



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**CORRELACIÓN ENTRE CITOMETRÍA DE FLUJO Y  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN  
ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE  
CÉLULAS B EN EL INSTITUTO DE LUCHA CONTRA EL  
CÁNCER DE LA CIUDAD DE CUENCA, 2019-2023**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA PAZ CABRERA ORTEGA**

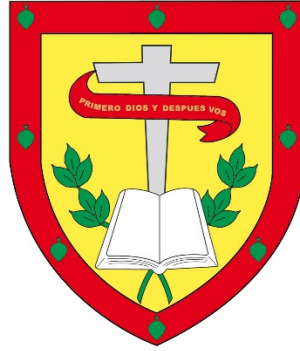
**RUTH LIZBETH FERNÁNDEZ TIRADO**

**DIRECTOR: DRA. ROSANA DANIELA CÓRDOVA SERRANO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**CORRELACIÓN ENTRE CITOMETRÍA DE FLUJO Y  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN  
ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE  
CÉLULAS B EN EL INSTITUTO DE LUCHA CONTRA EL  
CÁNCER DE LA CIUDAD DE CUENCA, 2019-2023**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN  
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: MARÍA PAZ CABRERA ORTEGA**

**RUTH LIZBETH FERNÁNDEZ TIRADO**

**DIRECTOR: DRA. ROSANA DANIELA CÓRDOVA SERRANO**

**CUENCA - ECUADOR**


**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Cabrera Ortega María Paz portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0107130650 y Fernández Tirado Ruth Lizbeth portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0105328165. Declaramos ser los autores de la obra: **“Correlación entre citometría de flujo y respuesta al tratamiento de primera línea en adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B en el Instituto de Lucha Contra el Cáncer de la ciudad de Cuenca, 2019 – 2023”**, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 10 de febrero de 2025

F:   
.....  
**Cabrera Ortega María Paz**  
C.I. 0107130650

F:   
.....  
**Fernández Tirado Ruth Lizbeth**  
C.I. 0105328165

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "CORRELACIÓN ENTRE CITOMETRÍA DE FLUJO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B EN EL INSTITUTO DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE LA CIUDAD DE CUENCA, 2019 – 2023" realizado por CABRERA ORTEGA MARIA PAZ con documento de identidad No. 0107130650, y por FERNANDEZ TIRADO RUTH LIZBETH con documento de identidad No. 0105328165 previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 10 de febrero de 2025

  
Dra. Rosana Daniela Córdova Serrano  
MEDICINA INTERNA  
HEMATOLOGÍA  
CÉD. PROF. 1500 2018 1922894

F: .....  
Dra. Rosana Daniela Córdova Serrano  
DIRECTOR / TUTOR

## **DEDICATORIA**

A mi papá Freddy, mi héroe y modelo a seguir. Gracias por ser un faro de integridad en mi vida, por enseñarme que la honestidad y el esfuerzo son los cimientos para construir los sueños. Tu valentía me ha inspirado a enfrentar cada desafío con determinación, cada logro lleva tu huella imborrable. Te agradezco por ser mi apoyo absoluto. A mi abuelita Rosalía cuyo amor incondicional ha sido mi refugio y mi fortaleza. Tu fé en mí ha sido un pilar en mis momentos de duda. A ustedes que son mi inspiración y mi fortaleza, dedico con todo mi corazón este logro.

**María Paz Cabrera**

## **AGRADECIMIENTO**

Mi profundo agradecimiento a mi familia, que ha sido mi pilar a lo largo de este camino. A mis padres Paulina y Freddy, gracias por enseñarme el valor del esfuerzo y perseverancia. A mis hermanos con mención especial para Roxana, por su compañía en cada etapa de mi vida. A mis abuelos, Luz, Rosalía y Efrén por sus historias y enseñanzas que me inspiran a seguir adelante. A mis amigas, gracias por compartir risas y siempre estar aquí.

**María Paz Cabrera**

## **DEDICATORIA**

A mi madre, Doris por su amor incondicional y su apoyo constante, que me ha enseñado que los sueños se construyen con esfuerzo y dedicación. Desde mis primeros pasos hasta este momento has estado a mi lado, alentándome a perseguir mis sueños con valentía. Tus sacrificios y enseñanzas han moldeado la persona que soy hoy, y sin ti nada de esto sería posible. En cada reto superado, en cada logro alcanzado, siento tu presencia guiándome. Este logro es un atributo a tu dedicación y a la fe que siempre has depositado en mí. A mis abuelitos Jaime y Rosalina por sus valiosas lecciones y su sabiduría. Con todo mi cariño, les agradezco por ser mi luz a lo largo de este camino.

**Lizbeth Fernández**

## **AGRADECIMIENTO**

Expreso mi más profundo agradecimiento a todas las personas que han sido parte de este viaje. A mi madre por su amor incondicional y su apoyo constante. A mis abuelos, por sus valiosas enseñanzas y por ser un ejemplo de perseverancia y dedicación. A mis hermanos, por su compañía y por cada risa brindada en los momentos difíciles, su apoyo emocional ha hecho este camino mucho más llevadero. Este logro es un reflejo de todo lo que ustedes han aportado a mi vida. Estoy eternamente agradecida.

**Lizbeth Fernández**

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) es un tipo de neoplasia hematológica frecuente en niños y adultos jóvenes, que se caracteriza por su alta resistencia a los tratamientos convencionales. Este estudio analiza la relación entre los resultados de la citometría de flujo y la respuesta al tratamiento inicial en pacientes con LLA-B atendidos en el Instituto de Lucha contra el Cáncer de la ciudad de Cuenca, durante el periodo 2019-2023. El objetivo principal fue determinar si el perfil inmunofenotípico está vinculado con la remisión o progresión de la enfermedad.

### **Metodología**

Se realizó un análisis retrospectivo de 66 pacientes con diagnóstico de LLA-B. La citometría de flujo se utilizó para evaluar la enfermedad mínima residual (EMR) antes y después del tratamiento, así como identificar la presencia de marcadores CD10, CD19, CD79 y CD81. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética UCACUE y del departamento de docencia de SOLCA, garantizando la confidencialidad de los datos.

### **Resultados**

Se observó que el 39,4% de pacientes presentaron EMR positiva después del tratamiento con una asociación significativa con el marcador CD81. Los esquemas terapéuticos más utilizados fueron HIPERCV y PETHEMA, mientras que CALGB fue el menos frecuente.

### **Conclusiones**

La detección del marcador CD81 se relaciona con la presencia de EMR, lo que sugiere un potencial indicador de pronóstico en la LLA-B. Estos hallazgos destacan la relevancia de la citometría de flujo en la evaluación de la respuesta terapéutica y la importancia de desarrollar

estrategias de tratamiento personalizadas. Este estudio aporta evidencia para mejorar el manejo clínico de la LLA-B y optimizar el uso de los recursos en el ámbito hospitalario.

**Palabras clave**

Citometría de flujo, leucemia linfoblástica de células precursoras, neoplasia residual.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is a frequent type of hematological neoplasm in children and young adults, characterized by its high resistance to conventional treatments. This study analyzes the relationship between flow cytometry results and the initial response to treatment in patients with B-ALL treated at the Cancer Control Institute of Cuenca from 2019 to 2023. The main objective was to determine whether the immunophenotypic profile is related to disease remission or progression.

### **Methodology**

A retrospective analysis of 66 patients diagnosed with B-ALL was conducted. Flow cytometry was used to evaluate minimal residual disease (MRD) before and after treatment and to identify the presence of CD10, CD19, CD79, and CD81 markers. The study was approved by the Ethics Committee of the Catholic University of Cuenca (UCACUE, by its Spanish acronym) and the teaching department of SOLCA, guaranteeing data confidentiality.

### **Results**

It was observed that 39.4% of patients presented positive MRD after treatment, with a significant association with the CD81 marker. The most commonly used therapeutic regimens were HIPERCV and PETHEMA, while CALGB was the least frequent.

### **Conclusions**

The detection of the CD81 marker is associated with the presence of MRD, suggesting its potential as a prognostic indicator in B-ALL. These findings highlight the relevance of flow cytometry in evaluating therapeutic response and the importance of developing personalized treatment strategies. This study provides evidence to improve the clinical management of B-ALL and optimize resource utilization in hospital settings.

**Keywords**

Flow cytometry, precursor B-cell leukemia, residual neoplasia.

**ÍNDICE**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>FUNDAMENTO TEÓRICO.....</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>20</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>20</b>
<b>MÉTODOLOGÍA.....</b>	<b>21</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>52</b>

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es un cáncer determinado por la multiplicación o crecimiento anormal de células inmaduras dentro de la médula ósea (1). Dentro de esta patología se puede identificar características genéticas específicas, que frecuentemente se relacionan con resistencia a los tratamientos, y a su vez con ineficiencia del tratamiento y con la reaparición de la enfermedad (2).

A nivel mundial, se calcula que la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) oscila entre 1 y 5 casos por cada 100,000 personas, más prevalente en hombres y en poblaciones hispanas, especialmente en ciertas áreas de América Central y del Sur (3). En México, la tasa de mortalidad por LLA se ha mantenido constante entre 2000 y 2020, con 1.9 muertes anuales por cada 100,000 habitantes (4). En Ecuador, las neoplasias del tejido hematopoyético y linfático ocupan el decimocuarto lugar entre las causas de muerte, lo que resalta la importancia de realizar estudios epidemiológicos que aborden en esta problemática (5).

Alteraciones genéticas dentro de las que se incluye el síndrome de Down, anemia Fanconi y ataxia telangiectasia, la radiación ionizante, y la quimioterapia son predictores importantes que incrementan el riesgo de padecer esta enfermedad. Además, se ha evidenciado elevadas tasas de incidencia en grupos específicos como los hispanos y los blancos, aunque se necesita un análisis más amplio para determinar tal factor (6).

