



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA



**Supervivencia e inmunofenotipos en pacientes con leucemias agudas diagnosticados por
citometría de flujo en un hospital nivel III de Chiclayo Perú 2015-2019**

TESIS

Para optar el título profesional de licenciado en Biología

PRESENTADA POR:

Br. Juan De Dios Juárez Ynoñan

ASESOR:

Dr. César Guzmán Vigo

CO-ASESOR:

MSc. Stalin Tello Vera

Lambayeque, Perú

2024

jjuaresy@unprg.edu.pe



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA



**Supervivencia e Inmunofenotipos en Pacientes con Leucemias Agudas Diagnosticados
por Citometría de Flujo en un hospital Nivel III de Chiclayo Perú 2015-2019**

TESIS

Para optar el título profesional de licenciado en Biología

Aprobado por:

PRESIDENTE

Dra. Ana María del Socorro Vásquez Del Castillo

SECRETARIO

Dr. Néstor Rodríguez Alayo

VOCAL

MSc. Marco Antonio Guzmán

ASESOR

Dr. Cesar Guzmán Vigo

AUTOR

Br. Juan De Dios Juárez Ynoñan

Lambayeque, Perú

2024

DEDICATORIA

*A mi padre celestial Dios por darme la sabiduría y
fuerzas para poder lograr una de mis metas.*

*A mis padres Julia Ynoñan y Andrés Juárez por todo su
apoyo incondicional, por haberme inculcado valores y
principios que rigen mi actuar, por su motivación
constante para seguir siempre adelante y dar siempre
lo mejor.*

*A mis hermanos Shirley y Alejandro por su apoyo
moral, y siempre estar en todo momento.*

Juan De Dios Juárez Ynoñan

AGRADECIMIENTOS

Dar gracias a mi padre celestial Dios por haberme guiado y haberme dado la sabiduría para poder cumplir esta meta.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. César Guzmán Vigo, por su valiosa guía, asesoramiento, consejos y comprensión en la realización de esta tesis.

Al Dr. Stalin Tello Vera, jefe del servicio de Patología Clínica por permitirme realizar la ejecución de mi proyecto de tesis en el laboratorio de Biología Molecular, Citometría de Flujo y Citogenética del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	6
Antecedentes bibliográficos	6
Bases Teóricas	11
Leucemias Agudas	11
Leucemia Mieloide Aguda (LMA)	11
Clasificación FAB de la leucemia mieloide aguda	12
Leucemia Mieloblástica Aguda M0	12
Leucemia Mieloblástica Aguda M1	12
Leucemia mieloblástica aguda M2	13
Leucemia promielocítica aguda M3	13
Leucemia aguda M4: Mielomonocítica	13
Leucemia aguda M5: Monocítica	14
Leucemia mieloblástica M6: Eritroblástica	14
Leucemia mieloblástica M7: Megacarioblástica	14
Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)	15
Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda	15

LLA-Pro-B o BI.....	15
LLA común o BII	15
LLA-Pre-B o BIII	16
LLA madura o BIV	16
Pronóstico	16
Leucemia Linfoblástica aguda T (LLA-T).....	16
Inmunofenotipo de la LLA-T.....	17
pro-T	17
pre-T	17
T cortical	17
Pronóstico	17
Etiología de la leucemia aguda	18
Edad y Raza.....	19
Genética	19
Medio ambiente y ocupaciones.....	20
Efectos de la radiación	20
Infecciones.....	21
Citometría de Flujo.....	21
Componentes de un Citómetro de Flujo	22
Inmunofenotipificación.....	23
Fenotipos Aberrantes.....	23

Sobrevida Global	25
Sobrevida Global en Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B)	25
Sobrevida Global en Leucemia Mieloide Aguda (LMA).....	26
Sobrevida Global en Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA-T).....	28
Análisis de Supervivencia Estimación de Kaplan-Meier	29
MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
Diseño Metodológico	30
Población y Muestra.....	30
Población	30
Muestra.....	30
Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos	31
Técnicas de Procesamiento y Análisis de los Datos	31
Aspectos Éticos	31
RESULTADOS.....	32
Distribución de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según el sexo.	32
Distribución de leucemias linfoides agudas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según la edad.	33
Distribución de leucemias mieloides agudas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019 según la edad.	34
Principales inmunofenotipos aberrantes en las leucemias linfoblásticas agudas en paciente de un hospital Nivel III de Chiclayo, Perú 2015-2019.	35

Principales inmunofenotipos aberrantes en leucemia mieloide aguda en paciente de un hospital Nivel III de Chiclayo, Perú 2015-2019.....	37
Supervivencia Global de los pacientes con leucemias agudas en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.....	38
Supervivencia global según el grupo etario en LLA-B en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.....	39
Supervivencia global según grupo etario en LMA en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.....	40
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	54
RECOMENDACIONES.....	56
REFERENCIAS.....	57
ANEXOS.....	81

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según el sexo.	32
Tabla 2. Distribución de leucemias linfoides agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según la edad.	33
Tabla 3. Distribución de leucemias mieloides agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según la edad.	34
Tabla 4. Principales inmunofenotipos aberrantes en las leucemias Linfoblásticas agudas en paciente de un hospital Nivel III de Chiclayo, Perú 2015-2019.	35
Tabla 5. Principales fenotipos aberrantes en las leucemias Mieloides en paciente de un hospital Nivel III de Chiclayo, Perú 2015-2019.	37

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Supervivencia global de los pacientes con leucemias agudas en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.....	38
Gráfico 2: Supervivencia global según grupo etario de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019	39
Gráfico 3: Supervivencia global según grupo etario de los pacientes con leucemia mieloide aguda en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.....	40

RESUMEN

La inmunofenotipificación proporciona información importante para el diagnóstico, clasificación y seguimiento de neoplasias hematológicas al permitir la identificación, enumeración y caracterización de células leucémicas. El objetivo general de este estudio fue determinar la supervivencia global y los inmunofenotipos de pacientes con leucemias agudas en un hospital nivel III de Chiclayo, Perú, periodo 2015-2019. Se analizaron un total de 168 muestras de pacientes diagnosticados con leucemias agudas, evaluando la sobrevida global en los diferentes tipos de leucemias a 5 años de seguimiento mediante curvas de Kaplan Meier. Los resultados evidenciaron que la sobrevida global para la Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B) fue de 52.7% a los 5 años de seguimiento, y para la Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA-T) fue de 50% a los 2 años. La sobrevida global para la LMA-no promielocítica fue de 53.3% a los 3 años de seguimiento, y para la leucemia promielocítica fue de 66.7% a los 3 años. Y el inmunofenotipo preponderante fue la LLA-B, que representó el 77.38%, mientras la LMA los restantes casos.

Palabras clave: sobrevida global, inmunofenotipos, leucemias agudas, Kaplan Meier

ABSTRACT

Immunophenotyping provides essential information in the diagnosis, classification, and follow-up of haematological malignancies, allowing the identification, enumeration, and characterisation of leukaemic cells. The overall objective of this study was to determine the overall survival and immunophenotypes of patients with acute leukaemias in a level III hospital in Chiclayo, Peru, period 2015-2019. A total of 168 samples of patients diagnosed with acute leukaemia were analysed, evaluating overall survival in the different types of leukaemia at 5-year follow-up using Kaplan Meier curves. The results showed that the overall survival for acute lymphoblastic leukaemia B (ALL-B) was 52.7% at 5 years follow-up, and for acute lymphoblastic leukaemia T (ALL-T) it was 50% at 2 years. The overall survival for AML-non-promyelocytic was 53.3% at 3 years follow-up, and for promyelocytic leukaemia it was 66.7% at 3 years. And the immunophenotype with the highest preponderance was B-ALL which accounted for 77.38%, while the LMA the remaining cases.

Key words: overall survival, immunophenotypes, acute leukaemias, Kaplan Meier.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades malignas más comunes y agresivas del sistema hematopoyético son las leucemias agudas (LA), que representan trastornos heterogéneos y genéticamente complejos (Schuschel et al., 2020), con diferentes características clínicas, morfológicas, inmunológicas y moleculares, distinguiéndose principalmente leucemias de tipo linfóide o mieloide (Whiteley et al., 2021). La inmunofenotipificación por citometría de flujo para analizar simultáneamente múltiples parámetros de poblaciones mixtas de células, constituye el método diagnóstico de elección en las leucemias agudas (McKinnon, 2018). Este análisis rápido, sencillo y específico permite identificar el tipo de linaje de las leucemias (Barrera Ramírez et al., 2004).

La forma más común de LA es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que generalmente ocurre en niños y adultos jóvenes, con tasas de incidencia máxima que oscilan entre los 2 y los 5 años, mientras que la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es el cáncer más común en adultos y representa el 1,3% de los nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos. La incidencia de la leucemia varía entre personas de diferentes edades, sexos y razas, asociado principalmente con los factores de exposición de riesgos ambientales y genéticos (Dong et al., 2020).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el reporte Globocan 2020, estimó un total de 474,519 casos nuevos y 311,594 muertes a causa de la leucemia en todo el mundo. En Perú se estimó una incidencia de 2 532 casos nuevos y una mortalidad de 1776 (70.0 %) por leucemia (Sung et al., 2021). El 4% de las neoplasias en el Perú afectaron a la población pediátrica, destacando el sexo masculino. El grupo de edad más susceptible a esta enfermedad es el de 2 a 9 años (Morales Zapata y Ambulay Grados, 2019). En el área metropolitana de Lima la incidencia de cáncer en niños de 0 a 4 años es de 59,9 casos por millón; en niños de 5 a 9 años 32,5 casos por millón; en niños de 10 a 14 años 31,5 casos por millón y en adolescentes de 15 a 19 años 28,4 casos por millón (Minsa, 2017).

Los resultados han mejorado considerablemente en los últimos años, en LLA la tasa de supervivencia a 5 años es del 46% para pacientes de 20 a 39 años, del 30% para los de 40 a 64 años y del 15% para los ≥ 65 años, el análisis de inmunofenotipado sigue siendo el método principal para diagnosticar y controlar el tratamiento de la LLA. La citometría de flujo de Enfermedad Mínima Residual (EMR) permite distinguir precursores linfoides normales de las células leucémicas residuales, tras la quimioterapia, lo que ayuda a identificar el riesgo de recidiva (W. M. Santos et al., 2019).

La LMA tiene un mal pronóstico y una mala supervivencia a largo plazo debido a las altas tasas de recurrencia de la enfermedad, esto se debe a mutaciones preexistentes o a la adquisición de nuevas, lográndose una tasa de supervivencia relativa a 5 años en pacientes desde el nacimiento hasta los 19 años del 62,8%, pero desciende al 5,4% para pacientes mayores de 65 años, de esta manera la inmunofenotipificación por citometría de flujo proporciona información importante para el diagnóstico, clasificación y control de la LMA (Costa et al., 2017).

La información sobre la incidencia de la leucemia aguda en la población en el norte del Perú es escasa, y debido a que la leucemia tiene un impacto negativo en la vida de los afectados, los resultados obtenidos serán referencia para mantener datos actualizados en el departamento de Lambayeque, los cuales también servirán de base para estudios futuros. Por lo expuesto se planteó la siguiente pregunta ¿Cuál es la supervivencia e inmunofenotipos en pacientes con Leucemias Agudas en un hospital nivel III para el periodo 2015-2019? y los siguientes objetivos:

Objetivo general:

- Determinar la supervivencia global y los inmunofenotipos de pacientes con leucemias agudas en un hospital nivel III de Chiclayo, Perú, periodo 2015-2019.

Objetivos específicos:

- Determinar la supervivencia global a 5 años de los pacientes con Leucemias Agudas linfoides B y T, según grupo etario en un hospital nivel III de Chiclayo Perú para el periodo 2015-2019.
- Determinar la supervivencia global a 5 años de los pacientes con leucemias mieloides agudas, según grupo etario en un hospital nivel III de Chiclayo Perú para el periodo 2015-2019.
- Describir los inmunofenotipos aberrantes de los pacientes con Leucemia Aguda linfoides y mieloide en un hospital nivel III de Chiclayo Perú para el periodo 2015-2019.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes bibliográficos

Un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el año 2000 se centró en las características epidemiológicas, inmunofenotípicas y de laboratorio de enfermedades hematológicas en 65 niños menores de 1 año diagnosticados entre 2000 y 2010. Se encontró que todos los casos eran el 52,4% correspondiente a LLA y los casos de LMA representaron el 23,1%, mientras que la Leucemia Mielomonocítica Juvenil y la Leucemia aguda de linaje ambiguo tenían el 12,3% y el 6,2%. El subtipo más común la Pro- B fue del 38%, y la positividad para CD45 fue en 23 casos, CD10+ en 10 casos y CD19+ en 34 casos. Los antígenos CD13(47%), CD33(53%) y CD117(60%) se encontraron con mayor frecuencia en la LMA (Tasayco Rosales, 2013).

Durante el periodo 2010 al 2013, un estudio sobre las características inmunofenotípicas de las leucemias agudas diagnosticadas en el Hospital Nivel III de Chiclayo Perú arrojó resultados que muestran que la LLA fue la más prevalente entre los 116 pacientes analizados, representando el 58,62% del total de leucemias agudas predominando la LLA-B con 63 casos y 5 casos de LLA-T. Del total de casos, el 41,38% estuvieron asociados a LMA, de los cuales 39 fueron no promielocíticas y 9 fueron Leucemias Mieloides Promielocíticas. Entre los pacientes con leucemia linfocítica T aguda, el 100 % tenía un fenotipo infrecuente CD34+ CD7+ y el 50 % tenía hiperexpresión de CD13 en enfermedades promielocíticas mieloides agudas, mientras que el 50% restante mostraba sincronización CD32+CD117+HLA DR-. Los asincronismos con el 51.3% fueron los más frecuentes en las leucemias mieloides agudas no promielocíticas, la hiperexpresión de CD34, CD13 y CD117 (45,4, 15,4 y 2,6% respectivamente), así como un 7,7% de infidelidad de línea provocada por CD19+ y posteriormente CD7+ (Soriano-Villalobos et al., 2015a).

En el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas México, evaluándose 81 casos de diciembre de 2013 a junio de 2016 con leucemia aguda. La distribución por edades incluyó 31 niños menores de 5 años, 24 individuos menores de 9 años, 20 personas de 10 a 14 años. y 6 pacientes de 15 a 18 años. En las leucemias linfoblásticas totales, dos casos de LLA pro- B (3,3%), el inmunofenotipo más frecuente fue CD34+, CD45int, TdT+, CD19+, CD22+, HLA-DR+, CD38+, cytCD79a+, CD10-, CD20-, cytIgM-. Pre-B común 61 casos (93%), inmunofenotipo CD34+/-, CD45neg/int, TdT+/-, CD19+, CD10+, CD20+/-, CD22+, HLA-DR+, cytCD79a+/-, cIgM+/- Se detectó LMA en 13 pacientes, lo que representó el 16% del total. La leucemia linfoblástica T aguda abarcó 3 casos, clasificando dos de ellos como parte de la subclasificación inmunofenotípica cortical madura CD45-, CD34-, nTdT+, CD1a+/ y CD2+ cytCD3+, sCD3+, CD4+, CD5+, CD7+, CD8+, TCR α/β +/-, TCR γ/δ +/- (Lepe-Zúñiga et al., 2017).

La supervivencia global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de leucemia linfoblástica aguda, una cohorte retrospectiva estudiada en pacientes con LLA tratados con quimioterapia en un hospital peruano durante 13 años, tuvo una tasa de mortalidad del 32,5 % y una tasa de recurrencia del 66,1 %. Los factores asociados con una menor supervivencia global fueron el recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico (HR: 1,01; IC del 95 %: 1,01 a 1,03), la edad en el momento del diagnóstico (HR: 1,06; IC 95%: 1,02-1,10), recaída de médula ósea (HR: 6,81; IC 95%: 4,14-11,21) y fracaso de la inducción (HR: 3,04; IC 95%: 1,47-6,32). Los Factores asociados con una menor supervivencia libre de enfermedad: sexo masculino (HR: 1,43; IC 95%: 1,10-1,86), edad al diagnóstico (HR: 1,06; IC 95%: 1,02-1,10) y recuento de glóbulos blancos al diagnóstico (HR: 1,01; IC 95%: 1,002-1,011). La supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años fueron inferiores a las tasas globales. Las variables que contribuyeron a la reducción de la

supervivencia en ambos pacientes incluyeron la edad y el recuento de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico, por lo que el proceso de diagnóstico de esta enfermedad se debe mejorar (Castro-Arechaga et al., 2018).

En el estudio "Supervivencia de pacientes con leucemia aguda en dos hospitales de la seguridad social en Perú", se calculó la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo y el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo durante el período 2010-2015. Se realizó un estudio analítico retrospectivo de los registros diagnósticos del laboratorio de citometría de flujo del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. La tasa de supervivencia a 1 año en el hospital Almanzor Aguinaga Asenjo es del 35% y en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, del 22%. Después de cinco años, esta cifra se acerca a cero para el Hospital Almanzor Aguinaga y al 3% para Trujillo (Tello-Vera et al., 2018).

En enero de 2014 y agosto de 2017, se realizó un análisis retrospectivo del espectro y el perfil inmunofenotípico de la leucemia aguda mediante citometría de flujo en un centro terciario de la India, con 631 casos se realizó el análisis retrospectivo de datos inmunofenotípicos junto con datos genéticos, citogenéticos y genética molecular. El 52,9% fueron leucemia linfoblástica aguda (LLA), 43,9% leucemia mieloide aguda (AML), 2,2% leucemia aguda con fenotipo mixto (LAFM), 0,5% leucemia aguda indiferenciada (LAD) y leucemia de linaje mieloide crónico en crisis blástica. (LMC-CB). Los casos de LLA-B (81,7%), LLA-B común (95,2%) y 4,8%, LLA Pro-B (4,8%), los antígenos para infidelidad de línea en LLA-B fueron CD13 (25,6%) y CD33 (17,9%). La LLA-T representó el 8,3% del total, la LLA-T cortical (27,9%); CD13 (32,7%) y CD117 (16,0%) se expresan de manera aberrante entre ellos. La LMA representó el 32,1%, las anomalías genéticas recurrentes en la LMA representaron el 9,0%, con mutaciones en el gen FLT3/NPM1c; LMA-M4 y M5 (14,7%), LMA-M6 (1,8%) y LMA-M7

(3,7%), y antígenos para infidelidad de línea CD19 se expresó en 16,3%, y CD7 en 11,9% de los casos (Gupta. N et al., 2019a).

Leucemia linfoblástica aguda inmunofenotípica en un centro de referencia de citometría de flujo en Sri Lanka. Desde agosto de 2009 a octubre de 2013 se revisaron los registros de 229 pacientes con sospecha de leucemia aguda remitidos para citometría de flujo, el 67% eran niños de tan solo 12 años de edad. El 80% tenía leucemia linfoblástica B (LLA-B), el 20% tenía leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T). En niños, la edad de diagnóstico fue de 2 a 6 años para LLA-B (61%) y de 3 a 6 años (43,7%) para LLA-T. Las características inmunofenotípicas de la LLA-B son CD19 y cytCD79a con un 90% positivas, el 93% de la LLA-B pediátrica y el 67% de la LLA-B adulta tuvieron CD10. La expresión de CD20 se observó en el 27,9 % de los casos de LLA-B en adultos y en el 17,7% de los casos de LLA-B pediátrica. La expresión de los antígenos CD2, CD7, CD5 y CD3 mostró una alta sensibilidad en el 90% de los casos asociados a células T. La expresión anormal del antígeno mieloide se observa con mayor frecuencia en la LLA-T, siendo los principales marcadores CD13 y CD33, estando al menos uno de ellos presente en el 34% de los casos de LLA-B y en el 60% de la combinación de LLA-T (Wimalachandra et al., 2020).

En el estudio "Fenotipos aberrantes en la leucemia mieloide aguda y su asociación con el pronóstico y la supervivencia: una revisión sistemática y un metanálisis", esta revisión incluyó 10 estudios que informaron una expresión fenotípica aberrante de 17 marcadores en pacientes con leucemia mieloide aguda. De estos, 11 fenotipos anormales se asociaron con el pronóstico, 8 de los cuales tuvieron un impacto negativo en el pronóstico: CD7, CD56, CD15, CD2, CD3, CD90 bajo, CD123 alto, CD117 alto y otros 3 fenotipo asociado con un buen pronóstico: CD19, CD98 alto, CD117, CD15, la expresión anormal de CD56 es un marcador de mal pronóstico y mal resultado que conduce a una reducción de la supervivencia global en pacientes con leucemia mieloide aguda a los 28 meses (Henrique Sousa Pinheiro et al., 2020a).

