

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Laboratorio Clínico

“Frecuencia de inmunofenotipos de leucemia mieloide aguda por citometría de flujo en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019”

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

Modalidad: Proyecto de investigación

Autores:

Dayanna Lisseth Rodríguez Ojeda

Kevin Ariel Delgado Ochoa

Director:

Gabriele Davide Bigoni Ordoñez

ORCID:  0000-0003-2091-6107

Cuenca, Ecuador

2023-03-15

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia con características clínicas y moleculares. El estudio multiparamétrico por medio de la citometría de flujo permite el análisis celular de los blastos, específicamente se puede catalogar los cluster de diferenciación de los subtipos de leucemia mieloide aguda mediante la inmunotipificación. El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de las variedades de leucemia mieloide aguda y sus inmunofenotipos determinados por citometría de flujo en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019. Fue un estudio de tipo descriptivo transversal. Se obtuvieron los datos de cada paciente con diagnóstico de leucemia mieloide aguda determinados mediante citometría de flujo, los datos se recopilaron 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 con los programas IBM SPSS versión prueba y Microsoft Excel. Los resultados obtenidos demostraron que los casos de LMA en el período 2017 - 2019 se presentaron con mayor frecuencia en el sexo femenino, con un porcentaje correspondiente al 55,2%. El grupo etario con predominio de casos correspondió a los pacientes mayores de 65 años, con el 31%. El subtipo más frecuente fue M1 con el 27,6% de casos y no existió la presencia del subtipo M6. Los marcadores inmunológicos mayormente expresados fueron CD45, CD13, CD117 y CD38.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, inmunofenotipos, CD

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a neoplasm featuring clinical and molecular characteristics. A multiparametric study by means of flow cytometry allows the analysis of blast cells; specifically, the clusters of differentiation of acute myeloid leukemia subtypes can be cataloged by immunotyping. The purpose of this study was to determine the frequency of the varieties of acute myeloid leukemia and their immunophenotypes by flow cytometry in patients of SOLCA Cancer Institute, Cuenca, period 2017 - 2019. It was a descriptive cross-sectional study. Data were obtained from patients diagnosed with acute myeloid leukemia, determined by flow cytometry. Data were collected through a questionnaire, and they were interpreted through simple and crossed tabulation featuring percentages and frequencies. Tabulation of data and statistical graphs was carried out using the IBM SPSS, trial version, and Microsoft Excel software. The results showed that the cases of AML in 2017 - 2019 occurred more frequently in females (55.2%). The age group with the highest number of cases was that of patients older than 65 years (31%). The most frequent subtype was M1, reaching 27.6% of all cases. M6 subtype was not recorded. The most prevalent immunological markers were CD45, CD13, CD117 and CD38.

Keywords: acute myeloid leukemia, immunophenotypes, CD.

Índice de contenidos

Resumen	2
Abstract	3
Agradecimiento	8
Dedicatoria	9
Agradecimiento	10
Dedicatoria	11
Capítulo I	12
1.1 Introducción	12
1.2 Planteamiento del problema	13
1.3 Justificación	13
Capítulo II	15
2. Fundamento teórico	15
1. Hematopoyesis	15
1.1. Mielopoyesis	16
2. Leucemia	17
2.1. Leucemia mieloide aguda y subtipos	17
2.1.1 Manifestaciones hematológicas	19
3. Inmunofenotipos	19
3.1 Expresión de antígenos aberrantes en LMA	20
4. Diagnóstico de leucemia mieloide	21
4.1 Citometría de flujo	21
4.1.1 Valoración de marcadores de superficie celular	22
4.1.2 Identificación de LMA en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca	22
4.1.2.1 Marcadores inmunológicos empleados en el diagnóstico de LMA y clasificación de subtipos en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, por citometría de flujo (Tabla 4) (40).	23
Capítulo III	27
3. Objetivos	27
3.1 Objetivo general	27
3.2 Objetivos específicos	27

Capítulo IV	28
4. Metodología	28
4.1 Diseño de estudio	28
4.2 Área de estudio	28
4.3 Universo	28
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	28
4.5 Variables del estudio	28
4.6 Operacionalización de las variables (Anexo 1)	28
4.7 Método, técnicas e instrumentos	28
4.8 Procedimientos: autorización, supervisión y proceso	29
4.9 Plan de tabulación y análisis	29
4.10 Consideraciones bioéticas	29
Capítulo V	30
5. Resultados	30
Capítulo VI	36
6. Discusión	36
Capítulo VII	38
7.1 Conclusiones	38
7.2 Recomendaciones	39
Referencias bibliográficas	40
Anexos	47
9.1 Anexo A: Operacionalización de variables	47
9.2 Anexo B: Formulario de recolección de información	49
9.3 Anexo C: Oficio al Director del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca	50

Índice de figuras

Figura 1. Flujograma de identificación y clasificación de LMA según el área de Citometría de Flujo del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca. Fuente: Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca.	23
9.4 Anexo D. Figura 2. Distribución del número de pacientes diagnosticados con LMA en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017-2019, agrupados por sexo y edad. Fuente: Base de datos anonimizada. Elaborado por: Los autores.	51
9.5 Anexo E. Figura 3. Distribución de casos de acuerdo al subtipo de LMA y el sexo de los pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019. Fuente: Base de datos anonimizada. Elaborado por: Los autores.	52
9.6 Anexo F. Figura 4. Distribución de casos de acuerdo al subtipo de LMA y la edad de los pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019. Fuente: Base de datos anonimizada. Elaborado por: Los autores.	53

Índice de tablas

Tabla 1. Factores principales involucrados en la hematopoyesis y su función. Fuente: Fortoul T. Histología y Biología celular.	16
Tabla 2. Clasificación de leucemia mieloide aguda por la FAB. Fuente: Palomo, I. Williams Manual de Hematología, Fisiopatología y Diagnóstico.	19
Tabla 3. Inmunofenotipos de leucemia mieloide aguda. Fuente: Lichtman, M; Kaushansky, K; Kipps, T; Prchal, J; Levi, M. Williams Manual de Hematología.	20
Tabla 4. Antígenos de superficie presentes en células leucémicas de linaje mieloide. Fuente: Neim, F; Nagesh Rao, P; Song, S; Grody, W. Principios de inmunofenotipificación.	26
Tabla 5	31
Caracterización de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, 2017 - 2019	31
Tabla 6	32
Frecuencia de casos según el subtipo de LMA de acuerdo al sexo de los pacientes diagnosticados en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019	32
Tabla 7	33
Frecuencia de casos según el subtipo de LMA de acuerdo a la edad de los pacientes diagnosticados en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019	33
Tabla 8	35
Frecuencia de marcadores inmunológicos por citometría de flujo respecto al subtipo de LMA en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019	35

Agradecimiento

En primer lugar, agradezco a Dios por permitirme culminar con éxito mi carrera universitaria, guiarme y brindarme la sabiduría necesaria para tomar decisiones en cada momento de mi vida. A mi madre, por ser el pilar fundamental, apoyarme en todo momento e incentivarme a mejorar cada día. Por confiar en mi potencial, amarme incondicionalmente, enseñarme a luchar contra las adversidades y ser el ejemplo a seguir. A mi primo Daniel, por ser la figura paterna que muchas veces necesité, por su apoyo incondicional y estar presente en cada uno de mis logros. A mi abuelita y tías (Silvia y Enid) por el amor, palabras de aliento y ayuda brindada a lo largo de mi vida.

Un especial agradecimiento al Dr. Gabriele Bigoni por compartir su conocimiento y sabiduría con amor y paciencia. Por ser docente y amigo, por los consejos y palabras de aliento brindadas a lo largo de estos años e impulsarnos a crecer profesionalmente. Por el tiempo dedicado a este proyecto de investigación y el conocimiento impartido.

Agradezco a mi compañero de tesis Kevin Delgado, por haber sido un pilar fundamental para la realización de este proyecto, por el excelente equipo que formamos, el apoyo y la amistad brindada durante estos años. Además, expreso mi agradecimiento a la amistad entablada con magníficas personas, ya que formaron parte de mi crecimiento personal y profesional, gracias por el apoyo y aliento en los infortunios.

Finalmente, agradezco a los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico por compartir su conocimiento con dedicación a lo largo de estos años. Extiendo mis agradecimientos al Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca por la aprobación y autorización otorgada para la realización de esta investigación.

Dayanna Lisseth Rodríguez Ojeda

Dedicatoria

Dedico este proyecto a Dios, a mi madre y a todas las personas que hicieron posible este logro. Sobre todo, dedico este y cada uno de mis logros a mi mamá, por el esfuerzo realizado durante todos estos años para incentivar y apoyar mi crecimiento personal y profesional. Eres la base de mi vida y el motivo por el cual lucho diariamente, todo lo que soy hoy en día es gracias a ti. Cabe mencionar que esto tampoco hubiera sido posible sin el apoyo de Daniel, Silvia y Enid, dedico esta meta a cada uno de ustedes, por confiar en mí, guiarme y empujarme a descubrir nuevos caminos. Especialmente, se lo dedico a mi abuelita, por haber estado a mi lado todas las tardes y noches de estudio, por estar pendiente de mí y amarme infinitamente.

También dedico este trabajo al Dr. Gabriele Bigoni, una excelente persona y docente excepcional. No existen palabras para expresar el inmenso cariño, admiración y respeto. Me enorgullece haber sido su estudiante y haber podido recibir todo su apoyo y conocimiento.

Y, por último, me dedico este logro a mí, por no haberme rendido en ningún momento y luchar hasta el final, demostrándome que nada es imposible y puedo lograr esto y mucho más.