La citometría de flujo es determinante en el diagnóstico y monitoreo de la LLA-B, posibilitando el inmunofenotipaje de células cancerosas y valorando la eficacia terapéutica (7). Esta medida permite realizar una clasificación y brindar un pronóstico de la enfermedad (8). La acción terapéutica se inicia con la quimioterapia combinada en la fase de inducción, intentando restaurar la función de la médula ósea y evitar recurrencias, principalmente en el SNC. Los

esquemas más utilizados y que han demostrado resultados eficaces son CALGB, hiper-CVAD y Pethema (9).

La importancia de este estudio se basa en el aporte dentro de la práctica médica, ya que una interpretación adecuada entre la citometría de flujo y la respuesta terapéutica mejoraría notablemente los enfoques terapéuticos y a su vez los resultados en pacientes que presenten esta enfermedad. Además, al proporcionar información sobre la efectividad de los tratamientos en poblaciones específicas, este estudio puede contribuir a la salud

La hipótesis de este estudio propone que existe una evaluación altamente positiva entre los resultados de la citometría de flujo y la respuesta al plan terapéutico de primera elección en pacientes con LLA-B en el Instituto de Lucha contra el Cáncer de la ciudad de Cuenca durante el período 2019-2023.

## **FUNDAMENTO TEÓRICO**

### **DEFINICIÓN**

La LLA-B es una neoplasia que se origina y se desarrolla en la médula ósea, lo que ocasiona la proliferación descontrolada y excesiva de los precursores oligoclonales linfoides con propiedades similares a las células madre, lo que favorece la persistencia de la enfermedad, y la capacidad de invadir tejidos extramedulares, como la sangre periférica (10). Es común en hombres en comparación con las mujeres en una relación 2:1, presentando un primer pico de incidencia entre 1 y 4 años, y el segundo pico entre las edades de 15 y 29 años (11).

### **EPIDEMIOLOGIA**

Los datos de GLOBOCAN sobre LLA en adultos muestran que esta neoplasia, aunque es más frecuente en niños, también afecta a los adultos mayores. A nivel global, la incidencia de leucemia se estima en cerca de 14.1 casos por cada 100,000 personas al año. Esta enfermedad es más frecuente en hombres que en mujeres, y su prevalencia es especialmente alta en el grupo de edad de 65 a 74 años. En términos de mortalidad, las tasas varían, pero la leucemia representa un 3.1% de todos los nuevos casos de cáncer en 2024. Se estima que habrá 62,770 nuevos casos de leucemia y 23,670 muertes relacionadas con esta enfermedad (12).

### **FACTORES DE RIESGO**

La LLA en adultos se asocia con varios factores de riesgo que pueden aumentar su incidencia. En primer lugar, la enfermedad es más común en adultos jóvenes y en personas mayores de 50 años, con una mayor prevalencia en hombres que en mujeres (13). Los antecedentes familiares juegan un papel significativo, ya que tener parientes cercanos con leucemia u otros cánceres hematológicos eleva el riesgo (14). Asimismo, condiciones genéticas como el síndrome de Down, el síndrome de Klinefelter y la neurofibromatosis están vinculadas a un incremento en la probabilidad de desarrollar LLA (15). La exposición a radiación ionizante y a agentes

químicos, como el benceno, también se asocia con un mayor riesgo. Además, aquellos que han recibido quimioterapia o radioterapia para otros cánceres, especialmente con agentes alquilantes, presentan una mayor susceptibilidad (16). Finalmente, infecciones virales, en particular por el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) y el virus de Epstein-Barr, se relacionan con un aumento en el riesgo de ciertos subtipos de LLA (17).

## ANOMALIAS GENÉTICAS

**Tabla 1.** Anomalías genéticas LLA-B

<b>Anomalia Genética</b>	<b>Características</b>
<b>Generación de fusión BCR</b>	Presente en la banda cromosómica 22q11.2, codifica la proteína tirosina quinasa activa, presente en un tercio de los adultos mayores a 50 años.  Asociado a mal pronóstico y resistencia a la quimioterapia.
<b>Reordenamiento T (4;11)</b>	Reordenamiento más común que se caracteriza por glóbulos blancos muy altos y expresión de antígenos CD15 y CD25.  De mal pronóstico en niños y adultos.
<b>Anomalías del cromosoma 9p</b>	Ocurren en 5-10% de los casos con LLA-B, asociados con alta tasa de recaída, considerados un factor de riesgo desfavorable.

<p><b>Translocaciones cromosómicas características</b></p>	<p>Incluyen t (12;21) [ETV6-RUNX1], +(1;19) [TCF3-PBX1], +(9;22) [BCR-ABL 1] y reordenamiento de MILL.</p>
<p><b>Variante LLA similar a Ph</b></p>	<p>Se asemeja a la LLA Filadelfia positiva, pero sin reordenamiento BCR-ABL1. Presenta eliminaciones en factores de transcripción clave (IKZF1, E2A, EBF1, PAX5) y reordenamientos en ABL1, JAK2, PDGFRB, CRLF2 y EPOR, así como mutaciones en IL 7R y FLT3.</p>
<p><b>LLA hipodiploide</b></p>	<p>Se distinguen dos subtipos de LLA hipodiploide: el primero es el casi haploide, que presenta entre 24 y 31 cromosomas, con alteraciones en la tirosina quinasa o la señalización de Ras en el 71% de los casos. El segundo es el poco haploide, que tiene entre 32 y 39 cromosomas, mostrando alteraciones en p53 (91%), IKZF2 (53%) y RB1 (41%). Ambos subtipos activan las vías de señalización Ras y PI3K, lo que sugiere que estas vías podrían ser objetivos</p>

	terapéuticos en la LLA hipodiploide agresiva.
--	---

**Fuente:** elaboración propia en base a las referencias (18,19)

## **FISIOPATOLOGÍA**

La LLA-B se distingue por la proliferación descontrolada de linfoblastos debido a mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas. Estas afectan la regulación del ciclo celular y la apoptosis, favoreciendo la transformación maligna. Los cambios genéticos permiten la proliferación de células madre hematopoyéticas y la resistencia a la apoptosis, lo que ayuda a los linfoblastos cancerosos a evadir la muerte celular. Alteraciones en vías de señalización intracelular, como PI3K y RAS, también contribuyen a su supervivencia y expansión. (20).

El microambiente de la médula ósea desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la LLA-B. La relación entre los linfoblastos leucémicos, las células estromales y las células inmunitarias contribuye a generar un entorno propicio para el desarrollo de la leucemia. Factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas secretadas por estas células apoyan la supervivencia y proliferación de los linfoblastos, reforzando la malignidad. La infiltración de la médula ósea desplaza a las células normales, causando disfunción hematopoyética y manifestaciones como anemia, trombocitopatía y mayor riesgo de infecciones. (21).

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La mayoría de pacientes tienen hallazgos compatibles con anemia, neutropenia y trombocitopenia dada la afectación de la médula ósea (22). Los síntomas incluyen fatiga, infecciones, hematomas o sangrados fáciles o espontáneos acompañados de síntomas constitucionales como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, pero son leves, pueden destacar de esta enfermedad el dolor óseo o las artralgias (22). Otra forma de presentación de las leucemias es la sacroilitis, una forma inusual de presentación en pacientes jóvenes, con una

evolución subaguda-crónica, acompañadas por citopenias y elevación de los reactantes de fase aguda (23).

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la LLA-B incluye un hemograma completo, que puede mostrar anemia, trombocitopenia y linfoblastos en sangre periférica, indicando una alteración hematológica. La aspiración de médula ósea se realiza para analizar la infiltración de células malignas, evaluando el porcentaje y morfología de las células leucémicas para confirmar el diagnóstico. Los estudios citogenéticos son esenciales para identificar alteraciones cromosómicas, como translocaciones, que influyen en el pronóstico y tratamiento. (24).

La citometría de flujo es el método específico para diagnóstico y monitoreo de pacientes con LLA-B, apoyado de la biopsia de médula ósea (24). Mediante la citometría de flujo es posible el inmunofenotipaje de las células a través de marcadores de superficie obtenidos de sangre periférica. Las características citogenéticas no son suficientes para realizar un diagnóstico, sin embargo, son esenciales para realizar una clasificación de las leucemias y determinar el pronóstico del paciente.

Una citometría completa involucra antígenos linfoides, mieloides y de maduración, de los cuales los linfoides son importantes para la evaluación de la respuesta al tratamiento en LLA-B (25).

## **TRATAMIENTO**

En adultos con LLA-B, se debe iniciar con terapia de inducción y un riguroso monitoreo para evaluar recaídas o remisión. El objetivo de la quimioterapia de inducción se basa en la restauración de la función de médula ósea, reducción de células leucémicas y una profilaxis apropiada en sitios santuarios que priorizan el cuidado del sistema nervioso central. Los regímenes que se utilizan en el tratamiento de LLA-B se caracterizan por una quimioterapia

combinada, donde dependiendo de cada paciente se eligen dosis, combinaciones y esquemas. Dicha combinación generalmente compuesta por un antineoplásico, un glucocorticoide y una antraciclina (27).

En la actualidad, los regímenes más utilizados a nivel mundial en el tratamiento de LLA-B son: CALGB, AYA, hiper-CVAD, DFCI y BFM (28). Por otra parte, el instituto de lucha contra el cáncer que colabora con esta investigación, coincide con tres de dichos esquemas de primera línea, y utiliza en Cuenca el CALGB, hiper-CVAD y Pethema. El régimen ALL Cáncer y Leucemia Grupo B (CALGB) utiliza una combinación de cinco fármacos modificados y administrados en cinco cursos que abarcan 24 meses (29).