“Características y supervivencia de 927 adultos marroquíes con leucemia mieloide aguda: un estudio descriptivo, prospectivo, en pacientes adultos diagnosticados con LMA entre enero de 2011 y diciembre de 2017, durante un período de 7 años” 466 (50,3 %) eran hombres. La edad promedio fue de 46 años, el mayor número son personas de 18 a 60 años, representando el 83,2%. El subtipo de FAB más frecuente fue el M2 (27%), seguido del M1 (24,8%). El examen citogenético mostró que la mayoría de los pacientes tenían un cariotipo normal t(8;21) fue la translocación balanceada detectada con mayor frecuencia en nuestra serie y el grupo citogenético intermedio fue el más representado (65,4%). Un total de 461 pacientes (53,54%) fueron tratados con el protocolo para LMA. La SLE fue significativamente mejor en el grupo citogenético favorable en comparación con los otros grupos citogenéticos, la mediana de supervivencia fue de 41,58 meses para el grupo favorable frente a 29,07 meses para el grupo desfavorable (Boujmia et al., 2021).

Bases Teóricas

Leucemias Agudas

La leucemia aguda (LA) es una enfermedad clonal de células madre hematopoyéticas, caracterizada por un aumento en el número de células inmaduras ($\geq 20\%$) en la sangre periférica o la médula ósea (Gupta. N et al., 2019b). El diagnóstico completo de LA requiere conocimiento de la información clínica combinado con evaluación morfológica, análisis inmunofenotípico, cariotipo y, a menudo, pruebas genéticas moleculares. La leucemia aguda representa el 10% de todos los cánceres, con una incidencia estimada de 2 a 3 casos por 100.000 habitantes por año (Sánchez Salinas et al., 2012), y se divide en dos tipos principales: leucemia mielógena aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

La primera clasificación de LA fue la clasificación del grupo conjunto franco-estadounidense-británico (FAB) de 1976, basada enteramente en criterios morfológicos; En 2016, la OMS identificó varias entidades patológicas combinando cambios morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos (incluidos moleculares). Algunas mutaciones genéticas y anomalías citogenéticas no definen la enfermedad, pero proporcionan información pronóstica importante (Arber et al., 2017; Gupta. N et al., 2019a; Muniraj, 2015).

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo de enfermedades clonales malignas genética, fenotípicamente heterogéneas y rápidamente progresivas, caracterizadas por la proliferación clonal de células inmaduras perdiendo su capacidad de diferenciarse normalmente, lo que lleva a la acumulación de células disfuncionales llamados mieloblastos (Lagunas-Rangel, 2016a; Lovato, 2015a).

La presencia de blastos leucémicos impide la producción de células normales. Cuando se diagnostica leucemia mieloide aguda, la cantidad de glóbulos sanos (rojos, blancos y plaquetas) suele ser menor de lo normal. La leucemia mieloide aguda es la leucemia más común

en adultos y es de origen clonal, se infiltra en la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos en diversas etapas de maduración, causando insuficiencia de la médula ósea e infiltrados extramedulares en el bazo, el hígado y la piel, encías y sistema nervioso central (De Kouchkovsky & Abdul-Hay, 2016; Leyto-Cruz, 2018).

Clasificación FAB de la leucemia mieloide aguda

La clasificación de la leucemia mieloide aguda basada en la morfología y la citoquímica, propuesta por el grupo franco-estadounidense-británico (FAB) en 1976, incluye 8 subgrupos (M0 a M7) según la morfología y la citoquímica de los glóbulos blancos. (Kumar, 2011; Lagunas et al., 2017). La Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo una nueva versión revisada del sistema de clasificación en 2008. A finales de 2016, la clasificación de la LMA se amplió para incluir información genética, morfología, inmunofenotipo y manifestaciones clínicas para definir mejor este tipo de leucemia (Lagunas-Rangel, 2016b).

Leucemia Mieloblástica Aguda M0

LMA-M0 es difícil de diagnosticar desde un punto de vista morfológico porque los blastos tienen características linfoblásticas y son MPO negativos según los datos citoquímicos. Representan sólo el 5% de los casos de leucemia mieloide aguda en adultos y tienen un mal pronóstico. La prueba inmunofenotípica de al menos un marcador mieloide (MPO/-citoplásmico, CD13, CD33, CD11b/-, CD11c) en células blásticas es positivo (Ladines-Castro et al., 2016; Merino, 2010; Neri Guarachi & Torres Aldunate, 2016).

Leucemia Mieloblástica Aguda M1

En la leucemia mieloide aguda inmadura (M1), se observa monomorfismo celular en la sangre periférica con una pequeña cantidad de células más allá de la etapa de diferenciación mieloide (<10%). Las pruebas inmunofenotípicas muestran la expresión de antígenos mieloides

(MPO, CD33, CD117, CD13) y también pueden mostrar la expresión del antígeno CD34/- (Kumar, 2011; Lagunas-Rangel, 2016b).

Leucemia mieloblástica aguda M2

La leucemia mieloide aguda (M2) en adultos representa aproximadamente el 30% de todos los casos de LMA. Más del 10% de las células se encontraban en la etapa posmieloblástica (promielocitos, mielocitos y neutrófilos). Un tercio de todos los casos de M2-LMA están asociados con la translocación t(8;21). En las pruebas inmunofenotípicas, se expresaron los antígenos MPO, CD13, CD15, CD34/-, HLA-DR/-CD117/- (Kumar, 2011; Lagunas-Rangel, 2016b; Merino, 2010).

Leucemia promielocítica aguda M3

La leucemia aguda (M3) suele ir acompañada de recuentos bajos de leucocitos en sangre periférica, dificultando el diagnóstico. La mayoría de las células tienen una morfología muy característica denominada promielocitos atípicos (células hipergranulares). Los síntomas pueden incluir sangrado severo debido a la coagulación intravascular diseminada. El cambio celular característico de AML-M3 es t(15;17), que da como resultado una fusión entre el gen PML y el gen del receptor alfa del ácido retinoico (RAR α), generando la transcripción de PML-RAR α . En las pruebas inmunofenotípicas, se expresaron los antígenos MPO CD13, CD33 het; HLA-DR-; CD117/- y CD34- (Kumar, 2011; Lagunas-Rangel, 2016b; Merino, 2010).

Leucemia aguda M4: Mielomonocítica

Contiene un componente de granulocitos y otro componente de monocitos en proporciones variables y distintos grados de madurez. Los blastos, que representan el 20% de todos los casos de leucemia mieloide aguda, son marcadores mieloides positivos para CD34 (CD13, CD15 y CD33) y marcadores monocíticos CD11b, CD11c, CD14, CD64 y CD4 (Kumar, 2011; Lagunas-Rangel, 2016b; Merino, 2010).

Leucemia aguda M5: Monocítica

Esto representa alrededor del 15% del total de la LMA. Las células leucémicas son de origen monocítico (monoblastos y promonocitos). Incluye 2 subtipos: AML5a o leucemia monocítica aguda, que está dominada por monoblastos y representa aproximadamente del 5 al 8 % de la AML; La AML5b, es decir, la leucemia monocítica aguda, en la que se observa una gran proporción de células progenitoras y monocitos junto con monoblastos, representa del 3 al 6% de la AML. El blasto AML5b es HLA-DR+ y expresa fuertemente los antígenos monocíticos CD14+, CD68+, CD4+, CD11c + y CD64+ (Kumar, 2011; Lagunas-Rangel, 2016b; Merino, 2010).

Leucemia mieloblástica M6: Eritroblástica

Es un desarrollo neoplásico de elementos eritroides displásicos con proliferación de blastos derivados de la médula ósea. La clasificación de la OMS distingue 2 subtipos: Leucemia eritrocítica (M6a), descrita como una proliferación mixta de mieloblastos y eritrocitos, posiblemente secundaria a un síndrome mielodisplásico previo. M6a representa del 5 al 6% del total de LMA. Otro subgrupo es la variante eritroide pura (M6b), que se presenta en un trastorno grave de la eritropoyesis. En la leucemia eritrocítica o AML6a, los blastos expresan antígenos mieloides (CD13, CD33, CD15) y en la leucemia monocítica o AML6b, expresan antígenos eritroides específicos (Glicoforina A+ o Glicoforina C+) y negativos para antígenos mieloides (Kumar, 2011; Lagunas-Rangel, 2016b; Merino, 2010).

Leucemia mieloblástica M7: Megacarioblástica

La leucemia eritroblástica aguda (LMA-M7) representa del 3 % al 5 % de toda la LMA. Los blastos fueron positivos para CD61 (glicoproteína IIIa), CD41 (glicoproteína IIb/IIIa), CD42 (glicoproteína Ib), CD13, CD33, CD34 (Kumar, 2011; Lagunas-Rangel, 2016b; Merino, 2010).

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más prevalente en los niños. La LLA surge de células hematopoyéticas del linaje progenitor de células B o T (Nordlund y Syvänen, 2018) Los efectos de la LLA incluyen la proliferación y acumulación excesiva e incontrolada de células llamadas "linfocitos" o "blastos leucocitarios", que no funcionan como células sanguíneas normales, y la clasificación de la LLA incluye anticuerpos contra antígenos de células T (CD3, CD5, CD7) y antígenos de células B (CD10, CD19, CD20, CD22) (Dorantes-Acosta et al., 2013).

Clasificación de la leucemia linfoblástica aguda

Según los criterios morfológicos identificados por el grupo FAB, la LLA-B se clasifica en tres subtipos: L1, L2 y L3, que están determinados por factores como el tamaño celular, el citoplasma, la vacuolización nuclear y basofilia. Debido a la ausencia de un diagnóstico definitivo, el grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL) propuso una clasificación única basada en las características inmunofenotípicas de la LLA-B. La clasificación EGIL clasifica la LLA-B en cuatro subgrupos según la expresión de CD10, cadenas mu (μ c) y cadenas ligeras (Muñoz Calleja & Minguela Puras, 2018)

LLA-Pro-B o BI

Expresa marcadores inmaduros como CD34, CD38 y TdT, excepto CD10 es negativo (Cazap et al., 2017; Dorantes-Acosta et al., 2013; Muñoz Calleja & Minguela Puras, 2018).

LLA común o BII

Es la LLA más frecuente, independiente de la edad, expresa, CD10 en ausencia de cadena pesada μ c (cadena pesada μ citoplasmática) y de cadena ligeras (Dorantes-Acosta et al., 2013; Muñoz Calleja & Minguela Puras, 2018).

LLA-Pre-B o BIII

Expresa μ c en ausencia de cadenas ligeras.(Dorantes-Acosta et al., 2013; Muñoz Calleja & Minguela Puras, 2018).

LLA madura o BIV

Expresa CD20+ TdT- CD10+ CD34- Kappa+ o λ + (Dorantes-Acosta et al., 2013; Muñoz Calleja & Minguela Puras, 2018), aunque hoy en día esta patología, ya no es incluida como leucemia aguda.

Pronóstico

Entre los niños con LLA, alrededor del 98% está en remisión, y se espera que alrededor del 85 % de los pacientes de 1 a 18 años de edad con LLA recién diagnosticada que reciben el régimen de tratamiento actual sobrevivan sin complicaciones a largo plazo y el 90% sobrevivirán hasta los 5 años. Los datos citogenéticos y genómicos combinados con los resultados de la enfermedad residual mínima (ERM) permiten definir subtipos de LLA con tasas de supervivencia libre de eventos (SSC) superior al 95%. A pesar de los avances en el tratamiento de la LLA en niños, persisten muchas incertidumbres biológicas y terapéuticas que deben resolverse para curar la LLA en todos los niños con la menor toxicidad posible (National Cancer Institute, 2022).

Leucemia Linfoblástica aguda T (LLA-T)

La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) resulta de la acumulación de daño genético durante el desarrollo de las células T en el timo, lo que conduce a una diferenciación y proliferación anormales de células progenitoras inmaduras (Cordo', Zwet et al., 2021). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica esta enfermedad como una enfermedad separada de la leucemia/linfoma de células T del adulto, siendo una neoplasia maligna de

células T maduras causada por virus linfotrópicos de células T humanos tipo I (Bazarbachi et al., 2011; Litzow & Ferrando, 2015).

Inmunofenotipo de la LLA-T

La OMS define los linfoblastos en ALL-T como TdT positivos, expresando CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8 en diversos grados. CD3 y CD7 citoplasmáticos positivos son los ejemplos típicos (Litzow & Ferrando, 2015).

La EGIL los clasifica según criterios inmunofenotípicos de semejanza con el patrón de maduración normal de los timocitos. Esta clasificación reconoce cuatro estadios maduración del clon neoplásico: pro-T (CD7+), pre-T (CD2+, CD5+, CD8+), cortical (CD1a+) y madura (CD3 de superficie+, CD4+/CD8- o CD4-/CD8+, CD1a-) (Dorantes-Acosta et al., 2013).

pro-T

pro-T cytCD3 +, sCD3 -, CD1a -, CD2 +, CD5 -, CD7 +, CD34- (Raetz & Teachey, 2016)

pre-T

pre-T/inmaduro cytCD3 +, sCD3 -, CD1a -, CD2 +, CD5 +, CD7 +, CD34- (Raetz & Teachey, 2016)

T cortical

T cortical cytCD3 +, sCD3 +/-, CD1a +, CD2 +, CD5+, CD7 +, CD34- (Raetz & Teachey, 2016)

Pronóstico

El resultado históricamente desfavorable de los pacientes con T-ALL ha mejorado recientemente mediante el uso de protocolos de tratamiento altamente efectivos. La LLA-T ahora se trata de la misma manera que la LLA de progenitores B de alto riesgo. Aproximadamente un 75% a 85% tiene una supervivencia libre de enfermedad hasta 5

años. Desafortunadamente, la recaída sigue siendo deficiente, con menos del 25% de tasas de supervivencia (Raetz & Teachey, 2016; Raimondi, 2007).

Etiología de la leucemia aguda

Las leucemias agudas constituyen algunos de los trastornos malignos más comunes. A pesar de los avances significativos realizados en el tratamiento de estos trastornos, su etiología sigue siendo desconocida. Se ha propuesto un grupo grande y diverso de variables genéticas y ambientales. Se ha explorado el papel de una variedad de factores, incluidas las mutaciones genéticas preexistentes y adquiridas, la exposición a la radiación y diversos productos químicos durante la preconcepción, el embarazo y durante toda la vida. Se han propuesto los efectos de las variaciones y los trastornos genéticos heredados, las enfermedades preexistentes, los agentes infecciosos, los pasatiempos, las ocupaciones, los tratamientos previos y una serie de otros factores, pero ninguno es universalmente aplicable a todos los casos. Variación en la incidencia y pronóstico en función de la edad, sexo, raza, tipo de enfermedad, el área geográfica de residencia y otros factores son intrigantes, pero permanecen sin explicación (Greaves, 1997; Baeker Bispo et al., 2020; Tebbi, 2021).

Las leucemias agudas son trastornos clonales malignos de los órganos formadores de sangre que afectan a una o más líneas celulares del sistema hematopoyético. Estos trastornos se caracterizan por el reemplazo difuso de la médula ósea con células hematopoyéticas anormales inmaduras e indiferenciadas, lo que da como resultado un número reducido de eritrocitos y plaquetas en la sangre periférica. Según el origen de las células hematopoyéticas anormales implicadas, como linfoides, mieloides, mixtas o indiferenciadas, se realiza su clasificación. Por otro lado, la leucemia crónica abarca una variedad de enfermedades caracterizadas por la proliferación y expansión descontrolada de células maduras y diferenciadas del sistema hematopoyético. Por tanto, la leucemia crónica se clasifica según el tipo de célula hematopoyética afectada (Tebbi, 2021).

Edad y Raza

Aproximadamente el 75% de todos los casos de leucemia en personas menores de 20 años son causados por leucemia linfoblástico agudo (LLA), que ocurre principalmente durante la niñez y la adolescencia, y ocurre aproximadamente en el 25% de los cánceres pediátricos. La incidencia máxima es en niños de 2 a 5 años. Por el contrario, la leucemia mieloblástica aguda (LMA), con una incidencia global de 3 a 5 casos por 100 000 en la población general, es mucho más prevalente en adultos, con una incidencia de solo 7,7 por millón entre las edades de 0 a 14 años. De hecho, la mediana de edad en el momento del diagnóstico de LMA es de 66 años, con un 54 % de pacientes diagnosticados después de los 65 años y un 33 % mayores de 75 años. La LLA, es mayor en la población blanca que en la población negra. Según un informe de 2011 de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer, los niños hispanos tienen la mayor incidencia de LLA y una de las tasas de supervivencia más bajas entre los pacientes pediátricos diagnosticados en los Estados Unidos. En este sentido, el informe indica que el riesgo general de mortalidad por LLA es 45 y 46 por ciento mayor para los negros y los hispanos que para la población blanca, respectivamente. La tasa de aumento de muerte en LMA fue 12 y 6 por ciento más alta en estos dos grupos que en la población blanca (Tebbi, 2021).

Genética

Los pacientes con trastornos de reparación del ADN y anomalías cromosómicas constitucionales pueden estar predispuestos al desarrollo de leucemia. Los genes identificados que se pueden heredar de forma autosómica dominante y que potencialmente pueden resultar en el desarrollo de leucemia incluyen *CEBPA*, *RUNX1* y *GATA2*. El gen *CEBPA*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.1), codifica el factor de diferenciación granulocítica C/EBPa, un miembro de la familia de proteínas bZIP. El gen *RUNX1* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.12) y es un factor de transcripción implicado en la hematopoyesis. El gen *GATA2* está ubicado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q21.3) y

participa en el mantenimiento de la integridad de las células madre hematopoyéticas y en la regulación de la fagocitosis. Mutación de *GATA2* se ha asociado con neutropenia congénita y síndrome MonoMAC, un trastorno que con frecuencia produce síndrome mielodisplásico (SMD), aumento de la tasa de infecciones y LMA o leucemia mielomonocítica crónica (Tebbi, 2021).

Medio ambiente y ocupaciones

Se ha sugerido un gran número de causas ambientales para el desarrollo de la leucemia. Estos implican principalmente la exposición a agentes causantes de cáncer, incluidos productos químicos, infecciones y radiación durante varias etapas de la vida. Ciertas exposiciones, ocupaciones, riesgos industriales y pasatiempos se han relacionado con un mayor riesgo de leucemia. La relación de ciertas ocupaciones y la aparición de leucemias agudas es incierta ya veces controvertida. Las ocupaciones descritas como asociadas con un mayor riesgo de leucemia incluyen, entre otras, el trabajo agrícola y forestal y la producción de cultivos con exposición a pesticidas y fertilizantes, construcción, sacrificio de animales y trabajo avícola, las industrias de petróleo/gas con exposición al benceno. La exposición directa e indirecta a productos químicos y pesticidas, en una variedad de ocupaciones, es una causa del desarrollo de la leucemia. Asimismo, la exposición a compuestos de hidrocarburos, como la gasolina y el tricloroetileno, de forma directa o indirecta, se ha relacionado con el desarrollo de la leucemia (Tebbi, 2021).

Efectos de la radiación

Los efectos de la radiación ionizante en el desarrollo de la leucemia en varias fases de la vida, incluidas las exposiciones antes de la concepción, en el útero y posnatal. Algunos estudios han informado un aumento en la tasa de leucemia en personas que se han sometido a radiografías de diagnóstico. Se ha informado una correlación entre la dosis de irradiación y la aparición de leucemia. Tras el bombardeo de Hiroshima y Nagasaki, Japón, la tasa de aparición

de leucemia entre los supervivientes que se encontraban a menos de 1000 metros de las explosiones fue 20 veces superior a la de la población general (Tebbi, 2021).

Infecciones

Las infecciones, incluidos los agentes bacterianos, virales y fúngicos solos y junto con mutaciones genéticas, se han implicado en la leucemogénesis. Se sospecha que los agentes infecciosos están asociados con el desarrollo de cáncer en general y leucemias agudas en particular. El impacto de una variedad de organismos infecciosos, incluidos el virus Epstein-Barr (EBV), el herpes virus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), COVID-19 y el virus linfotrópico T humano (HTLV-1), entre otros, en el desarrollo de la leucemia se han hipotetizado y explorado (Tebbi, 2021).

