



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Características, inmunofenotípicas y su relación con  
marcadores de mal pronóstico de las leucemias,  
linfoblásticas agudas, diagnosticadas en Hospital  
Nacional Dos de Mayo, durante el periodo 2011-2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en  
Hematología

**AUTOR**

Angel Johnatan ZUNIGA JARA

**ASESOR**

Dr. David Alberto DIAZ ROBLES

Lima - Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Zuniga A. Características, inmunofenotípicas y su relación con marcadores de mal pronóstico de las leucemias, linfoblásticas agudas, diagnosticadas en Hospital Nacional Dos de Mayo, durante el periodo 2011-2020 [Proyecto de investigación de segunda especialidad]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2023.

---

### Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Angel Johnatan Zuniga Jara
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70339610
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0009-0007-4443-7473">https://orcid.org/0009-0007-4443-7473</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	David Alberto Diaz Robles
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	29610272
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-3256-1764">https://orcid.org/0000-0002-3256-1764</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Oscar Emilio Ruiz Franco
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07214991
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Carlos Alberto Delgado Silva
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10474237
<b>Datos de investigación</b>	

Línea de investigación	B.1.6.1 Factores de riesgo. Prevención y tratamientos: Neoplasia, Diabetes, Salud Mental, Enfermedades Cardiovasculares.
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Autofinanciado
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Lugar: Hospital Nacional Dos de Mayo Dirección: Parque "Historia de la Medicina Peruana", S/N, Av. Miguel Grau 13, Lima 15003 Latitud: -12.05651 Longitud: -77.01608
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2011 – 2020
URL de disciplinas OCDE	Medicina Clínica, Hematología. <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06</a>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

Universidad del Perú. Decana de América

**Facultad de Medicina**

**Vicedecanato de Investigación y Posgrado**



**PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA**

**INFORME DE CALIFICACIÓN**

**MÉDICO: ZUNIGA JARA ANGEL JOHNATAN**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

*“CARACTERÍSTICAS, INMUNOFENOTÍPICAS Y SU RELACION CON MARCADORES DE MAL PRONOSTICO DE LAS LEUCEMIAS, LINFOBLÁSTICAS AGUDAS, DIAGNOSTICADAS EN HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO, DURANTE EL PERIODO 2011-2020.*

**AÑO DE INGRESO:** 2020

**ESPECIALIDAD:** HEMATOLOGIA

**SEDE:** HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

*Lima 18 de diciembre de 2023*

*Doctor*

**JESÚS MARIO CARRIÓN CHAMBILLA**

*Coordinador del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana*

*El comité de la especialidad de HEMATOLOGÍA*

*ha examinado el Proyecto de Investigación de la referencia, el cual ha sido:*

**SUSTENTADO Y APROBADO**



**OBSERVADO**



**OBSERVACIONES:**

---

---

---

**NOTA:**

20

*C.c. UPG*

*Comité de Especialidad  
Interesado*

**Dr. OSCAR EMILIO RUIZ FRANCO**

**COMITÉ DE LA ESPECIALIDAD DE  
HEMATOLOGIA**



**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

Universidad del Perú. Decana de América

**FACULTAD DE MEDICINA**

Vicedecanato de Investigación y Posgrado



## **CERTIFICADO DE SIMILITUD**

Yo DAVID ALBERTO DIAZ ROBLES en mi condición de asesor según consta Dictamen N° 002518-2023-UPG-VDIP-FM-UNMSM de aprobación del proyecto de investigación, cuyo título es “CARACTERÍSTICAS, INMUNOFE NOTÍPICAS Y SU RELACION CON MARCADORES DE MAL PRONOSTICO DE LAS LEUCEMIAS ,LINFOBLÁSTICAS AGUDAS, DIAGNOSTICADAS EN HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO,DURANTE EL PERIODO 2011-2020.”. presentado por el médico ZUNIGA JARA ANGEL JOHNATAN para optar el título de segunda especialidad Profesional en HEMATOLOGIA CLINICA, CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud del Proyecto de investigación. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 12% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención título de la especialidad correspondiente.