El régimen hiper-CVAD, llamado así por la abreviación de sus componentes combina ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina y dexametasona alternadas con dosis altas de metotrexato y citarabina. Por último, Pethema es un régimen utilizado también en LLA-B y adoptado por el Programa Español de Tratamientos utilizados en Hematología. Este último esquema, utiliza también agentes alquilantes, antraciclinas, y antimetabolitos: ciclofosfamida, metotrexato, citarabina y doxorubicina (30).

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Correlacionar los resultados obtenidos por citometría de flujo con la respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda tipo B (LLA-B) en el Instituto de Lucha contra el Cáncer SOLCA-Cuenca durante el periodo 2019-2023.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir los resultados de la citometría de flujo en pacientes con diagnóstico de LLA-B tratados en el Instituto de Lucha contra el Cáncer de Cuenca entre 2019 y 2023.
- Analizar las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con LLA-B y su posible influencia en la evolución clínica.
- Identificar los marcadores de superficie detectados mediante citometría de flujo y evaluar su relación con la respuesta o resistencia al tratamiento de primera línea.
- Determinar la asociación y correlación entre los resultados iniciales de la citometría de flujo y la efectividad del tratamiento en términos de remisión o progresión de la enfermedad.

## **MÉTODOLÓGÍA**

### **- Diseño del estudio:**

Este estudio se llevó a cabo bajo un diseño correlacional retrospectivo documental, basado en la revisión y análisis de datos.

### **- Lugar y periodo de la investigación:**

Este estudio se realizó en la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (Solca) de la ciudad de Cuenca. El ciclo de investigación abarca desde el año 2019 hasta el 2023, analizando la base de datos anonimizado de individuos tratados durante este intervalo de tiempo.

### **- Participantes:**

El universo estuvo conformado por la base de datos anonimizada proporcionada por la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (Solca) de Cuenca, que incluye todos los individuos diagnosticados con LLA-B y tratados en dicho centro durante el periodo 2019-2023.

La muestra se seleccionó por conveniencia, abarcando un total de 66 pacientes cuyos registros cumplen con criterios de inclusión establecidos.

### **- Criterios de elegibilidad:**

#### **o Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión comprendieron individuos diagnosticados con LLA-B que contaban con citometría de flujo inicial y de seguimiento, y que habían completado el tratamiento de primera línea. Además, debían disponer de un registro de información sociodemográfica, haber sido evaluados para enfermedad mínima residual, enfermedad extramedular e infiltración del sistema nervioso central, y contar con un registro de muerte atribuida a LLA-B.

- **Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio pacientes menores de 18 años, aquellos que no habían recibido el régimen de tratamiento de primera línea y aquellos que carecían de un registro de citometría de flujo para seguimiento.

- **Instrumentos para la obtención de la información:**

La recolección de datos se realizó mediante la extracción sistemática de información contemplada en la base de datos anonimizada proporcionada por SOLCA (Anexo 1). Esta base de datos incluía variables clave como la edad, sexo, porcentaje de blastos antes del tratamiento y marcadores de superficie como CD3, CD10, CD19, CD20, CD34, CD38, CD54, CD66, CD79, CD81, MPO, TDT y HLA-DR (Anexo 2). Además, se recopilaron datos sobre la presencia de enfermedad extramedular, infiltración del sistema nervioso, tipo de tratamiento de primera línea recibido, porcentaje de blastos post tratamiento, evaluación de enfermedad mínima residual negativa y los casos de mortalidad durante la fase de inducción.

- **Métodos, técnicas y procedimientos para la recolección de datos:**

Para iniciar este proceso, se llevó a cabo una reunión con el Departamento de Docencia de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) en Cuenca, con el objetivo de obtener el apoyo necesario. A continuación, se entregó el tema de tesis frente al Departamento de Titulación de la Universidad Católica de Cuenca (UCACUE), luego de ser aprobado, se realizaron las gestiones pertinentes para obtener los permisos correspondientes ante el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad (Anexo 3). Dada la aprobación, se obtuvo la base de datos anonimizada de SOLCA y finalmente se depuro la información de mayor importancia para este estudio.

- **Métodos estadísticos:**

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico Jamovi versión 2.5.2. con la finalidad de obtener frecuencias, medidas de tendencia Posteriormente, se efectuó un análisis bivariate mediante la construcción de tablas de contingencia para determinar asociación entre los marcadores de la citometría de flujo y la respuesta al tratamiento de primera línea. Finalmente, se aplicó pruebas como la correlación de Pearson, Spearman, Tau de Kendall y regresión para determinar la correlación entre variables.

- **Aspectos éticos:**

Se garantizó la seguridad y confidencialidad de los datos mediante medidas de protección de la información. Todos los datos obtenidos fueron anonimizados y codificados para prevenir la identificación individual. El acceso a la base de datos es restringido únicamente al equipo de investigación autorizado, quienes firmarán acuerdos de confidencialidad. Los datos fueron almacenados en servidores seguros con contraseñas robustas y cifrado. Cumpliendo con las normativas locales e internacionales de protección de datos, y serán resguardados por un periodo de cinco años, tras el cual fueron eliminados de forma definitiva. Además, cualquier publicación o presentación de los resultados de esta investigación se realizará de manera que no se revelen datos, asegurando el respeto, la privacidad y la dignidad de los participantes en todo momento.

## RESULTADOS

En este estudio participaron 66 pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de tipo B (LLA-B), quienes recibieron esquemas completos de tratamiento y fueron sometidos a citometrías de flujo tanto al inicio como después del tratamiento. La población del estudio estuvo constituida principalmente por individuos adultos jóvenes, con una proporción de género similar y una distribución homogénea en términos de edad y estado de salud al inicio del tratamiento. En cuanto a las variables de resultados, el objetivo principal fue evaluar la respuesta al tratamiento mediante la presencia o ausencia de células leucémicas en la citometría de flujo postratamiento.

Para visualizar los resultados, a continuación, se presentan una tabla de frecuencias que resume los datos de respuesta al tratamiento.

**Tabla 2.** Características sociodemográficas de individuos con LLA-B

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Masculino	28	42.4%
Femenino	38	57.6%
Total	66	100%

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

Los datos indican que, de los 66 individuos incluidos en el estudio, el 42.4% (28 pacientes) son de sexo masculino, y el 57.6% (38 pacientes) son de sexo femenino, lo que refleja una leve predominancia femenina en esta muestra. Esta diferencia de distribución por género podría ser significativa para estudios epidemiológicos y para el análisis de factores de riesgo asociados al desarrollo de LLA-B, especialmente cuando se considera junto a otros factores sociodemográficos y clínicos que pudieran influir en la incidencia y progresión de la enfermedad.

**Tabla 3.** Resultados de citometría de flujo en de pacientes con LLA-B

	<b>Parámetros</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
CD3	Negativo	60	90.9%
	No presenta	6	9.1%
CD10	Positivo	55	83.3%
	Negativo	10	15.2%
	No presenta	1	1.5%
CD19	Positivo	64	97%
	Negativo	2	3%
CD20	Positivo	19	28.8%
	Negativo	44	66.7%
	No presenta	3	4.5%
CD34	Positivo	40	60.6%
	Negativo	22	33.3%
	No presenta	4	6.1%
CD38	Positivo	45	68.2%
	Negativo	17	25.8%
	No presenta	4	6.1%
CD54	No presenta	66	100%
CD66	Positivo	22	33.3%
	Negativo	33	50%
	No presenta	11	16.7%
CD79	Positivo	57	86.4%
	Negativo	3	4.5%
	No presenta	6	9.1%
CD81	Positivo	58	87.9%
	No presenta	8	12.1%
MPO	Positivo	1	1.5%
	Negativo	58	87.9%
	No presenta	7	10.6%
TDT	Positivo	49	74.2%
	Negativo	10	15.2%

	No presenta	7	10.6%
	Positivo	60	90.9%
HLA-DR	Negativo	1	1.5%
	No presenta	5	7.6%

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

La tabla muestra los resultados de citometría de flujo en pacientes con LLA-B, especificando la frecuencia de expresión de varios antígenos de superficie y marcadores celulares. La mayoría de los pacientes presenta un perfil positivo para CD10 (83.3%), CD19 (97%), CD79 (86.4%) y CD34 (60.6%), marcadores comúnmente asociados con células B inmaduras. Los valores negativos más altos se observan en CD3 (90.9%) y MPO (87.9%), lo cual es esperable dado que estos no son marcadores típicos de linaje B. Además, el 100% de los casos son negativos para CD54, sugiriendo su baja relevancia en este grupo. Estos datos ofrecen un perfil inmunofenotípico claro que puede apoyar el diagnóstico y la caracterización de LLA-B en el contexto clínico.

**Tabla 4.** Propagación de la LLA-B en pacientes

Parámetros		Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad extramedular	Si	13	19.7%
	No	53	80.3%
Infiltración del SNC	Si	13	19.7%
	No	53	80.3%

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

Se presenta datos sobre la propagación de la leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B) en pacientes, específicamente en relación con la presencia de enfermedad extramedular e infiltración en el sistema nervioso central (SNC). Se observa que el 19.7% de los pacientes (13 individuos) presentan enfermedad extramedular, mientras que el 80.3% (53 individuos) no la

tienen. De manera similar, un 19.7% muestra infiltración en el SNC, mientras que el 80.3% no presenta esta complicación. Estos resultados sugieren que una minoría de pacientes con LLA-B desarrolla propagación extramedular o afectación del SNC, lo que podría estar relacionado con el pronóstico y las estrategias de tratamiento.

