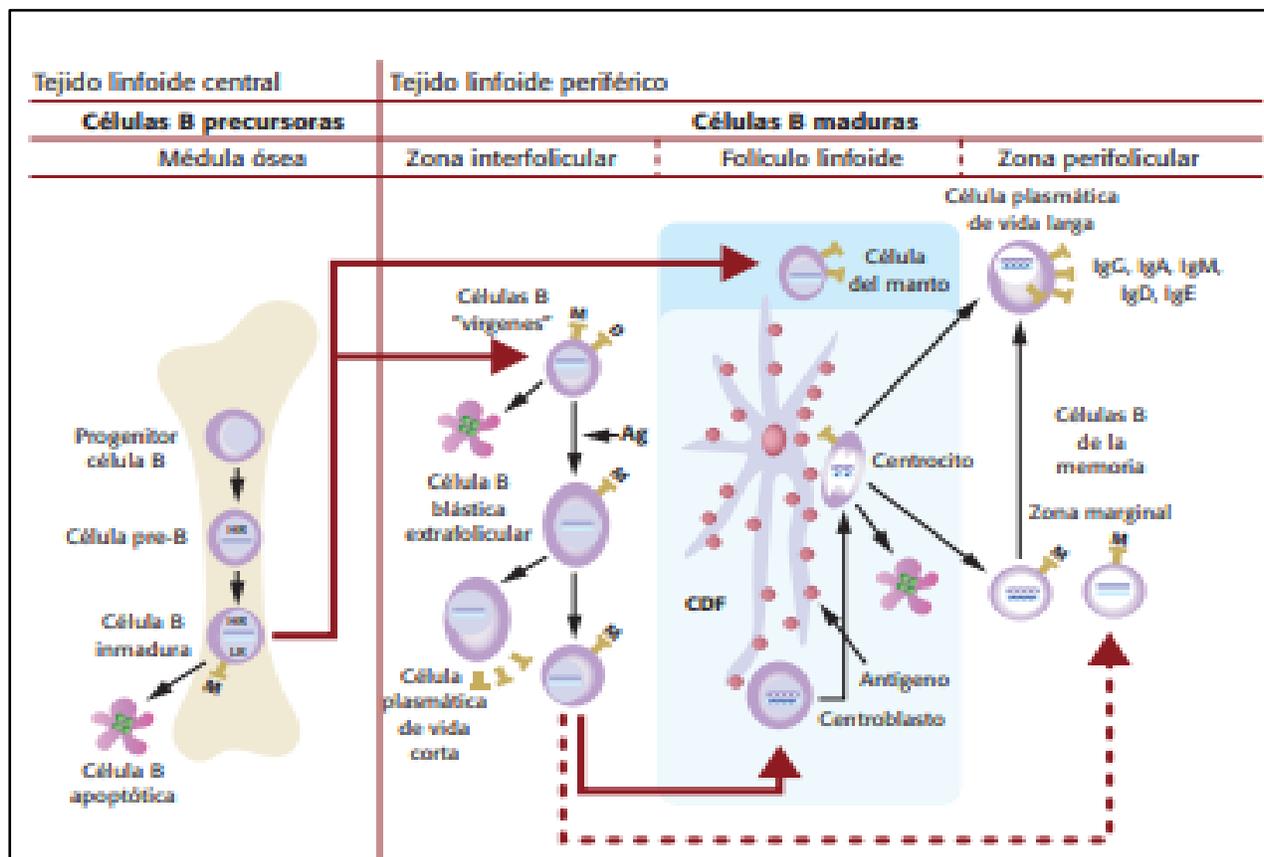
54. Cortez C, Características inmunofenotípicas de las leucemias linfoblásticas agudas en un laboratorio de Lima-Perú durante el periodo 2013-2015. Perú; 2020.