Dayanna Lisseth Rodríguez Ojeda

Agradecimiento

Agradezco a toda mi familia por ser el pilar fundamental, a mis tías Inés, Hilda y Delia quienes de alguna forma fueron una figura materna, siempre confiando en mí y enseñándome que todo es posible con esfuerzo y dedicación. A mi hermana Andrea, quien me ha acompañado durante toda esta travesía. A mis abuelos Benjamín y Sofía quienes cuidaron de mí y me enseñaron la importancia de la responsabilidad y los valores. A mi padre Jorge quien por varias circunstancias no pudo estar presente siempre pero su apoyo no faltó.

Sin el apoyo incondicional del Dr. Gabriele Bigoni nada de esto sería posible. Gracias por ser el docente que fácilmente podemos llamar amigo, sus conocimientos, sus virtudes y sus enseñanzas me ayudaron a crecer profesionalmente y como persona. Todas sus palabras de aliento y ánimos fueron un granito de arena para construir este proyecto.

A mi compañera de tesis, Dayanna Rodríguez, a quien con orgullo puedo decir que se convirtió en una parte importante de mi vida durante todos estos años de estudio, gracias por el apoyo, consejos y todas las anécdotas que pudimos formar. De igual forma a todas las personas que conocí durante la carrera, y por esas amistades que formé.

A todo el personal docente y profesionales que ayudaron a mi formación profesional. Al Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca y a nuestra tutora dentro de la institución Dra. Andrea Bastidas.

Kevin Ariel Delgado Ochoa

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a la estrella más brillante del cielo, mi madre, quien no pudo estar presente en este momento tan importante en mi vida, pero gracias a ella soy la persona en la que me he convertido. Ruth Elizabeth, siempre lucharé por mantener tu nombre en alto.

También les dedico a mis abuelos Rosa y Virgilio, por ser unos maravillosos seres humanos y estar siempre a mi lado. A mi tío Juan cuya compañía siempre será grata y reconfortante, de igual manera a Julia y Antonio, a pesar de la distancia siempre están presentes apoyándome en todo momento

Kevin Ariel Delgado Ochoa

Capítulo I

1.1 Introducción

La leucemia es una condición patológica neoplásica maligna caracterizada por afectar a las células del tejido hematopoyético, dada por la proliferación anormal y expresión aberrante de células sanguíneas inmaduras de la serie leucocitaria. Representan un grupo de enfermedades que se clasifican de acuerdo a su progresión y linaje del que procede, diferenciándose así en agudas o crónicas y mieloides o linfoides (1,2).

La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por la proliferación y acumulación de células inmaduras denominadas blastos mieloides en la médula ósea, tejido hematopoyético u otros tejidos; por consiguiente se produce una disminución en la producción de las líneas celulares sanguíneas o una alteración maligna que genera la detención de la maduración de las células mieloides previamente destinadas a dar origen a elementos granulocíticos, monocíticos, eritroides y/o megacariocíticos (3).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica estima que la LMA es el segundo tipo de leucemia más frecuente en pacientes de sexo masculino, con el 31% de casos en adultos de 45 a 67 años. Datos del Observatorio Mundial de Cáncer (GLOBOCAN) establecen que existe una relación aproximada de 1.4 hombres por cada mujer diagnosticados con LMA (4,5).

La clasificación Francesa-Británica-Americana (FAB), categoriza a esta neoplasia en ocho subtipos comprendidos entre M0 a M7 por criterios de diferenciación morfológica celular. Actualmente, gracias a estudios inmunofenotípicos es posible detectar antígenos leucocitarios de tipo celular específico identificados con las siglas en inglés CD (Cluster Differentiation o Cluster Designation), seguidas por un número establecido por un consenso internacional (6,7).

La citometría de flujo (CMF) es una técnica avanzada, cuantitativa y altamente sensible que permite realizar análisis multiparamétricos (núcleos, cromosomas, mitocondrias u otras partículas) del componente celular para el estudio del inmunofenotipo de células normales y anormales; mediante la identificación de características fisicoquímicas o la expresión de proteínas celulares. La CMF mediante el uso de anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromos, permite identificar antígenos específicos, y a su vez cuantificar la intensidad antigénica (8).

Los datos obtenidos a partir de la citometría de flujo conjuntamente con la FAB establecen una relación entre los antígenos leucocitarios y los subtipos de LMA. Las células de linaje mieloide generalmente presentan CD13, CD14, CD15, CD33, CD41, CD42, CD61, CD64, CD117, CD235 y/o muramidasa, antígenos específicos predominantes en las LMA (9).

1.2 Planteamiento del problema

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer constituye una de las principales causas de muerte en el mundo; en base a datos del Observatorio Mundial de Cáncer (GLOBOCAN), en el año 2020 se presentaron alrededor de 19 millones de casos nuevos de cáncer; de los cuales, 10 millones correspondieron a pacientes del sexo masculino. En base al resumen estadístico presentado por la misma plataforma, el riesgo de desarrollar cáncer antes de los 75 años es de 20.4% y, el riesgo de morir por la misma causa es de 10.7%, siendo el sexo masculino el más afectado en ambas situaciones (10–12).

Datos de GLOBOCAN evidenciaron que en el año 2020 existieron 474.519 nuevos casos de leucemia y 311.594 muertes por la misma causa. Se estima que existe una tasa de mortalidad del 3,2% y una incidencia de 5,6 y 3,9 hombres y mujeres respectivamente por 100.000 habitantes cada año. En Estados Unidos en el mismo año se registraron cerca de 10 millones de defunciones, de las cuales 19.940 corresponden a LMA. A nivel nacional, acorde a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer de Ecuador (SOLCA) la LMA representó el 30.30% del total de casos de leucemia en los años 2015 - 2019 (11,13,14).

La leucemia es una enfermedad con elevadas cifras de mortalidad, por lo que la sobrevivencia depende del grado de la enfermedad y la edad en la que se presenta, se ha comprobado que pacientes adultos tienen menor probabilidad de remisión de la enfermedad a diferencia de los niños, que cuentan con un 60% de probabilidad de cura total (15).

Dentro de los factores de pronóstico adverso de la LMA se encuentra la edad al momento del diagnóstico, en la que pacientes mayores de 60 años representan una tasa de remisión inversa mayor al 65%. La omisión de la inmunotipificación de las LMA representan el 21% de la falla terapéutica de esta neoplasia, dando como resultado una disminución de la tasa de remisión y el incremento de la mortalidad de estos pacientes (16,17).

De acuerdo a los datos expuestos, nos surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de inmunofenotipos de leucemia mieloide aguda por citometría de flujo en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019?.

1.3 Justificación

La diferenciación de los subtipos de LMA se basa en el hemograma y la citopatología; sin embargo, aunque se considera que el estudio morfológico es suficiente para la diferenciación, es necesario aplicar métodos de confirmación como la tipificación inmunológica realizada mediante

la CMF debido a la especificidad que presenta, lo cual permite la omisión o falso diagnóstico de LMA (18).

En las últimas décadas el uso de técnicas inmunofenotípicas y citogenéticas ha permitido identificar de mejor manera los subtipos de LMA. El estudio inmunofenotípico por CMF es considerado como un cocriterio en leucemias bifenotípicas o con ningún tipo de clasificación acorde al linaje celular. La inmunotipificación permite la identificación de antígenos leucocitarios específicos de las diferentes líneas celulares relacionadas con la madurez celular, por ende es uno de los principales métodos empleados para clasificar a las leucemias en los diferentes subtipos y; con ello, conocer a mayor detalle el pronóstico de la enfermedad, estadio en la que se encuentra, tratamiento quimioterapéutico y la respuesta del paciente al mismo (19).

El diagnóstico de LMA mediante métodos convencionales como la visualización morfológica no siempre cumple los criterios para diferenciar los subtipos de LMA; acorde a un estudio realizado por la Asociación de Médicos de Bahía Blanca se concluyó que el 80% de casos de LMA M2 o M3 tuvieron relación morfológica e inmunofenotípica a diferencia del 20% restante, cuyo diagnóstico morfológico inicial de LMA subtipo M4 fue descartado mediante el estudio inmunofenotípico, dando como resultado reactividad para CD específicos de LMA subtipo M2 y M3 (20).

El estudio se encuentra enmarcado en las líneas de investigación definidas por el Modelo de Priorización de Investigaciones en Salud 2013-2017, elaborado por el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador, establecido en el área de neoplasias, en la línea de investigación hematológica, incluyendo el perfil epidemiológico.

Capítulo II

2. Fundamento teórico

1. Hematopoyesis

La hematopoyesis es la producción natural de células sanguíneas, se lleva a cabo durante toda la vida y en el adulto se produce en la médula ósea. Es un proceso complejo a través del cual las células troncales hematopoyéticas (CTH) proliferan y se diferencian con el fin de dar origen a las distintas líneas sanguíneas circulantes como: eritrocitos, granulocitos, linfocitos y plaquetas (21). A lo largo de la hematopoyesis, las CTH originan a las células progenitoras (CPH), las cuales se diferencian hacia células precursoras que, finalmente, dan lugar a las células maduras circulantes. Las CTH dan origen a un progenitor multipotente (PMP), que se diferencia en progenitor linfoide común (PLC) o en un progenitor mieloide común (PMC). Este último da origen a un progenitor eritroide/megacariocítico (PEM) o bien a un progenitor granulocito/monocítico (PGM) llamado también unidad formadora de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM) (22,23).

Para que se lleve a cabo toda esta proliferación y diferenciación celular es necesario que exista un microambiente adecuado, denominado homeostasis hematopoyética donde intervienen una amplia variedad de tipos celulares hemotoyéticos y no hematopoyéticos, en el cual se producen moléculas indispensables como factores de crecimiento, quimiocinas y citocinas que son producidos de manera local por las células del estroma, fibroblastos e incluso osteoblastos de la médula ósea, o de forma sistémica por el hígado o el riñón (Tabla 1) (24).