Citometría de Flujo

La citometría de flujo mide muchas de las características físicas de una célula, como el tamaño y la granularidad, mientras la célula está en suspensión a través de un dispositivo de medición. Su funcionamiento se basa en la característica de la luz que se dispersa en muchos ángulos diferentes, distinguiendo diferencias en tamaño y complejidad interna, y la luz emitida por anticuerpos monoclonales marcados fluorescentemente permite la identificación de una variedad de antígenos citoplasmáticos y de superficie celular (Adan et al., 2017).

La presencia o ausencia de múltiples marcadores de superficie celular permite la caracterización de las poblaciones celulares y subpoblaciones, identificación de la diferenciación celular, y la cuantificación de proteínas de superficie, asociados con específicas funciones celulares determinando las características inmunofenotípicas de líneas celulares B o T y subconjuntos de células natural killer (NK) (Delmonte & Fleisher, 2019). La inmunofenotipificación mediante citometría de flujo tiene como finalidad el diagnóstico en leucemias agudas, en particular como una herramienta para asignar linaje y facilitar clasificaciones patológicas (Webber et al., 2008).

Las aplicaciones en citometría de flujo son amplias y aplicables a casi todos los tipos de neoplasias hematológicas, incluyendo leucemia aguda, neoplasias de células B, T y NK, mieloma y otras enfermedades diversas, convirtiéndose en una herramienta importante en la medición de biomarcadores dirigibles, proporcionando información para la estratificación del riesgo de enfermedad y casos de detección para iniciar ciertas pruebas genéticas moleculares. Además, la determinación de la enfermedad residual mínima es cada vez más importante para evaluar la respuesta al tratamiento, estratificar el riesgo del paciente y guiar el tratamiento clínico (Wang & Czader, 2018).

Componentes de un Citómetro de Flujo

La citometría de flujo mide las propiedades de absorción y dispersión de la luz de las células o partículas subcelulares y la fluorescencia inducida por la iluminación adecuada de un tinte fluorescente unido al componente celular de interés. Los componentes básicos de un citómetro de flujo incluyen:

Fuente de luz, suele ser un rayo láser, porque es una fuente de luz altamente direccional, monocromática, coherente e intensa. La luz emitida también se enfoca en un haz estrecho. La mayoría de los citómetros modernos están equipados con un láser de iones de argón.

Cámara de flujo, Una cámara de flujo en la que se dirige el flujo de células y el movimiento de estas células se produce de forma individual.

Sistema óptico, que consta de lentes, espejos dicróicos y filtros enfoca el haz de luz para iluminar la muestra y separar la emisión de fluorescencia en componentes individuales. Analizando la complejidad interna y el tamaño de la célula.

El fotomultiplicador y el convertidor de digital a analógico funcionan para detectar y convertir señales de luz en pulsos eléctricos y luego en señales digitales.

Computadora para recolectar, almacenar y analizar datos en tiempo real o en modo data Matrix.

Inmunofenotipificación

Se trata de un método que combina anticuerpos específicos con compuestos fluorescentes para medir la expresión de proteínas específicas en una población de células, este es un tipo de ensayo de citometría de flujo en la que las señales de luz dispersadas captan los compuestos fluorescentes para expresar la presencia o ausencia de una proteína en una célula diana (Herold & Mitra, 2022).

La inmunofenotipificación es una sólida herramienta de diagnóstico que se puede utilizar en una amplia variedad de leucemias y trastornos de inmunodeficiencia, también se puede utilizar para definir mejor las líneas de células cancerosas al exponer la presencia o ausencia de marcadores de las células cancerosas cuando dichas células no se detectan mediante morfología o histopatología estándar (Cossarizza et al., 2017; Herold y Mitra, 2022; Tario y Wallace, 2014).

Fenotipos Aberrantes

El análisis inmunofenotípico de glóbulos blancos mediante citometría de flujo multiparamétrica es una herramienta muy útil para identificar fenotipos anormales, lo cual es de gran importancia en el pronóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad. Los fenotipos anormales o “leucémicos” incluyen inherentemente: 1) Aberraciones de linaje o coexistencia de otros antígenos relacionados con el linaje. 2) Falta de expresión de antígenos específicos de linaje. 3) Alteración de la expresión antigénica, debido a sobreexpresión, subexpresión o expresión parcial de un antígeno específico en las células. 4) Maduración asincrónica, en la que antígenos de estadios inmaduros coexisten con antígenos presentes en estadios más maduros. 5) Fenotipo ectópico, es decir, la presencia de células con un fenotipo que normalmente no está presente en una muestra de un tipo determinado. 6) Características anormales del tamaño de la población celular y complejidad interna (Gajendra et al., 2014; Novoa et al., 2013; Roa-Higuera et al., 2010).

Fenotipos aberrantes en leucemias agudas

FENOTIPOS ABERRANTES	LLA-B	LMA	LLA-T
INFIDELIDAD DE LINEA	CD13	CD56	CD10
	CD33	CD2	CD13
	CD15	CD19	HLA-DR
	CD2	CD20	CD117
	CD56	CD22	CD33
	CD11b	CD7	
		CD4	
AUSENCIA DE EXPRESION		CD10	
	CD45	HLA-DR	CD3s
	CD79a	CD33	CD4
	CD38	CD4	CD8
	CD20	CD117	CD2
	HLA-DR	CD13	CD5
ALTERACION DE LA EXPRESION	CD22	CD15	
		CD33+++	
	CD34+++	CD34+++	
	CD10+++	CD13+++	
		CD117+++	
		CD15+++	
ASINCRONISMO MADURATIVO		HLA-DR+++	
		CD34(+)CD15(+)	TdT+ CD5+
		CD34(+)CD117(-)	
	CD34(+)CD20(+)	CD13(-)CD33(+)	
	CD34(+)CD10(-)	CD13(+)CD33(-)	
		CD117(+)CD15(+)	
		HLA-DR(+)CD15(+)	
		CD34(+)HLA-DR(-)	

LMA: leucemia mieloide aguda; LLA-B: leucemia linfoblástica aguda B; LLA-T: leucemia linfoblástica aguda T.

Sobrevida Global

La supervivencia global (SG) se midió desde la fecha de ingreso del paciente al estudio hasta la fecha de muerte por cualquier causa y en pacientes que estaban vivos y censurados en la fecha de contacto o último seguimiento (Othus et al., 2016). La SG es el estándar de oro, sin embargo, como criterio principal de valoración de la eficacia requiere grandes estudios y largos períodos de seguimiento (Driscoll & Rixe, 2009; Zhuang et al., 2009).

Sobrevida Global en Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B)

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un grupo de cánceres que surgen de la proliferación clonal de linfoblastos que infiltran la médula ósea, varios órganos y/o sistemas. Tiene una distribución bimodal, con un primer pico en pacientes menores de 20 años y un segundo pico en pacientes mayores de 45 años (García et al., 2016).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común en niños y representa el 80% de todas las leucemias agudas en niños, y las tasas de supervivencia libre de enfermedad se acercan o incluso superan el 90% en la mayoría de los países desarrollados. A pesar de estos excelentes resultados, un pequeño grupo de pacientes, aproximadamente entre el 10% y el 20%, fracasan al recibir tratamiento (Atienza, 2016).

Aproximadamente el 60% de los casos ocurren en niños y adolescentes menores de 20 años, siendo los niños diagnosticados con mayor frecuencia que las niñas en una proporción de aproximadamente 1,3:1, dependiendo de la raza y el origen étnico. La LLA se clasifican ampliamente como LLA-B y LLA-T según el inmunofenotipo, la LLA-B representa el 85% de los casos, aunque esta proporción puede variar según la edad al diagnóstico y la raza o etnia (Inaba & Pui, 2021).

Los avances en los regímenes de quimioterapia están mejorando el pronóstico de los pacientes con LLA, especialmente en niños (de 1 a 14 años) y adolescentes y adultos jóvenes

(de 15 a 39 años). Sin embargo, para los adultos mayores (>40 años), las tasas siguen siendo bajas. Los resultados han mejorado significativamente en las últimas cuatro décadas, con una supervivencia global a cinco años que aumentó del 31% anual en 1975 a casi el 70% en 2009; La tasa de supervivencia global a 5 años en niños con LLA-B alcanza el 90%, mientras que en pacientes mayores de 50 años es solo del 25% a los 5 años de SG, lo que pone de relieve la necesidad de mejorar aún más el tratamiento de la enfermedad en adultos (Malard & Mohty, 2020).

Sobrevida Global en Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad grave de etiología compleja, caracterizada por un aumento anormal del número de células mieloblásticas en la sangre periférica y la médula ósea. En el año 2019, se diagnosticaron 21.450 casos nuevos de LMA, y en los EE. UU mueren a causa de ella 10,920 personas (Shaikh et al., 2021).

La LMA se encuentra entre los cánceres infantiles más difíciles de tratar debido a la heterogeneidad de la enfermedad, la recaída y la mortalidad tóxica, los avances terapéuticos han incluido la quimioterapia, la incorporación del trasplante alogénico de células madre. Children's Oncology Group evaluaron la inducción intensiva en tiempo y observaron una mejora tasa de supervivencia del 27% al 42%. El trasplante alogénico mejoró las tasas de supervivencia entre un 8% y un 10% y la supervivencia global (SG) posterior a la remisión entre un 5% y un 13 % (Gamis et al., 2014).

La tasa de supervivencia a cinco años es de aproximadamente 60 a 70 %, pero varía sustancialmente según la edad al momento del diagnóstico, la caracterización morfológica, la citogenética; el sexo y los factores socioeconómicos contribuyen a la variación de la supervivencia. El diagnóstico oportuno, el tratamiento personalizado y la gestión eficaz pueden reducir estas variaciones mejorando aún más la supervivencia global (Xie & Hossain, 2018).

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la leucemia más común entre la población adulta y representa aproximadamente el 80% de todos los casos (Vakiti & Mewawalla, 2023). En niños representa del 15% al 20% de las leucemias y aproximadamente el 33% de los adolescentes y adultos jóvenes (AYA). La edad es un factor pronóstico muy importante y el pronóstico empeora con la edad, independientemente de otros factores de riesgo. Sin embargo, un estudio reciente muestra que, además de la edad, las mutaciones genéticas también pueden ser factores pronósticos importantes. En los últimos 20 años, la supervivencia general (SG) en niños con leucemia mieloide aguda ha mejorado significativamente (supervivencia a 5 años del 60 al 75%). Sin embargo, en el grupo AYA, es decir, personas entre 15 y 39 años, la tasa de curación general es sólo del 50% al 60% (Creutzig et al., 2018).

Las mejoras en la supervivencia han sido particularmente rápidas en las neoplasias malignas hematológicas y linfoides debido a mejoras en los regímenes de tratamiento, incluido el desarrollo de terapias dirigidas. Por ejemplo, la tasa de supervivencia relativa a 5 años para la leucemia mieloide crónica ha aumentado del 22% a mediados de la década de 1970 al 71% para los pacientes diagnosticados entre 2011 y 2017, y la mayoría de los pacientes tratados con tirosina quinasa tienen una esperanza de vida casi normal (Siegel et al., 2022). Actualmente, la tasa de supervivencia relativa de los pacientes con leucemia mieloide crónica con tratamiento y seguimiento adecuados es similar a la de la población normal de la misma edad, con una tasa de supervivencia estimada superior al 80% (Kantarjian et al., 2018).

La leucemia promielocítica durante las últimas 2 décadas ha revolucionado el tratamiento disminuyendo la tasa de mortalidad a 5 años del 82% al 36%. La combinación de ácido transretinoico (ATRA) con quimioterapia es el estándar de atención para la leucemia promielocítica, logrando tasas de remisión completa (RC) del 90% al 95% y tasas de curación superiores al 80%. A pesar de las altas tasas de RC, la mortalidad por inducción y las tasas de

recaída siguen siendo altas, del 10 % y del 20 % al 30 %, respectivamente, lo que subraya la necesidad de mejorar aún más los resultados de los pacientes (Abaza et al., 2017).

Antes de la llegada de ATRA y el Trióxido de Arsénico (ATO) en la década de 1970, el tratamiento principal para la LPA era la antraciclina, con una tasa de mortalidad temprana de hasta el 26% y una tasa de supervivencia a largo plazo del 15 al 25%. La mayoría de los ensayos clínicos realizados en los últimos años han mostrado resultados excelentes en pacientes con LPA, con tasas de supervivencia global (SG) del 90 % a los 3 años y una mortalidad inferior al 5 % en las primeras 4 a 6 semanas (Dhakal et al., 2021).

Supervivencia Global en Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA-T)

La LLA-T surge de la acumulación de cambios genéticos durante el desarrollo de las células T en el timo, lo que provoca una proliferación anormal de células progenitoras inmaduras. Representa del 10% al 15% de los casos de LLA pediátrica y hasta el 25% de los casos de LLA en adultos, con una tasa de supervivencia global (SG) del 80 % en niños; sin embargo, las tasas de SG en pacientes adultos con LLA-T son menores al 50% debido a mayor toxicidad relacionada con el tratamiento (Cordo', van der Zwet, et al., 2021).

Históricamente considerado un subgrupo agresivo de LLA, los nuevos regímenes de tratamiento agresivos en niños y adultos se basan en la persistencia de la enfermedad residual mínima, han mejorado mucho los resultados de los pacientes, los antecedentes genéticos de la LLA-T son muy heterogéneos, ya que una gran cantidad de oncogenes y oncosupresores, que a menudo se cruzan en algunos procesos celulares fundamentales, se han asociado con el inicio y o la progresión de la leucemia (Bardelli et al., 2021). Los protocolos de quimioterapia intensificados conducen a una mejora gradual en los resultados con tasas de curación actuales en ensayos multicéntricos que se aproximan al 90 % en niños y 60% en adultos. Sin embargo, el pronóstico sigue siendo sombrío para los pacientes que no logran una remisión completa o

cuya enfermedad recae después de la respuesta inicial, si bien no se dispone de una terapia estándar de atención en el entorno refractario, recientemente se aprobaron algunos medicamentos para el tratamiento de la LLA-T recidivante (Gianni et al., 2020).

Análisis de Supervivencia Estimación de Kaplan-Meier

El análisis de supervivencia es un conjunto de técnicas estadísticas en las que la variable respuesta es la cantidad de tiempo transcurrido desde el inicio de la observación de una determinada persona en el estudio hasta que ocurre el evento de interés. Es común que las personas se retiren de un estudio antes de que ocurra un evento, obteniendo así sólo información parcial sobre la variable de interés (censura). El objetivo del análisis de supervivencia es tener en cuenta una parte de la información proporcionada por personas censuradas utilizando métodos desarrollados para este fin. Las curvas de Kaplan-Meier se utilizan ampliamente porque permiten el análisis de conjuntos de datos incompletos, es decir, después de que el paciente se retira del estudio o se perdieron durante el seguimiento (Barakat et al., 2019; José et al., 2009).

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier se define como la probabilidad de supervivencia durante un período de tiempo determinado en muchos intervalos de tiempo pequeños. En este análisis se hacen tres suposiciones. Primero, asumimos que, en un momento dado, los pacientes que fueron censurados tenían las mismas posibilidades de supervivencia que aquellos que permanecieron seguidos. En segundo lugar, asumimos que la probabilidad de supervivencia era la misma para los reclutados al principio y al final del estudio. En tercer lugar, asumimos que el evento ocurrirá en un momento específico. El estimador de Kaplan-Meier también se conoce como "estimador ligado al producto". Implica calcular la probabilidad de que ocurra un evento en un momento determinado (Goel et al., 2010).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño Metodológico

El presente trabajo corresponde a un estudio de tipo no experimental, retrospectivo, observacional.

Población y Muestra

Población

La población estuvo representada por un total de 200 informes de pacientes diagnosticados con leucemias agudas, de ambos sexos y de todas las edades que fueron derivados al Laboratorio de Citometría de Flujo y Biología Molecular, del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, para su inmunofenotipificación durante el periodo 2015-2019.

Muestra

El muestreo fue de tipo no probabilístico censal representada por 168 informes de pacientes diagnosticados con leucemias agudas, sobre la base de los criterios de inclusión y exclusión en los informes de citometría de flujo de los pacientes con leucemias agudas linfoides o mieloides que fueron atendidos, durante el periodo enero 2015 diciembre 2019.

Criterios de inclusión:

- Informes de citometría de flujo de pacientes con leucemias agudas mieloides o linfoides que fueron diagnosticados durante el periodo enero 2015 a diciembre 2019, que disponían de datos completos.

Criterios de exclusión:

- Informes de pacientes que no iniciaron quimioterapia luego del diagnóstico o hayan abandonado el esquema de tratamiento durante el periodo de evaluación.

Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

La técnica utilizada fue la observación a partir de los informes de diagnóstico de inmunofenotipo de citometría de flujo, conformando así nuestra fuente de información. Se determinó la situación del paciente (fallecido o vivo) utilizando la base de datos del registro nacional de identificación y estado civil (RENIEC). Como instrumento, se elaboró una ficha de recolección de datos, donde se incluyeron las variables a analizar, con las cuales se buscó dar respuesta a los objetivos planteados (**Anexo 1**).

Técnicas de Procesamiento y Análisis de los Datos

Los datos recolectados de los pacientes con leucemias mieloides y linfoides se almacenaron en hojas de cálculo de Microsoft Excel 2013. El análisis estadístico y gráficas se realizaron en el software SPSS versión 24, las estimaciones de sobrevida global se determinaron usando el modelo de Kaplan-Meier, que es un método no paramétrico, y para las comparaciones entre funciones de sobrevida se utilizó la prueba de los rangos logarítmicos (log-rank) con nivel de confianza 95 % y $p < 0,05$ (Ouyang et al., 2019).

Aspectos Éticos

El estudio fue elevado al Comité de Investigación del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo para su revisión y aprobación para proceder (**Anexo 2**). Dado que no hubo participantes directos en el estudio, no se requirió consentimiento informado y solo se evaluó la viabilidad y viabilidad del estudio. La base de datos se gestionó mediante códigos para mantener la confidencialidad de nombres y datos, cuya divulgación puede comprometer la confidencialidad de los pacientes de quienes se obtienen los resultados de la investigación.

RESULTADOS

Distribución de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según el sexo.

En la Tabla N° 1 desde enero de 2015 hasta diciembre de 2019, se incluyeron en el estudio 168 pacientes con inmunofenotipos de leucemia linfoblástica y mieloide aguda, y la mediana de edad fue de 20 años (rango 0 - 60 años), de los cuales 83 son hombres (49,40%). El inmunofenotipo linfoide fue del 77,38% (130 casos), el 37,50% (63 casos) fueron mujeres; Sin embargo, 10 casos (5,95%) fueron LLA-T y 120 casos (71,43%) fueron LLA-B; De igual forma, el inmunofenotipo mieloide estuvo presente en 38 casos (22,62%), 22 casos (13,10%) fueron femeninos y predominó la leucemia aguda no promielocítica (LA-NP) con 35 casos (20,83%) y la leucemia promielocítica aguda (LPA) tiene 3 casos (1,79%)

Tabla 1: Distribución de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según el sexo.

TIPO	SEXO		TOTAL	PORCENTAJE		TOTAL
	FEMENINO	MASCULINO		F/T	M/T	
LEUCEMIA	63	67	130	37.50%	39.88%	77.38%
LINFOIDE AGUDA						
Linfoblástica T	2	8	10	1.19%	4.76%	5.95%
Linfoblástica B	61	59	120	36.31%	35.12%	71.43%
LEUCEMIA	22	16	38	13.10%	9.52%	22.62%
MIELOIDE AGUDA						
Promielocítica	3	0	3	1.79%	0%	1.79%
No Promielocítica	19	16	35	11.31%	9.52%	20.83%
TOTAL	85	83	168	50.60%	49.40%	100%

Distribución de leucemias linfoides agudas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según la edad.