Firma del Asesor \_\_\_\_\_

DNI: 29610272

Nombres y apellidos del asesor: DAVID ALBERTO DIAZ ROBLES

MINISTERIO DE SALUD  
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO  
.....  
Dr. DAVID ALBERTO DIAZ ROBLES  
Servicio de Hematología Clínica  
C.M.P. 33388 R.N.E. 17208



## **I CAPITULO I**

### **DATOS GENERALES**

#### **1.1 TÍTULO**

“CARACTERÍSTICAS, INMUNOFENÓTIPICAS Y SU RELACION CON MARCADORES DE MAL PRONOSTICO DE LAS LEUCEMIAS ,LINFOBLÁSTICAS AGUDAS, DIAGNOSTICADAS EN HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO,DURANTE EL PERIODO 2011-2020.”

#### **1.2 ÁREA DE INVESTIGACIÓN**

El estudio se realizará en estudio Descriptivo

#### **1.3 AUTOR RESPONSABLE DEL PROYECTO**

Médico Residente: Zuniga Jara Ángel Johnatan

#### **1.4 ASESOR**

Asesor: Dr. David Díaz Robles

#### **1.5 INSTITUCIÓN**

Hospital Nacional Dos de Mayo – Servicio de Hematología Clínica.

#### **1.6 ENTIDADES O PERSONAS CON LAS QUE SE COORDINARÁ EL PROYECTO**

Médico Residente: Zuniga Jara Ángel Johnatan

#### **1.7 DURACIÓN:**

Tiempo de realización es de 5 meses

## **II CAPITULO II**



## **PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO**

### **2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **2.1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

Las leucemias son una variedad de afecciones que afectan a las células hematopoyéticas, comenzando en la médula ósea y extendiéndose a otros tejidos. Estos tumores se clasifican en agudos o crónicos según su progresión y según el linaje implicado, linfoide o mieloide (1).

La leucemia linfoide aguda (LLA) es una afección maligna hematológica caracterizada por un aumento en el número de células linfoblastoides en la sangre y la médula ósea (1). Es el resultado de un daño adquirido o heredado en el ADN que crea células con cambios genéticos que les dan la capacidad de multiplicarse sin control, creando una variedad de células malignas. La presencia y acumulación de estas células blásticas leucémicas altera la formación normal de células de la médula ósea. Por lo tanto, después del diagnóstico, los pacientes suelen desarrollar pancitopenia, que causa síntomas de anemia, trombocitopenia y neutropenia, que finalmente conducen a manifestaciones clínicas (debilidad, disnea), fatiga, sangrado, etc.). (2)

Se estima que la incidencia mundial de leucemia linfocítica aguda es de 1 a 5 casos por año. 100.000 habitantes, con tasas más altas en América, especialmente Costa Rica y Colombia. Entre 2006 y 2019 se notificaron 1.679 casos de cáncer hematológicas en la población pediátrica peruana, con un estimado de 271 a 360 casos nuevos por año en niños < 14 años (3, 4).

En general, el pronóstico de este tumor es bueno, con tasas de supervivencia cercanas al 90% en los países desarrollados.

En los países en vías de desarrollo, esta tasa de supervivencia parece ser menor, pero la falta de información en la literatura impide sacar conclusiones confiables al respecto. (5)

El acceso a una intervención eficaz y el uso de regímenes de tratamiento óptimos han mejorado la supervivencia en pacientes con LLA hasta aproximadamente entre un 70% y un 100% (4), principalmente debido a la reducción de la mortalidad asociada con la infección y la recaída. Sin embargo, se informa que las tasas de supervivencia son más bajas en Perú.

## **2.1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA**

### **2.1.2.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES**

**Wimala chandra y col. (2020)** "Caracterización inmunofenotípica de la leucemia linfocítica aguda en un centro de referencia de citometría de flujo en Sri Lanka", realizada entre 2009 y 2013. El Objetivo fue describir el inmunofenotipo y características de laboratorio de una cohorte de niños de Sri Lanka y adultos con ALL y compararlos con los reportados en otras series. Se realizó en 229 pacientes con sospecha de tener leucemia aguda y referido para citometría de flujo al Asiri Hospital Sri Lanka, entre agosto 2009 y octubre 2013. Las referencias fueron de todo el país, incluido el Instituto Nacional Cáncer. Resultados El 67% eran niños menores de 12 años. El 80% tenía leucemia linfocítica B (BALL) y el 20% tenía leucemia linfocítica T (T-ALL). En niños, la edad máxima de diagnóstico fue de 2 a 6 años (61%) para LLA-B y de 3 a 6 años (43,7%) para LLA-T. La incidencia fue más frecuente en varones en todos los grupos de edad. y subtipos excepto en el grupo B ALL de adultos donde la incidencia fue igual. El 93% de los pediátricos B-ALL y el 67 % de adultos B-ALL fueron positivos para CD10 TODOS comunes. En T-ALL expresión citoplasmática de CD3 fue 100%. nTdT fue el más comúnmente expresado marcador inmaduro, en B-ALL - 91% y en T-ALL - 69%. Al menos un antígeno mielocítico estaba presente en el 34% de casos B-ALL y 60% de los casos T-ALL. Y concluyen este estudio con el primer inmunofenotipo descripción basada en TODOS en Sri Lanka. Envejecer,