Factores	Acción principal	Origen
Factor de célula madre	Promueve la hematopoyesis	Células del estroma de médula ósea
Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)	Promueve la diferenciación del progenitor granulocito/monocítico o CFU-GM	Células endoteliales, células T, fibroblastos de médula ósea
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)	Promueve mitosis y diferenciación de la unidad formadora de colonias de granulocitos (CFU-G)	Macrófagos, células endoteliales, fibroblastos de médula ósea

Factor estimulante de colonias de monocitos	Promueve mitosis y diferenciación de la unidad formadora de colonias de monocitos (CFU-M)	Macrófagos, células endoteliales
Interleucina 3 (IL-3)	En conjunto con IL-1 e IL-6 promueve la diferenciación de la célula troncal hematopoyética (CTH), células progenitoras y suprime precursores eritroides	Células T y B activadas
IL-4	Promueve diferenciación de basófilos	Células T activadas
IL-5	Promueve diferenciación de eosinófilos	Células T
IL-11	Promueve la trombopoyesis	Fibroblastos de médula ósea
Eritropoyetina	Diferenciación de la unidad formadora de colonias eritroide (CFU-E), mitosis de la unidad formadora de brotes (BFU-E)	Células endoteliales de capilares peritubulares del riñón, hepatocitos
Trombopoyetina	Proliferación y diferenciación de precursores megacariocíticos	Hígado, células del estroma de médula ósea

Tabla 1. Factores principales involucrados en la hematopoyesis y su función. **Fuente:** Fortoul T. Histología y Biología celular.

1.1. Mielopoyesis

Se llama mielopoyesis al proceso de formación y generación de células del linaje mieloide de la sangre correspondiente a eritrocitos, monocitos, granulocitos y plaquetas. La mielopoyesis se divide en:

- Eritropoyesis
- Granulopoyesis
- Megacariopoyesis o trombopoyesis

- Monopoyesis.

La médula ósea es un tejido hematopoyético que se encuentra localizado en la cavidad medular de los huesos. Se reconocen dos tipos de médula ósea: la médula ósea amarilla, que está constituida por tejido adiposo y, la médula ósea roja, que es la que se encuentra de manera activa produciendo células hematopoyéticas. La médula ósea está constituida por el estroma y dos compartimientos: el vascular y el hematopoyético. El estroma está formado por tejido conjuntivo, fibras reticulares, células estromales llamadas también reticulares, adventicias y fibroblastos. Estas células rodean a los capilares sinusoidales y secretan factores de crecimiento para crear un microambiente favorable para la hematopoyesis. El compartimiento hematopoyético corresponde a todas las células hematopoyéticas (22).

2. Leucemia

Leucemia es un término que se utiliza para definir a un grupo de enfermedades malignas de la sangre. Se caracteriza por tener una proliferación clonal, autónoma y anormal de las células que dan origen al resto de las células normales de la sangre. La célula temprana sufre un cambio genético que hará que se produzca sin control una línea celular anormal de sí misma, la cual se caracteriza por ser desordenada. Las células anormales se multiplican en imagen y semejanza de ellas mismas, por lo que reemplazan progresivamente el espacio de la médula ósea normal y provocan anemia progresiva, sangrado anormal y predisposición a las infecciones. Por otro lado, cuando las células anormales invaden otros tejidos, se producirá falla del funcionamiento del órgano que se ocupa (25).

En la clasificación de las leucemias existen crónicas y agudas, las cuales se diagnostican mediante el examen morfológico de las células de la sangre y de la médula ósea. Dentro de las leucemias agudas existen dos grandes grupos: las leucemias linfoblásticas agudas y las leucemias mieloblásticas. El término mieloblástica hace referencia a un grupo de leucemias en el que se incluyen formas de predominio monoblástico, eritroide o megacariocítico (26).

2.1. Leucemia mieloide aguda y subtipos

Las LMA representan un subgrupo heterogéneo de leucemias agudas caracterizadas por una rápida expansión clonal de mieloblastos que se acumulan en la médula ósea y sangre periférica. La LMA es el tipo de leucemia aguda más común en adultos y su incidencia aumenta con la edad (27).

La primera clasificación, creada en 1976 por la FAB se basa en la descripción morfológica de las células neoplásicas comparándolas con los precursores hematopoyéticos normales,

categorizando esta neoplasia de la M0 a la M7. Según la clasificación FAB los subtipos M0 a M5 parten de los precursores de los glóbulos blancos. La LMA M6 se origina en formas muy tempranas de glóbulos rojos y la LMA M7 comienza en formas tempranas de células que forman plaquetas (28,29).

Clasificación acorde a la FAB (Tabla 2) (30):

Tipo de leucemia	Descripción
Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación (M0)	Los blastos leucémicos son muy indiferenciados, y constantemente son negativos para mieloperoxidasa
Leucemia mieloide aguda sin maduración (M1)	Se caracteriza por una infiltración de blastos mieloides, generalmente mayor a 90% de las células no eritroides
Leucemia mieloide aguda con maduración (M2)	Es un grupo heterogéneo, que comprende todas aquellas LMA con 10% o más de elementos de diferenciación mieloide y menos de 20% de componente monocítico
Leucemia promielocítica aguda (M3)	La leucemia promielocítica constituye el 10-15% de las LMA. Morfológicamente los blastos promielocíticos se caracterizan por la presencia de abundantes bastones de Auer, en empalizada
Leucemia mielomonocítica aguda (M4)	La variedad M4 posee una mezcla de blastos de origen monocítico y de origen granulocítico
Leucemia monoblástica aguda (M5)	Para su diagnóstico se requiere que al menos un 80% de las células no eritroides correspondan a blastos de origen monocítico
Eritroleucemia (M6)	Es una proliferación mixta de eritroblastos y blastos de origen eritroide
Leucemia	Esta variedad representa el 8% de las LMA. Afecta a niños con

<p>megacarioblástica aguda (M7)</p>	<p>síndrome de Down y a adultos, como manifestación de mielodisplasias transformadas o evolución de mielofibrosis.</p>
--	--

Tabla 2. Clasificación de leucemia mieloide aguda por la FAB. **Fuente:** Palomo, I. Williams Manual de Hematología, Fisiopatología y Diagnóstico.

2.1.1 Manifestaciones hematológicas

La anemia normocítica normocrómica es la manifestación hematológica más frecuente en pacientes con LMA, por lo que suele ser identificada la fecha del diagnóstico. Así mismo, se puede observar una eritropoyesis disminuida que conlleva al descenso del recuento de reticulocitos y aceleración de hemólisis por disminución de la supervivencia eritrocítica. Generalmente, el recuento de leucocitos es cercano a 15000/mm³ y al realizar una observación microscópica es frecuente observar el citoplasma de los leucocitos con gránulos denominados “Bastones de Auer”, el núcleo con cromatina fina y la presencia de uno o más nucleolos, los cuales caracterizan a las células inmaduras. Con respecto a la serie plaquetaria, por lo general sus valores se encuentran disminuidos a 100000/mm³ en el 75% de los casos de pacientes con LMA y el porcentaje restante representa 25000/mm³. Al microscopio se pueden observar plaquetas grandes e irregulares con granulaciones anormales e incapacidad para agregarse o adherirse con normalidad entre sí (31).

3. Inmunofenotipos

La LMA se clasifica en subtipos en base a diferentes criterios, dentro de los cuales se encuentran los fenotipos inmunitarios, marcadores de gran importancia que permiten catalogar cada LMA en base a los antígenos presentes en los blastos, por lo que confiere establecer un diagnóstico de mayor especificidad al asignar el linaje de células patológicas y de esta forma emitir un tratamiento de forma temprana y certera. Otra de las ventajas de la inmunofenotipificación es identificar aberraciones fenotípicas, las cuales permiten distinguir las células leucémicas de precursores normales (32).

Existe una gran variedad de inmunofenotipos que se encuentran presentes en las diferentes líneas celulares, tanto de la línea linfoide como mieloide. Para determinar que la leucemia pertenece a la línea de células mieloides debe existir la expresión de mieloperoxidasa en el citoplasma de la célula, enzima reductora que se encuentra en los gránulos de los neutrófilos; y al menos la presencia de un antígeno de estirpe mieloide (CD13, CD14, CD15, CD33, CD41,

CD42, CD61, CD64, CD117, CD235a o muramidasa). Los inmunofenotipos presentes en los subtipos de LMA son los siguientes (Tabla 3) (33):

Fenotipo	Normalmente positiva
Leucemia Mieloblástica	CD11b, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR
Leucemia Mielomonocítica	CD11b, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
Leucemia Eritroide	Glucoforina, espectrina, antígenos ABH, anhidrasa carbónica I, HLA-DR
Leucemia Promielocítica	CD13, CD33
Leucemia Monocítica	CD11b, 11c, CD13, CD14, CD33, CD65, HLA-DR
Leucemia Megacarioblástica	CD34, CD41, CD42, CD61, Factor anti von Willebrand
Leucemia Basófila	CD11b, CD13, CD33, CD123, CD203c

Tabla 3. Inmunofenotipos de leucemia mieloide aguda. **Fuente:** Lichtman, M; Kaushansky, K; Kipps, T; Prchal, J; Levi; M. Williams Manual de Hematología.

3.1 Expresión de antígenos aberrantes en LMA

La caracterización de inmunofenotipos de los blastos leucémicos por CMF permite detectar cambios en la expresión de antígenos capaces de diferenciar células hematopoyéticas normales de células neoplásicas. Estos inmunofenotipos aberrantes pueden ser:

- Infidelidad de linaje o coexpresión de antígenos asociados a otro linaje, por lo que las células leucémicas expresan antígenos no pertenecientes a su linaje, dando lugar a células mieloides con expresión linfoide y viceversa.
- Asincronismo madurativo, coexpresión celular de antígenos que en la diferenciación hematopoyética normal pertenecen a diferentes etapas de maduración.
- Alteración de la expresión del antígeno; por sobreexpresión, menor expresión o expresión parcial del antígeno por célula.