En la tabla 2 se aprecia el número de pacientes atendidos con leucemias agudas de acuerdo con el grupo etario, los pacientes con LLA-B se dividieron en 4 categorías: los pacientes ≤ 14 años fueron 78, de ellos 40 (51.28%) fueron de sexo femenino. El grupo etario entre 15 y 36 años fueron 24 pacientes, 17 (70.83%) de ellos fueron del sexo masculino; para el grupo etario entre 37 a 59 años, 11 (84.61%) fueron de sexo femenino; por último, los pacientes ≥ 60 , se analizaron 5 pacientes 3 (60%) fueron de sexo femenino. Los pacientes con LLA-T se dividieron en cuatro categorías, para los pacientes ≤ 14 años se hallaron 5 pacientes, de los cuales 4 (80%) fueron hombres; para el grupo etario entre 15 a 36 años se analizaron 4 pacientes, 3 de ellos (75%) fueron hombres; para el grupo etario entre 37 a 59 años se analizó un paciente 1(100%) de sexo masculino y finalmente para los pacientes ≥ 60 años no se reportaron paciente con LLA-T.

Tabla 2: Distribución de leucemias linfoides agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según la edad.

Edad	LLA-B					LLA-T				
	Femenino		Masculino		TOTAL	Femenino		Masculino		TOTAL
	N	%	N	%		N	%	N	%	
≤ 14	40	51.28%	38	48.71%	78	1	20%	4	80%	5
15-36	7	29.16%	17	70.83%	24	1	25%	3	75%	4
37-59	11	84.61%	2	15.38%	13	-	-	1	100%	1
≥ 60	3	60%	2	40%	5	-	-	-	-	-
TOTAL	61	50.83%	59	49.16%	120	2	20%	8	80%	10

Distribución de leucemias mieloides agudas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019 según la edad.

En la tabla 3 se observa al número de pacientes que fueron diagnosticados con LMA Promielocítica (n=3) y No Promielocítica (n=35), siendo el 100% de pacientes con leucemia promielocítica aguda menores de 14 años mujeres, también se observó que el 100% de pacientes fueron del sexo femenino para las edades entre 19 a 59 años, y ningún paciente mayor de 60 años presentó este tipo de leucemia. Los pacientes con LMA No Promielocítica, 13 de ellos tuvieron menos de 14 años, 8 (61.53%) fueron del sexo masculinos, además 20 pacientes tuvieron entre 19 y 59 años, donde 12 (60%) fueron del sexo femenino, de los pacientes con 60 años a más solo 2 (100%) fueron del sexo femenino.

Tabla 3: Distribución de leucemias mieloides agudas diagnosticadas en un Hospital de Nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019, según la edad.

LMA PROMIELOCITICA						LMA NO				TOTAL
PROMIELOCITICA										
	Femenino		Masculino		TOTAL	Femenino		Masculino		
	N	%	N	%		N	%	N	%	
≤14	1	100%	-	-	1	5	38.46%	8	61.53%	13
19-59	2	100%	-	-	2	12	60%	8	40%	20
≥60	-	-	-	-	-	2	100%	-	-	2
TOTAL	3	100%	-	-	3	19	54.28%	16	45.71%	35

Principales inmunofenotipos aberrantes en las leucemias linfoblásticas agudas en paciente de un hospital Nivel III de Chiclayo, Perú 2015-2019.

Tabla 4 se observan los principales fenotipos aberrantes correspondientes de los 120 casos de Leucemia Linfoide Aguda B: Infidelidad de Línea CD13+(31.67%), CD33+(15.83), CD2+(2.50%), CD15+(2.50%), CD117+(0.83%) Ausencia de expresión CD20-(28.33%), CD38-(9.17%), CD45-(5.83%), CD22-(3.33%), cytCD79a(2.50%), HLA-DR-(0.83%), Hiperexpresión CD10++(64.17%), HLA-DR++(44.17%), CD19++(34.17%), CD34++(20%), y Asincronismo CD19+CD22+CD34+ (11.67%), CD19+CD22+CD20- (7.50%), CD20+TdT+ (3.33%), CD34+CD20+ (1.67%); Asimismo para la Leucemia Linfoide Aguda T (30 casos), la Infidelidad de línea CD117+ y CD13+ (10%), Ausencia de expresión smCD3- (50%), CD8- (30%), CD4- y CD2-(20%), CD5-(10%).

Tabla 4: Principales inmunofenotipos aberrantes en las leucemias Linfoblásticas agudas en paciente de un hospital Nivel III de Chiclayo, Perú 2015-2019.

LEUCEMIAS LINFOIDES	N°	%
	130	n/130
Leucemia Linfoide Aguda B	120	92.3
Infidelidad de línea		
CD19+CD13+	38	31.6
CD19+CD33+	19	15.8
CD19+CD15+	3	2.50
CD19+CD117+	1	0.83
Ausencia de Expresión		
CD20-	34	28.33

CD38-	11	9.17
CD45-	7	5.83
CD22-	4	3.33
CD79a	3	2.50
Hiperexpresión		
CD10++	77	64.17
HLA-DR++	53	44.17
CD19++	41	34.17
CD34++	24	20
Asincronismo		
CD19+CD22+CD34+	14	11.67
CD19+CD22+CD20-	9	7.50
CD20+TdT+	4	3.33
CD34+CD20+	2	1.67
Leucemia Linfoide Aguda T	10	7.6
Infidelidad de línea		
CD117+	1	10
CD13+	1	10
Ausencia de Expresión		
CD3-	5	50
CD8-	3	30
CD4-	2	20
CD2-	2	20
CD5-	1	10

Principales inmunofenotipos aberrantes en leucemia mieloide aguda en paciente de un hospital Nivel III de Chiclayo, Perú 2015-2019.

En la tabla 5 se observa los principales fenotipos aberrantes de la Leucemias Mieloides Agudas promielocíticas (3) fueron: Infidelidad de línea CD56+ y CD2+(33.3%), ausencia de expresión HLA-DR-(100%), CD14-, CD4-(33.3%) hiperexpresión CD13+++ (66.7%). Para Leucemias Mieloides No Promielocíticas (35 casos), infidelidad de línea CD19+ (20%), CD7+ (9%), CD56+ (6%), CD10+ (3%), asincronismo CD34+CD33++(20%), CD117+CD15+ y CD34+CD15+(6%), CD117+CD33+HLA-DR-(3%).

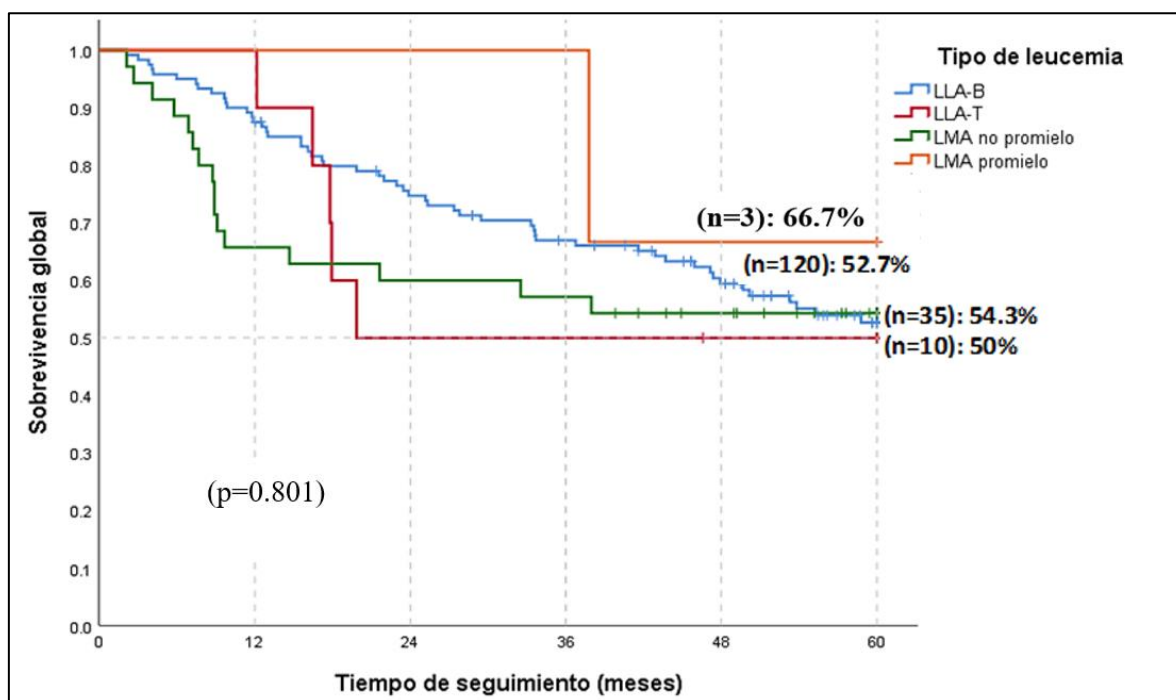
Tabla 5: Principales fenotipos aberrantes en las leucemias Mieloides en paciente de un hospital Nivel III de Chiclayo, Perú 2015-2019.

LEUCEMIAS MIELOIDES	N°	%
	38	n/38
Leucemias Mieloides Promielocíticas	3	7.89
Infidelidad de línea		
CD56+	1	33.3
CD2+	1	33.3
Hiperexpresión		
CD13+++	2	66.7
Leucemias Mieloides No Promielocíticas	35	92.11
Infidelidad de línea		
CD19+	7	20
CD7+	3	9
CD10+	1	3
CD56+	2	6
Asincronismo		
CD34+CD33++	7	20
CD117+CD15+	2	6
CD34+CD15+	2	6

Supervivencia Global de los pacientes con leucemias agudas en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.

En la figura N° 1 se muestran las curvas de sobrevida global de todos los tipos de leucemias agudas para cinco años de seguimiento. De los pacientes con LLA- B se estimó una sobrevida global de 52.7% (n= 120) a los 5 años del diagnóstico, al mismo tiempo la sobrevida global para la leucemia linfoblástica aguda de células T, fue de 50% (n=10) a los 2 años de seguimiento. Por otro lado, después de evaluar 3 años de seguimiento para las leucemias mieloides, la leucemia mieloide aguda no Promielocítica (LMA-NP) presentó una sobrevida global de 54.3% (n=35) a tres años, mientras que la leucemia mieloide aguda promielocítica (LP) presentó una SG de 66.7% (n=3). La comparación entre los diferentes tipos de leucemias no mostró diferencias significativas ($p=0.801$).

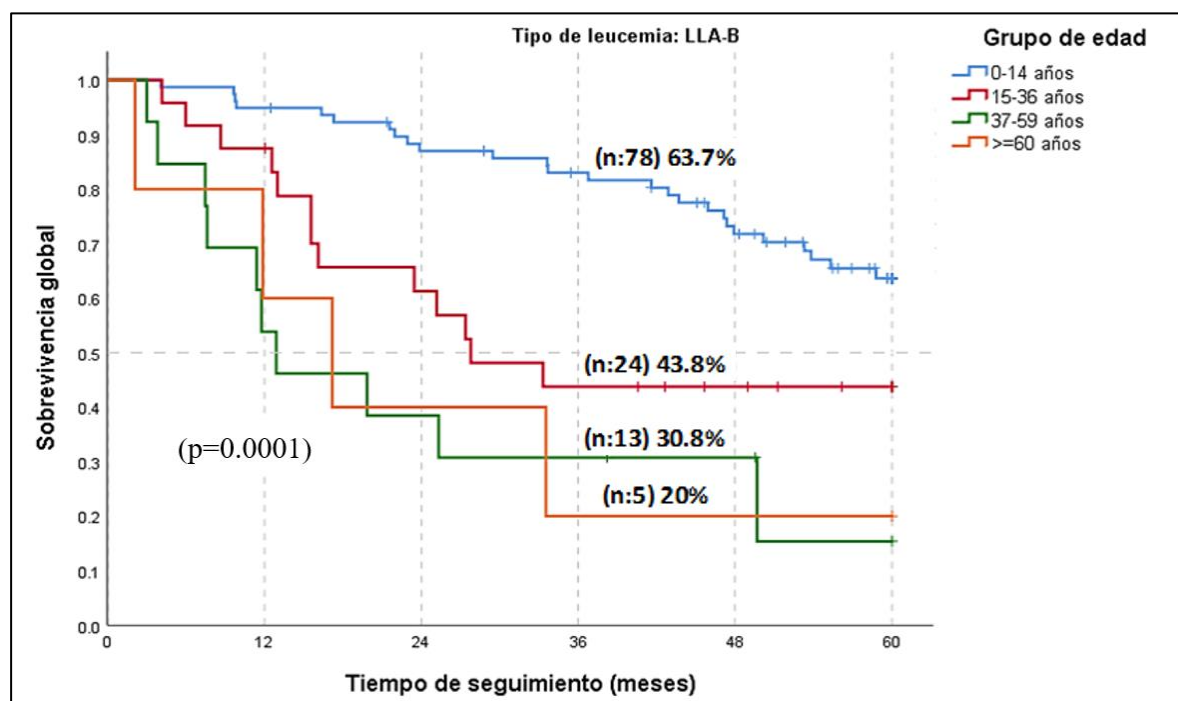
Figura 1: Supervivencia global de los pacientes con leucemias agudas en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.



Supervivencia global según el grupo etario en LLA-B en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.

En la figura N° 2 los pacientes se dividen en cuatro categorías según el grupo etario diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de células B: de 0 a 14 años, de 15 a 36 años, de 37 a 59 años y mayores de 60 años de acuerdo con la guía de IETSI-ESSALUD (EsSalud, 2019). La supervivencia de los pacientes diagnosticados con LLA-B en el grupo etario de 0 a 14 años fue de 63.7% a 5 años; de 15 a 36 años fue de 43.8% a 3 años; 37-59 años fue de 30.8% a 2 años y los mayores de 60 años representaron el 20% a 3 años. La comparación entre los diferentes grupos etarios de LLA-B mostró diferencias significativas ($p=0.0001$).

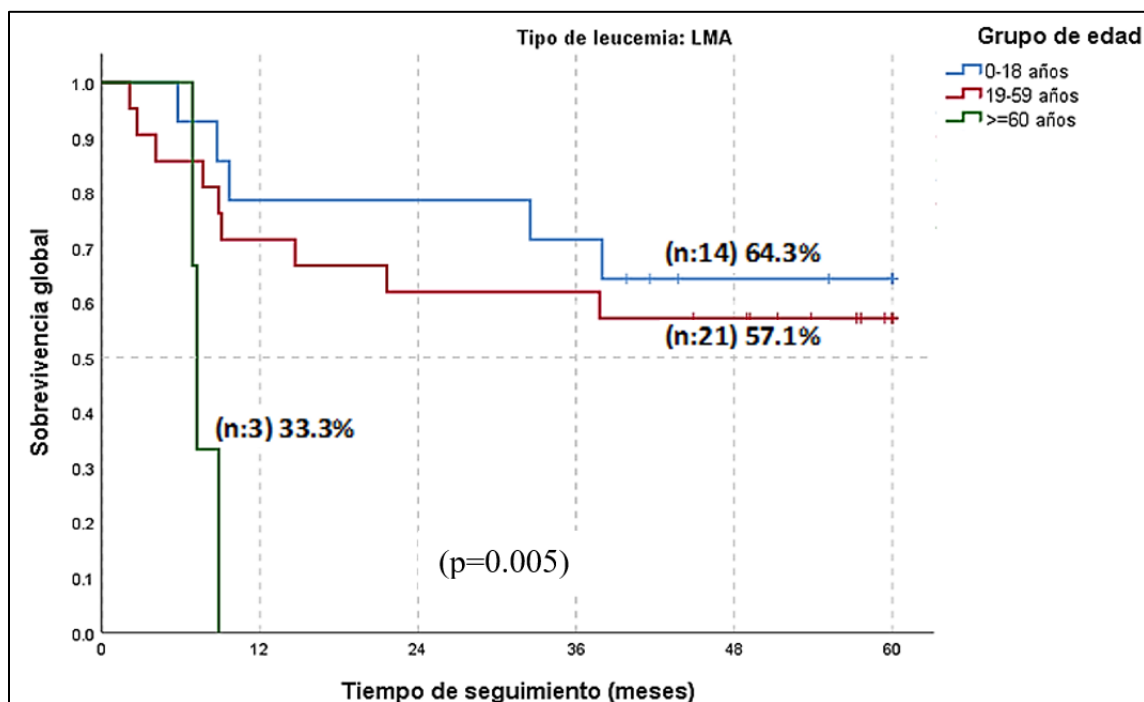
Figura 2: Supervivencia global según grupo etario de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.



Supervivencia global según grupo etario en LMA en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.

En la figura N° 3 se dividió la edad de los pacientes diagnosticados con LMA en 3 grupos etarios de 0 a 18 años, de 19 a 59 años, y mayores de 60 años en adelante, de acuerdo con la guía del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Rebagliati, 2015). La supervivencia de los pacientes diagnosticados con LMA en el grupo de 0 a 18 años fue de 64.3% a 3 años de seguimiento; de 19 a 59 años fue 57.1% a 3 años de seguimiento, y los mayores de 60 años fue de 33.3% a 7 meses de seguimiento. La comparación entre los diferentes grupos etarios de LMA mostró diferencias significativas ($p=0.005$).

Figura 3: Supervivencia global según grupo etario de los pacientes con leucemia mieloide aguda en un hospital nivel III Chiclayo, Perú 2015-2019.



DISCUSIÓN

La inmunofenotipificación proporciona información importante para el diagnóstico, clasificación y seguimiento de las neoplasias hematológicas y es esencial para la identificación, enumeración y caracterización de las células leucémicas. En la investigación realizada se reportaron 168 pacientes con leucemias agudas en 85 casos (50.60%) predominó el sexo femenino, el inmunofenotipo más frecuente fue el linaje linfoide con el 77.38%, predominio de la LLA-B con un 71.4%, LLA-T con un 5.95%, y LMA representó el 22.62% y en este linaje la preponderancia fue de la LMA no Promielocítica con un 20.83%, y la LMA promielocítica con un 1.79%, en comparación con los resultados reportados por Soriano-Villalobos et al. (2015) quienes evaluaron 116 pacientes, la leucemia linfoblástica aguda representó el 58.62%, la LLA-B representó un 54,31%, ligeramente inferior a lo detectado en el presente estudio, y la LLA-T un 4,31%, la LMA se expresó en el 41,38%, superior a nuestro hallazgo, teniendo dominio la LMA no promielocítica con un 33,62% y la LMA promielocítica con el 7,76%. Así mismo, los resultados de la investigación contrastan con los reportados por Novoa et al. (2013) reportaron 364 muestras, el fenotipo de linaje mieloide compatible con LMA representó el 60.2%, el fenotipo LLA-B el 28.8% y el fenotipo LLA-T el 6.5%. Tales resultados varían de acuerdo con el número de pacientes de cada estudio, las características sociodemográficas, edad, sexo, raza, antecedentes clínicos, estudios realizados en el laboratorio que analizan la morfología, citoquímica, inmunofenotipo, citogenética, la atención médica y el manejo adecuado de la enfermedad en los centros hospitalarios.

De acuerdo con el grupo etario en la investigación los pacientes de linaje linfoide B, menores de 14 años reportamos 78 pacientes teniendo mayor trascendencia los pacientes del sexo femenino 40 (51.28%). Estos resultados discrepan de los reportados por Baca Quiroz (2019), quien reportó de un total de 47 pacientes, y predominó el sexo masculino 26 (55,32%).

El grupo etario en los pacientes entre 15 y 36 años se reportó 24 pacientes, tuvo mayor dominio pacientes del sexo masculino, 17 (70.83%). Los resultados discrepan de los reportados por Kasonkanji et al. (2022) y Aguiar et al. (2023), las edades en sus investigaciones fueron en pacientes entre 15 y 39 años, aunque en ambos sobresalió el sexo masculino con el 68% y 56,7%. Los pacientes comprendidos entre las edades de 37-59 fueron 13, con mayor número del sexo femenino, 11 (84.61%). Resultados que discrepan de los reportados por Aguiar et al. (2023), estudiaron 29 pacientes, donde los pacientes del sexo masculino 16 (55,2%) fueron los que prevalecieron. Por último, los pacientes mayores de 60 años fueron 5, imponiéndose el sexo femenino 3 (60%). Los resultados de la investigación son consistentes con el estudio de Aguiar et al. (2023), analizaron 15 pacientes prevaleciendo el sexo femenino 12 (80%). Esto se explica por el hecho de que la LLA-B es la neoplasia maligna más común en niños, representando el 80% de todas las leucemias agudas en niños y el 25 y el 19% en menores de 15 y 19 años. (Ozores García, 2021). La LLA tiene una distribución bimodal en cuanto a la edad, con incidencias máximas en niños de entre 2 y 5 años y en adultos mayores de 40 años, representando una enfermedad devastadora cuando ocurre en adultos (Neaga et al., 2021). A pesar de un creciente número de investigaciones, su etiología aún no se comprende completamente, la compleja interacción entre las predisposiciones genéticas (ya sean heredadas o adquiridas somáticamente durante el desarrollo fetal) y los desencadenantes ambientales posnatales se han convertido en un foco de investigación (Borkhardt et al., 2022).