Anexos

Anexo A: Hematopoyesis



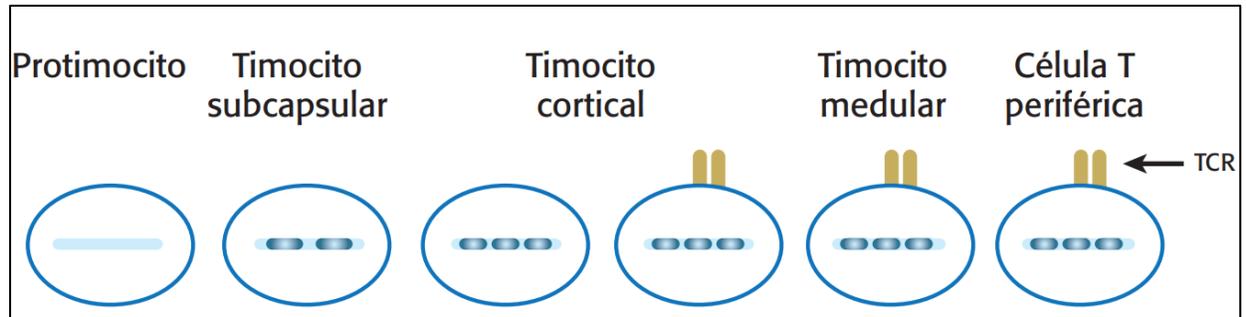
Esquema de las diferentes células y sus grados de diferenciación. **Fuente:** Elsevier, 2019



Las células B sufren procesos de diferenciación y maduración en el tejido linfoide central y periférico. **Fuente:** Alegre A et al, 2017

UCUENCA

Anexo C: Células T



El timo es el órgano linfóide primario en el que se lleva a cabo la maduración y diferenciación de los linfocitos T. **Fuente:** Alegre A et al, 2017.

Anexo D: Manifestaciones clínicas

Tabla III. Manifestaciones clínicas y de laboratorio al diagnóstico de las LLA	
<i>Características clínicas y de laboratorio</i>	<i>% de los pacientes</i>
Síntomas y hallazgos en la exploración	
Fiebre	61
Sangrado (púrpura, petequias...)	48
Dolor óseo	23
Adenopatía	50
Esplenomegalia	63
Hepatoesplenomegalia	68
Hallazgos de laboratorio	
<i>Recuento de leucocitos (mm³)</i>	
<10.000	53
10.000-49.000	30
>50.000	17
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	
<7,0	43
7,1-10,9	45
>11	12
<i>Recuento plaquetas (mm³)</i>	
<20.000	28
20.000-99.000	47
>100.000	25
<i>Morfología linfoblastos</i>	
L1	84
L2	15
L3	1

Cuadro de las manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio más frecuentes en el diagnóstico de LLA. **Fuente:** Atienza A, 2016.