- Fenotipo infrecuente, dado por la presencia de células con un fenotipo normal pero que se encuentran restringidas a otra localización, es decir no pertenecen al nivel medular.
- Ausencia de expresión de antígenos específicos de linaje.
- Características anormales de tamaño y complejidad interna de la población celular (32,34).

4. Diagnóstico de leucemia mieloide

4.1 Citometría de flujo

La citometría de flujo es una técnica avanzada y automatizada que permite el análisis objetivo y la cuantificación de fenotipos inmunitarios presentes en células normales y anormales a medida que son transportadas e incididas por un haz de luz. Se fundamenta en el análisis multiparamétrico individual de una célula en suspensión que identifica antígenos citoplásmicos y de superficie, cuantifica la intensidad antigénica y detecta la coexpresión de antígenos aberrantes presentes en la misma célula. Identifica proteínas celulares mediante anticuerpos monoclonales que se encuentran unidos a fluorocromos, los cuales son detectados por un sistema informático de fluorescencia. Los electrones alcanzan un estado de excitación, conocidos como fluorescencia, cuando una molécula absorbe luz y, pueden regresar a su estado basal cuando los electrones tienen menor energía (35).

La inmunofluorescencia emplea el uso de fluorocromos para marcar un anticuerpo, lo que le permite asignar cada célula a un grupo específico de células con propiedades y características en común. Como primer punto, se diferencian las células de interés del resto de tipos celulares. Ya que las células han sido distinguidas, se emplea la inmunofluorescencia para precisar el número de células que contienen el marcador especificado. Es un método de alta sensibilidad y especificidad que realiza el estudio de alrededor de 10000 células por cada muestra sanguínea, lo que permite obtener resultados en base a aspectos físicos celulares, tales como el tamaño y complejidad y determinar la presencia de 3 o 4 antígenos de superficie celular, citoplásmicos, mitocondriales y/o nucleares (36).

En cuanto a la LMA, la citometría de flujo es una técnica muy empleada y de alto rango para diferenciar los blastos (células inmaduras) de las células normales presentes en la muestra. El uso de este método es de gran aporte al diagnóstico específico de la leucemia, tratamiento y presencia de enfermedad residual mínima ya que, a más de detectar la sobreexpresión de antígenos en la superficie celular o la acumulación de los mismos en el citoplasma, núcleo y mitocondria, puede identificar la posible presencia de pequeñas cantidades de células leucémicas

en pacientes sometidos a tratamiento. La presencia de los diferentes antígenos permite diferenciar los subtipos de LMA al encontrarse en presencia de anticuerpos modificados que recorren a través de un rayo láser y emiten luz (37).

4.1.1 Valoración de marcadores de superficie celular

La inmunofluorescencia directa es la base principal de la citometría de flujo en la definición de una población de células normales y en la valoración de fenotipos alterados (síndromes linfocítico y mieloproliferativos). Se usa un amplio panel de estudio con anticuerpos monoclonales, denominados como CD (del inglés Cluster of Differentiation). Existen más de 350 CDs que varían del 1 al 350, seguidos de una letra, la cual permite clasificarlos por subgrupos. Diversas casas comerciales proveen estos anticuerpos monoclonales con fluorocromos distintos y combinables en citometría multicolor. La citometría multicolor de los antígenos de superficie permite el diagnóstico y seguimiento de neoplasias pertenecientes al linaje mieloide y linfocítico, siendo esencial para la subclasificación de dichas neoplasias (38).

4.1.2 Identificación de LMA en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca

La elección del panel diagnóstico varía en cuanto a los centros de estudio y laboratorios, este panel contiene anticuerpos monoclonales asociados con la etapa de maduración y el grado de diferenciación celular. No todos los casos de leucemia expresan los mismos antígenos para un linaje debido a la expresión aberrante de inmunofenotipos en algunos casos. Por lo tanto, el diagnóstico de LMA y los subtipos se basa en la evaluación conjunta de todos los marcadores analizados por CMF (Figura 1) (39).

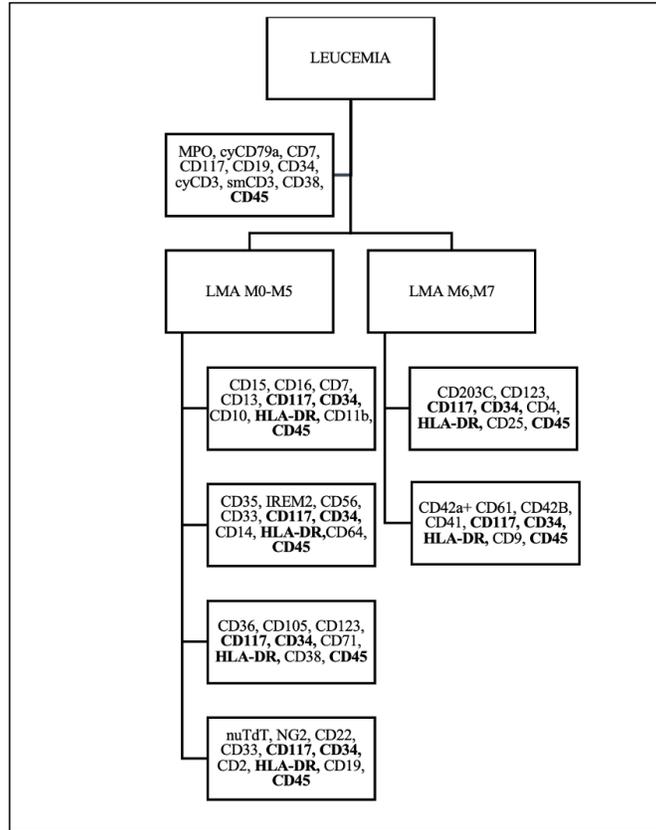


Figura 1. Flujograma de identificación y clasificación de LMA según el área de Citometría de Flujo del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca. **Fuente:** Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca.

4.1.2.1 Marcadores inmunológicos empleados en el diagnóstico de LMA y clasificación de subtipos en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, por citometría de flujo (Tabla 4) (40).

Inmunofenotipo	Descripción
CD34	Glicoproteínas transmembrana expresada en células madre linfohematopoyéticas, células progenitoras y endoteliales. Aproximadamente el 40% de LMA expresa este marcador
CD45	Expresado en la mayoría de células hematopoyéticas, principalmente en células T, monocitos, macrófagos y granulocitos
CD38	Enzima expresada en células eritroides y mieloides, células B

	precursoras, timocitos, células T y células NK
MPO	Enzima distribuida ampliamente en el organismo, su fuente fundamental la constituyen los neutrófilos y monocitos. Se encuentra localizada a nivel lisosomal en los gránulos azurófilos de la célula y se libera durante la degranulación de las mismas. Se emplea como índice en la diferenciación entre leucemias de linaje linfoide y mieloide, debido al aumento de su concentración en estas últimas
CD7	Glicoproteína transmembrana asociada a células T pretímicas y maduras. También se encuentra presente en células NK y en algunas poblaciones celulares de LMA, principalmente aquellos con diferenciación monocítica o megacariocítica
CD117	Receptor de tirosina quinasa expresado en la mayoría de células madre hematopoyéticas y mastocitos. La mayoría de LMA son positivas para la expresión de este inmunofenotipo. Es un excelente marcador en la detección de trastornos de mastocitos e identificación de mieloblastos en leucemias agudas
CD19	Molécula expresada en células B, células dendríticas. No expresada en linfocitos T normales, monocitos y células de la serie granulocítica. Sin embargo, en ciertas ocasiones se presenta en pacientes con LMA
CD33	Se expresa en células madre mieloides, mieloblastos y monoblastos, monocitos, macrófagos y mastocitos. No expresado en eritrocitos, plaquetas, células B, células T o células NK. Es un excelente marcador mieloide utilizado en el diagnóstico de LMA; sin embargo, el 10-20% de leucemias linfoblásticas lo expresan de forma aberrante
CD123	Expresada en una variedad de neoplasias hematológicas, principalmente en LMA, leucemia de células pilosas y leucemia linfocítica crónica

CD71	Expresado por precursores eritroides, por lo que es útil en la identificación de trastornos hematológicos
CD13	Aminopeptidasa expresada en la superficie de alrededor del 40% de precursores mieloides, células granulocíticas y/o monocíticas maduras y basófilos. Adicionalmente, se encuentra expresada en células endoteliales, células del estroma de la médula ósea, osteoclastos y algunos precursores eritroides. Es utilizado para el diagnóstico de LMA, alrededor del 5-15% de casos lo expresan
CD4	Glicoproteína de membrana que se coexpresa con CD8 en timocitos corticales. También se encuentra en la periferia de células T y células de la médula ósea. La mayoría de neoplasias de células T son positivas para este marcador
CD15	Molécula expresada por células granulocíticas y en menor proporción por monocitos, macrófagos, histiocitos y algunas células epiteliales. Células B, células T, precursores eritroides y células NK carecen de la presencia de este marcador
CD2	Molécula transmembrana expresada por timocitos periféricos, células T, células NK y, en ciertas ocasiones por células B. Excelente marcador de células T encontrado en algunas neoplasias malignas de las mismas; en especial, linfomas de células T periféricas. Sin embargo, algunos casos de LMA pueden expresar aberrantemente este marcador
CD36	Glicoproteína de superficie plaquetaria utilizada en la identificación de megacarioblastos y megacariocitos inmaduros en trastornos plaquetarios y leucemias mieloides
CD64	Molécula expresada por monocitos, macrófagos, precursores mieloides y células dendríticas. Utilizada comúnmente en la identificación de leucemias de linaje mieloides. No se observa la presencia de este

	marcador en células B, células T, células NK y células de linaje eritroide
HLA-DR	Esta molécula se encuentra en las células presentadoras de antígenos, es decir, células dendríticas, linfocitos B, monocitos, macrófagos, células de Langerhans y células epiteliales tímicas. En ocasiones, también se expresa en algunas células progenitoras hematopoyéticas en diferentes etapas de diferenciación

Tabla 4. Antígenos de superficie presentes en células leucémicas de linaje mieloide. **Fuente:** Neim, F; Nagesh Rao, P; Song, S; Grody, W. Principios de inmunofenotipificación.