De acuerdo con el grupo etario en la investigación los pacientes de linaje linfóide T en LLA-T en la investigación fueron 10 pacientes, los pacientes menores de 14 años fueron 5 pacientes sobresaliendo los pacientes del sexo masculino 4 (80%). Resultados similares a los reportados por Jaime-Pérez et al. (2020), estudiaron 20 pacientes con LLA-T, teniendo una preponderancia del sexo masculino 14 (70%). Los pacientes entre las edades de 15 a 36 años fueron 4, sobresaliendo el sexo masculino 3 (75%), resultados diferentes a lo reportado por

Cortez Rodríguez. (2020), analizaron 11 pacientes, reportando 1 (9.1%) paciente del sexo masculino. Los pacientes entre las edades de 37 a 59 años en el presente estudio fue 1(100%) del sexo masculino en concordancia con el estudio de Cortez Rodríguez. (2020), reportó 3 (27.3%) pacientes del sexo masculino. Esto se debe a que la mayor incidencia de LLA-T en pacientes adultos (generalmente definida como >18 años) representaron aproximadamente del 10% al 25% y es predominantemente de la población adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 39 años, ocurriendo con mayor frecuencia en pacientes adultos jóvenes varones, la incidencia general y la prevalencia masculina de LLA-T comienzan a disminuir después de los 40 años (Muffly & Larson, 2012; O'Dwyer, 2022; Vaughan et al., 2021).

En el grupo etario para la LMA promielocítica se registraron 3 pacientes, de ellos un paciente fue menor de 14 años, y 2 pacientes tenían entre 19 y 59 años, y no hubieron registro de pacientes mayores de 60 años. Todo lo mencionado se justifica debido a que en pacientes pediátricos se diagnostica a una edad promedio de 9 a 12 años (Testi et al., 2014 y Conneely & Stevens, 2020). Esto se explica porque en adolescentes y adultos la enfermedad se presenta a partir de la segunda década de la vida y rara vez ocurre después de los 60 años. Por otro lado, en América Latina la LMA promielocítica afecta a adultos jóvenes entre 18 y 40 años, con una edad media de diagnóstico de 34 años, afecta por igual a hombres y mujeres, y sólo el 5% se presenta en pacientes mayores de 60 años (Mejía-Buriticá et al., 2020).

En la investigación la LMA-no promielocítica fueron analizados 35 casos, de los cuales los pacientes ≤ 14 años fueron 13, predominando el sexo masculino 8 (61.53%). Resultados similares a lo reportado por Ghafoor et al. (2020), quienes analizaron 219 casos de los cuales 140 (63,9%) fueron hombres. Para los pacientes entre 19-59 años se analizaron 20 pacientes sobresaliendo los pacientes del sexo femenino, 12 (60%). Estos resultados contrastan con los reportados por Büchner et al. (2009), quienes analizaron 520 pacientes donde sobresalieron los pacientes del sexo masculino con el 52.9%. Por último, los pacientes ≥ 60 se analizaron 2

pacientes, reportando solo pacientes del sexo femenino 2 (100%). Estos resultados difieren con los reportados por Abuelgasim et al. (2020), analizaron un total de 65 casos prevaleciendo el sexo masculino, 43 (66%). Esto se evidencia por el hecho de que la edad es un factor pronóstico muy importante y el pronóstico empeora con la edad, la incidencia de LMA aumenta gradualmente con la edad, representando el 15% de las leucemias infantiles y alrededor del 33% de las leucemias en adolescentes y adultos jóvenes (AYA), y la alta incidencia de LMA en grupos de mayor edad (especialmente aquellos mayores de 60 años) se asocia con la exposición prolongada a carcinógenos ambientales y la acumulación de mutaciones debido a errores genéticos transmitidos durante la división celular. (Creutzig et al., 2018).

Los marcadores aberrantes en la investigación para el linaje linfóide B compatible con LLA-B en 120 casos, fueron infidelidad de linaje, expresando CD13+(31.67%), CD33+(15.83%), CD15+(2.50%) y CD117+(0.83%), estos hallazgos son similares a los de Cortez Rodríguez. (2020), reportó la expresión aberrante de tres marcadores mieloides CD13+(78.6%), CD33+(49.7%) y CD15+(34.5%) en 118 casos. Y también, a los hallazgos de Novoa et al. (2013), reportaron dos marcadores mieloides CD13+(52.4%) y CD33+(39.7%) en 105 casos. La expresión de CD117+ contrasta con la expresión aberrante de CD117+ en la investigación de Supriyadi et al. (2012), expresándose en el 4% de 239 casos. Esto se justifica a que los antígenos mieloides expresados en las leucemias linfoides B varía entre el 5% y 36% reportados en la literatura, y también puede diferir al número de pacientes en estudio, edad, sexo y raza. Aunque las investigaciones señalan que la expresión anómala de estos marcadores mieloides en linajes linfoides no tiene ningún efecto significativo en la presentación clínica no mostrando tener significancia pronóstica adversa (Cuéllar-Mendoza et al., 2020; Jalal et al., 2017; Rubnitz et al., 2009)

Los fenotipos aberrantes como la ausencia de expresión en linaje linfóide de tipo B fueron: CD20-(28.33%), CD38-(9.17%), CD45-(5.83%), CD22-(3.33%), CD79a-(2.50%),

resultados similares a los Novoa et al. (2013), reportando CD22-(1%), CD79a-(5%) y CD38-(2%), no obstante, reportan variaciones con respecto a determinados marcadores como CD20-(1%), CD45-(28%). Estos resultados pueden interpretarse porque Novoa et al incluyó una población de pacientes adultos, y la investigación estudiada abarcó a la población en distintos grupos etarios. La pérdida de expresión de CD45 en las células progenitoras hematopoyéticas aumenta la eritropoyesis y la mielopoyesis, y el grado de expresión del antígeno CD45 puede determinar linajes celulares e inferir etapas de maduración leucémica (Suárez et al., 2017).

Los fenotipos aberrantes que presentaron hiperexpresión en linaje linfóide B fueron: CD10++ (64.17%), HLA-DR++ (44.17%), CD19++ (34.17%), CD34++ (20%), resultados que contrastan con los reportados por Cortez Rodríguez, (2020), quien reportó CD10(16.9%), CD19(3.4%) y CD34(4.2%) en una población de 118 pacientes. Y también con los reportados por Soriano-Villalobos et al. (2015), reportaron CD10++(12.7%), y CD34++(34.8%) en una población de 68 pacientes. Esto se justifica en el hecho que es de mucha importancia caracterizar con precisión la sobreexpresión, especialmente en los casos en los que el marcador correspondiente aún no se expresa, ya que esto permitirá un seguimiento eficiente en la enfermedad mínima residual de los pacientes, las expresiones de CD34 y CD10 son factores de pronóstico adverso en pacientes con LLA-B y la presencia de estos antígenos influye en el resultado clínico de los mismos (Shah et al., 2022).

Los asincronismos encontrados en LLA-B fueron CD19+CD22+CD34+(11.67%), CD19+CD22+CD20-(7.50%), CD20+TdT+(3.33%), CD34+CD20+(1.67%). Contrasta con los asincronismos de Novoa et al. (2013), reportando CD19+CD22++CD20-(23.2%), CD20+TdT+ (23.2%) y CD34+CD20+(24%). Los resultados también difieren con el asincronismo reportado por Manzano Hernández, (2014) CD34+CD20+(12%). Se Encontrando similitud con el asincronismo CD19+CD22++CD34+(11.6%) reportado por Soriano-Villalobos et al., (2015). La expresión asincrónica de antígenos tempranos y tardíos desafía la evolución antigénica

normal de los precursores de células B, esta desregulación es debido a procesos por alteraciones genéticas y la alta frecuencia de estos puede conllevar al desarrollo del asincronismo como un fenotipo aberrante (García Vela et al., 2009; Garg et al., 2021). La expresión asincrónica anormal de antígenos en LLA-B como CD34/CD19 y CD22 son detectados hasta en un 30% en los estudios previos (García Vela et al., 2009).

Los marcadores aberrantes encontrados en el linaje linfóide de células T compatible con LLA-T (n=10) fueron la infidelidad de linaje CD117+ (10%) y CD13+ (10%), contrastando con el estudio de Mariane Melo Dos Santos et al. (2023), quienes reportaron CD117(19 %) y CD13 (36,5 %) en una población de 63 pacientes. Resultados similares fueron los obtenidos por Cortez Rodríguez, (2020) reportando CD13+(20%) en una población de 11 pacientes; y los obtenidos por García Vela et al. (2009), reportando CD13+(50%) en una población de 8 pacientes. El anticuerpo monoclonal CD117 considerado un marcador linaje mieloide, pero rara vez se expresa en la LLA-T, y la presencia de CD117+ predice la mutación *FLT3* en linaje linfóide T (Garg et al., 2021; Sharma et al., 2016). Mutaciones en el gen *FLT3* desempeñan un papel esencial en la vía mutacional hacia la oncogénesis (Paietta et al., 2004). Guiándonos a una terapia dirigida en beneficio del paciente.

La ausencia de expresión como aberración en LLA-T, fue: CD3- (50%), CD8- (30%), CD4- y CD2-(20%), CD5-(10%); contrastando con el estudio realizado por Manzano Hernández. (2014), reportando ausencia de expresión CD3 (75%), CD4 (100%), CD8 (100%) en una población de 4 pacientes; difiriendo con el estudio realizado por Novoa et al. (2013) la ausencia de expresión en los siguientes marcadores fue en CD3 (67%), CD4 (37%), CD8 (37%), CD2 (8%), CD5 (8%) en una población de 31 pacientes. La ausencia de expresión se sostendría en que estos marcadores aparecen en la maduración temprana de las células T expresando estos antígenos en niveles predecibles y su ausencia o variaciones en intensidad pueden ser útiles

para definir subconjuntos anormales de células y evaluar el estado de maduración de estas, brindando información relevante en la evolución de la enfermedad (Roshal et al., 2010).

Se han reportado fenotipos aberrantes como factores de pronóstico adverso en la LMA demostrando fuerte asociación con anomalías citogenéticas que llevan a los pacientes a un peor curso clínico de la enfermedad, asociándose consecuentemente a mal pronóstico (Henrique Sousa Pinheiro et al., 2020). En la investigación las aberraciones encontradas en leucemia mieloide promielocítica fueron infidelidad de linaje: CD56+(33.3%), CD2+(33.3%) estos resultados convergen con los encontrados por Mariane Melo Dos Santos et al. (2023) expresando CD56 en un 15,6% y CD2 en un 34,2%. El uso potencial de la citometría de flujo en este tipo de leucemias que expresan marcadores inmunofenotipos aberrantes es de vital importancia en los pacientes con LPA, la expresión de CD2 está estrechamente correlacionada con el punto de ruptura del gen *PML*, relacionado con la leucoaglutinación, contribuyendo al daño tisular por oclusión microvascular (Reading et al., 1993), asociándose con un mal pronóstico en la LPA (Xu et al., 2014). La expresión del antígeno CD56 se asocia con un recuento de plaquetas más bajo, coagulación intravascular diseminada grave y con una mayor incidencia de recaídas contribuye significativamente a la detección de LPA, siendo un indicador de mal pronóstico (Ono et al., 2014).

La hiperexpresión como aberración en LPA, fue CD13+++ representó (66.7%). Estos resultados se asemejan con lo reportados por Soriano-Villalobos et al. (2015) CD13+++ (50%). La hiperexpresión de CD13 es un factor adverso en los pacintes con LPA, influyendo en la sobrevida del paciente (Repp et al., 2003).

En la LMA no promielocítica se reportó como aberración la infidelidad de linaje: CD19+(20%), CD7+(9%), CD56+(6%), CD10+(3%). Estos resultados son similares a los encontrados por Mariane Melo Dos Santos et al. (2023) con los siguientes marcadores

CD19+(1,9%), CD7+(37,4%) y CD56+(18,4%), no obstante, difieren con la frecuencia de los casos; contrastando también a los reportados por Aparna y Sharmila. (2018), con los siguientes marcadores CD7+ y CD10+(28.6%), CD19+(50%); difiriendo con la investigación realizada por Monika Gupta et al. (2021), con los siguientes inmunofenotipos CD19 (5.7%), CD7 (17%), reportando similitud con CD10 (3.8%). La presencia del antígeno CD56, que es un marcador de células NK que afecta la supervivencia del paciente, se considera un factor pronóstico desfavorable. CD7 es un marcador linfoide de células T, expresado en el 30% de los casos de LMA asociado con un mal pronóstico en las neoplasias mieloides. Un resultado positivo de CD56 también es un signo de muy mal pronóstico en pacientes con LMA, debido a que se asocian con anomalías moleculares y citogenéticas de alto riesgo (Rai et al., 2020). CD19 es un importante marcador de células B, y juega un papel importante en la activación de las células B y sus funciones biológicas en la respuesta inmune. La expresión aberrante de CD19 está altamente asociada con t(8;21), teniendo un buen pronóstico en la LMA (Henrique Sousa Pinheiro et al., 2020).

Los asincronismos en LMA no promielocítica en la investigación fueron: CD34+CD33++(20%), CD117+CD15+ y CD34+CD15+(6%). Difiriendo con el asincronismo CD34+CD33++(7,7%) reportado por Soriano-Villalobos et al. (2015); encontrando similitud con el asincronismo CD34+CD15+(6%) reportado por Novoa et al. (2013); pero difieren con las investigaciones de Al-Mawali et al. (2009) y Aparna y Sharmila. (2018) reportando CD34+CD15+(20%) y CD34+CD15+(13%) respectivamente. Contrastando con resultados reportados por Al-Mawali et al. (2009), con el asincronismo CD117+CD15+(11%). La expresión asíncrona de CD117+CD15+ se asocia con un pronóstico favorable, los pacientes que lo expresan alcanzan la remisión completa de la enfermedad correlacionándose con un cariotipo favorable, por ejemplo, t(8;21) y t(15;17) factor de buen pronóstico, ya que los pacientes que

presentan esta anomalía cromosómica se tratan con el protocolo ATRA y se alcanzan buenos resultados (Henrique Sousa Pinheiro et al., 2020).

La supervivencia en Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es predominante en pacientes pediátricos, el 75% son pacientes menores de 6 años, teniendo una incidencia bimodal después de los 60 años, en menores de 15 años ha mejorado hasta en un 90%, y en adolescentes y adultos jóvenes ha mejorado del 70% al 80% a través de diferentes regímenes de quimioterapia de combinación intensa. Sin embargo, para los adultos mayores estos regímenes no son tolerados, teniendo una supervivencia de aproximadamente el 20% o menos, el mal resultado en adultos se ha atribuido en parte a una alta frecuencia de subtipos genéticos desfavorables, comorbilidades preexistentes y poca tolerancia al tratamiento intensivo (Adam S. DuVall, MD Wendy Stock, 2020; Liu et al., 2016). Mientras tanto la supervivencia global en LLA-T en estudios previos reportaron de un 30% a 60% (Hanbali et al., 2023). Debido a que es una enfermedad muy agresiva que comprende entre el 15% y 25% de todas las leucemias linfoblásticas agudas en infantes y adultos (Richa Gupta et al., 2022).

La supervivencia global en la investigación a 5 años de seguimiento en pacientes con LLA-B (n=120) fue de 54.3% y la SG a 2 años de seguimiento en pacientes con LLA-T (n=10) fue del 50%. Resultados que convergen con lo reportado por Lepe-Zúñiga et al. (2018) reportaron una sobrevida global a 5 años de seguimiento en pacientes con LLA-B (n=60) del 45%, y en pacientes con LLA-T (n=2) del 20%. Contrastando también con el estudio de Tello-Vera et al. (2018) reportaron una SG en leucemias agudas a 1 año de seguimiento del 35%, y a los 5 años de seguimiento fue cero. Los valores de supervivencia en la investigación son superiores en comparación con otros estudios, se debe a la disponibilidad de un laboratorio de citometría de flujo permitiendo la determinación rápida del inmunofenotipo de la leucemia, y

se dispone de pruebas moleculares y citogenéticas para subclasificar a los pacientes de acuerdo con su riesgo.

La supervivencia global en LPA (n=3) a 3 años de seguimiento fue de 66.7%. Resultados que contrastan con los reportados por Andía Romero y Aranda Gomerol. (2009) informaron una SG a 2 años fue de 67% (n=56). Se muestra una tendencia a una mejorar, se debe principalmente a la menor mortalidad precoz, y a la prontitud del tratamiento al que se somete el paciente. El desarrollo de tratamientos dirigidos con Ácido Transretinoico (ATRA) y Trióxido de Arsénico (ATO) ha transformado la leucemia promielocítica de una enfermedad frecuentemente letal a una enfermedad curable en la mayoría de los pacientes, teniendo una supervivencia a largo plazo de hasta un 80 a 90 % (Stahl & Tallman, 2019).

La supervivencia global en Leucemia Mieloide Aguda no promielocítica (n=35) en tres años de seguimiento fue de 54.3%. Resultados diferentes a los reportados por Fuentes et al. (2015) la supervivencia global fue del 31% (n=63) a tres años de seguimiento. Al analizar otros parámetros clínicos y de laboratorio, que incluyen: edad, hemograma al ingreso, tasa de blastos en sangre periférica, tasa de blastos en médula y datos citogenéticos del paciente, se puede clasificar en grupos de riesgo y así lograr una mayor precisión de la sobrevida global en este tipo de leucemia, aunque la SG fue mayor en el estudio, es necesario considerar más variables. Sin embargo, esta es la leucemia más común en adultos, representa alrededor del 80% con una SG menos del 50% después de 5 años en pacientes menores de 45 años y menos del 5% en pacientes mayores de 5 años. 65 años. años de edad la SG a pesar de ser más elevada en la investigación se debe tomar en consideración más variables en el estudio. Sin embargo, es la leucemia más común en adultos, representa alrededor del 80%, enfatizando que la SG en adultos es baja, en pacientes menores de 45 años representa un 50% a 5 años y los pacientes mayores de 65 años alrededor del 5% (Chávez Jiménez, 2022). Y en niños representa del 15% al 20% y la SG a 5 años oscila entre el 60% y el 70% (Morais et al., 2021a).

La supervivencia global en el grupo de edad de pacientes con LLA-B (n=78) comprendidos entre las edades de 0 – 14 años fue de 63.7% en 5 años de seguimiento. Resultados que contrastan con lo informado por Castro et al. (2018), una SG de 32,5% (n=348) en 5 años de seguimiento; lo reportado por Baca Quiroz. (2019) una SG de 46,9% (n=47) a 6 años de seguimiento, y el estudio realizado por Sasaki et al. (2021), estimaron una tasa de SG de 85% (n=7247) en 5 años. El estudio se realizó en un país en desarrollo y mostró una tasa de SG del 63,7%, más cercana a la de los países en desarrollo. Esta tasa de supervivencia debería estimular más investigaciones sobre esta enfermedad. Los estudios de niños y adolescentes con LLA-B en países desarrollados han mostrado tasas de supervivencia superiores al 90% (Pui et al., 2015). Mientras tanto en los países en desarrollo, la tasa de supervivencia es del 40% (Jiménez de Samudio et al., 2016).

En el grupo etario de pacientes con LLA-B (n=24) entre las edades de 15 – 36 años la SG fue de 43.8% en 3 años de seguimiento. En comparación con el estudio realizado por Kasonkanji et al. (2022) reportaron una SG de 17% (n=15) en dos años de seguimiento. Esta diferencia se debe a que estamos comparando con un estudio realizado en África donde las condiciones para con los recursos son limitados tanto en infraestructura, atención al paciente y el acceso a terapias más nuevas y menos tóxicas, para poder revertir esta situación. Este grupo incluye pacientes adolescentes y adultos jóvenes y tiene un mal pronóstico, con tasas de supervivencia que oscilan entre el 30% y el 45%, debido principalmente a la mayor aparición de alteraciones citogenéticas asociadas a un mal pronóstico de SG en esta población. (Aguilar et al., 2022).