distribución sexual, TODOS los subtipos y el inmunofenotípico perfil de cada subtipo reflejado los de estudios previos. <sup>(6)</sup>

**Sayed DM y col. (2017)**, el estudio "Los resultados y la importancia clínica de los marcadores inmunofenotípicos expresados bajo diferentes regímenes de tratamiento en niños con LLA-T en países en desarrollo" indicaron que el antígeno cyCD3 fue el marcador que se expresó consistentemente en casi todos los casos, alcanzando 96,1 según lo evaluado como % del total de leucemias. , seguido de los marcadores CD7, CD5 y CD2, que se expresaron en 95,7%, 93% y 87,2%, respectivamente; Asimismo, encontramos que el CD3 de superficie se expresó en el 68,2% de los casos (9).

**Novoa y col (2013)**; realizó el estudio sobre "Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires"; tiene objetivo el analizar la expresión de antígenos de membrana y evaluar la presencia de fenotipos anormales en blastos de pacientes diagnosticados con leucemia aguda para monitorear la respuesta al tratamiento. Se reviso el inmunofenotipo 364 resultados de pacientes adultos remitidas al laboratorio del hospital durante un tiempo de 7 años. El inmunofenotipaje se realizó mediante citometría de flujo utilizando múltiples anticuerpos monoclonales y se analizó la expresión de antígenos de estirpe linfoide y mieloide y antígenos maduros. De las 364 muestras analizadas, el 60.2% tenía fenotipos compatibles con leucemia mieloide aguda (LMA), el 28.8% con leucemia linfocítica B (LLA-B) y el 6.6% con leucemia linfocítica T (LLA-T), correspondiente al 4.4% con leucemia con baja frecuencia. La presencia de fenotipos anormales se observó en el 89% de los casos, y los fenotipos anormales identificados fueron: 1) Consanguinidad: LMA ( 54%), LLA-B ( 40%), LLA-T ( 29%); 2) Falta de expresión antigénica: LMA (21%), LLA-B (35%), LLA-T ( 70%); 3)

Alteración en la expresión antigénica: LMA 67%), LLA-B 66%), LLA-T 84%), 4) asincrónica madura: LMA ( 26%), LLA- ( 37%) y 5) ectópica fenotipo: T-ALL 96%). El resultado de citometría de flujo multi paramétrica de la leucemia aguda puede identificar fenotipos anormales en la mayoría de los pacientes, lo que es útil para monitorear la respuesta al tratamiento. (8)

#### **2.1.2.2 ANTECEDENTES NACIONALES**

**Cortez Rodríguez y Col (2020)**, en su estudio realizado sobre, “Características inmunofenotípicas de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en un laboratorio de Lima-Perú durante el periodo 2013-2015 ”, con el objetivo de representar las características inmunofenotípicas de las leucemias de estirpe linfoide aguda diagnosticadas en un laboratorio de Lima Perú, durante el periodo 2013 al 2015. El estudio fue de tipo observacion, descriptivo, transversal donde se revisó los informes de citometría de flujo de los pacientes con diagnóstico debut de LLA obtenidos a partir de sangre de médula ósea y sangre periférica. Las muestras han sido analizadas utilizando Ac. monoclonales conjugadas con los fluorocromos (FITC, PE, PerCP y APC); adquiridas en el citómetro de flujo.

Se analizaron 129 pacientes con LLA, de los cuales 91.5% (118 pacientes ) correspondieron a LLA-B y 8.5% (11 pacientes) a LLA-T. El estadio madurativo más frecuente fue B-común ( 75.4% ) en LLA-B y T-cortical ( 54.5% ) en LLA-T.