Capítulo III

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Determinar la frecuencia de inmunofenotipos de leucemia mieloide aguda por citometría de flujo en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a la población de estudio según las variables edad y sexo.
- Establecer la frecuencia de las variedades de leucemia mieloide aguda.
- Relacionar los inmunofenotipos determinados por citometría de flujo en cada subtipo de leucemia mieloide aguda de acuerdo a la FAB.

Capítulo IV

4. Metodología

4.1 Diseño de estudio

- Se realizó un estudio de tipo descriptivo de corte transversal.

4.2 Área de estudio

- El estudio se realizó a partir de la base de datos anonimizada de pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el área de Citometría de Flujo del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, ubicado en la provincia del Azuay, ciudad Cuenca, en la dirección: Av. Paraíso y Agustín Landívar.

4.3 Universo

- El universo estuvo conformado por la base de datos anonimizada de pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Base de datos anonimizada de pacientes que fueron atendidos por LMA en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019.
- Base de datos anonimizada de pacientes con leucemia mieloide aguda confirmados por citometría de flujo.

Criterios de exclusión

- Base de datos de pacientes incompletas para las variables analizadas.

4.5 Variables del estudio

- Edad, sexo, leucemia mieloide aguda (M0-M7), inmunofenotipos.

4.6 Operacionalización de las variables (Anexo 1)

4.7 Método, técnicas e instrumentos

- **Método:** El método fue la revisión de registros existentes mediante la observación por base de datos digitales anonimizada del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca.
- **Técnicas:** La información fue recolectada de forma directa de la base de datos anonimizada utilizando el formulario creado (**Anexo 2**).
- **Instrumento:** Los datos fueron recopilados utilizando la base de datos anonimizada obtenida del sistema de información del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca.

4.8 Procedimientos: autorización, supervisión y proceso

- **Procedimiento:** Se solicitaron los permisos necesarios al director del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca y al área de laboratorio de Citometría de Flujo, una vez obtenidas las aprobaciones necesarias se recopilaron los datos necesarios para la investigación.
- **Supervisión:** El presente estudio se realizó bajo la supervisión del Dr. Gabriele Bigoni, docente de la Universidad de Cuenca.

4.9 Plan de tabulación y análisis

Para la tabulación y análisis de los resultados de esta investigación se empleó el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión prueba y Microsoft Excel para la edición de tablas y gráficos estadísticos para la interpretación de los resultados.

Las variables cualitativas y su asociación con los inmunofenotipos se analizaron mediante frecuencias y porcentajes presentados en tablas simples y cruzadas.

4.10 Consideraciones bioéticas

Dicho proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud y el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas, y cumplió con las siguientes 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 que estaban a cargo de este estudio, según lo expresado en el Acuerdo Ministerial 5216 para el Manejo de información confidencial en el Sistema Nacional de Salud del Ecuador siguiendo lo señalado en los siguientes enunciados:

Artículo 7: “El uso de documentos que contengan información de salud no se podrá autorizar para fines diferentes a los concernientes a la atención de las/los usuarios/usuarios, evaluación de la calidad de los servicios, análisis estadísticos, investigación y docencia. Toda persona que intervenga en su elaboración o tenga acceso a su contenido está obligada a guardar la confidencialidad respecto a la información.”

Artículo 12: “En el caso de historias clínicas cuyo uso haya sido autorizado por la/el usuario respectivo para fines de investigación o docencia, la identidad del/a usuario/a deberá ser protegido sin que puede ser revelada por ningún concepto.”

- **Conflicto de intereses:** Declaramos no tener ningún conflicto de interés, ya sea de tipo personal, económico, político o financiero que pueda influir en nuestro juicio, así como

tampoco hemos recibido algún tipo beneficio de fuentes externas que pudieran tener interés en la información que se pueda obtener del estudio.

- **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

Posterior a la recolección de datos y previa exclusión de los registros incompletos y aquellos que no se ajustaban a los criterios de inclusión de la base de datos, se analizaron 29 fichas de

pacientes con diagnóstico de LMA en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca. Al analizar los datos recolectados, se observó que en el período de 2017 - 2019, en el sexo masculino existieron 13 casos de pacientes con diagnóstico de LMA, representando el 44,8%; mientras que el sexo femenino representó un mayor número de casos (55,2%). Siendo este grupo de la población el más frecuente en presentar LMA, del cual las personas menores de 15 y mayores de 65 años representan el mismo número de casos (5), con el 17,2% cada grupo etario, siendo los más frecuentes. En relación al rango de edad, los pacientes mayores de 65 años representaron la mayoría de casos (31%) y, en el grupo etario comprendido entre 16 a 30 años se evidenció ausencia (0%) de casos de LMA (Tabla 5) (Anexo D).

Tabla 5
Caracterización de los pacientes con diagnóstico de LMA en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, 2017 - 2019

Edad	Masculino	Femenino	Total
Menos de 15 años	10,3% (3)	17,2% (5)	27,6% (8)
16 a 30 años	-	-	0%
31 a 45 años	10,3% (3)	13,8% (4)	24,1% (7)
46 a 64 años	10,3% (3)	6,9% (2)	17,2% (5)
Más de 65 años	13,8% (4)	17,2% (5)	31,0% (9)
Total	44,8% (13)	55,2% (16)	100,0% (29)

Fuente: Base de datos anonimizada

Elaborado por: Los autores

La distribución de acuerdo al subtipo de LMA y el sexo proyectó que LMA subtipo M1 fue el más frecuente, con 8 casos respecto al total, representando el 27,6%. De los cuales, la mayoría de casos correspondieron al sexo femenino, con un 17.2%. Por otro lado, no se evidenció la presencia del subtipo M6 (0%), siendo así el subtipo de LMA con nula frecuencia, seguido de la

LMA subtipo M3 con 1 caso en una paciente del sexo femenino, representando únicamente el 3,4% (Tabla 6) (Anexo E).

Tabla 6

Frecuencia de casos según el subtipo de LMA de acuerdo al sexo de los pacientes diagnosticados en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019

Tipo de Leucemia	Masculino	Femenino	Total
M0 LMA con mínima diferenciación	10,3% (3)	10,3% (3)	20,7% (6)
M1 LMA sin maduración	10,3% (3)	17,2% (5)	27,6% (8)
M2 LMA con maduración	10,3% (3)	10,3% (3)	20,7% (6)
M3 LMA promielocítica	-	3,4% (1)	3,4% (1)
M4 LMA mielomonocítica	-	6,9% (2)	6,9% (2)
M5 LMA monoblástica	3,4% (1)	3,4% (1)	6,9% (2)
M6 Eritroleucemia	-	-	0% (0)
M7 LMA megacarioblástica	10,3% (3)	3,4% (1)	13,8% (4)
Total	44,8% (13)	55,2% (16)	100,0% (29)

Fuente: Base de datos anonimizada

Elaborado por: Los autores

Se observó que en los pacientes diagnosticados con LMA, el subtipo M1 fue el más frecuente con respecto a los grupos etarios analizados, con 8 casos respecto al total, representando el 27,6%. De los cuales 3 casos corresponden a pacientes de entre 31 a 45 años, y de igual forma 3 casos adicionales corresponden a pacientes mayores de 65 años con un 10,3% respectivamente. Mientras que, el subtipo con nula expresión fue el M6, con 0 casos del total de pacientes de todas las edades, representando el subtipo menos frecuente. Además, se evidenció

que ningún subtipo de LMA se encuentra presente en pacientes de 16 a 30 años (0%) (**Tabla 7**) (**Anexo F**).

Tabla 7
Frecuencia de casos según el subtipo de LMA de acuerdo a la edad de los pacientes diagnosticados en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019

Tipo de Leucemia	Menos de 15 años	16 a 30 años	31 a 45 años	46 a 64 años	Más de 65 años	Total
M0 LMA con mínima diferenciación	-	-	3,4% (1)	10,3% (3)	6,9% (2)	20,7% (6)
M1 LMA sin maduración	6,9% (2)	-	10,3% (3)	-	10,3% (3)	27,6% (8)
M2 LMA con maduración	3,4% (1)	-	10,3% (3)	3,4% (1)	3,4% (1)	20,7% (6)
M3 LMA promielocítica	-	-	-	3,4% (1)	-	3,4% (1)
M4 LMA mielomonocítica	-	-	-	-	6,9% (2)	6,9% (2)
M5 LMA monoblástica	6,9% (2)	-	-	-	-	6,9% (2)
M6 Eritroleucemia	-	-	-	-	-	0%
M7 LMA megacarioblástica	10,3% (3)	-	-	-	3,4% (1)	13,8% (4)
Total	27,6% (8)	0% (0)	24,1% (7)	17,2% (5)	31,0% (9)	100,0% (29)

Fuente: Base de datos anonimizada

Elaborado por: Los autores

Se analizó la frecuencia de marcadores inmunológicos analizados mediante citometría de flujo con los subtipos de LMA, por lo que se pudo evidenciar que los casos de LMA subtipo M0, presentan de forma común los marcadores CD34, CD45, CD38, MPO, CD7, CD117, CD33, CD123, CD71, CD13, CD4, CD36, CD64, HLA-DR, de los cuales tienen mayor frecuencia el CD45, CD117, CD33 y HLA-DR. En los casos de LMA subtipo M1 los marcadores inmunológicos representativos son CD45, CD38, MPO, CD117, CD33, CD13, CD64 y HLA-DR, los cuales se

presentaron con la misma frecuencia. En la LMA subtipo M2 los marcadores más frecuentes fueron CD45, MPO, CD117, CD13, CD64 y HLA-DR, de igual manera en una proporción casi similar se presentaron CD34, CD38, CD33, CD123 y CD15. La LMA subtipo M3 fue la leucemia con menor expresión, por lo que los marcadores expresados corresponden únicamente a un paciente, el cual presentó todos los marcadores, a excepción de CD34, CD7, CD19, CD2, CD36 y HLA-DR. Con respecto a la LMA subtipo M4, cuenta con la presencia de la mayoría de marcadores, a excepción de CD19, CD71, CD15 y CD2. Por otro lado, el subtipo M5 presenta ausencia de los marcadores CD34, CD7, CD19, CD71, CD15 y CD2; y por último la LMA subtipo M7 presenta mayor frecuencia de los subtipos CD45, CD33, y CD4. Finalmente, se estableció que los marcadores inmunológicos más comunes en todos los subtipos de LMA fueron el CD45, CD38, CD117, CD33, HLA-DR y MPO, mientras que el resto de marcadores inmunológicos se encontraron distribuidos en ciertos subtipos de LMA, evidenciándose que existe una menor frecuencia de expresión de CD19 y CD2 (**Tabla 8**).