La supervivencia global de pacientes con LLA-B (n=13) comprendidos entre las edades de 37 a 59 años fue del 30.8% en 4 años de seguimiento. Resultados diferentes a los reportados por Dinmohamed et al. (2015), informando en su estudio una sobrevida global de 24% en 5 años de seguimiento. Estos resultados sólo pueden sugerir que la marcada mejora de la

supervivencia global se explica principalmente por la introducción de quimioterapia pediátrica en pacientes adultos obteniendo resultados favorables en bien del paciente.

La supervivencia global en el grupo etario de pacientes con LLA-B (n=5) mayores de 60 años fue del 20% en 3 años de seguimiento. Resultado que difiere con lo realizado por Wenge et al. (2022), reportó una SG de 47.3% (n=93) a 3 años de seguimiento. El contraste de ambos estudios es en el número de pacientes, y también a que estamos comprando los resultados con un estudio realizado en un país desarrollado donde el acceso a quimioterapia es más accesible empleando protocolos modificados de inspiración pediátrica, y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es también una opción importante en el tratamiento de este grupo de pacientes ancianos. Los adultos mayores de 60 años con tienen la peor supervivencia global a 5 años de aproximadamente 24 % (Máster et al., 2019) (Y. Liu et al., 2022). No responden tan bien a la quimioterapia como los pacientes más jóvenes y mueren antes en el curso de la enfermedad, se necesita una forma de tratamiento menos intensiva pero más efectiva en esta población de pacientes inestables y de alto riesgo. (Yilmaz et al., 2017).

La supervivencia global de pacientes con LMA (n=14) en el grupo etario de 0 a 18 años fue del 64.3% en 3 años de seguimiento. Comparado con otros estudios como el realizado por Radhakrishnan et al. (2016), obtuvieron una SG de 36% (n=65) en 1 año 8 meses de seguimiento; el estudio realizado por Llimpe Mitma y Yarlequé Chocas. (2018), reportaron una SG de 24.6% (n=130) en 5 años de seguimiento. La comparación con estas investigaciones nos da un panorama de manera general que debemos mejorar en el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad, el estudio realizado por Radhakrishnan et al. (2016), en la India la supervivencia es baja en comparación con nuestra investigación que sí se llegó a obtener un seguimiento de los pacientes por un periodo más prolongado, pero con la investigación realizada por Llimpe Mitma & Yarlequé Chocas. (2018) lograron obtener una SG más prolongada de sus pacientes en comparación con nuestra investigación, la diferencia podría

sustentarse en los protocolos que utilizan para poder contrarrestar la proliferación de la enfermedad. Teniendo en cuenta que La LMA representa del 15% al 20% de las leucemias agudas infantiles, y la tasa de curación oscilan entre 60% y 70%, siendo más bajas que los países en desarrollo (Morais et al., 2021b).

La supervivencia global con LMA (n=21) en el grupo etario entre las edades de 19 – 59 años fue de 57.1% en 3 años de seguimiento. Resultados que contrastan con el estudio realizados por Lovato. (2015), una SG de 17.85% (n=153) en 5 años. Y el estudio realizado por (Díaz Correa et al., 2017) una SG de 34.37% (n=32) en 2 años de seguimiento. Estos datos nos muestran un reflejo del comportamiento de la LMA en estos pacientes, y la necesidad de un tratamiento adecuado y de esta manera poder mejor en pronóstico a largo plazo.

La supervivencia global en el grupo de pacientes con LMA (n=3) en los mayores de 60 años fue de 33.3% en 7 meses de seguimiento. Resultados que contrastan con los reportados por Lovato. (2015), con una SG de 12.14% (n=55) a 5 años de seguimiento. Y el estudio realizado por Díaz Correa et al. (2017), difiere con nuestros resultados reportando una SG de 22.8% (n=11) en 1 año de seguimiento. El aumento de la edad es un factor de mal pronóstico para una remisión completa de la enfermedad Vikas Gupta et al. (2005). Independientemente del tratamiento, los resultados son insatisfactorios, con una SG del 10% alrededor de 5 años (Hilberink et al., 2021). A pesar de los numerosos intentos de encontrar tratamientos eficaces y fácilmente valorables, el tratamiento para los adultos mayores no ha experimentado muchos avances en las últimas décadas.

CONCLUSIONES

- La supervivencia global para la LLA-B fue de 52.7% a los 5 años de seguimiento, y para la LLA-T fue de 50% a los 2 años.
- La supervivencia global para la LMA-no promielocítica fue de 53.3% a los 3 años de seguimiento, y para la leucemia promielocítica fue de 66.7% a los 3 años.
- El inmunofenotipo que tuvo mayor preponderancia fue la LLA-B que representó el 77.38%, mientras la LMA representó el 22.62% de todos los casos.
- La supervivencia global, en LLA-B de 0 a 14 años, fue de 63.7% a 5 años de seguimiento; de 43.8% en el grupo de 15 a 36 años, a 3 años de seguimiento; de 30.8% en el grupo de 37-59 años a 2 años de seguimiento, y 20% en los pacientes mayores de 60 años a 3 años.
- La supervivencia global en la LMA de 0 a 18 años fue de 64.3% a 3 años de seguimiento; de 57.1% en el grupo de 19 a 59 años a 3 años de seguimiento, y para los mayores de 60 años fue de 33.3% a 7 meses de seguimiento.
- LLA-B representó el 92.3% de las leucemias linfoides; expresándose en el 31.6% de los casos, CD13+ como marcador aberrante de infidelidad de línea; la ausencia de CD20, en el 28.33% de los casos; la hiperexpresión de CD10++ como aberración se expresó en el 64.17% de los casos, y el asincronismo CD19+CD22+CD34+, en el 11.67% de los casos.
- Las LLA-T representaron el 7.6% de las leucemias linfoides; expresando como marcadores aberrantes de infidelidad de línea el CD117+ y CD13+ representando ambos el 10% de los casos, la ausencia de sCD3 en el 50% de los casos.
- La Leucemia promielocítica representó el 7.89% de las LMA; expresando en el 33.3%, CD56 y CD2 como aberraciones de infidelidad de linaje, la ausencia de expresión de

HLA-DR- como aberración, se expresó en el 100% de los casos, y la hiperexpresión del marcador CD13+++ en el 66.7%.

- La LMA-no promielocítica, representaron el 92.11% de las LMA; expresando CD19+ en el 20% de los casos como infidelidad de línea, la ausencia de expresión de CD14 se presentó en el 46% de los casos como una aberración, y el asincronismo más representativo fue CD34+CD33++ en el 20% de los casos.

RECOMENDACIONES

- Realizar más estudios sobre leucemias agudas en la región Lambayeque, y así mismo poder analizar la sobrevida global y los inmunofenotipos más frecuentes de esta enfermedad.
- Elaborar estudios de esta naturaleza empleando la citometría de flujo, además incluir datos de otras técnicas como biología molecular, secuenciamiento y cariotipo para consolidar el abordaje de la enfermedad.
- Divulgar la presente investigación, asistiendo a diversos congresos, exposiciones, o presentaciones a colegios profesionales afines, incluyendo el colegio de biólogos o el cuerpo médico.

REFERENCIAS

- Abaza, Y., Kantarjian, H., Garcia-Manero, G., Estey, E., Borthakur, G., Jabbour, E., Faderl, S., O'Brien, S., Wierda, W., Pierce, S., Brandt, M., McCue, D., Luthra, R., Patel, K., Kornblau, S., Kadia, T., Daver, N., DiNardo, C., Jain, N., ... Ravandil, F. (2017). Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*, 129(10), 1275. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2016-09-736686>
- Abuelgasim, K. A., Albuhayri, B., Munshi, R., Mugairi, A. Al, Alahmari, B., Gmati, G., Salama, H., Alzahrani, M., Alhejazi, A., Alaskar, A., & Damlaj, M. (2020). Impact of age and induction therapy on outcome of 180 adult patients with acute myeloid leukemia; retrospective analysis and literature review. *Leukemia Research Reports*, 14, 100206. <https://doi.org/10.1016/J.LRR.2020.100206>
- Adam S. DuVall, MD Wendy Stock, M. (2020). Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adults: Is Chemotherapy-Free Treatment in the Future? *Targeted Therapies in Oncology*, 9(13), 91. <https://www.targetedonc.com/view/acute-lymphoblastic-leukemia-in-older-adults-is-chemotherapy-free-treatment-in-the-future->
- Adan, A., Alizada, G., Kiraz, Y., Baran, Y., & Nalbant, A. (2017, February 17). Flow cytometry: basic principles and applications. *Critical Reviews in Biotechnology*, 37(2), 163–176. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1128876>
- Aguiar, T. F., da Conceição Barbosa, T., Maciel, A. L. T., Blunck, C. B., Sellos-Laclette, J., de Melo, A. C., Mansur, M. B., & Emerenciano, M. (2022). Outcome of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in a single center in Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. <https://doi.org/10.1016/J.HTCT.2022.06.006>

- Aguiar, T. F., da Conceição Barbosa, T., Maciel, A. L. T., Blunck, C. B., Sellos-Laclette, J., de Melo, A. C., Mansur, M. B., & Emerenciano, M. (2023). Outcome of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in a single center in Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45, S108–S112.
<https://doi.org/10.1016/J.HTCT.2022.06.006>
- Al-Mawali, A., To, L. B., Gillis, D., Hissaria, P., Mundy, J., & Lewis, I. (2009). The presence of leukaemia-associated phenotypes is an independent predictor of induction failure in acute myeloid leukaemia. *International Journal of Laboratory Hematology*, 31(1), 61–68.
<https://doi.org/10.1111/J.1751-553X.2007.01003.X>
- Andía Romero, C. M., & Aranda Gomerol, L. M. del P. (2009). *Leucemia aguda promielocítica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del año 1996 al 2008*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos Universidad.
- Aparna, S. K., & Sharmila, M. (2018). Aberrant phenotypes in acute myeloid leukemia in India. *International Journal of Advances in Medicine*, 5(2), 361–365.
<https://doi.org/10.18203/2349-3933.IJAM20181069>
- Arber, D. A., Borowitz, M. J., Cessna, M., Etzell, J., Foucar, K., Hasserjian, R. P., Rizzo, J. D., Theil, K., Wang, S. A., Smith, A. T., Rumble, R. B., Thomas, N. E., & Vardiman, J. W. (2017). Initial diagnostic workup of acute Leukemia guideline from the College of American pathologists and the American Society of Hematology. In *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* (Vol. 141, Issue 10, pp. 1342–1393). College of American Pathologists. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0504-CP>
- Atienza, A. L. (2016). Atienza, A. L. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral*, Madrid, 20(6), 380-389. *Pediatr Integral*, 20(6), 380–389.

- Baca Quiroz, A. X. (2019). Sobrevida en leucemias agudas en pacientes hospitalizados menores de 18 años. In *Universidad Nacional de Trujillo*.
<http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/15348>
- Baeker Bispo, J. A., Pinheiro, P. S., & Kobetz, E. K. (2020). Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(6).
<https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A034819>
- Barakat, A., Mittal, A., Ricketts, D., & Rogers, B. A. (2019). Understanding survival analysis: actuarial life tables and the Kaplan–Meier plot. *Htts://Doi.Org/10.12968/Hmed.2019.80.11.642*, 80(11), 642–646.
<https://doi.org/10.12968/HMED.2019.80.11.642>
- Bardelli, V., Arniani, S., Pierini, V., Di Giacomo, D., Pierini, T., Gorello, P., Mecucci, C., & La Starza, R. (2021). T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Biomarkers and Their Clinical Usefulness. *Genes*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/GENES12081118>
- BARRERA RAMÍREZ, L. M., DRAGO SERRANO, MA. E., PÉREZ RAMOS, J., SAINZ ESPUÑES, T. D. R., ZAMORA, A. C., GÓMEZ ARROYO, F., & MENDOZA PÉREZ, F. (2004). CITOMETRÍA DE FLUJO: VÍNCULO ENTRE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA Y LA APLICACIÓN CLÍNICA. *Revista Del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 17(1), 42–55.
- Bazarbachi, A., Suarez, F., Fields, P., & Hermine, O. (2011). How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 118(7), 1736–1745. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2011-03-345702>
- Borkhardt, A., Schüz, J., Trübenbach, C., Wellbrock, M., Spix, C., & Erdmann, F. (2022). Temporal changes of the incidence of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic

- leukaemia in Germany during the COVID-19 pandemic. *Leukemia* 2022 36:12, 36(12), 2908–2911. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01730-x>
- boujmia, O. kaltoum A., Lamchahab, M., Hda, N., & Quessar, A. (2021). Characteristics and Survival of 927 Moroccan Adults with Acute Myeloid Leukemia: Monocentric Experience. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*, 6(1), 5–13. <https://doi.org/10.31557/APJCB.2021.6.1.5-13>
- Büchner, T., Berdel, W. E., Haferlach, C., Haferlach, T., Schnittger, S., Müller-Tidow, C., Braess, J., Spiekermann, K., Kienast, J., Staib, P., Grüneisen, A., Kern, W., Reichle, A., Maschmeyer, G., Aul, C., Lengfelder, E., Sauerland, M. C., Heinecke, A., Wörmann, B., & Hiddemann, W. (2009). Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: A study by the german acute myeloid leukemia cooperative group. *Journal of Clinical Oncology*, 27(1), 61–69. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.4245>
- Castro, S., Ronceros, L., Vega, S., Moreno, M., & Soto, A. (2018). Sobrevida global y libre de enfermedad en una global and disease-free survival in a peruvian cohort of. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 35(3), 416–425. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.2947.416>
- Castro-Arechaga, S., Ronceros-Salas, L., Vega-Centeno, S., Moreno, M., & Soto, A. (2018). [Global and disease-free survival in a peruvian cohort of patients with acute lymphoblastic leukemia]. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(3), 416–424. <https://doi.org/10.17843/RPMESP.2018.353.2947>
- Cazap, E., Dourisboure, N., Ferrari, I., Fischman, L., Funes, L., Eugenia Giménez Conca, M., González, A., Lang, J., Mela Osorio, C., José Moirano, M., Mercedes Oliveira, M., Rey, N., Riccheri, I., & Zanella, C. (2017). *Leucemias Agudas*. [http://sah.org.ar/docs/2017/006-Leucemias Agudas.pdf](http://sah.org.ar/docs/2017/006-Leucemias%20Agudas.pdf)

- Chavez Jiménez, L. del C. (2022). *Tasa de respuesta a la quimioterapia de reinducción en leucemias mieloides agudas (no promielocítica) Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2020—2021*. USMP.
- Cordo', V., van der Zwet, J. C. G., Canté-Barrett, K., Pieters, R., & Meijerink, J. P. P. (2021). T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies. *Blood Cancer Discovery*, 2(1), 19–31. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093>
- Cordo', V., Zwet, J. C. G. van der, Canté-Barrett, K., Pieters, R., & Meijerink, J. P. P. (2021). T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies. *Blood Cancer Discovery*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093>
- Cortez Rodriguez, C. J. (2020). Características inmunofenotípicas de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en un laboratorio de Lima-Perú durante el periodo 2013-2015. *Repositorio de Tesis - UNMSM*.
- Cossarizza, A., Chang, H. D., Radbruch, A., Akdis, M., Andrä, I., Annunziato, F., Bacher, P., Barnaba, V., Battistini, L., Bauer, W. M., Baumgart, S., Becher, B., Beisker, W., Berek, C., Blanco, A., Borsellino, G., Boulais, P. E., Brinkman, R. R., Büscher, M., ... Zimmermann, J. (2017). Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies. *European Journal of Immunology*, 47(10), 1584. <https://doi.org/10.1002/EJI.201646632>
- Costa, A. F. O., Menezes, D. L., Pinheiro, L. H. S., Sandes, A. F., Nunes, M. A. P., Lyra Junior, D. P., & Schimieguel, D. M. (2017). Role of new Immunophenotypic Markers on Prognostic and Overall Survival of Acute Myeloid Leukemia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-017-00816-2>

- Creutzig, U., Kutny, M. A., Barr, R., Schlenk, R. F., & Ribeiro, R. C. (2018). Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. *Pediatric Blood & Cancer*, 65(9), e27089. <https://doi.org/10.1002/PBC.27089>
- Cuéllar-Mendoza, M. E., Chávez-Sánchez, F. R., Dorantes-Acosta, E., Arsuaga-Jiménez, B. M., Zapata-Tarrés, M., Cuéllar-Mendoza, M. E., Chávez-Sánchez, F. R., Dorantes-Acosta, E., Arsuaga-Jiménez, B. M., & Zapata-Tarrés, M. (2020). Aberrant immunophenotypes in acute lymphoblastic leukemia. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 77(6), 287–292. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000171>
- Dhakal, P., Lyden, E., Rajasurya, V., Zeidan, A. M., Chaulagain, C., Gundabolu, K., & Bhatt, V. R. (2021). Early mortality and overall survival in acute promyelocytic leukemia: do real-world data match results of the clinical trials? *Leukemia & Lymphoma*, 62(8), 1949. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1894651>
- De Kouchkovsky, I., & Abdul-Hay, M. (2016). ‘Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update.’ *Blood Cancer Journal*, 6(7). <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
- Delmonte, O. M., & Fleisher, T. A. (2019). Flow cytometry: Surface markers and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(2), 528–537. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.011>
- Devi, K., & Ali, N. (2021). The curious case of HLA-DR-positive APL. *Clinical Case Reports*, 9(2), 825. <https://doi.org/10.1002/CCR3.3683>
- Díaz Correa, L. M., Madrid Muñoz, C. A., Combariza Vallejo, J. F., Gálvez Cárdenas, K. M., Olaya Colorado, V., & Donado Gómez, J. H. (2017). Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 4(2), 40. <https://doi.org/10.51643/22562915.236>

- Dinmohamed, A. G., Szabó, A., Van Der Mark, M., Visser, O., Sonneveld, P., Cornelissen, J. J., Jongen-Lavrencic, M., & Rijneveld, A. W. (2015). Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia* 2016 30:2, 30(2), 310–317. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.230>
- Dong, Y., Shi, O., Zeng, Q., Lu, X., Wang, W., Li, Y., Wang, Q., Wang, Q., & Wang, Q. (2020). Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Experimental Hematology and Oncology*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S40164-020-00170-6/FIGURES/5>
- Dorantes-Acosta, E., Medina-Sanson, A., Dávila-Ornelas, K., & López-Martínez, B. (2013). 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). *Gaceta Mexicana de Oncología*, 12(3), 136–142.
- Driscoll, J. J., & Rixe, O. (2009). Overall survival: Still the gold standard: Why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer Journal*, 15(5), 401–405. <https://doi.org/10.1097/PPO.0B013E3181BDC2E0>
- EsSalud, L. (2019). “*Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda: Guía en Versión Extensa.*
- Fuentes, M., Rojas, P., Ernst, D., Ocqueteau, M., Bertin, P., Sarmiento, M., & Ramírez, P. (2015). Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014. *Revista Médica de Chile*, 143(10), 1269–1276. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015001000005>

- Gajendra, S., Sachdev, R., Dorwal, P., Goel, S., Jha, B., & Sahni, T. (2014). Mixed-phenotypic acute leukemia: Cytochemically myeloid and phenotypically early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Research*, 49(3), 196–198. <https://doi.org/10.5045/BR.2014.49.3.196>
- Gamis, A. S., Alonzo, T. A., Meshinchi, S., Sung, L., Gerbing, R. B., Raimondi, S. C., Hirsch, B. A., Kahwash, S. B., Heerema-McKenney, A., Winter, L., Glick, K., Davies, S. M., Byron, P., Smith, F. O., & Aplenc, R. (2014). Gemtuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With De Novo Acute Myeloid Leukemia Improves Event-Free Survival by Reducing Relapse Risk: Results From the Randomized Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *Journal of Clinical Oncology*, 32(27), 3021. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.3628>
- García, L., Cabrero, M., & del Cañizo, C. (2016). Leucemias agudas. *Medicine (Spain)*, 12(21), 1201–1212. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.10.011>
- García Vela, J. A., Monteserin, M. C., Delgado, I., Benito, L., & Oña, F. (2009). Aberrant Immunophenotypes Detected by Flow Cytometry in Acute Lymphoblastic Leukemia. *https://doi.org/10.3109/10428190009148848*, 36(3–4), 275–284. <https://doi.org/10.3109/10428190009148848>
- Garg, N., Gupta, R., & Kotru, M. (2021). CD34 is not Expressed by Blasts in a Third of B-ALL Patients and Its Negativity is associated with Aberrant Marker Expression: A Retrospective Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 22(3), 919–925. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.3.919>
- Ghafoor, T., Khalil, S., Farah, T., Ahmed, S., & Sharif, I. (2020). Prognostic Factors in Childhood Acute Myeloid Leukemia; Experience from A Developing Country. *Cancer Reports*, 3(5). <https://doi.org/10.1002/CNR2.1259>