**Tabla 5.** Tratamiento administrado a pacientes con LLA-B

<b>Tratamientos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
HIPERCV	21	31.8%
PETHEMA	21	31.8%
CALGB	4	6.1%
OTROS	20	30.3%

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

Se observa que los esquemas HIPERCV y PETHEMA fueron los más empleados, representando cada uno el 31.8% de los casos (21 pacientes). El tratamiento CALGB fue el menos frecuente, aplicado en el 6.1% de los pacientes (4 individuos). Otros tratamientos, que no se especifican, constituyen el 30.3% de los casos (20 pacientes). Esta distribución sugiere que HIPERCV y PETHEMA son los esquemas terapéuticos preferidos, posiblemente por su eficacia o disponibilidad, mientras que el uso de CALGB y otros tratamientos podría estar relacionado con consideraciones específicas de cada paciente o con decisiones clínicas alternativas.

**Tabla 6.** Enfermedad mínima residual en pacientes con LLA-B

<b>Enfermedad residual</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Si	26	39.4%
No	40	60.6%

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

Se observa que el 39,4% de los pacientes (26 individuos) presentan EMR, mientras que el 60,6% (40 individuos) no la tienen. Estos datos indican que la mayoría de los pacientes alcanzaron una remisión molecular, lo cual es un resultado favorable, ya que la ausencia de EMR suele asociarse con un mejor pronóstico y menor riesgo de recaída. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con EMR (39,4%) resalta la necesidad de monitoreo continuo y posible ajuste de tratamiento para estos casos.

**Tabla 7.** Asociación entre características sociodemográficas y evolución clínica

Parámetros	Sexo		X <sup>2</sup>	Valor p	
	Masculino	Femenino			
CD3	Negativo	26	34	0.223	0.637
	No presenta	2	4		
CD10	Positivo	23	32	1.39	0.499
	Negativo	4	6		
	No presenta	1	0		
CD19	Positivo	26	38	2.80	0.094
	Negativo	2	0		
CD20	Positivo	8	11	0.764	0.683
	Negativo	18	26		
	No presenta	2	1		
CD34	Positivo	21	19	4.23	0.121
	Negativo	6	16		
	No presenta	1	3		
CD38	Positivo	19	26	0.106	0.949
	Negativo	7	10		
	No presenta	2	2		
CD66	Positivo	10	12	0.248	0.883
	Negativo	13	20		
	No presenta	5	6		
CD79	Positivo	24	33	0.927	0.629
	Negativo	2	1		
	No presenta	2	4		
CD81	Positivo	23	35	1.50	0.220

	No presenta	5	3		
MPO	Positivo	1	0	1.92	0.383
	Negativo	25	33		
	No presenta	2	5		
TDT	Positivo	20	29	0.287	0.866
	Negativo	5	5		
	No presenta	3	4		
HLA-DR	Positivo	25	35	1.38	0.501
	Negativo	1	0		
	No presenta	2	3		
Enfermedad extramedular	Si	8	5	2.42	0.120
	No	20	33		
Infiltración del SNC	Si	8	5	2.42	0.120
	No	20	33		
Enfermedad mínima residual	Si	11	15	2.39e-4	0.988
	No	17	23		

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

Los resultados indican que, si bien se observan diferencias en la distribución de algunos marcadores entre hombres y mujeres, la mayoría de estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ). Esto sugiere que, en general, el sexo no parece ser un factor determinante en la expresión de estos marcadores en la población estudiada.

Sin embargo, es importante notar que algunos marcadores, como CD19 y CD34, muestran tendencias hacia diferencias significativas entre sexos, aunque no alcanzan el nivel de significancia convencional.

**Tabla 8.** Asociación entre la enfermedad mínima residual y marcadores de superficie

Parámetros	Enfermedad mínima residual		X <sup>2</sup>	Valor p	
	Si	No			
CD3	Negativo	23	37	0.311	0.577

	No presenta	3	3		
CD10	Positivo	23	32	1.16	0.561
	Negativo	3	7		
	No presenta	0	1		
CD19	Positivo	26	38	1.34	0.247
	Negativo	0	2		
	No presenta	1	2		
CD20	Positivo	9	10	0.721	0.697
	Negativo	16	28		
	No presenta	1	2		
CD34	Positivo	14	26	2.47	0.291
	Negativo	9	13		
	No presenta	3	1		
CD38	Positivo	20	25	2.46	0.292
	Negativo	4	13		
	No presenta	2	2		
CD66	Positivo	8	14	0.254	0.881
	Negativo	14	19		
	No presenta	4	7		
CD79	Positivo	21	36	2.07	0.355
	Negativo	1	2		
	No presenta	4	2		
CD81	Positivo	26	32	5.92	0.015
	No presenta	0	8		
MPO	Positivo	0	1	0.687	0.709
	Negativo	23	35		
	No presenta	3	4		
TDT	Positivo	18	31	0.651	0.722
	Negativo	5	5		
	No presenta	3	4		
HLA-DR	Positivo	23	37	1.57	0.457
	Negativo	0	1		
	No presenta	3	2		
Enfermedad extramedular	Si	5	8	0.00589	0.939
	No	21	32		
Infiltración del SNC	Si	5	8	0.00589	0.939

No 21 32

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

Los hallazgos revelan que, en términos generales, no existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la mayoría de los marcadores entre los individuos con y sin EMR. Esto indica que la presencia o ausencia de estos marcadores, en su mayoría, no se relaciona de manera contundente con la persistencia de la enfermedad.

No obstante, destaca el marcador CD81, el cual presenta una asociación significativa desde el punto de vista estadístico ( $p = 0.015$ ) con la EMR. Esto sugiere que la presencia de CD81 podría estar vinculada a un mayor riesgo de enfermedad residual.

**Tabla 9.** Relación entre la enfermedad mínima residual y tratamiento

Parámetros	Enfermedad mínima residual		X <sup>2</sup>	Valor p
	Si	No		
Tratamiento	HIPERCV	6	15	2.43 0.489
	PETHEMA	9	12	
	CALGB	1	3	
	OTROS	10	10	

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

Los resultados muestran que, no se evidencia una relación estadísticamente significativa entre la EMR y los distintos tipos de tratamiento ( $p = 0.048$ ). Esto sugiere que, en esta muestra de pacientes, el tipo de tratamiento podría no tener un impacto notable en la persistencia de la enfermedad.

Cabe señalar que el valor de  $p$  obtenido está cerca del umbral comúnmente aceptado de significancia ( $p = 0.05$ ), lo que indica una posible tendencia hacia una relación. Sin embargo, esta tendencia no es lo suficientemente sólida como para descartar la hipótesis nula que plantea la ausencia de asociación.

**Tabla 10.** Diferencias entre porcentaje de blastos antes y después del tratamiento en pacientes con LLA-B

<b>Test de normalidad Kolmogorov-Smirnov</b>	<b>Estadístico</b>	<b>Valor p</b>
Blastos pre-tratamiento / post-tratamiento	0.177	0.032
<b>Prueba de Wilcoxon</b>	<b>Estadístico</b>	<b>Valor p</b>
Blastos pre-tratamiento / post-tratamiento	2151	<0.001
<b>Correlación de Spearman</b>	<b>Estadístico</b>	<b>Valor p</b>
Blastos pre-tratamiento / post-tratamiento	-0.036	0.775

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov indica que los datos no siguen una distribución normal, lo cual es importante considerar al elegir la prueba estadística adecuada para comparar las dos variables (porcentaje de blastos antes y después del tratamiento).

La prueba de Wilcoxon, que es una prueba no paramétrica para comparar dos grupos de datos, muestra una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre el porcentaje de blastos antes y después del tratamiento. Esto significa que, en promedio, el tratamiento ha logrado reducir significativamente el número de blastos en los pacientes.

Por otro lado, la correlación de Spearman, que mide la asociación entre dos variables ordinales o de rango, no muestra una correlación significativa entre el porcentaje de blastos antes y después del tratamiento. Esto sugiere que la reducción en el número de blastos no está relacionada de manera lineal con el número inicial de blastos.

**Tabla 11.** Relación entre porcentaje de blastos post-tratamiento, marcadores de superficie y tratamiento

<b>Prueba</b>	<b>R</b>	<b>R2</b>		
Regresión lineal múltiple	0.613	0.375		
<b>Predictor</b>	<b>Estimador</b>	<b>EE</b>	<b>t</b>	<b>Valor p</b>
CD3	30.313	15.67	1.9349	0.059
CD10	-9.147	8.49	-1.0770	0.287
CD19	-3.867	21.26	-0.1818	0.856
CD20	1.419	5.56	0.2550	0.800
CD34	-0.963	6.21	-0.1551	0.877
CD38	-0.483	5.67	-0.0853	0.932
CD66	-19.271	5.26	-3.6634	<0.001
CD79	1.865	7.07	0.2637	0.793
CD81	19.104	6.23	3.0647	0.003
MPO	2.299	12.38	0.1857	0.853
TDT	7.875	6.65	1.1841	0.242
HLA-DR	-19.287	8.43	-2.2883	0.026
Enfermedad extramedular	14.697	7.01	2.0978	0.041
Tratamiento	-2.665	1.76	-1.5150	0.136

**Fuente:** Base de datos de la investigación

**Elaboración:** Cabrera M, Fernández L.

Los resultados indican que el modelo de regresión explica un 37.5% de la variabilidad en el porcentaje de blastos postratamiento ( $R^2 = 0.375$ ). Esto significa que otros factores no incluidos en el modelo también influyen en la cantidad de blastos residuales.

Entre los marcadores de superficie, CD66, CD81, HLA-DR y la presencia de enfermedad extramedular mostraron una asociación estadísticamente significativa con el porcentaje de blastos postratamiento. Esto sugiere que estos marcadores podrían ser útiles como predictores de la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, el tipo de tratamiento no mostró una asociación significativa con el porcentaje de blastos, lo que indica que, al menos en este análisis, el tipo de tratamiento no parece influir en la cantidad de blastos residuales.