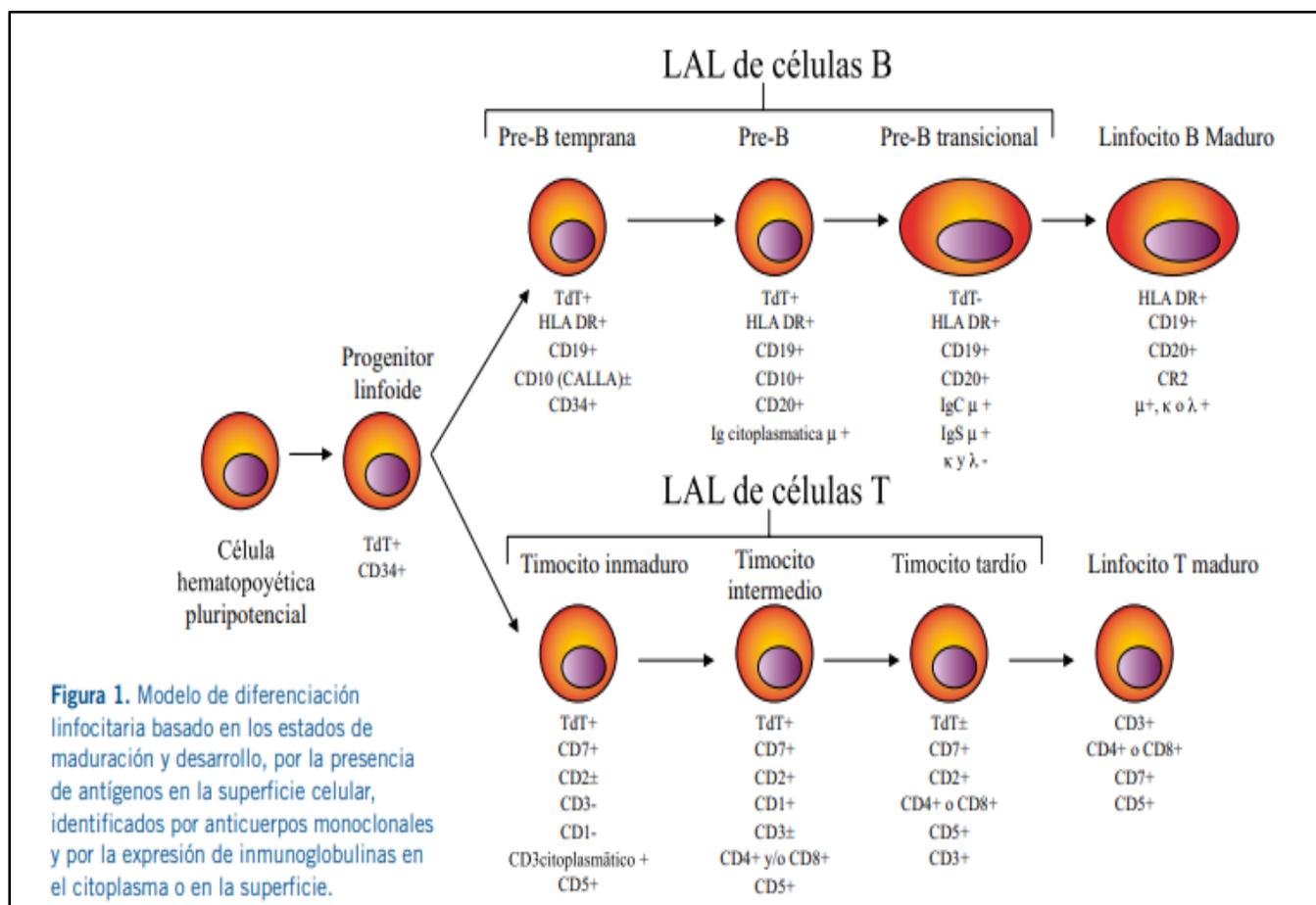


Figura 1. Modelo de diferenciación linfocitaria basado en los estados de maduración y desarrollo, por la presencia de antígenos en la superficie celular, identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.

Este modelo se basa en los estadios de maduración de las células linfocíticas y los diferentes antígenos de la superficie celular. **Fuente:** Lassaletta A, 2016.

Anexo F: Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo que ha vivido un individuo	Años	Número de años cumplidos	Todas las edades
Sexo	Características biológicas que define al hombre y a la mujer	Biológico	Fenotipo	Masculino o Femenino
Procedencia	Origen o lugar de nacimiento del individuo	Lugar de nacimiento	Provincia	Azuay Otros
Leucemia Linfoblástica Aguda	Proliferaciones tumorales adquiridas que se originan en los precursores inmaduros linfoides	Leucemia Linfoblástica Aguda	Formulario de recolección de datos	Linaje B: Pro-B, B-común, Pre-B, B de células maduras Linaje T: Pro-T, Pre-T T de células maduras Tímica cortical
Inmunofenotipificación	Método que usa anticuerpos para identificar células según el tipo de antígenos o marcadores en su superficie	Inmunofenotipificación	Marcadores celulares	Linfoide B: CD2, CD10, CD13, CD15, CD19, CD20, CD22, CD24, CD33, CD34, CD38, CD45, CD56, CD11b, CD79a citoplasmático, TdT, HLA-DR Linfoide T: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD13, CD33, CD117, CD1a, CD3s, HLA-DR, TdT