- Gianni, F., Belver, L., & Ferrando, A. (2020). The Genetics and Mechanisms of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(3).
<https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A035246>
- Goel, M. K., Khanna, P., & Kishore, J. (2010). Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *International Journal of Ayurveda Research*, 1(4), 274.
<https://doi.org/10.4103/0974-7788.76794>
- Greaves, M. F. (1997). Aetiology of acute leukaemia. *Lancet*, 349(9048), 344–349.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09412-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09412-3)
- Gupta, M., Monga, L., Mehrotra, D., Chhabra, S., Singhal, S., & Sen, R. (2021). - Immunophenotypic Aberrancies in Acute Leukemia: A Tertiary Care Centre Experience. *Oman Medical Journal*, 36(1), e218. <https://doi.org/10.5001/OMJ.2021.03>
- Gupta, N., Pawar, R., Banerjee, S., Brahma, S., Rath, A., Shewale, S., Parihar, M., Singh, M., Arun, S. R., Krishnan, S., Bhattacharyya, A., Das, A., Kumar, J., Bhawe, S., Radhakrishnan, V., Nair, R., Chandy, M., Arora, N., & Mishra, D. (2019a). Spectrum and immunophenotypic profile of acute leukemia: A tertiary center flow cytometry experience. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 11(1).
<https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.017>
- Gupta, N., Pawar, R., Banerjee, S., Brahma, S., Rath, A., Shewale, S., Parihar, M., Singh, M., Arun, S. R., Krishnan, S., Bhattacharyya, A., Das, A., Kumar, J., Bhawe, S., Radhakrishnan, V., Nair, R., Chandy, M., Arora, N., & Mishra, D. (2019b). Spectrum and immunophenotypic profile of acute leukemia: A tertiary center flow cytometry experience. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 11(1).
<https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.017>

- Gupta, R., Garg, N., Kotru, M., Kumar, D., & Pathak, R. (2022). Immunophenotypic characteristics of T lineage acute lymphoblastic leukemia: absence of immaturity markers-TdT, CD34 and HLADR is not uncommon. *American Journal of Blood Research*, 12(1), 1.
- Gupta, V., Chun, K., Yi, Q. L., Minden, M., Schuh, A., Wells, R., & Brandwein, J. (2005). Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients ≥ 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer*, 103(10), 2082–2090. <https://doi.org/10.1002/CNCR.21006>
- Hanbali, A., Kotb, A., Fakih, R. El, Alfraih, F., Shihata, N., Rasheed, W., Ahmed, S. O., Shaheen, M., Alhayli, S., Alahmari, A., Alotaibi, A., Alshaibani, A., Albabtain, A., Alfayez, M., Hassan, M., Alsharif, F., Chaudhri, N., Almohareb, F., Alzahrani, H., & Aljurf, M. (2023). Improved survival of adolescents and young adults patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Https://Doi.Org/10.2217/Ijh-2022-0005*, 12(1), 42–2045. <https://doi.org/10.2217/IJH-2022-0005>
- Henrique Sousa Pinheiro, L., Dantas Trindade, L., Fernandes de Oliveira Costa, A., de Lima Silva, N., Freire Sandes, A., Antônio Prado Nunes, M., Bani Correa, C., Arthur Cardoso Almeida, C., Silveira da Cruz, G., Pereira de Lyra Junior, D., & Marta Schimieguel, D. (2020a). Aberrant Phenotypes in Acute Myeloid Leukemia and Its Relationship with Prognosis and Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 14(4), 274. <https://doi.org/10.18502/IJHOSCR.V14I4.4484>
- Henrique Sousa Pinheiro, L., Dantas Trindade, L., Fernandes de Oliveira Costa, A., de Lima Silva, N., Freire Sandes, A., Antônio Prado Nunes, M., Bani Correa, C., Arthur Cardoso Almeida, C., Silveira da Cruz, G., Pereira de Lyra Junior, D., & Marta Schimieguel, D.

- (2020b). Aberrant Phenotypes in Acute Myeloid Leukemia and Its Relationship with Prognosis and Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 14(4), 274. <https://doi.org/10.18502/IJHOSCR.V14I4.4484>
- Henrique Sousa Pinheiro, L., Dantas Trindade, L., Fernandes de Oliveira Costa, A., de Lima Silva, N., Freire Sandes, A., Antônio Prado Nunes, M., Bani Correa, C., Arthur Cardoso Almeida, C., Silveira da Cruz, G., Pereira de Lyra Junior, D., & Marta Schimieguel, D. (2020c). Aberrant Phenotypes in Acute Myeloid Leukemia and Its Relationship with Prognosis and Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 14(4), 274. <https://doi.org/10.18502/IJHOSCR.V14I4.4484>
- Herold, N. C., & Mitra, P. (2022, May 8). Immunophenotyping. *Childhood Leukemias, Third Edition*, 72–112. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977633.005>
- Hilberink, J., Huls, G., Hilberink, J., & Huls, G. (2021). Treatment of AML in Older Patients. *Acute Leukemias*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.94979>
- Inaba, H., & Pui, C. H. (2021). Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/JCM10091926>
- Jaime-Pérez, J. C., Santos, J. A. H. de los, & Gómez-Almaguer, D. (2020). Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia in a single Latin American center: impact of improved treatment scheme and support therapy on survival. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 42(4), 320. <https://doi.org/10.1016/J.HTCT.2019.09.005>

- Jalal, S. D., Al-Allawi, N. A. S., & Al Doski, A. A. S. (2017). Immunophenotypic aberrancies in acute lymphoblastic leukemia from 282 Iraqi patients. *International Journal of Laboratory Hematology*, 39(6), 625–632. <https://doi.org/10.1111/IJLH.12716>
- Jiménez de Samudio, A., Samudio, M., & Caniza, M. A. (2016). Factores de riesgo asociados a la sobrevida en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr. (Asunción)*, 43(1), 18–26.
- José, B. S., Pérez, E., & Madero, R. (2009). Métodos estadísticos en estudios de supervivencia. *Anales de Pediatría Continuada*, 7(1), 55–59. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(09\)70453-6](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(09)70453-6)
- Kantarjian, H. M., Keating, M. J., & Freireich, E. J. (2018). Toward the potential cure of leukemias in the next decade. *Cancer*, 124(22), 4301–4313. <https://doi.org/10.1002/CNCR.31669>
- Kasonkanji, E., Kimani, S., Skiver, B., Ellis, G., Seguin, R., Kaimila, B., Tomoka, T., Mulenga, M., Montgomery, N., Fedoriw, Y., Gopal, S., Westmorland, K. D., & Painschab, M. S. (2022). Clinical Characteristics and Outcomes of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults in Malawi. *JCO Global Oncology*, 8(8). <https://doi.org/10.1200/GO.21.00388>
- Kumar, C. C. (2011). Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid Leukemia. *Genes and Cancer*, 2(2), 95–107. <https://doi.org/10.1177/1947601911408076>
- Ladines-Castro, W., Barragán-Ibañez, G., Luna-Pérez, M. A., Santoyo-Sánchez, A., Collazo-Jaloma, J., Mendoza-García, E., & Ramos-Peñafiel, C. O. (2016, April). Morphology of leukaemias. *Revista Médica Del Hospital General de México*, 79(2), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.06.007>

- Lagunas, F. A., Chávez, V., Gómez, M. Á., & Cortes, C. (2017). Leucemia mieloide aguda: alteraciones genéticas y su pronóstico clínico. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, 11(4), 339. [/pmc/articles/PMC5767295/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35767295/)
- Lagunas-Rangel, F. A. (2016a). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. In *Gaceta Mexicana de Oncología* (Vol. 15, Issue 3, pp. 150–157). No longer published by Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>
- Lagunas-Rangel, F. A. (2016b, May 1). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(3), 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>
- Lepe-Zúñiga, J. L., Jerónimo-López, F. J., & Hernández-Orantes, J. G. (2017). Cytopathologic features of childhood acute leukemia at the Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, Mexico. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 74(2), 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.12.002>
- Lepe-Zúñiga, J. L., Méndez-Cigarroa, A. O., Jerónimo-López, F. J., Hernández-Orantes, J. G., Lepe-Zúñiga, J. L., Méndez-Cigarroa, A. O., Jerónimo-López, F. J., & Hernández-Orantes, J. G. (2018). Sobrevida global de pacientes con leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 75(6), 338–351. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.18000013>
- Leyto-Cruz, F. (2018). Leucemia mieloide aguda. *Revista de Hematología*, 19(1), 24–40.
- Litzow, M. R., & Ferrando, A. A. (2015). How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*, 126(7), 833–841. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-10-551895>

- Liu, Y. F., Wang, B. Y., Zhang, W. N., Huang, J. Y., Li, B. S., Zhang, M., Jiang, L., Li, J. F., Wang, M. J., Dai, Y. J., Zhang, Z. G., Wang, Q., Kong, J., Chen, B., Zhu, Y. M., Weng, X. Q., Shen, Z. X., Li, J. M., Wang, J., ... Chen, S. J. (2016). Genomic Profiling of Adult and Pediatric B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *EBioMedicine*, 8, 173. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2016.04.038>
- Llimpe Mitma, Y., & Yarlequé Chocas, A. (2018). *Estudio citogenético y análisis de supervivencia global en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda. INEN, periodo 2001-2011.* <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/1796/ENagmakm.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Lovato, P. E. (2015a). Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. *Revista Médica Herediana*, 26(3), 160–166.
- Lovato, P. E. (2015b). Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios. *Revista Medica Herediana*, 26(3), 160–166.
- Malard, F., & Mohty, M. (2020). Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet (London, England)*, 395(10230), 1146–1162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1)
- Manzano Hernandez, Y. D. (2014). *CARACTERIZACIÓN INMUNOFENOTÍPICA, CITOGÉNÉTICA Y CELULAR DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA. UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SÁN NICOLÁS DE HIDALGO.*
- Master, S., Koshy, N., Mansour, R., & Shi, R. (2019). Effect of Stem Cell Transplant on Survival in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCDB Analysis. *Anticancer Research*, 39(4), 1899–1906. <https://doi.org/10.21873/ANTICANRES.13298>

- McKinnon, K. M. (2018). Flow Cytometry: An Overview. *Current Protocols in Immunology*, 120, 5.1.1. <https://doi.org/10.1002/CPIM.40>
- Mejía-Buriticá, L., Torres-Hernández, J. D., & Vásquez, G. de J. (2020). Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte. *Iatreia*, 34(1), 42–53. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.76>
- Merino, A. (2010, July 1). Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Revista Del Laboratorio Clinico*, 3(3), 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2010.05.002>
- MINSA. (2017). *Integral De La Leucemia Linfática*.
- Morais, R. V. de, Souza, M. V. de, Silva, K. A. de S., Santiago, P., Lorenzoni, M. C., Lorea, C. F., Junior, C. G. de C., Taniguchi, A. N. R., Scherer, F. F., Michalowski, M. B., & Daudt, L. E. (2021a). Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *Jornal de Pediatria*, 97(2), 204. <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2020.02.003>
- Morais, R. V. de, Souza, M. V. de, Silva, K. A. de S., Santiago, P., Lorenzoni, M. C., Lorea, C. F., Junior, C. G. de C., Taniguchi, A. N. R., Scherer, F. F., Michalowski, M. B., & Daudt, L. E. (2021b). Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. *Jornal de Pediatria*, 97(2), 204. <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2020.02.003>
- Morales Zapata, F. del P., & Ambulay Grados, R. (2019). Perfil clínico-hematológico y epidemiológico en los pacientes pediátricos con cáncer linfohematopoyético en un hospital de Piura-Perú, 2014-2018. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 20(1), 62–70. <https://doi.org/10.30554/archmed.20.1.3374.2020>
- Muffly, L., & Larson, R. A. (2012). Improving outcomes in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: promising results from the Children's Oncology Group

- incorporating nelarabine into front-line therapy. *Translational Pediatrics*, 1(2), 120.
<https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2224-4336.2012.09.03>
- Muniraj, F. (2015). Classification of Acute Leukemias – Past, Present, and Future. *IJSS Case Reports & Reviews*, 1(12), 61–66. <https://doi.org/10.17354/cr/2015/93>
- Muñoz Calleja, C., & Minguela Puras, A. (2018). *Diagnóstico y monitorización inmunofenotípica de las neoplasias leucocitarias* (C. Muñoz Calleja & A. Minguela Puras, Eds.; 1st Editio). <https://www.elsevier.com/books/diagnostico-y-monitorizacion-inmunofenotipica-de-las-neoplasias-leucocitarias/munoz-calleja/978-84-9113-249-3>
- National Cancer Institute. (2022). *PDQ Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil*.
 Actualización: 13/05/2022.
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>
- Neaga, A., Jimbu, L., Mesaros, O., Bota, M., Lazar, D., Cainap, S., Blag, C., & Zdrengeha, M. (2021). Why Do Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Fare Better Than Adults? *Cancers*, 13(15). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13153886>
- Neri Guarachi, L. E., & Torres Aldunate, T. G. (2016). *Caracterización epidemiológica, demográfica hematológica de las leucemias mieloides agudas por citometría de flujo en las gestiones 2011-2012*. <http://repositorio.umsa.bo/xmlui/handle/123456789/17347>
- Nordlund, J., & Syvänen, A. C. (2018, August 1). Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Cancer Biology*, 51, 129–138.
<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.09.001>
- Novoa, V., Núñez, N. A., Carballo, O. G., & Lessa, C. F. (2013). Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de buenos aires. *Medicina (Argentina)*, 73(1), 9–16.

- O'Dwyer, K. M. (2022). Optimal approach to T-cell ALL. *Hematology: The American Society of Hematology Education Program*, 2022(1), 197. <https://doi.org/10.1182/HEMATOLOGY.2022000337>
- Ono, T., Takeshita, A., Kishimoto, Y., Kiyoi, H., Okada, M., Yamauchi, T., Emi, N., Horikawa, K., Matsuda, M., Shinagawa, K., Monma, F., Ohtake, S., Nakaseko, C., Takahashi, M., Kimura, Y., Iwanaga, M., Asou, N., & Naoe, T. (2014). Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Science*, 105(1), 97. <https://doi.org/10.1111/CAS.12319>
- Othus, M., van Putten, W., Lowenberg, B., Petersdorf, S. H., Nand, S., Erba, H., Appelbaum, F., Hills, R., Russell, N., Burnett, A., & Estey, E. (2016). Relationship between event-free survival and overall survival in acute myeloid leukemia: a report from SWOG, HOVON/SAKK, and MRC/NCRI. *Haematologica*, 101(7), e284–e286. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2015.138552>
- Ouyang, G., Xu, Z., Jiang, D., Zhu, H., Wang, Y., Wu, W., Sun, Y., Sheng, L., Xu, K., Lou, Y., Mu, Q., Zhang, Y., Wu, N., Cheng, J., & Duan, S. (2019). Clinically useful flow cytometry approach to identify immunophenotype in acute leukemia. *Journal of International Medical Research*, 47(4), 1483–1492. <https://doi.org/10.1177/0300060518819637>
- Ozores García, L. (2021). *Leucemia linfoblástica aguda y la terapia de células CAR-T en pacientes pediátricos. Cuidados de enfermería.*
- Paietta, E., Ferrando, A. A., Neuberg, D., Bennett, J. M., Racevskis, J., Lazarus, H., Dewald, G., Rowe, J. M., Wiernik, P. H., Tallman, M. S., & Look, A. T. (2004). Activating FLT3 mutations in CD117/KIT+ T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Blood*, 104(2), 558–560. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2004-01-0168>

- Pui, C. H., Yang, J. J., Hunger, S. P., Pieters, R., Schrappe, M., Biondi, A., Vora, A., Baruchel, A., Silverman, L. B., Schmiegelow, K., Escherich, G., Horibe, K., Benoit, Y. C. M., Izraeli, S., Yeoh, A. E. J., Liang, D. C., Downing, J. R., Evans, W. E., Relling, M. V., & Mullighan, C. G. (2015). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*, 33(27), 2938. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1636>
- Radhakrishnan, V., Thampy, C., Ganesan, P., Rajendranath, R., Ganesan, T. S., Rajalekshmy, K. R., & Sagar, T. G. (2016). Acute Myeloid Leukemia in Children: Experience from Tertiary Cancer Centre in India. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*, 32(3), 257. <https://doi.org/10.1007/S12288-015-0591-5>
- Raetz, E. A., & Teachey, D. T. (2016). T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology: The American Society of Hematology Education Program*, 2016(1), 580. <https://doi.org/10.1182/ASHEDUCATION-2016.1.580>
- Rai, S., Singh, S., & Gupta, R. (2020). Prognostic significance of CD56 and CD7 in acute myeloid leukaemia and their outcome. *American Journal of Blood Research*, 10(4), 109.
- Raimondi, S. C. (2007). *Leucemia linfoblástica aguda de linaje T (LLA-T)*. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. [https://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1374/t-lineage-acute-lymphoblastic-leukemia-\(t-all\)](https://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1374/t-lineage-acute-lymphoblastic-leukemia-(t-all))
- Reading, C., Estey, E., Huh, Y., Claxton, D., Sanchez, G., Terstappen, L., O'Brien, M., Baron, S., & Deisseroth, A. (1993). Expression of Unusual Immunophenotype Combinations in Acute Myelogenous Leukemia. *Blood*, 81(11), 3083–3090. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V81.11.3083.3083>
- Rebagliati, H. N. E. M. (2015). *LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO PROMIELOCITICA EN ADULTOS DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA*.