## **DISCUSIÓN**

Los hallazgos de este estudio revelaron importantes variaciones en la distribución de la población afectada en el Instituto de Lucha contra el Cáncer de Cuenca. La muestra estuvo compuesta por 66 individuos mayores de 18 años, de los cuales el 42,4% eran hombres y el 57,6% mujeres. En cuanto al inmunofenotipo, las características de la leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B) descritas en la literatura son consistentes con la alta expresión de marcadores de superficie típicos de la línea B, como CD19 (97%), CD10 (83,3%) y CD79 (86,4%). En lo que respecta a la propagación extramedular y la afectación del sistema nervioso central, se observó que solo el 19,7% de los pacientes presentaba tanto enfermedad extramedular como infiltración en el sistema nervioso central. De los 66 individuos, 21 recibieron el esquema de tratamiento HIPERCV, 21 el esquema PHETEMA, 4 sujetos el régimen CALBG y 20 fueron tratados con otros esquemas terapéuticos.

### **Distribución por Género en Pacientes con LLA-B**

En esta investigación se observó que la LLA-B tiene cierto predominio en el sexo femenino con un 57,6%. Estos resultados tienen igualdad con lo señalado por Omaña-Ordúz et al., (31) 2024, quienes mencionaron que la LLA.B es más frecuente en mujeres en la infancia y en la adolescencia, sin embargo, las diferencias de género tienden a variar en adultos jóvenes y mayores. Enríquez y Enríquez (32) 2020, en desigualdad a nuestro estudio destaca que el 72% de los pacientes con LLA-B era hombres. Sin embargo, la bibliografía también sugiere que las diferencias de género en la prevalencia de LLA-B pueden no ser factores en la progresión clínica de la enfermedad. Por otra parte, Ulloa (33) 2024, en su estudio incluyó 354 pacientes de los cuales el 47% eran hombres y el 53% mujeres, determinando un predominio en el sexo femenino, datos que coinciden con nuestro estudio.

De acuerdo a las investigaciones de Espino y Halfon (34,35) 2024, mencionan que, aunque la distribución por sexo puede afectar a la prevalencia de la enfermedad, las diferencias en la respuesta al tratamiento y a la evolución clínica parecen estar más influenciadas por factores genéticos, epigenéticos y ambientales que por el género solo. Rebollo (36) 2022, presenta datos innovadores en los que indica que algunos marcadores, como CD19 y CD34, presentan ligeras diferencias entre sexos en su expresión, lo que puede tener implicaciones en la forma en que las personas responden a ciertos tipos de tratamiento, aunque estas diferencias no suelen ser lo suficientemente significativas como para ser consideradas factores pronósticos. En este contexto, el estudio de la biología molecular de la LLA-B en diferentes grupos de pacientes podría brindar una mejor comprensión respecto a las causas subyacentes de las diferencias encontradas en el estudio.

### **Inmunofenotipo y su papel en el diagnóstico de la LLA-B**

Los resultados del estudio mostraron que el 83,3% de los pacientes presentaban positividad para el marcador CD10, el 97% para el marcador CD19, el 86,4% para el CD79 y finalmente el 60,6% positivo para CD34, siendo estos los marcadores comúnmente asociados con células B inmaduras. Estos hallazgos son consistentes con los reportados por Paietta et al., (37) 2021, quien documentó una positividad para CD10 en el 63% de los pacientes, frente a un 18,5% de negatividad. Así mismo Verbeek y Van Der Velden (38) 2024, señala que más del 60% de pacientes con LLA-B presenta positividad para el marcador CD34. La similitud en los datos sugiere una tendencia predominante hacia la expresión de estos marcadores en la mayoría de los casos, lo que podría indicar un valor diagnóstico o pronóstico relevante.

Aunque el perfil inmunofenotípico se utiliza normalmente para confirmar el diagnóstico, varios autores, entre ellos Künz et al. y Short et al., (39,40) 2022, argumentan que el inmunofenotipo por sí solo es insuficiente para distinguir entre los subtipos LLA-B y que otros factores, como

la genética molecular, la presencia de translocaciones cromosómicas específicas o la expresión de genes relacionados con el riesgo, deben ser tomados en consideración. Esto pone de manifiesto la importancia de utilizar la citometría de flujo junto con otras técnicas diagnósticas para proporcionar un enfoque más integral del tratamiento de la LLA-B.

### **Propagación Extramedular y Afectación del Sistema Nervioso Central**

En este estudio, un porcentaje comparable de pacientes (19,7%) tenía infiltración de SNC y 19,7% de los pacientes tenían una enfermedad extramedular. Estos hallazgos concuerdan con el trabajo de Holland et al., (41) 2022, quienes en su estudio realizado en 180 pacientes determinaron que únicamente 21,1% presentaba enfermedad extramedular, mientras que el 18,3% de los pacientes tenían infiltración del sistema nervioso central, afirman que el afecto extramedular y la infiltración de SNC son complicaciones relativamente poco frecuentes pero graves en el LLA-B, y que su presencia se asocia típicamente con un pronóstico negativo.

Según Short y Samra (42,43) 2023, enfatizan que la afectación extramedular y la infiltración del SNC son fenómenos que se encuentran con frecuencia en pacientes con leucemias de alto riesgo y que suelen ser indicadores de mal pronóstico y que favorecen la evitación del esquema de tratamiento.

El estudio muestra un resultado positivo, ya que la mayoría de los pacientes no presentan enfermedades extramedulares ni infiltración en el sistema nervioso central (SNC), lo que podría sugerir que están recibiendo un tratamiento adecuado que ha reducido la prevalencia de estas complicaciones. Sin embargo, dado que un pequeño porcentaje de pacientes sí se ve afectado, es fundamental que los autores continúen monitoreándolos de cerca para ajustar sus tratamientos y prevenir complicaciones adicionales

### **Esquemas Terapéuticos Preferidos**

Según los resultados del estudio, los modelos terapéuticos más utilizados fueron HIPERCV y PETHEMA, que representaron el 31,8% de cada paciente. En nuestro estudio, al igual que el autor Ulloa (33) 2024, el esquema terapéutico más utilizado fue HIPERCV presentando una remisión completa en el 86% de los pacientes y únicamente una mortalidad del 8%. De la misma manera Ashrafi (44) 2023, muestra una igualdad en el uso del régimen PETHEMA en 13 pacientes, logrando la remisión completa de todos los pacientes posterior a 6 meses con una supervivencia de 5 años en el 68,2% de los pacientes.

Por el contrario, solo el 6,1% de los pacientes utilizaron el tratamiento con CALGB, lo que indica una elección menos común en la práctica clínica. Se sabe que la CALGB es un tratamiento utilizado para pacientes con características genéticas específicas o leucemia refractaria, aunque su uso ha disminuido en los últimos años debido a los avances en opciones de tratamiento más efectivas. Estudios como el de Short et al., (40) 2021, lo han confirmado, argumentando que el uso de CALGB ha disminuido en favor de tratamientos más efectivos y menos tóxicos.

### **Enfermedad Mínima Residual y Su Impacto en el Pronóstico**

Dado que la EMR es un predictor significativo de la recuperación en pacientes con LLA-B, el porcentaje de pacientes con EMR en este estudio es pertinente. El 39,4% de los pacientes tenían una EMR, lo que indica que una parte significativa de los pacientes no alcanzó un nivel molecular completo de regresión. Por otra parte, el 60.6% de pacientes que no presentan EMR están asociados a un mejor pronóstico, lo cual indica que la EMR es fundamental en la valoración de la respuesta del plan terapéutico

En este estudio la valoración de EMR se realizó a los 28 días posteriores al periodo de inducción del plan terapéutico, en igualdad a los estudios realizados en Estados Unidos en pacientes con LLA-B (45) 2019, en el que se enfatiza que la evaluación se puede iniciar a los 28 días, sin embargo, el periodo de valoración puede variar desde los 11 días que se asocia a mejor pronóstico hasta las 6 semanas después del inicio del tratamiento. Esto resalta la importancia de la prueba temprana si el estado de la EMR se va a utilizar para influir en las decisiones de tratamiento.

Los resultados de este estudio tienen igualdad con lo mencionado por Peñafiel (46) 2023, en el que el 66,7% de los pacientes lograron una respuesta favorable luego de ser sometidos al esquema terapéutico. Ulloa (33), en su estudio en el que se evaluó la EMR luego de cada ciclo se determinó que el 80% de los pacientes presentaban negatividad para EMR después del primer ciclo de tratamiento.

### **Variabilidad en la Respuesta al Tratamiento**

Un dato que se pudo evidenciar dentro del estudio es la ausencia de correlación entre el plan terapéutico recibido y la persistencia de la enfermedad. A pesar de que dicho dato se explica una cierta parte por la heterogeneidad biológica de la enfermedad, también sugiere que la respuesta al tratamiento es más compleja de lo que se pensaba anteriormente y puede estar influenciada por factores adicionales como la genética y el microambiente de la leucemia. Ciertas condiciones biológicas como las mutaciones en los genes encargados de la respuesta inmune y rechazo a fármacos, desarrollan un papel mucho más fundamental que la selección de la terapia. Sobre la base de las características genéticas y moleculares de cada paciente, esto pone de manifiesto la necesidad de un enfoque de tratamiento personalizado.