En relación a las características del inmunofenotipo el marcador de estirpe B más importante fue el CD19 y de estirpe T fue cyCD3. La pérdida parcial y/o total de CD45 ( 77.1%) y expresión de CD66c ( 82.8% ), CD123 ( 87.5% ) y CD13 ( 78.6% ) fueron las variaciones más frecuentes en LLA-B; mientras que la pérdida parcial y/o total de smCD3 (81.8%) y CD34 ( 72.7%) fueron las más frecuentes en LLA-T a diferencia del cyCD3, a pesar de descubrir pérdida parcial en 72.7% de los pacientes. El 100% de los pacientes de LLA-T fueron varones. Se observó asociación significativa entre el linaje de LLA y el sexo. Donde concluyen que el estudio por citometría de flujo es una técnica precisa al momento de estudiar las características inmunofenotípicas de las leucemias y nos permite establecer el estirpe celular y nivel de estadio de maduración, así mismo evidencia fenotipos anormales frecuentes; información útil en el seguimiento de la EMR. <sup>(9)</sup>

**Soriano-Villalobos y col (2015)**, en su estudio realizado, “Caracterización inmunofenotípica de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital Nivel III en el periodo del 2010 al 2013, Chiclayo-Perú”. Con el objetivo fue representar las características inmuno fenotípicas de las leucemias agudas. Se hizo un estudio secundario descriptivo de tipo transversal con 116 pacientes diagnosticados con leucemia aguda debut en el servicio de patología clínica de un Hospital nivel III, Chiclayo en Perú desde el 2010 al 2013. Se consiguió la información utilizando una tarjeta de recolección de datos, a partir de los informes de citometría de flujo de los pacientes. En esta investigación se valoraron 116 casos (62 hombres y 54 mujeres) con diagnóstico de leucemias agudas linfoides (LLA) y Mieloides (LMA). La edad media para todos fue de 27 (DE  $\pm$ 23). Siendo la LLA la más frecuente con un 58.62 % donde predominó la LLA-B con un 54.31%, y la LLA-T con un 4.31%. La LMA representa el 41.38 % con predominio de LMA no promielocíticas con un 33.62 % y la LMA promielocíticas con el 7.76 %. Las estirpes fenotipos anormales que correspondieron a las leucemias linfoides agudas B fueron: infidelidad de línea (76.2 %) seguido de hiper expresión (47.6 %), fenotipos poco frecuentes (36.5 %) y asincronismos (7.9 %). Se concluyó que el fenotipo raro en la leucemia linfoide T aguda corresponde al 100% de los casos, mientras que la leucemia mieloide aguda promielocítica tiene un 50 % de alta expresión y asincronía (50 %); en la leucemia aguda no promielos se produce la asincronía como el más común (51,3%), seguida de la sobreexpresión (48,7%) y la infidelidad de la línea celular (7,7%). (10)

## **2.1.3 FUNDAMENTO TEORICO**

### **2.1.3.1 MARCO TEÓRICO**

**DEFINICIÓN:**

La LLA causada por un daño adquirido o heredado al ADN de células individuales de la médula ósea. Los efectos de la LLA envuelven la propagación y acumulación no controlada y descomunal de células llamadas "linfoblastos" o "blastos leucémicos" y que no funcionan como células sanguíneas estándares. La presencia de estas células blásticas leucémicas impide la formación de células normales. Por lo tanto, cuando se determina un caso de LLA, el número de células sanguíneas normales (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suele ser inferior a los valores normales (2, 19).

**ETIOLOGÍA:**

Esta neoplasia puede ser causado por alteraciones (cambios) en el ADN que activan o desactivan onco genes o genes supresores de tumores. Por lo general, las mutaciones del ADN asociadas con la LLA ocurren durante la vida de una persona, en lugar de heredarse antes del nacimiento. Estas mutaciones pueden ocurrir como resultado de esta exposición a radiación o sustancias tóxicas que causan cáncer, pero en la mayoría de los casos no se llega a saber cuál es la causa. (12).