- Repp, R., Schaekel, U., Helm, G., Thiede, C., Soucek, S., Pascheberg, U., Wandt, H., Aulitzky, W., Bodenstern, H., Sonnen, R., Link, H., Ehninger, G., & Gramatzki, M. (2003). Immunophenotyping is an independent factor for risk stratification in AML. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 53B(1), 11–19. <https://doi.org/10.1002/CYTO.B.10030>
- Roa-Higuera, D. C., Fiorentino, S., Rodríguez-Pardo, V. M., Campos-Arenas, A. M., Infante-Acosta, E. A., Cardozo-Romero, C. C., & Quijano-Gómez, S. M. (2010). Immunophenotypic analysis of normal cell samples from bone marrow: Applications in quality control of cytometry laboratories. *Universitas Scientiarum*, 15(3), 206–223. <https://doi.org/10.11144/javeriana.sc15-3.iaon>
- Roshal, M., Fromm, J. R., Winter, S., Dunsmore, K., & Wood, B. L. (2010). Immaturity associated antigens are lost during induction for T cell lymphoblastic leukemia: implications for minimal residual disease detection. *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry*, 78(3), 139. <https://doi.org/10.1002/CYTO.B.20511>
- Rubnitz, J. E., Onciu, M., Pounds, S., Shurtleff, S., Cao, X., Raimondi, S. C., Behm, F. G., Campana, D., Razzouk, B. I., Ribeiro, R. C., Downing, J. R., & Pui, C. H. (2009). Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood*, 113(21), 5083–5089. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2008-10-187351>
- Sánchez Salinas, A., Monserrat Coll, J., Rosique Cortina, P., & Moraleda Jiménez, J. M. (2012). Leucemias agudas. *Medicine (Spain)*, 11(21), 1268–1279. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70450-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70450-X)
- Santos, M. M. Dos, Santos, A. S. Dos, Santos, H. H. de M., Santos, L. da S., Nascimento, R. J. M., & Torres, A. J. L. (2023). Immunophenotypic characterization of acute leukemias in Bahia, Brazil. *Einstein*, 21, eAO0117. https://doi.org/10.31744/EINSTEIN_JOURNAL/2023AO0117

- Santos, W. M., Fernandes Oliveira Costa, A., Sousa Pinheiro, L. H., De Lima Silva, N., Sandes, A. F., Antônio, M., Nunes, P., Correa, C. B., Arthur, C., Almeida, C., De, G., Cruz, S., Pereira De Lyra Junior, D., Schimieguel, D. M., Henrique, L., Pinheiro, S., Nune, P., & Marta, D. (2019). Role of New Immunophenotypic Markers on Prognostic and Overall Survival of Acute Lymphoblastic Leukaemia – A Systematic Review and Meta-analysis. *European Oncology & Haematology*, 15(1), 43–49. <https://doi.org/10.17925/EOH.2019.15.1.43>
- Sasaki, K., Jabbour, E., Short, N. J., Jain, N., Ravandi, F., Pui, C. H., & Kantarjian, H. (2021). Acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980–2017. *American Journal of Hematology*, 96(6), 650–658. <https://doi.org/10.1002/AJH.26156>
- Schuschel, K., Helwig, M., Hüttelmaier, S., Heckl, D., Klusmann, J. H., & Hoell, J. I. (2020). RNA-Binding Proteins in Acute Leukemias. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10). <https://doi.org/10.3390/IJMS21103409>
- Shah, M. A., Ahmad, U., Mahmood, M. T., Ahmad, A. H., & Bakar, M. A. (2022). Frequency of CD34 and CD10 Expression in Adolescent and Young Adult Patients Having Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Correlation With Clinical Outcomes: A Single-Center Study. *Cureus*, 14(1). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.21261>
- Shaikh, M. R., Haider, G., Shahid, A., Rahool, R., Beg, S., Memon, P., & Nouman, M. (2021). One Year Disease Free Survival In Acute Myeloid Leukemia Patients After Induction Remission. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 33(3), 475–479.
- Sharma, M., Sachdeva, M., Varma, N., Varma, S., & Marwaha, R. (2016). Characterization of immunophenotypic aberrancies in adult and childhood acute lymphoblastic leukemia: A

- study from Northern India. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 620–626. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.147716>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7–33. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21708>
- Soriano-Villalobos, I., Vásquez-Danjanovic, E., Niquén-Fiestas, S., Fernández-Infantes, M., Castañeda-Coronel, K., Fernández-Mogollón, J. L., Chauca-Cavero, J., Chung-Yep, C., & Tello-Vera, S. (2015a). Caracterización inmunofenotípica de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital Nivel III en el periodo 2010-2013, Chiclayo-Perú. *Revista Del Cuerpo Médico Del HNAAA*, 8(1), 5–8. <https://doi.org/10.35434/RCMHNAAA.2015.81.229>
- Soriano-Villalobos, I., Vásquez-Danjanovic, E., Niquén-Fiestas, S., Fernández-Infantes, M., Castañeda-Coronel, K., Fernández-Mogollón, J. L., Chauca-Cavero, J., Chung-Yep, C., & Tello-Vera, S. (2015b). 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*, 8(1), 5–8. <https://doi.org/10.35434/RCMHNAAA.2015.81.229>
- Soriano-Villalobos, I., Vásquez-Danjanovic, E., Niquén-Fiestas, S., Fernández-Infantes, M., Castañeda-Coronel, K., Fernández-Mogollón, J. L., Chauca-Cavero, J., Chung-Yep, C., & Tello-Vera, S. (2015c). 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*, 8(1), 5–8. <https://doi.org/10.35434/RCMHNAAA.2015.81.229>

- Stahl, M., & Tallman, M. S. (2019). Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all. *Leukemia & Lymphoma*, 60(13), 3107. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1613540>
- Suárez, V. M., Suárez, V. M., Abraham, C. M., Domínguez, G. D., Garrido, Y. M., Díaz, R. M. L., García, S. M., Otero, A. G., Nodarse, R. F., Hernández, T. C., & Sojo, C. V. (2017). Expresión del antígeno CD45 en la Leucemia Linfocítica aguda Pediátrica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 33(2).
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Supriyadi, E., Veerman, A. J. P., Sutaryo, Purwanto, I., Vd Ven, P. M., & Cloos, J. (2012). Myeloid Antigen Expression in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Relevance for Clinical Outcome in Indonesian ALL-2006 Protocol. *Journal of Oncology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/135186>
- Tario, J. D., & Wallace, P. K. (2014). Reagents and Cell Staining for Immunophenotyping by Flow Cytometry. *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*, 3678–3701. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.07104-5>
- Tasayco Rosales, C. S. (2013). Características epidemiológicas, inmunofenotípicas y aspectos de laboratorio de las neoplasias hematológicas en niños menores de 1 año, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 2000-2010. In *Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

- Tebbi, C. K. (2021). Etiology of Acute Leukemia: A Review. *Cancers*, 13(9).
<https://doi.org/10.3390/CANCERS13092256>
- Tello-Vera, S., Colchado-aguilar, J., Carpio-vásquez, W., Rodríguez-gueorguiev, N., & Díaz-vélez, C. (2018). Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Revista Venezolana de Oncología*, 30, 1–9.
- Testi, A. M., D'Angiò, M., Locatelli, F., Pession, A., & Coco, F. Lo. (2014). Acute Promyelocytic Leukemia (APL): Comparison Between Children and Adults. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 6(1), 2014032.
<https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.032>
- Vaughan, J., Wiggill, T. M., Willem, P., Bouwer, N., & Hodgkinson, K. (2021). Acute Lymphoblastic Leukaemia in Johannesburg, South Africa: The State-Sector Experience. *Blood*, 138(Supplement 1), 4029. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2021-147912>
- Vakiti, A., & Mewawalla, P. (2023). Acute Myeloid Leukemia. StatPearls.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>
- Wang, S. A., & Czader, M. B. (2018). Focused reviews of practical flow cytometry applications in hematopathology. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 96(1), cyto.b.21758.
<https://doi.org/10.1002/cyto.b.21758>
- Webber, B. A., Cushing, M. M., & Li, S. (2008). Prognostic significance of flow cytometric immunophenotyping in acute myeloid leukemia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 1(2), 124–133.
- Wenge, D. V., Wethmar, K., Klar, C. A., Kolve, H., Sauer, T., Angenendt, L., Evers, G., Call, S., Kerkhoff, A., Khandanpour, C., Kessler, T., Mesters, R., Schliemann, C., Mikesch, J. H., Reicherts, C., Brüggemann, M., Berdel, W. E., Lenz, G., & Stelljes, M. (2022).

Characteristics and Outcome of Elderly Patients (>55 Years) with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers*, 14(3), 565. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14030565>

Whiteley, A. E., Price, T. T., Cantelli, G., & Sipkins, D. A. (2021). Leukaemia: a model metastatic disease. *Nature Reviews. Cancer*, 21(7), 461. <https://doi.org/10.1038/S41568-021-00355-Z>

Wimalachandra, M., Prabashika, M., Dissanayake, M., de Silva, R., & Gooneratne, L. (2020). Immunophenotypic characterization of acute lymphoblastic leukemia in a flowcytometry reference centre in Sri Lanka. *Ceylon Medical Journal*, 65(1–2), 23. <https://doi.org/10.4038/cmj.v65i1-2.9133>

Xie, S., & Hossain, M. J. (2018). Survival differences in childhood and young adult acute myeloid leukemia: A cross-national study using US and England data. *Cancer Epidemiology*, 54, 19–24. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2018.03.001>

Xu, F., Yin, C. X., Wang, C. L., Jiang, X. J., Jiang, L., Wang, Z. X., Yi, Z. S., Huang, K. K., & Meng, F. Y. (2014). Immunophenotypes and Immune Markers Associated with Acute Promyelocytic Leukemia Prognosis. *Disease Markers*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/421906>

Yilmaz, M., Kantarjian, H., & Jabbour, E. (2017). Treatment of acute lymphoblastic leukemia in older adults: Now and the future. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 15(4), 266–274.

Zhuang, S. H., Xiu, L., & Elsayed, Y. A. (2009). Overall survival: A gold standard in search of a surrogate: The value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. *Cancer Journal*, 15(5), 395–400. <https://doi.org/10.1097/PPO.0B013E3181BE231D>

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

**Supervivencia e Inmunofenotipos en Pacientes con Leucemias Agudas
Diagnosticadas por Citometría de Flujo en un hospital Nivel III de Chiclayo Perú
2015-2019**

1. Código de informe:
2. Edad al diagnóstico:
3. Sexo:
 - Masculino:
 - Femenino:
4. Tipo de leucemia:
 - LMA:
 - Promielocítica
 - No promielocítica
 - LLA:
 - LLA-B:
 - LLA-T:
5. Panel inmunofenotipo.....
6. Tipo de aberración:

<ul style="list-style-type: none"> ➤ LLA-B <ul style="list-style-type: none"> • Infidelidad de línea: • Asincronismo: • Hiperexpresión: • Fenotipos infrecuentes: ➤ LLA-T <ul style="list-style-type: none"> • Asincronismo: • Fenotipo ectópico: • Fenotipo infrecuente: • Pérdidas antigénicas: 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ LMA <ul style="list-style-type: none"> • Infidelidad de línea: • Sobreexpresión: • Asincronismo:
---	--
7. Fecha del diagnóstico:
8. Situación actual:
 - vivo:
9. Fecha de fallecimiento:

ANEXO 2



INSTANCIA ENCARGADA DEL ÁREA DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO
RED ASISTENCIAL LAMBAYEQUE "JUAN AITA VALLE"

NOTA N° 93 - I.E.A.I-GRALA. "JAV"- ESSALUD-2020
Chiclayo, 19 de Mayo del 2020

Señor
BACH. JUAN DE DIOS JUAREZ YNOÑAN
Investigador Principal
Presente. -

Sirva la presente para saludarlo atentamente así mismo hago de su conocimiento que el Proyecto de Investigación; ha sido revisado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Red Asistencial Lambayeque "Juan Aita Valle", de acuerdo con la Directiva N° 03-IETSI-ESSALUD-2019, V01: "DIRECTIVA QUE REGULA EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACION EN SALUD", que detallo:

- **Título:** SUPERVIVENCIA E INMUNOFENOTIPOS EN PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS DIAGNOSTICADOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN UN HOSPITAL NIVEL III DE CHICLAYO PERÚ 2015-2019
- **Autor(es):** BACH. JUAN DE DIOS JUÁREZ YNOÑAN
- **Asesor(es):**
DR. CÉSAR GUZMÁN VIGO
DR. STALIN TELLO VERA
- **Institución:** UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
- **Facultad:** CIENCIAS BIOLÓGICAS
- **Condición:** Aprobado. Puede ejecutar.
- **Motivo de la investigación:** OPTAR TÍTULO DE BIÓLOGO
- **Área de Investigación:** SERVICIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO DE LA RED ASISTENCIAL LAMBAYEQUE
- **Periodo de permiso de ejecución:** Del 18 de Mayo al 18 de Setiembre del 2020

Debo manifestar que el autor del mencionado Proyecto alcanzará al Área de Biblioteca – Red Asistencial Lambayeque, un ejemplar de la Tesis.

Cabe indicar que el proyecto antes mencionado se llevará a cabo en el SERVICIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO DE LA RED ASISTENCIAL LAMBAYEQUE.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,

CCR/cva
Adjunto: () FOLIOS

NIT	1298	2020	1373
-----	------	------	------



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUÍZ GALLO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN



ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACION N° 005-2024-FCCBB-UI

Siendo las 08:30 horas del día 18 de enero de 2024, se reunieron los Miembros del Jurado evaluador de la tesis titulada **"Supervivencia e Inmunofenotipos en Pacientes con Leucemias Agudas Diagnosticados por Citometría de Flujo en un hospital Nivel III de Chiclayo Perú 2015-2019"**, con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:

Dra. Ana María del Socorro Vásquez de Cumpa
Dr. Néstor Rodríguez Alayo
MSc. Marco Antonio Guzmán Tello
Dr. César Alberto Guzmán Vigo

Presidenta
Secretario
Vocal
Asesor

Acto de sustentación fue autorizado por Resolución N° 012-2024-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 16 de enero de 2024.

La Tesis presentada y sustentada por el Bachiller **JUAN DE DIOS JUÁREZ YNOÑAN** tuvo una duración de 30 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones de los miembros del jurados; se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de (EXCELENTE) (20) en la escala vigesimal.

Por lo que el Bachiller **JUAN DE DIOS JUÁREZ YNOÑAN** queda **APTO** para obtener el título profesional de Licenciado en Biología de acuerdo con la Ley Universitaria 30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Siendo las 10:30 se dio por concluido el presente acto académico, dándose conformidad al presente acto, con la firma de los miembros del jurado.

Firman:

Dra. Ana María del Socorro Vásquez de Cumpa,
Presidenta

MSc. Marco Antonio Guzmán Tello,
Vocal

Dr. Néstor Rodríguez Alayo
Secretario

Dr. César Alberto Guzmán Vigo
Asesor

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo, **Dr. César Alberto Guzmán Vigo**, Asesor(a) de Tesis, del Br. **Juan De Dios Juárez Ynoñan**, autor de la tesis de Licenciatura Titulada: ***“Supervivencia e inmunofenotipos en pacientes con leucemias agudas diagnosticados por citometría de flujo en un hospital nivel III de Chiclayo Perú 2015-2019”***, luego de la revisión exhaustiva del documento constato que la misma tiene un índice de similitud de 12% verificable en el reporte de similitud del programa Turnitin.

El suscrito analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Lambayeque, 13 de Diciembre del 2023.



Dr. César Alberto Guzmán Vigo

Supervivencia e inmunofenotipos en pacientes con leucemias agudas diagnosticados por citometría de flujo en un hospital nivel III de Chiclayo Perú 2015-2019

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

pt.slideshare.net

Fuente de Internet

<1%

2

tecnoticias.net

Fuente de Internet

<1%

3

www.revhematologia.sld.cu

Fuente de Internet

<1%

4

addi.ehu.es

Fuente de Internet

<1%

5

cyberleninka.org

Fuente de Internet

<1%

6

Submitted to Ilerna Online

Trabajo del estudiante

<1%

7

ri-ng.uaq.mx

Fuente de Internet

<1%

8

Submitted to Universidad de Burgos UBUCEV

Trabajo del estudiante

<1%



9	Submitted to Universidad de Valladolid	< 1 %
	Trabajo del estudiante	
10	eprints.uanl.mx	< 1 %
	Fuente de Internet	
11	medicalnovastudents.blogspot.com	< 1 %
	Fuente de Internet	
12	Submitted to Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo	< 1 %
	Trabajo del estudiante	
13	prezi.com	< 1 %
	Fuente de Internet	
14	www.dspace.uce.edu.ec:8080	< 1 %
	Fuente de Internet	
15	pt.scribd.com	< 1 %
	Fuente de Internet	
16	Submitted to Universidad de Málaga – Tii	< 1 %
	Trabajo del estudiante	
17	core.ac.uk	< 1 %
	Fuente de Internet	
18	repositorio.upch.edu.pe	< 1 %
	Fuente de Internet	
19	Submitted to Infile	< 1 %
	Trabajo del estudiante	
20	repository.javeriana.edu.co	



Fuente de Internet

<1 %

21

www.yumpu.com

Fuente de Internet

<1 %

22

safh.org

Fuente de Internet

<1 %

23

Perea Durán, Granada, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Medicina. "Factores pronósticos en leucemia mieloide aguda: utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares", [Barcelona] : Universitat Autònoma de Barcelona,, 2011

Fuente de Internet

<1 %

24

Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS

Trabajo del estudiante

<1 %

25

Submitted to Universidad Ricardo Palma

Trabajo del estudiante

<1 %

26

dspace.uvaq.edu.mx:8080

Fuente de Internet

<1 %

27

Submitted to unsaac

Trabajo del estudiante

<1 %

28

Submitted to Universitat Internacional de Catalunya

Trabajo del estudiante

<1 %



29	revistadehematologia.org.mx	< 1 %
	Fuente de Internet	
30	www.massgeneral.org	< 1 %
	Fuente de Internet	
31	analesdepediatria.org	< 1 %
	Fuente de Internet	
32	together.stjude.org	< 1 %
	Fuente de Internet	
33	netmd.org	< 1 %
	Fuente de Internet	
34	Submitted to Universidad de Oviedo	< 1 %
	Trabajo del estudiante	
35	Yujing Wu, Aijun Zhang, Wensheng Chen, Qianling Xin et al. "IgD/FcδR is involved in T-cell acute lymphoblastic leukemia and regulated by IgD-Fc-Ig fusion protein", Pharmacological Research, 2023	< 1 %
	Publicación	
36	JF Combariza-Vallejo. "Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo con la citogenética y el tratamiento de consolidación", IATREIA, 2015	< 1 %
	Publicación	
37	Submitted to Universidad Catolica De Cuenca	< 1 %
	Trabajo del estudiante	

38	inicib.urp.edu.pe Fuente de Internet	< 1 %
39	ri.ufs.br Fuente de Internet	< 1 %
40	mriuc.bc.uc.edu.ve Fuente de Internet	< 1 %
41	José Luis Lepe-Zúñiga, Francisco Javier Jerónimo-López, Jorge Gregorio Hernández-Orantes. "Cytological features of childhood acute leukemia at the Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, Mexico", Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition), 2017 Publicación	< 1 %
42	Submitted to Universidad Técnica de Machala Trabajo del estudiante	< 1 %
43	bibmed.ucla.edu.ve Fuente de Internet	< 1 %
44	burjcdigital.urjc.es Fuente de Internet	< 1 %
45	repositoriodemo.continental.edu.pe Fuente de Internet	< 1 %
46	scielo.sld.cu Fuente de Internet	< 1 %
47	prbdoc.uas.edu.mx	

<1 %

48

Santiago Justo Arévalo, Daniela Zapata Sifuentes, César Huallpa Robles, Gianfranco Landa Bianchi et al. "Analysis of the Dynamics and Distribution of SARS-CoV-2 Mutations and its Possible Structural and Functional Implications", Cold Spring Harbor Laboratory, 2020

Publicación

<1 %

49

www.pinterest.com

Fuente de Internet

<1 %

50

Submitted to Pontificia Universidad Catolica del Ecuador – PUCE

Trabajo del estudiante

<1 %

51

dilemascontemporaneoseduccionpolitica.yvalores.com

Fuente de Internet

<1 %

52

dokumen.pub

Fuente de Internet

<1 %

53

repositorio.unid.edu.pe

Fuente de Internet

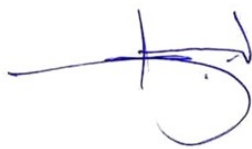
<1 %

54

Carlos Saavedra, Sandra Milena Quijano, Martha Romero, Roberto Jaramillo et al. "Reporte del Primer Consenso Colombiano de Citometría de Flujo para el estudio de trastornos hematológicos", Biomédica, 2012

Publicación

<1 %

55	Submitted to Universidad de Salamanca Trabajo del estudiante	< 1 %
56	eventoshematologia.sld.cu Fuente de Internet	< 1 %
57	idus.us.es Fuente de Internet	< 1 %
58	instituciones.sld.cu Fuente de Internet	< 1 %
59	medicineonline.es Fuente de Internet	< 1 %
60	repositorio.unnoba.edu.ar Fuente de Internet	< 1 %
61	revistas.upch.edu.pe Fuente de Internet	< 1 %
62	Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León Trabajo del estudiante	< 1 %
63	Yanes Perez, Maritel. "Estudio del homicidio en Mexico durante la primera decada del siglo XXI desde la perspectiva de genero. Una profundizacion en el caso de Tabasco", El Colegio de Mexico, 2021 Publicación	< 1 % 
64	www.imss.gob.mx Fuente de Internet	< 1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 15 words

Excluir bibliografía

Activo






Recibo digital


Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Juan De Dios Juárez Ynoñan
Título del ejercicio: Quick Submit
Título de la entrega: Supervivencia e inmunofenotipos en pacientes con leucemi...
Nombre del archivo: INFORME_PROYECTO_JUAN_JU_REZ_YNO_AN_FINAL_CORREG...
Tamaño del archivo: 2.57M
Total páginas: 93
Total de palabras: 21,003
Total de caracteres: 118,762
Fecha de entrega: 12-dic.-2023 12:46p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 2256983540



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA



Supervivencia e inmunofenotipos en pacientes con leucemias agudas diagnosticados por
citometría de flujo en un hospital nivel III de Chiclayo Perú 2015-2019


TESIS
Para optar el título profesional de licenciado en Biología

PRESENTADA POR:
Br. Juan De Dios Juárez Ynoñan


ASESOR:
Dr. César Guzmán Vigo

CO-ASESOR:
MSc. Stalin Tello Vera

Lambayeque, Perú
2023
juarezzy@unprg.edu.pe



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO





César Guzmán Vigo
DNI: 16641434