## CONCLUSIONES

1. Se identificó que los pacientes diagnosticados con LLA-B poseen un perfil inmunofenotípico definido principalmente por la expresión de los marcadores CD10, CD19 y CD79, característicos de células B inmaduras. La citometría de flujo demostró ser una herramienta específica para distinguir diferentes linajes celulares, especialmente debido a la baja expresión de los marcadores CD3 y MPO. Estos hallazgos resaltan la relevancia de la citometría de flujo en el diagnóstico y la caracterización de la LLA-B. Una limitación del estudio fue la ausencia de seguimiento en otros biomarcadores, los cuales podría haber proporcionado una comprensión más amplia de la respuesta al tratamiento. Se sugiere incorporar estos resultados en futuros protocolos de diagnóstico.
2. Los resultados del análisis no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución clínica ni en la respuesta al tratamiento según el género. Aunque ciertos marcadores como CD19, CD34, mostraron ligeras variaciones entre hombres y mujeres, estas diferencias no alcanzaron un nivel de significancia que permita considerarlos como factores pronósticos. Esto indica que, en la población analizada, el género no parece ser un factor determinante en la progresión de la LLA-B ni en la efectividad del tratamiento. Sin embargo, considerando que estudios previos sugieren que los factores genéticos y moleculares tienen un mayor impacto en el pronóstico, sería pertinente explorar estos elementos en futuras investigaciones para mejorar la clasificación del riesgo y personalizar los tratamientos más allá de las características sociodemográficas.

3. El análisis mostró que, en general, la mayoría de los marcadores no presentan una asociación estadísticamente significativa con la persistencia de la enfermedad. Sin embargo, el marcador CD81 evidenció una correlación significativa con la EMR, lo que indica que su presencia podría relacionarse con una mayor resistencia al tratamiento o con la persistencia de la enfermedad. Este hallazgo destaca la importancia de CD81 como un posible marcador pronóstico y de seguimiento en pacientes con LLA-B, especialmente en aquellos con mayor riesgo de EMR positiva. Se recomienda incluir la evaluación de CD81 tanto en el diagnóstico como en el seguimiento posterior al tratamiento, con el fin de identificar tempranamente a los pacientes con alto riesgo de recaída y ajustar el tratamiento de manera oportuna.
  
4. Se evidenció una disminución notable en el porcentaje de blastos tras el tratamiento, aunque no se observó una correlación lineal con los valores iniciales. Esto indica que la respuesta terapéutica no está condicionada por la carga blástica de inicio. Se identificaron los marcadores como CD66, CD81 y HLA-DR como posibles predictores de la respuesta al tratamiento. Estos resultados resaltan la importancia de realizar investigaciones adicionales para definir criterios terapéuticos que permitan prever la eficacia del tratamiento y ajustar los esquemas terapéuticos en situaciones de resistencia o recaída.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González B, Sánchez T, Echeverría M, Sánchez L. Marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda. RECIAMUC [Internet].2024 [Consultado el 25 de octubre de 2024];8(1):789-98. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1323>
2. Forero M, Montaña A, Robledo C. et al. El análisis genómico integrado de alteraciones y mutaciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda de células B revela perfiles genéticos distintos en el momento de la recaída. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2020 [Consultado el 25 de octubre de 2024];10(7). Disponible en: doi:10.3390/diagnostics10070455
3. Advani A, Aster J. Manifestaciones clínicas, características patológicas y diagnóstico de la leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células B. Uptodate. [Internet]. 2024 [Consultado el 25 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma?search=Manifestaciones%20cl%C3%ADnicas%20caracter%C3%ADsticas%20patol%C3%B3gicas%20y%20diagn%C3%B3stico%20de%20leucemia%20linfoma%20linfobl%C3%A1stico%20agudo%20de%20c%C3%A9lulas%20B&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma?search=Manifestaciones%20cl%C3%ADnicas%20caracter%C3%ADsticas%20patol%C3%B3gicas%20y%20diagn%C3%B3stico%20de%20leucemia%20linfoma%20linfobl%C3%A1stico%20agudo%20de%20c%C3%A9lulas%20B&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)
4. Palacio L, Alvares M, Morales E. et al. Distribución geográfica y temporal de las tasas de mortalidad por Leucemia Linfoblástica Aguda, por municipio y grupo etario, México 2000 – 2020. Conacyt. [Internet].2021 [Consultado el 25 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://conahcyt.mx/wp->

[content/uploads/pronaces/micrositios/salud/leucemia/carteles/2022\\_1er\\_Encuentro/PDF/28\\_Proyecto\\_CD\\_y\\_Salud.pdf](content/uploads/pronaces/micrositios/salud/leucemia/carteles/2022_1er_Encuentro/PDF/28_Proyecto_CD_y_Salud.pdf)

5. Guerrero Pérez T, Páez Espín J, Terán Terán R. Caracterización de los pacientes con leucemia aguda en un hospital de tercer nivel de Quito - Ecuador. CAMBIOS-HECAM [Internet].2020 [Consultado el 25 de octubre 2024];18(2):24-1. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/535>
6. Gutiérrez M, Rodríguez M, Torres L. Factores asociados a leucemia linfoblástica aguda: un análisis poblacional. An Pediatr (Barc). [Internet].2021 [Consultado el 25 de octubre de 2024];95(1):40-47. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2021/re213d.pdf>
7. Butte M. Evaluación de laboratorio del sistema inmunológico. UptoDate. [Internet]. 2024 [Consultado el 27 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/laboratory-evaluation-of-the-immune-system?search=Laboratory%20evaluation%20of%20the%20immune%20system&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/laboratory-evaluation-of-the-immune-system?search=Laboratory%20evaluation%20of%20the%20immune%20system&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)
8. Davids M, Newbuger P. Abordaje del adulto con linfocitosis o linfocitopenia. UptoDate. [Internet]. 2024 [Consultado el 27 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/approach-to-the-adult-with-lymphocytosis-orlymphocytopenia?search=Abordaje%20del%20adulto%20con%20linfocitosis%20o%20linfocitopenia.2024&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/approach-to-the-adult-with-lymphocytosis-orlymphocytopenia?search=Abordaje%20del%20adulto%20con%20linfocitosis%20o%20linfocitopenia.2024&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)
9. Larson R. Terapia de inducción para la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia negativo en adultos. UptoDate. [Internet]. 2024 [Consultado el 27 de octubre

de 2024]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/induction-therapy-for-philadelphia-chromosome-negative-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=Terapia%20de%20inducci%C3%B3n%20para%20la%20leucemia%20linfobl%C3%A1stica%20aguda%20con%20cromosoma%20Filadelfia%20negativo%20en%20adultos.&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/induction-therapy-for-philadelphia-chromosome-negative-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=Terapia%20de%20inducci%C3%B3n%20para%20la%20leucemia%20linfobl%C3%A1stica%20aguda%20con%20cromosoma%20Filadelfia%20negativo%20en%20adultos.&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)

10. Juárez G, Méndez N, Luna N. et al. Molecular and cellular markers for measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* [Internet]. 2021. [Consultado el 27 de octubre de 2024]. Disponible en: [10.24875/BMHIM.20000155](https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000155)
11. Zapata R, Burbano J, Alvarez M, & Hernández A. Leucemia linfoblástica aguda, actualización en el diagnóstico y tratamiento. *RECIAMUC* [Internet]. 2024 [Consultado el 30 de octubre de 2024];8(1):559-68. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1299>
12. GLOBOCAN. Leukemia Fact Sheet. International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer. [Internet]. 2020 [Consultado el 30 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/36-Leukaemia-fact-sheet.pdf>
13. Bassan R, Pavoni C, Intermesoli T, et al. Updated risk-oriented strategy for acute lymphoblastic leukemia in adult patients 18-65 years. *Blood Cancer J* [Internet]. 2020 [Consultado el 30 de octubre de 2024]; 10(11):119. Disponible en: doi:10.1038/s41408-020-00383-2
14. Caracciolo D, Mancuso A, Polera N. et al. The emerging scenario of immunotherapy for T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: advances, challenges and future

- perspectives. *Experimental Hematology and Oncology*. [Internet]. 2023 [Consultado el 30 de octubre de 2024]; 12(5). Disponible en: <https://ehoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-022-00368-w>
15. Kirsten C, et al. Genetic risk factors in acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [Consultado el 30 de octubre de 2024];10:496. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1299355/full>
16. Guo Y, Wang W, Sun H. A systematic review and meta-analysis on the risk factors of acute myeloid leukemia. *Transl Cancer Res*. [Internet]. 2022 [Consultado el 30 de octubre de 2024];11(4):796-804. Disponible en: doi: [10.21037/tcr-22-27](https://doi.org/10.21037/tcr-22-27)
17. Alemu J, Gumi B, Tsegaye A. et al. Frequency of viral infections in adolescent and adult in – patient Ethiopians with acute leukemia at presentation to a tertiary care teaching hospital: a cross – sectional study. *BMC*. [Internet] 2023 [Consultado el 01 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-023-00519-6>
18. Zhang Y, Le Beau M, Aster J. Clasificación, citogenética y genética molecular de la leucemia/linfoma linfoblástico agudo. *Uptodate* [Internet]. 2024. [Consultado el 01 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/classification-cytogenetics-and-molecular-genetics-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma?search=Clasificaci%C3%B3n%20citogen%C3%A9tica%20y%20gen%C3%A9tica%20molecular%20de%20la%20leucemia%20linfoma%20linfobl%C3%](https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/classification-cytogenetics-and-molecular-genetics-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma?search=Clasificaci%C3%B3n%20citogen%C3%A9tica%20y%20gen%C3%A9tica%20molecular%20de%20la%20leucemia%20linfoma%20linfobl%C3%99)

[Alstico%20agudo.%20&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/acute-lymphoblastic-leukemia-overview/)

19. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review update. Blood Cancer J. [Internet]. 2020 [Consultado el 01 de noviembre de 2024];7(6):e577–e577. Disponible en: <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/acute-lymphoblastic-leukemia-overview/>
20. Vainstein V, et al. Comprensión del panorama genético de la leucemia linfoblástica aguda: desde los perfiles mutacionales hasta la fisiopatología de la enfermedad. Cancers (Basel). [Internet]. 2023 [Consultado el 1 de noviembre de 2024];15(2):356. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/genomica-infantil-pro-pdq>
21. Styczynski J, et al. Fisiopatología de la leucemia linfoblástica aguda: perspectivas de la ciencia básica de la biología del cáncer. Clin Cancer Res. [Internet]. 2021 [Consultado el 1 de noviembre de 2024];27(20):5467-5475. Disponible en: [https://www.ils.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_all.pdf](https://www.ils.org/sites/default/files/file_assets/sp_all.pdf)
22. Advani A, Aster j. Manifestaciones clínicas, características patológicas y diagnóstico de leucemia/linfoma linfoblástico agudo de células B. Uptodate [Internet]. 2024. [Consultado el 01 de noviembre de 2024] Disponible en: [https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma?search=Manifestaciones%20cl%C3%ADnicas%2C%20caracter%C3%ADsticas%20patol%C3%B3gicas%20y%20diagn%C3%B3stico%20de%20leucemia%2Flinfoma%20linfobl%C3%A1stico%20agudo%20de%20c%C3%A9lulas%20B&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-b-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma?search=Manifestaciones%20cl%C3%ADnicas%2C%20caracter%C3%ADsticas%20patol%C3%B3gicas%20y%20diagn%C3%B3stico%20de%20leucemia%2Flinfoma%20linfobl%C3%A1stico%20agudo%20de%20c%C3%A9lulas%20B&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)

23. Solís J, Flores G. Sacroilitis paraneoplásica: presentación inusual de leucemia linfoblástica aguda. Cirugía y cirujanos. [Internet]. Vol 88 (92), 71-74. [Consultado el 01 de noviembre de 2024] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284275/>
24. Horton T, Aster J. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. UpToDate. [Internet]. 2024 [Consultado el 01 de noviembre de 2024] Disponible en: [https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=Overview%20of%20the%20clinical%20presentation%20and%20diagnosis%20of%20acute%20lymphoblastic%20leukemia%20lymphoma%20in%20children.%20&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=Overview%20of%20the%20clinical%20presentation%20and%20diagnosis%20of%20acute%20lymphoblastic%20leukemia%20lymphoma%20in%20children.%20&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)
25. Jain S, Abraham A. BCR-ABL1-like B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma: A Comprehensive Review. Arch Pathol Lab Med. [Internet].2020 [Consultado el 04 de noviembre de 2024];144(2):150-155. Disponible en: [10.5858/arpa.2019-0194-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0194-RA)
26. Larson R. Induction therapy for Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia in adults. UpToDate [Internet]. 2024 [Consultado el 03 de noviembre de 2024] Disponible en: [https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/induction-therapy-for-philadelphia-chromosome-negative-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=Induction%20therapy%20for%20Philadelphia%20chromosome%20negative%20acute%20lymphoblastic%20leukemia%20in%20adults.%20&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/induction-therapy-for-philadelphia-chromosome-negative-acute-lymphoblastic-leukemia-in-adults?search=Induction%20therapy%20for%20Philadelphia%20chromosome%20negative%20acute%20lymphoblastic%20leukemia%20in%20adults.%20&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)

27. Klepin H, Larson R. Pretreatment evaluation and prognosis of acute myeloid leukemia in older adults. UpToDate [Internet]. 2024 [Consultado el 03 de noviembre de 2024] Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/pretreatment-evaluation-and-prognosis-of-acute-myeloid-leukemia-in-older-adults?search=Pretreatment%20evaluation%20and%20prognosis%20of%20acute%20myeloid%20leukemia%20in%20older%20adults.&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/pretreatment-evaluation-and-prognosis-of-acute-myeloid-leukemia-in-older-adults?search=Pretreatment%20evaluation%20and%20prognosis%20of%20acute%20myeloid%20leukemia%20in%20older%20adults.&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)
28. Klepin H, Larson R. Pretreatment evaluation and prognosis of acute myeloid leukemia in older adults. UpToDate [Internet]. 2024 [Consultado el 03 de noviembre de 2024] Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/pretreatment-evaluation-and-prognosis-of-acute-myeloid-leukemia-in-older-adults?search=Pretreatment%20evaluation%20and%20prognosis%20of%20acute%20myeloid%20leukemia%20in%20older%20adults.&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/pretreatment-evaluation-and-prognosis-of-acute-myeloid-leukemia-in-older-adults?search=Pretreatment%20evaluation%20and%20prognosis%20of%20acute%20myeloid%20leukemia%20in%20older%20adults.&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)
29. Bag R, Larson R. Differentiation syndrome associated with treatment of acute leukemia UpToDate [Internet]. 2024 [Consultado el 03 de noviembre de 2024] Disponible en: [https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/differentiation-syndrome-associated-with-treatment-of-acute-leukemia?search=Differentiation%20syndrome%20associated%20with%20treatment%20of%20acute%20leukemia&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www-uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/differentiation-syndrome-associated-with-treatment-of-acute-leukemia?search=Differentiation%20syndrome%20associated%20with%20treatment%20of%20acute%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)
30. Zapata R, Burbano J, Álvarez M. et al. Lucemia linfoblástica aguda, actualización en el diagnóstico y tratamiento. RECIAMUC. [Internet]. 2024 [Consultado el 03 de noviembre de 2024]. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(1\).ene.2024.559-568](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(1).ene.2024.559-568)

31. Omaña-Orduz OP, Polo VA, Daza JA, Gómez-Calcedero C, Murcia MA. Leucemia linfocítica aguda B: avances en el proceso diagnóstico, la importancia de la enfermedad residual medible y nuevos tratamientos que modifican los desenlaces. *Medicina* [Internet]. 2024 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];46(2):490–502. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/2378>
32. Enriquez Ruano MN, Enriquez Ruano P. Utilidad pronóstica de la citometría de flujo en líquido cefalorraquídeo al diagnóstico, en adultos con leucemia linfoblástica aguda en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2013 y 2018 [Internet]. [Bogotá]: Universidad Nacional de Colombia; 2020 [Consultado el 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/78970>
33. Ulloa Peregrina J de J. Características de supervivencia posterior a quimioterapia con esquema HyperCVAD en pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en un Hospital General [Internet]. [México]: BUAP; 2024 [Consultado el 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/items/91cbe6f1-67c9-4bae-916a-edf77cc17775>
34. Espino Ortiz JM. diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2015 – 2020 [Internet]. [Perú]: Universidad San Juan Bautista; 2024 [Consultado el 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.upsjb.edu.pe/item/71fb9789-bcd6-49f8-af57-2d2faebd4745>
35. Halfon-Domenech C. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatr* [Internet]. 2021;56(1):1–9. [Consultado el 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1245178921447207>

36. Rebollo Sánchez V. Blinatumomab en leucemia linfoblástica aguda -B. Experiencia del Hospital Universitario de Salamanca [Internet]. [España]: Universidad de Salamanca; 2022 [Consultado el 10 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://gredos.usal.es/handle/10366/150416>
37. Paietta E, Roberts KG, Wang V, Gu Z, Buck GAN, Pei D, et al. La clasificación molecular mejora la evaluación del riesgo en adultos con leucemia linfoblástica aguda de células B negativa para BCR-ABL1 . Blood [Internet]. 2021; [Consultado el 10 de noviembre de 2024];138(11):948–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020010144>
38. Verbeek MWC, van der Velden VHJ. The evolving landscape of flowcytometric minimal residual disease monitoring in B-cell precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];25(9):4881. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/9/4881>
39. Künz T, Hauswirth AW, Hetzenauer G, Rudzki J, Nachbaur D, Steiner N. Changing landscape in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancers (Basel) [Internet]. 2022 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];14(17):4290. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/17/4290>
40. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. Optimizing the treatment of acute lymphoblastic leukemia in younger and older adults: new drugs and evolving paradigms. Leukemia [Internet]. 2021 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];35(11):3044–58. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01277-3>
41. Holland EM, Yates B, Ling A, Yuan CM, Wang HW, Stetler-Stevenson M, et al. Caracterización de la enfermedad extramedular en LLA-B y respuesta a la terapia con

- células T CAR. Blood Adv [Internet]. 2022 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];6(7):2167–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006035>
42. Short NJ, Kantarjian H. Using immunotherapy and novel trial designs to optimise front-line therapy in adult acute lymphoblastic leukaemia: breaking with the traditions of the past. Lancet Haematol [Internet]. 2023[Consultado el 10 de noviembre de 2024];10(5):382–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302623000649>
43. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. J Hematol Oncol [Internet]. 2020 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-020-00905-2>
44. Ashrafi F, Sadeghi A, Derakhshandeh A, Oghab P. La viabilidad del régimen PETHEMA ALL-96 en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica aguda. J Res Med Sci [Internet]. 2023 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];28(1). Disponible en: [http://dx.doi.org/10.4103/jrms.jrms\\_4\\_22](http://dx.doi.org/10.4103/jrms.jrms_4_22)
45. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis de la enfermedad mínima residual como indicador pronóstico en la leucemia linfoblástica aguda de células B en adultos. Haematologica [Internet]. 2019 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];104(10):2028–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.201053>

46. Peñafiel COR, Sámano DP, Carrillo IO, Rodríguez AGG, Maldonado RC, Tovar AM. Características de la invasión al sistema nervioso central en leucemia linfoblástica aguda. Experiencia de cinco años en dos centros de Ciudad de México. Rev colomb cancerol [Internet]. 2023 [Consultado el 10 de noviembre de 2024];27(2):232–9. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/86037>.