Algunos factores genéticos, en particular la presencia de síndrome de Down (2), se asocian con un alto riesgo de LLA, pero en general los pacientes no presentan factores genéticos conocidos. Las Investigaciones de detección de todo el genoma han reconocido variantes polimórficas en varios genes, incluidos ARID5B, CEBPE, GATA3 e IKZF1, que se asocian con un alto riesgo de LLA. (13)

Mutaciones raras del estirpe germinal en PAX5 y ETV6 se asocian a una LLA familiar. (14, 20)

**FISIOPATOLOGÍA**

La fisiología patológica de la LLA involucra una propagación y diferenciación anormal de poblaciones clonales de linfocitos. La investigación del Grupo de Pediatría ha identificado síndromes genéticos responsables de una pequeña cantidad de pacientes con LLA, como el síndrome de Down, la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia. (14,15). Pero en la mayoría de los casos se manifiesta como una afección maligna debut en individuos previamente saludables. Las anomalías cromosómicas son una característica distintiva de las leucemias, pero no son suficientes para causar leucemia. En la ALL, La inestabilidad homeostática de todos los componentes celulares hematopoyéticos se asocia con una pérdida de la función orgánica, lo que conduce al cese de la formación de los componentes de la médula ósea, incluidos los precursores celulares, y, por lo tanto, reduce la tasa de proliferación y destrucción de tumores malignos, manifestado por cambios en el agua, electrolitos, metabolismo, hematología (anemia, neutropenia, trombocitopenia) e infección. (19)

#### **INCIDENCIA:**

Se estima que la incidencia de ALL es de entre 1 y 5 casos por año. 100.000 habitantes, con tasas más altas en América, especialmente Costa Rica y Colombia. Entre 2006 y 2011, se notificaron 1.679 casos de neoplasias hematológicas en la población pediátrica del Perú, con un estimado de 270 a 360 casos debut por años entre niños < de 14 años. (2)

Ocurre en 3-4 casos por cada 100.000 niños. Representa el 35% de las neoplasias malignas infantiles. Es la principal causa de cáncer infantil en nuestro país; Se estima que cada año se notifican 400 nuevos casos. En EEUU, la incidencia es de 30 pacientes por 1 millón de personas menor a 20 años. Epidemiológicamente, la enfermedad varía mucho según la raza y el origen étnico: 14.8 casos por 1 millón entre los afroamericanos, 35.6 casos por 1 millón, entre los blancos y 40.2



casos por millón entre los hispánicos. La mayor incidencia se produce entre las edades de dos y cinco años. En cuanto al género, la LLA tiene un ligero predominio masculino, especialmente en la adolescencia. (15)

### **FACTORES DE RIESGO ASOCIADO**

- Radiación ambiental, exposición al benceno.
- Técnicos en radiología del estilo de vida expuestos a derivados del benceno.
- Factores genéticos: síndrome de Down, síndrome de Bloom, enfermedad de Klinefelter, enfermedad de Bruton, sistema microvascular atáxico, anemia de Fanconi, etc.

### **CUADRO CLÍNICO:**

#### **Signos y síntomas**

La generalidad de las expresiones clínicas de la LLA manifiesta la acumulación de linfocitos malignos e insuficiente diferenciados en la médula ósea, la sangre periférica y todos los sitios extramedulares. La presentación clínica puede ser inespecífica, con una mezcla de síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, sudoración) y otros síntomas asociados con la médula ósea insuficiente, como anemia (síndrome anémico), trombocitopenia (sangrado de las mucosas) y recuento de neutrófilos reducidos como la infección. La presencia en los sitios extramedulares es frecuente y puede originar linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia en 20 % de los casos. (13,14). La infiltración a nivel del sistema nervioso central ocurre en 5 % a 8 % de los pacientes en el momento del diagnóstico, presentándose más comúnmente como cambios en los nervios craneales y meningitis. (16) Los síntomas en pacientes con LLA pueden durar días o incluso meses. Todo el mundo puede desarrollar leucemia en diferentes etapas de la vida. En general, no existe un orden cronológico de signos, síntomas y aparición de la enfermedad.

**DIAGNÓSTICO:****Criterios de diagnóstico**

El diagnóstico de LLA se fundamenta en la observación morfológica de  $\geq 20$  % de blastos linfoides en la médula ósea (MO) o en la sangre periférica (PB).

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

- Leucemias mieloides mínimamente indiferenciadas
- Linfomas No Hodgkin y de Hodgkin.
- Incremento de hematogonias en niños menores.
- Infiltración por otras neoplasias: neuroblastomas, rabdiosarcomas, retinoblastomas.