Tabla 8

Frecuencia de marcadores inmunológicos por citometría de flujo respecto al subtipo de LMA en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019

Tipo de Leucemia	Marcadores Inmunológicos																
	CD34	CD45	CD38	MPO	CD7	CD117	CD19	CD33	CD123	CD71	CD13	CD4	CD15	CD2	CD36	CD64	HLA-DR
M0 LMA con mínima diferenciación	23,8% (5)	20,7% (6)	19,2% (5)	20,8% (5)	30,0% (3)	22,2% (6)	-	21,4% (6)	11,1% (2)	28,6% (4)	16,7% (4)	11,1% (2)	-	-	13,3% 2	9,5% 2	24,0% 6
M1 LMA sin maduración	28,6% (6)	27,6% (8)	30,8% (8)	33,3% (8)	10,0% (1)	29,6% (8)	33,3% (1)	28,6% (8)	27,8% (5)	28,6% (4)	33,3% (8)	27,8% (5)	-	100,0% (3)	26,7% 4	38,1% 8	32,0% 8
M2 LMA con maduración	23,8% (5)	20,7% (6)	19,2% (5)	33,3% (6)	20,0% (2)	22,2% (6)	66,7% (2)	17,9% (5)	27,8% (5)	14,3% (2)	25,0% (6)	16,7% (3)	83,3% (5)	-	20,0% 3	28,6% 6	24,0% 6
M3 LMA promielocítica	-	3,4% (1)	3,8% (1)	4,2% (1)	-	3,7% (1)	-	3,6% (1)	5,6% (1)	7,1% (1)	4,2% (1)	5,6% (1)	16,7% (1)	-	-	4,8% 1	-
M4 LMA mielomonocítica	9,5% (2)	6,9% (2)	7,7% (2)	8,3% (2)	10,0% (1)	7,4% (2)	-	7,1% (2)	11,1% (2)	-	4,2% (1)	5,6% (1)	-	-	6,7% 1	9,5% 2	8,0% 2
M5 LMA monoblástica	-	6,9% (2)	7,2% (2)	4,2% (1)	-	3,7% (1)	-	7,1% (2)	11,1% (2)	-	4,2% (1)	11,1% (2)	-	-	13,3% 2	9,5% 2	8,0% 2
M6 Eritroleucemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M7 LMA megacarioblástica	14,3% (3)	13,8% (4)	11,5% (3)	4,2% (1)	30,0% (3)	11,1% (3)	-	14,3% (4)	5,6% (1)	21,4% (3)	12,5% (3)	22,2% (4)	-	-	20,0% 3	-	4,0% 1
Total	72,4% (21)	100% (29)	89,7% (26)	82,8% (24)	34,5% (10)	93,1% (27)	10,3% (3)	96,5% (28)	62,0% (18)	48,3% (14)	82,8% (24)	62,0% (18)	20,7% (6)	10,3% (3)	51,7% (15)	72,4% (21)	86,2% (25)

Fuente: Base de datos anonimizada

Elaborado por: Los autores

Capítulo VI

6. Discusión

El uso de la CMF ha generado la posibilidad de estudiar el inmunofenotipo de células normales y leucémicas mediante el análisis de los componentes celulares por paneles de anticuerpos monoclonales usados en los diferentes centros de diagnóstico (41).

La baja tasa de pacientes con LMA presentados en este estudio abarca 29 casos, que se complementa con un estudio realizado en el Hospital General de México, el cual registró 250 casos de leucemia aguda, de los cuales solamente 16 casos corresponden a LMA. En los últimos 40 años, ha incrementado la incidencia de leucemias agudas; en México existe una incidencia anual de 2 por cada 100000 habitantes con diagnóstico de leucemia, de los cuales solo el 0.7 equivale a los casos de pacientes con LMA. Por otro lado, en un estudio realizado en Quito en los años 2016 a 2018 en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, la LMA fue más frecuente frente a otros tipos de leucemia; no obstante, la población analizada comprendió pacientes mayores de 18 años incrementando significativamente los casos de LMA en comparación al estudio realizado (42,43).

Un estudio realizado en el Hospital General de México en los años 2006 al 2012, demostró que los casos de LMA presentaron una mayor frecuencia en pacientes pertenecientes al sexo masculino, con un 52%; difiriendo de una investigación realizada en el Instituto del Cáncer SOLCA - Guayaquil en los años 2019 – 2021, en la cual se demostró que existe una relación 1:1 respecto al sexo. Datos que difieren con el presente estudio, en donde existió un predominio de casos en pacientes del sexo femenino (55,2%). Basándose en los estudios mencionados con anterioridad, el rango etario con mayor frecuencia abarcó a pacientes de 20 a 39 años, discrepando con los resultados obtenidos en esta investigación, en la que se pudo observar una mayor frecuencia de casos en pacientes mayores de 65 años. El estudio realizado por el Instituto de Hematología e Inmunología en Ciudad de la Habana, demostró que la mayoría de pacientes con LMA fueron personas pertenecientes a la tercera edad debido al deterioro del sistema inmune, lo cual conlleva a una disminución de la defensa del huésped contra el cáncer (44–46).

La caracterización inmunofenotípica realizada a pacientes cubanos con LMA por el autor Pino Blanco et al; en el año 2014, demostró que la LMA subtipo M4 fue la más frecuente, seguida por el subtipo M7. Un estudio realizado en el Hospital Eugenio Espejo de Quito, sustentó que el subtipo LMA M2 se presentó en la mayor parte de los casos (25%), seguido

de LMA tipo M1 (21%), siendo estos resultados congruentes con la investigación actual, en la cual los dos subtipos de LMA más frecuentes son los mencionados anteriormente (47,48). El estudio realizado por la Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires, demostró que la tipificación mediante el marcador molecular CD45 es de gran utilidad, debido a su expresión en todas las células hematopoyéticas ya que permite discriminar entre las células blásticas y maduras reactivas en la médula ósea y, deducir el estadio de maduración considerando a este marcador como uno de los más importantes en el diagnóstico de leucemias. Esto concuerda con los resultados de la presente investigación, en la cual se observa positividad en todos los casos. Dentro de un estudio realizado en California sobre la frecuencia de los inmunofenotipos de LMA en adultos, se comparó la CMF con la clasificación FAB, con el fin de definir el mejor uso y papel de la CMF en el diagnóstico y la clasificación adecuada de la LMA. Los resultados obtenidos mostraron que CD38, CD33 y CD13 fueron los antígenos comúnmente más expresados (94,8%, 91,3% y 89,6%, respectivamente); este estudio concuerda con otra investigación realizada en China, en la cual los CD mayormente expresados fueron CD38, CD33, y CD13. Esta investigación también menciona marcadores inmunológicos como CD7, el cual es un antígeno linfoide comúnmente expresado en LMA, acompañado de CD19 y CD2, los cuales fueron marcadores presentes en casi todos los casos de LMA en la investigación realizada. La clasificación de la FAB en relación a algunos inmunofenotipos se detalla según la investigación impartida por la Universidad de Oxford, en la cual se sustentó el aumento frecuencial de CD2 en M3; la nula expresión de HLA-DR, CD34 y CD56 en M3; el aumento de la frecuencia de CD19 en M2, y falta de MPO en M0, identificando perfiles inmunofenotípicamente distintos en los grupos morfológicos M3 y M5 de la clasificación FAB (49–55).

Capítulo VII

7.1 Conclusiones

- Dentro de la población de estudio comprendida por 29 casos de pacientes con diagnóstico de LMA, se encontró predominancia en el sexo femenino correspondiente al 55,2%.
- El rango de edad más frecuente de los casos analizados correspondió a pacientes mayores a 65 años con un porcentaje de 31%, dividido entre 17,2% del sexo femenino y 13,8% del sexo masculino; por lo contrario, el grupo etario con nula frecuencia fue el rango entre 16 a 30 años con un 0% de casos.
- Según la clasificación morfológica de la FAB, el subtipo más frecuente de LMA fue M1 o leucemia mieloide aguda sin maduración con el 27,6% de casos; dentro de la investigación se obtuvo nula caracterización de M6 o eritroleucemia.
- El inmunofenotipo o cluster de diferenciación CD45 se encontró en el 100% de los casos, seguido por CD33, el cual marcó positividad en 28 de los 29 casos, CD2 y CD19 fueron los inmunofenotipos con menor frecuencia, presentándose únicamente en 3 de 29 pacientes cada uno.