## ANEXOS

## Anexo 1. Formulario digital de recolección de datos

CORRELACIÓN ENTRE CITOMETRÍA DE FLUJO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B EN EL INSTITUTO DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE LA CIUDAD DE CUENCA, 2019-2023.																				
Individuo	Sexo	Porcentaje de blastos pre tratamiento	CD3	CD10	CD19	CD20	CD34	CD38	CD54	CD66	CD79	CD81	MPO	TDT	HLA-DR	Enfermedad extramedular	Infiltración del SNC	Tratamiento	Porcentaje de blastos post-tratamiento	Enfermedad mínima residual negativa (0.01%)
RVDA	1	41.59	2	1	1	1	1	3	3	3	1	3	2	1	1	1	1	2	0.27	2
CEAC	2	31.27	2	1	1	1	1	1	3	3	1	3	2	1	1	2	2	1	3.01	2
RBYA	2	90.66	2	1	1	2	1	2	3	3	1	3	2	1	1	1	1	2	16.29	2
EBAL	1	90.01	2	2	2	2	2	2	3	3	2	3	3	3	2	2	2	1	0.91	2
SCMI	1	13.44	2	1	1	2	1	1	3	2	1	3	2	3	3	2	2	1	51.22	2
YNLP	2	38.91	2	1	1	1	1	1	3	1	3	1	3	1	1	2	2	2	78.15	2
MSJV	1	83.92	2	1	1	1	2	1	3	1	1	1	2	1	1	1	1	5	0.09	2
CZJN	2	65.83	2	1	1	2	1	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	5	0.03	2
AMJI	1	74.99	2	2	1	2	1	2	3	2	1	1	2	1	1	2	2	2	0.04	2
TREL	1	97.39	2	1	1	2	1	2	3	1	1	1	2	1	1	2	2	2	27.6	2
AMJI	1	74.99	2	2	1	2	1	2	3	2	1	1	2	1	1	2	2	2	0.04	2
GCMA	2	83.4	2	1	1	1	2	1	3	1	3	1	2	1	3	2	2	2	0	1
RCMI	1	91.26	2	1	1	2	1	2	3	2	3	1	2	2	1	2	2	2	0.01	1
MSHU	1	88.74	2	1	1	1	1	2	3	3	1	1	2	1	1	2	2	5	0	1
ACKL	1	30.27	3	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1	1	2	1.69	2
HGON	2	98.85	2	1	1	2	1	2	3	1	1	1	2	1	1	2	2	1	2.75	2
APME	2	98.5	2	1	1	2	1	1	3	1	1	1	2	1	1	2	2	2	0.65	2
SMTO	2	94.29	2	2	1	1	2	1	3	1	1	1	2	2	1	2	2	5	0	1
NCJL	2	91.48	2	1	1	2	1	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	1	0.02	2
GOJM	1	52.77	2	1	1	1	1	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	1	0	1
LYAG	1	95.3	2	1	1	2	1	2	3	1	1	1	2	1	1	2	2	1	18.36	2
PTAM	2	33.6	2	1	1	2	2	2	3	2	1	1	2	1	1	2	2	5	6.17	2
GUMJ	2	93.25	2	1	1	1	2	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	1	0.62	2
DLEE	2	0.21	3	1	1	3	3	3	3	3	3	1	3	3	3	2	2	2	0.01	1
OACA	1	95.52	2	1	1	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1	1	1	1	11.77	2
OJMJ	2	79.17	2	2	1	2	2	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	3	2.04	2
PAJJ	1	94.06	2	1	1	2	2	1	3	1	1	1	2	1	1	1	1	5	0.01	1
BRWA	1	92.38	2	1	1	2	1	1	3	1	1	1	2	2	1	1	1	1	47.5	2
ALMR	2	84.17	3	2	1	1	3	2	3	3	2	1	3	3	1	2	2	5	0	1
CGPN	1	87.67	2	1	1	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1	1	1	5	0	1
MRMM	2	97.1	2	1	1	2	2	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	5	0	1
SRJ	2	79.46	2	1	1	2	1	1	3	1	1	1	2	1	1	2	2	5	28.99	2
MMDA	2	89.25	2	1	1	1	1	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	5	0.87	2
CCJE	1	86.33	2	1	1	2	1	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	1	40.28	2
FUJ	1	23.14	2	1	1	1	1	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	2	0	1
RRRR	1	10.52	2	1	1	1	1	1	3	1	1	1	2	1	1	2	2	2	0	1
OUIA	1	80.72	2	1	1	2	1	1	3	2	1	1	2	1	1	2	2	1	0.01	1
SIM	2	81.84	2	1	1	2	1	1	3	2	1	1	2	2	1	2	2	3	3.83	2
CLJM	2	68.77	2	1	1	2	1	2	3	1	1	1	2	1	1	2	2	1	58.68	2

## Anexo 2. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA	TIPO
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Años obtenidos de la historia clínica	1: 19-39 años 2: 40-59 años 3: 60-64 años	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Características biológicas que distingue a los seres humanos en función de sus diferencias reproductivas, como femenino y masculino	Sexo obtenido de la historia clínica	1=Femenino 2=Masculino	Nominal Dicotómica
<b>Porcentaje de Blastos</b>	Células inmaduras que se encuentran en sangre o médula ósea, es un indicador clave de la proliferación descontrolada de células inmaduras. Expresado en porcentaje mediante la citometría de flujo, antes del tratamiento.	Porcentaje de blastos obtenido de la historia clínica	1. 0-19% 2. 20-25% 3. 26-30%	Numérica
<b>Citometría de flujo</b>	Técnica diagnóstica utilizada para la evaluación de la respuesta al tratamiento y monitoreo de la enfermedad que busca marcadores de superficie de las células cancerosas	1= Positivo 2= Negativo	CD3 1=Positivo 2=Negativo  CD10 1=Positivo 2=Negativo  CD19 1=Positivo 2=Negativo  CD20 1=Positivo	Nominal Dicotómica

			<p>2=Negativ o</p> <p>CD34 1=Positivo 2=Negativ o</p> <p>CD38 1=Positivo 2=Negativ o</p> <p>CD54 1=Positivo 2=Negativ o</p> <p>CD 66 1=Positivo 2=Negativ o</p> <p>CD 79 1=Positivo 2=Negativ o</p> <p>CD81 1=Positivo 2=Negativ o</p> <p>MPO 1=Positivo 2=Negativ o</p> <p>TDT 1=Positivo 2=Negativ o</p> <p>HLA-DR 1=Positivo 2=Negativ o</p>	
--	--	--	---	--

<b>Tratamiento</b>	Régimen terapéutico inicial que se administra al paciente tras el diagnóstico de LLA-B	Tipos de tratamiento obtenidos de la historia clínica	C: CLAG B H: Híper-CVAD P: Pthema	Nominal
<b>Enfermedad mínimo residual</b>	Presencia de un número reducido de células cancerosas que persisten en el organismo después del tratamiento	Dato obtenido de la historia clínica	1= Positivo 2= Negativo	Nominal
<b>Muerte</b>	<b>Evento irreversible que marca el cese permanente de todas las funciones biológicas de un organismo vivo.</b>	Dato obtenido de la historia clínica	0 = No (indica que el individuo esta vivo) 1= Si (indica que el individuo ha muerto)	Nominal
<b>Enfermedad extramedular</b>	Presencia de células leucemicas en ganglios linfáticos, hígado, bazo, sistemas nerviosos central u otros sitios anatómicos fuera de la médula ósea	Dato obtenido de la historia clínica	1= Positivo 2= Negativo	Nominal
<b>Infiltración del sistema nervioso central</b>	Presencia y propagación de células patológicas, dentro del tejido del sistema nervioso central	Dato obtenido de la historia clínica	1= Positivo 2= Negativo	Nominal

## Anexo 3. Carta aprobación del CEISH



**Anexo. 23 Formato de Aprobación definitiva,  
evaluación expedita.**



**COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS DE LA UNIVERSIDAD  
CATÓLICA DE CUENCA (CEISH-UCACUE).  
EVALUACIÓN EXPEDITA.**

FECHA: 12 de septiembre de 2024

**EI CEISH-UCACUE, NOTIFICA:**

Que hemos conocido, revisado y evaluado el proyecto de investigación titulado: **Correlación entre citometría de flujo y respuesta al tratamiento de primera línea en adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B en el Instituto de Lucha Contra el Cáncer de la ciudad de Cuenca, 2019 – 2023**, en el que constan como investigadoras principales **María Paz Cabrera Ortega** con CC. **0107130650** y **Ruth Lizbeth Fernández Tirado** con CC. **0105328165**, estableciendo que cumple con los criterios para ser aprobado sin modificaciones a realizar. El periodo de aprobación del estudio es de un año. En el caso de enmiendas, estas deben ser notificadas al Comité para la aprobación, previo su ejecución.

**APROBACIÓN DEFINITIVA**

Atentamente;



Dra. Fernanda González A.  
Consultora externa CEISH



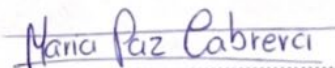
Dra. Nury Devia S.  
Consultora externa del CEISH

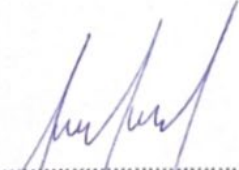


## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Cabrera Ortega María Paz** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107130650** y **Fernández Tirado Ruth Lizbeth** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105328165**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **"CORRELACIÓN ENTRE CITOMETRÍA DE FLUJO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS B EN EL INSTITUTO DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE LA CIUDAD DE CUENCA, 2019-2023"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 10 de febrero de 2025

F:   
Cabrera Ortega María Paz  
C.I. 0107130650

F:   
Fernández Tirado Ruth Lizbeth  
C.I. 0105328165