**EXÁMENES AUXILIARES**

- Historia clínica completa
- Examen físico, incluyendo examen neurológico completo y áreas afectadas o sospechosas, ganglios linfáticos, bazo, hígado y testículos.
- Hemograma completo y recuento diferencial para estudios de membranas periféricas.
- Estudios básicos de hemostasia: plaquetas, tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), tiempo de trombina (TT), fibrinógeno, dímero D cuantitativo.
- Estudios de trombofilia: dosis de proteína C y S, antitrombina III (ATIII), mutación FV Leiden, mutación gen de protrombina G20210A, mutación C677I metilendetetrahidrofolato reductasa (MTHFR).
- Bioquímica: DHL (lactato deshidrogenasa), ácido úrico, glucosa, urea, creatinina, calcio, sodio, potasio, fósforo, transaminasas (TGO, TGP) y bilirrubina, fosfatasa alcalina, estado lipídico.

- Serológicas virales: hepatitis (A, B, C), TORCH, EBV, VIH, HTLV.
- Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgE
- Otros: VDRL, análisis de orina, parasitología fecal
- PPD
- Test de embarazo.
- Si hay fiebre o se sospecha infección, cultive el sitio infectado.
- Aspirado de médula ósea: si se obtiene suficiente estructura celular, se realizarán las siguientes técnicas de muestra: morfología, citometría de flujo, citogenética FISH convencional, biología molecular e índice de ADN. Si la sangre periférica contiene una gran cantidad de células blásticas, estos métodos se pueden realizar utilizando esta muestra. La sangre periférica también se puede utilizar cuando las muestras se almacenan en biobancos que contienen suero, ADN, ARN, sedimentos celulares y células de médula ósea congeladas (si se produce proliferación de células blásticas periféricas).
- Si no se puede obtener la médula ósea (aspiración seca) o no es representativa, se debe realizar una biopsia de médula ósea para confirmar el diagnóstico. Parte de la muestra fresca se puede utilizar para estudios citogenéticos y moleculares, y otra parte se puede utilizar en formalina para estudios morfológicos, inmunohistoquímicos y FISH. (17)

**ESTUDIOS ESPECÍFICOS (a nivel de médula ósea y/o sangre periférica):**

- a. Estudios morfológicos: Los aspirados de médula espinal se realizaron mediante tinción de May-Grünwald-Giemsa y se clasificaron según el protocolo FAB/OMS. Se debe describir el porcentaje de células blásticas en la médula

ósea y el porcentaje de todos los elementos que componen la médula ósea.

- b. Citoquímica: mieloperoxidasa y segunda línea en pacientes considerados aptos para PAS, fosfatasa ácida y alfa-naftil acetato esterasa.
- c. Estudios inmunofenotípicos: estudios secuenciales que caracterizan inicialmente la leucemia como LLA y luego determinan su cepa (B o T), su grado de maduración y la presencia de antígenos pertenecientes a otras cepas (antígenos mieloides, leucemias de fenotipo mixto). Positivo se definió como marcaje observado en >20% de las células blásticas.
- d. El panel mínimo incluye los siguientes marcadores: CD79a, CD3, CylgM, nuTdT y MPO (citoplasmático/nuclear), CD10, CD20, CD19, CD33, CD13, CD117, CD22, CD45, CD66, CD8, CD4, CD3, CD5, CD7. , CD38, HLA-DR, CD81, CD9, CD72, CD73, CD24 y CD123.
- e. Estudio inmunofenotipo inicial:
  - Línea B: CD19, CD22, CD79a citoplasmática, CD10, CD9.
  - Línea T: CD3 citoplasmática (cyCD3), CD2, CD7.
  - Mieloide: antimieloperoxasa, CD13, CD33, CDw65, CD117, CD38, CD64, CD35, CD36, CD14.
  - Inespecífico: TdT, CD34, HLA-DR.
- f. Estudios avanzados de inmunofenotipo: por cepa
  - Línea B: cadena citoplasmática (cylgM), Ig de superficie (slgM), cadenas citoplasmáticas k y l, CD20, CD24.
  - Línea T: CD1a, CD3 de membrana (mCD3), CD4, CD5, CD8, anti-TCR.

- Mieloide: antilisozima, CD14, CD15, CD41, CD61, CD64, antiglicoforina A.
- g. Índice de ADN: la ploidía se probará mediante citometría de flujo y los pacientes se clasificarán en los siguientes grupos de pronóstico.
- < 0,8: corresponde a casos con < 45 cromosomas (hipodiploidía).
  - 1: complemento diploide, 46 cromosomas
  - 1-1,09: corresponde a una situación entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía)
  - 1,10-1,44: corresponde a 51-67. cromosomas (alta hiperdiploidía)
  - > 1,44: corresponde a casi tetraploidía (68-94 cromosomas)
  - En los casos en que se detecte aneuploidía mediante cariotipo de rutina y/o FISH, el índice de ADN se analizará cuidadosamente para descartar la coexistencia de subclones hipoploides con clones hiperdiploides (contenido interno de clones hipoploides con fenómenos de replicación que pueden modelar falsamente una alta hiperdiploidía con buen pronóstico).