7.2 Recomendaciones

- Se recomienda realizar más investigaciones enfocadas en posibles factores de riesgo o causas asociadas al origen de LMA y analizar la presencia de marcadores inmunológicos en los subtipos de LMA en cada provincia para establecer datos epidemiológicos detallados a nivel nacional, los cuales brindarán información acerca de la realidad sanitaria del país.
- Se sugiere realizar estudios que correlacionen la frecuencia de marcadores moleculares de los subtipos de LMA con alteraciones genéticas y cromosómicas en base a técnicas moleculares, genéticas y citogenéticas.

Referencias bibliográficas

1. Villamediana RL, Rocha Hernando E. Sistema Hematopoyético. En: Avances en farmacología cardiovascular, nefrología y hematología. p. 30.
2. Agriello E, Cazap N, Dourisboure R, Fernández I, Ferrari L, Fischman L. Leucemias agudas. Sociedad Argentina de Hematología. Argentina; 2017.
3. Charles S, Sandeep G. Clasificación de leucemia mieloide aguda [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/86098>
4. Sociedad Americana de Oncología Clínica. Leucemia mieloide aguda (AML): Estadísticas [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/leucemia-mieloide-aguda-aml-en-adultos/estad%C3%ADsticas>
5. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
6. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. Revista de Hematología. 2018;19(1):24-40.
7. Torres J. Antígenos de diferenciación aplicados al diagnóstico. Instituto Nacional de Cancerología México; 2015.
8. Suárez VM, Pérez LO del V, Domínguez GD, Abraham CM. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2015 [citado 4 de junio de 2022];31(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/313>
9. Suárez VM, Domínguez GD, Marrero YT. Diagnóstico, clasificación y tratamiento de la leucemia aguda de linaje ambiguo. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2020;36(3).
10. Organización Mundial de la Salud. Cancer [Internet]. [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
11. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020 p. 2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
12. Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas del cáncer - NCI [Internet]. 2015 [citado 24 de febrero de 2023]. Disponible en:

- <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
13. Sociedad Americana del Cancer. Estadísticas clave sobre la leucemia mieloide aguda [Internet]. [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-aguda/acerca/estadisticas-clave.html>
 14. Cotto JJR, Campozano JPT, Feijoo LEJ, Peña GRP, Briones RMQ. Caracterización epidemiológica de las Neoplasias del Sistema Hematopoyético atendidos en el Instituto Oncológico Nacional-SOLCA Guayaquil. *Oncología (Ecuador)* [Internet]. 2021 [citado 4 de junio de 2022];31(1):46-55. Disponible en: <https://roesolca.ec/index.php/johs/article/view/544>
 15. Vanegas JKL, Peña NLP, Cevallos VDI, Ramos MAL. Supervivencia de pacientes infantiles diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el Ecuador. *Recimundo* [Internet]. 2019 [citado 4 de junio de 2022];3(2):998-1020. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/488>
 16. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. SEER. [citado 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/index.html>
 17. Díaz Herrera A. Prevalencia de Leucemia Mieloide Aguda por Citometría de Flujo en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero del 2019 a agosto del 2020. [Ecuador]: Universidad Central del Ecuador; 2020.
 18. Arroyo G, Sáenz GF, Valenciano E. Interpretación morfológica y citológica de la leucemia aguda. :16.
 19. Duque-Sierra L, Restrepo-Perdomo C, Zapata-Cárdenas A, Duque-Ortega J, Donado J, Mejía G. Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de pacientes con leucemia mieloide aguda Medellín, Colombia. *Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*. 2006;11(2):7.
 20. Agriello E, Barcala V, Bergna M, Cismondi V, Ensínck A, Escalada A, et al. Utilidad del Estudio de Citometría de Flujo en el Diagnóstico de Síndromes AgrielloMielodisplásicos Recomendaciones Generales del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo (GRCF). *Revista de Hematología*. 2010;14(3):114-21.
 21. Novia I. Hematopoyesis. En: *Cancerología 2* [Internet]. Mexico; 2007 [citado 5 de junio de 2022]. p. 95-107. Disponible en: <https://www.academia.edu/34365877/Hematopoyesis>

22. González A, Fourd T. Histología y biología celular. En: Hematopoyesis [Internet]. 3ra ed. McGraw Hill Medical; [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1995§ionid=150301032>
23. Reina CM, Lara AR. Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. :23.
24. Méndez SP. Identificación y expansión de progenitores hematopoyéticos humanos. Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. 2008;183.
25. Hurtado Monroy R, Solano Estrada B, Vargas Viveros P. Leucemia para el médico general. Revista de la Facultad de Medicina (México) [Internet]. 2012 [citado 5 de junio de 2022];55(2):11-25. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422012000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
26. Lozano JA. Oncología. Leucemias agudas. Offarm [Internet]. 2002 [citado 5 de junio de 2022];21(6):117-22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-oncologia-leucemias-agudas-13033517>
27. Abraham CM, Sánchez TL, Suárez VM, Segura M de la CS, Valle LO del, Ferrer BBS, et al. Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2013 [citado 5 de junio de 2022];30(1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/92>
28. Mandal A. Acute Myeloid Leukemia Classification [Internet]. News-Medical.net. 2010 [citado 5 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/Acute-Myeloid-Leukemia-Classification.aspx>
29. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. GAMO [Internet]. 2016 [citado 5 de junio de 2022];15(3):150-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-leucemia-mieloide-aguda-una-perspectiva-S166592011630030X>
30. Palomo I. Hematología Fisiopatología y Diagnostico. Chile: Editorial Universidad de Talca; 2005.
31. Ceron S. Postoperative complications and risk factors in patients with Acute Myeloid Leukemia. 2021;7:47-53.

32. Novoa V, Núñez NA, Carballo OG, Lessa CF. Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 2013 [citado 4 de junio de 2022];73(1):9-16. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802013000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
33. Lichtman M, Kaushansky K, Kipps T, Prchal J, Levi M. Williams. *Manual de Hematología*. 8.^a ed. McGraw-HILL; 2013. 760 p.
34. Soriano-Villalobos I, Vásquez-Danjanovic E, Niquén-Fiestas S, Fernández-Infantes M, Castañeda-Coronel K, Fernández-Mogollón JL, et al. Caracterización inmunofenotípica de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital Nivel III en el periodo 2010-2013, Chiclayo-Perú. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 2015 [citado 4 de junio de 2022];8(1):5-8. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/229>
35. Perez-Lara J, Santiago-Cruz W, Romero-Ramírez H, Rodríguez-Alba J. Fundamentos de Citometría de flujo: Su aplicación diagnóstica en la investigación biomédica y clínica. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*. 2018;18(2):12.
36. Barrera Ramírez LM, Drago Serrano ME, Pérez Ramos J, Sainz Espuñes TDR, Zamora AC, Gómez Arroyo F, et al. Citometría de Flujo: Vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* [Internet]. 2004 [citado 5 de junio de 2022];17(1):42-55. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0187-75852004000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
37. Sociedad de lucha contra la leucemia y el linfoma. *Leucemia mieloide aguda*. 2017.
38. Otero MJ, González - Navarro EA. Aplicaciones clínicas de la citometría de flujo. *Educación Continuada en el Laboratorio Clínico* [Internet]. 2014;1(7):62-70. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/4/2945/3022644/1494273/cms/tema-6-aplicaciones-clinicas-de-la-citometria-de-flujo.pdf/>
39. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *GAMO* [Internet]. 2013 [citado 28 de diciembre de 2022];12(3):136-42. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista->

- gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-clasificacion-inmunologica-leucemias-agudas-linfoblasticas-X1665920113270088
40. Naeim F, Nagesh Rao P, Song SX, Grody WW. Principles of Immunophenotyping. En: Atlas of Hematopathology [Internet]. Elsevier; 2013 [citado 28 de diciembre de 2022]. p. 25-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123851833000024>
 41. Marsán V, Pérez LO del V, Domínguez GD, Abraham CM. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2015;31(3). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/313>
 42. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaña-Figueroa EH, Martínez-Murillo C, Ramos-Peñañiel CO. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2012;50(2):167-71. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2012/im122j.pdf>
 43. Páez Espín JI. Caracterización de los pacientes con leucemia aguda en un hospital de tercer nivel de Quito - Ecuador | Revista Médica-Científica CAMBIOS HECAM. 2019 [Internet]. [citado 27 de enero de 2023];18(2):24-31. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/535>
 44. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñañiel C, Palmeros-Morgado G, Mendoza-García E, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, et al. Leucemias agudas. Características clínicas y patrón estacional. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(2):176-81.
 45. Missale Plaza A. Prevalencia de leucemia mieloide aguda y sus presentaciones en SOLCA Guayaquil de enero del 2019 a diciembre del 2021. [Internet]. [Guayaquil]: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2022 [citado 27 de enero de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/19896>
 46. Milanés Roldán MT, Losada Buchillón R, Hernández Ramírez P, Agramonte Llanes OM, Rosell Monzón E. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la leucemia mieloide aguda en el anciano. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. [citado 27 de enero de 2023];18(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892002000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 47. Pino Blanco D, Macías Abraham C, Lahera Sánchez T, Marsán Suárez V, Sánchez

- Segura M de la C, del Valle Pérez LO, et al. Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 2014 [citado 27 de enero de 2023];30(1):27-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892014000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=en
48. 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. *REFLEXIONES Revista científica del Hospital Eugenio Espejo* [Internet]. 2022 [citado 27 de enero de 2023];19(1). Disponible en: <http://rev-reflexiones.hee.gob.ec/ojs-3.1.2/index.php/reflexiones/article/view/4>
49. Collino CJG, Rodríguez C, Sastre D, Heller V, Fernández E. Utilización estratégica de CD45 en la identificación de células blásticas por citometría de flujo. 2006;40(2):173-80.
50. Li W, Chen Z, Liu Z, Zou P. Application of CD45/SSC gating multiparameter flow cytometry in the classification of acute leukemia--an analysis of 139 cases. *J Tongji Med Univ*. 2010;21(3):209-11.
51. Khalidi HS, Medeiros LJ, Chang KL, Brynes RK, Slovak ML, Arber DA. The Immunophenotype of Adult Acute Myeloid Leukemia: High Frequency of Lymphoid Antigen Expression and Comparison of Immunophenotype, French-American-British Classification, and Karyotypic Abnormalities. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 1 de febrero de 1998 [citado 27 de enero de 2023];109(2):211-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcp/109.2.211>
52. Wang XB, Yao JX, Zheng JE, Liu J, Li XQ, He YL, et al. [Immunophenotypes in 115 patients with acute myeloid leukemia by multi-color flow cytometry]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015;13(2):250-3.
53. Creutzig U, Harbott J, Sperling C, Ritter J, Zimmermann M, Löffler H, et al. Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87. *Blood*. 86(8):3097-108.
54. Liu YR, Wang YZ, Chen SS, Chang Y, Fu JY, Li LD, et al. [Analysis of immunophenotype and leukemia associated immunophenotype in 610 patients with acute myeloid leukemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;28(11):731-6.

55. Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD. Acute myeloid leukemias expressing lymphoid-associated antigens: diagnostic incidence and prognostic significance. *Leukemia*. 7(4):489-98.

Anexos

9.1 Anexo A: Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Tiempo que ha transcurrido la vida de un ser vivo, desde su nacimiento hasta la fecha actual.	Años	Número de años cumplidos	Menos de 15 años 16-30 años 31-45 años 46-64 años Más de 65 años
Sexo	Conjunto de cualidades fisiológicas que dividen a los individuos en masculinos y femeninos.	Biológica	Fenotipo	Masculino Femenino
Leucemia mieloide aguda	Subgrupo heterogéneo de leucemias agudas caracterizadas por una rápida expansión clonal de mieloblastos que se acumulan en médula ósea y sangre periférica.	Biológico	Clasificación de leucemias FAB	M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7
Inmunofenotipos	Marcadores que permiten catalogar cada leucemia	Biológico	Tipos de antígenos leucocitarios	CD34, CD45, CD38, MPO, CD7, CD117, CD19, CD33,

	mieloide aguda en base a los antígenos presentes en los blastos.		expresados	CD123, CD71, CD13, CD4, CD15, CD2, CD36, CD64, HLA-DR
--	--	--	------------	---

9.2 Anexo B: Formulario de recolección de información



**UNIVERSIDAD
DE CUENCA**

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

INMUNOFENOTIPOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Formulario N° _____

Código _____

1. Datos personales

Edad: _____ años

Sexo: Masculino _____

Femenino _____

2. Diagnóstico

Subtipo de leucemia mieloide aguda

M0 _____

M4 _____

M1 _____

M5 _____

M2 _____

M6 _____

M3 _____

M7 _____

3. Marcadores citoplasmáticos y de superficie celular por citometría de flujo

9.3 Anexo C: Oficio al Director del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca

Cuenca, 22 de noviembre de 2022

Doctor

Jorge Alvarado

Director de SOLCA, núcleo Cuenca

Presente

De nuestra consideración:

Luego de un cordial y atento saludo, Yo **DAYANNA LISSETH RODRÍGUEZ OJEDA**, Yo **KEVIN ARIEL DELGADO OCHOA**, estudiantes de la **Universidad de Cuenca, Carrera de Laboratorio clínico**, mediante el presente solicitamos a usted como director del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, la carta de interés de la institución a fin de continuar con el trámite de núcleo cuenca aprobación para desarrollar el proyecto de investigación con el tema: **FRECUENCIA DE INMUNOFENOTIPOS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN PACIENTES DEL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA - CUENCA, PERÍODO 2017 - 2019**, bajo la tutoría en la institución de la Dra. Andrea Bastidas.

Por la favorable y acogida a la presente, anticipamos nuestro agradecimiento.

Atentamente



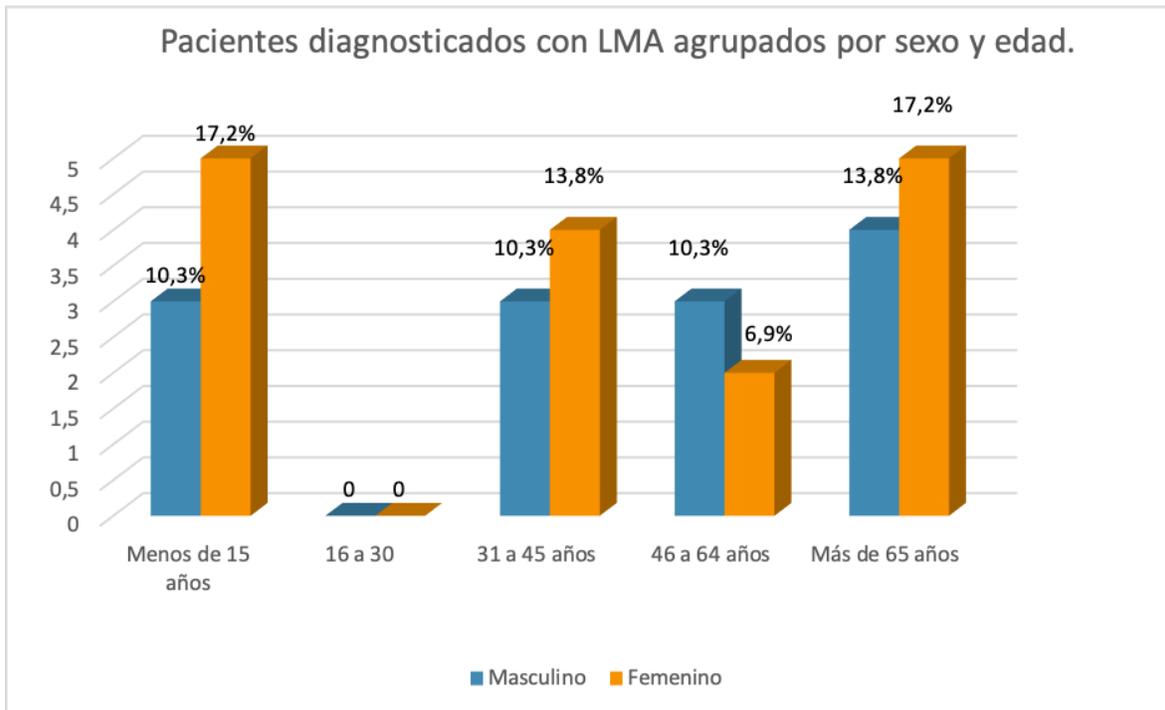
Dayanna Lisseth Rodríguez Ojeda
C.I. 0150405462
Investigadora



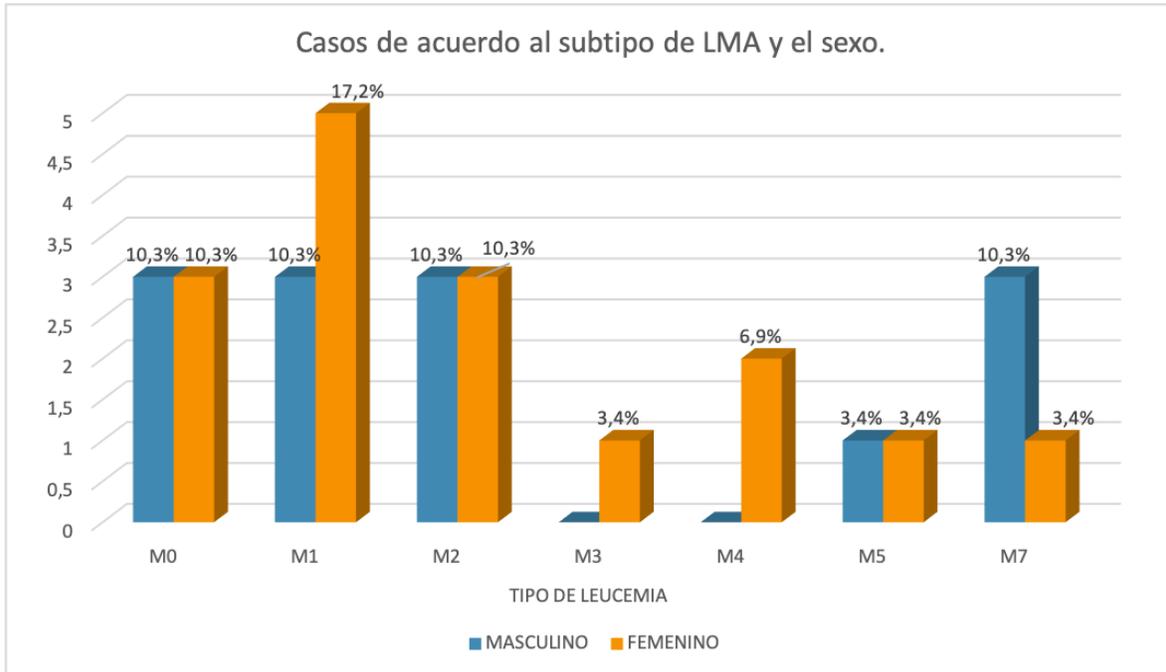
Kevin Ariel Delgado Ochoa
C.I. 0105196091
Investigador

9.4 Anexo D. Figura 2. Distribución del número de pacientes diagnosticados con LMA en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017-2019, agrupados por sexo y edad.

Fuente: Base de datos anonimizada. **Elaborado por:** Los autores.



9.5 Anexo E. Figura 3. Distribución de casos de acuerdo al subtipo de LMA y el sexo de los pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019. **Fuente:** Base de datos anonimizada. **Elaborado por:** Los autores.



9.6 Anexo F. Figura 4. Distribución de casos de acuerdo al subtipo de LMA y la edad de los pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, período 2017 - 2019. **Fuente:** Base de datos anonimizada. **Elaborado por:** Los autores.