Formulario de recolección de datos

Formulario No: _____

1. INFORMACIÓN PERSONAL

- Edad: ___ años
- Sexo: ___ Masculino ___ Femenino
- Lugar de procedencia: Azuay: _____ Otro: _____

2. DIAGNÓSTICO:

Leucemia Linfoblástica Aguda:

- Linaje: ___ B ___ T
- Subtipo
 - ___ Pro-B ___ Pro T
 - ___ B-común ___ Pre-T
 - ___ Pre-B ___ T de células maduras
 - ___ B de células maduras ___ T- tímica cortical

Marcadores presentes: _____

UCUENCA

Anexo H: Oficio al director de docencia del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga

Cuenca, 23 de junio de 2022

Doctor

Juan Carlos Ortiz Calle

Coordinador General de Investigación del HEJCA

Presente

De nuestra consideración:

Luego de un cordial y atento saludo, nosotras **LILIANA ESTHELA PAUTA ORTIZ** con C.I. **0107936023** y **JUDITH CRISTINA QUINOTOCTE TENESACA** con C.I. **0107319857**, estudiantes de la **Universidad de Cuenca, Carrera de Laboratorio Clínico**, mediante el presente solicitamos a usted como **Coordinador General de Investigación del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga**, la carta de interés de la institución a fin de continuar con el trámite de aprobación para desarrollar el proyecto de investigación con el tema: **Frecuencia de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el periodo 2018 - 2019.**

Por favorable agradecida acogida a la presente anticipamos nuestro agradecimiento.

Atentamente



Liliana Pauta Ortiz
Correo electrónico:
liliana.pauta@ucuenca.edu.ec
Teléfono: 0984019765
INVESTIGADOR(a)



Judith Quinotocte Tenesaca
Correo electrónico:
judith.quinotoctet@ucuenca.edu.ec
Teléfono: 0968737417
INVESTIGADOR(a)

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
JOSÉ CARRASCO ARTEAGA



23 JUN 2022

GESTION DOCUMENTAL

Anexo I: Carta de interés institucional



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA
COORDINACIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN

CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio del presente manifiesto que el estudio de tipo descriptivo que no incluye muestras biológicas, titulado: **"FRECUENCIA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA EN EL PERIODO 2018 - 2019"**. Constituye un tema de interés institucional para esta casa de salud, tomando en cuenta que el beneficio del estudio será para el colectivo médico y social.

Informo que este documento no es la autorización, ni la aprobación del estudio tipo descriptivo, por tanto esta debería de ser emitidas por el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos (CEISH) reconocido por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Una vez que la investigación sea aprobada por el CEISH correspondiente y se presente los documentos habilitantes entre ellos los compromisos de confidencialidad de los investigadores para garantizar que la información entregada por esta casa de salud será utilizado para con fines académicos investigativos, respetando la seudoanonimización y/o anonimidad de los datos personales, con lo cual podrá ser ejecutado en esta institución.

En espera de poder contar con su apoyo para el desarrollo de esta importante actividad académica, agradezco de antemano y me suscribo de usted.

Cuenca, 23 de junio de 2022

Atentamente:



Firmado electrónicamente por:
JUAN CARLOS
ORTIZ CALLE

Dr. Juan Carlos Ortiz Calle
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN

Av. José Carrasco Arteaga entre Popayan y Pacto Andino Conmutador: 07 2861500 Ext. 2069 P.O. Box 0101045 Cuenca – Ecuador, Dirección Técnica telf: 07 2808911