Cabe señalar que el índice de ADN, aunque está estrechamente relacionado con el número de metafase, no es una técnica tan precisa como la citogenética tradicional, sino más bien una técnica complementaria. (19)

- Cariotipo convencional: debe realizarse mediante técnica directa o cultivo de corta duración hasta 24-48 horas. Se obtendrán resultados normales del cariotipo si se analizan al menos 20 metafases. Si se obtienen <20 células en metafase: Si esto es normal, la falta de crecimiento dará un resultado no evaluable. Se deben

utilizar métodos adicionales (FISH, índice de ADN, biología molecular) para descartar cambios que conduzcan a la estratificación según los grupos de riesgo. En estos casos se debe consultar al centro de referencia para conocer a qué grupo de riesgo pertenece el paciente. En ausencia de pruebas citogenéticas de rutina para evaluar (ausencia de crecimiento) y un índice de ADN de  $<0,8$ , es aceptable un equivalente de  $<45$  cromosomas.

Alteraciones numéricas:

- Casi haploide: 24-29 cromosomas
- Hipodiploidía: 30-45 cromosomas
- Diploide: 46 cromosomas (sin cambios estructurales)
- Pseudodiploidía: 46 cromosomas (con cambios estructurales)
- Hiperdiploidía baja: 47-50 cromosomas
- Hiperdiploidía: 51-81 cromosomas
- Casi tetraploide: 82-94 cromosomas

Alteraciones estructurales: traslocaciones, deleciones u otros como:

- t (9;22)
- t (4,11)
- Otras alteraciones 11q23
- t(1;19)
- t (8;14) y sus variaciones: t (2;8) y t (8;22)
- t (12;21) (FISH)

- h. Estudios moleculares: describen los cambios de mayor importancia pronóstica en la LLA infantil que deben incluirse en los estudios iniciales de pacientes: grado IIa
- TEL/AML1, identifica t(12;21)
  - Reordenamiento de MLL identificando t (4;11)
  - BCR/ABL, identifique t (9;22)
  - E2A-PBX1, ID t (1;19). • Gen de fusión TEL-AML1

- BCR-ABL1 tipo Ph
- IL3-IGH identifica t (5,14)
- TCF3-PBX1 corresponde a t (1.19)
- TCR ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) corresponde a T-ALL.

#### De imágenes

- Radiografía Torácica. Proyecciones posteroanterior y lateral. El diámetro mediastínico máximo debe medirse al nivel de la quinta vértebra torácica. Si los resultados no son concluyentes, se necesita una resonancia magnética o una tomografía computarizada del tórax.
- Otras radiografías: proyección dorsal del brazo izquierdo. Vista lateral de la columna lumbar.
- Si se observa una masa y según criterio clínico, se realizará tomografía computarizada axial y/o resonancia magnética craneal/abdominal.
- Examen de ultrasonido (ECO) de todo el abdomen (y otras partes del cuello, según la clínica)
- ECO y Doppler testicular

#### **De exámenes especiales complementarios**

- Estos exámenes se recomiendan antes del tratamiento, especialmente considerando los síntomas del paciente.
- Exploración cardíaca ecográfica inicial (cuantificación de fracción de acortamiento, fracción de eyección, tensión) y pro-BNP
- Fondo de ojo
- Tipificación HLA (histocompatibilidad): al final de la inducción.
- Odontología, otorrinolaringología, ginecología, psicología y atención médica.
- Departamento Social.

## **MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA**

### **MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS**

Se recomienda que todo paciente con leucocitosis y/o citopenias, visceromegalia, adenomegalias sea derivado inmediatamente a hematología o a hospital nivel III para ampliar estudios diagnósticos confirmatorios e iniciar tratamiento inmediato.

### **TRATAMIENTO**

Para iniciar y continuar el tratamiento es importante clasificar a los pacientes según grupos de riesgo:

### **DEFINICIÓN DE GRUPO DE RIESGO <sup>(19)</sup>**

A partir de la descripción inicial y la respuesta clínica clasificaremos en los siguientes grupos:

#### **RIESGO ESTANDAR (se deben cumplir todos los criterios)**

- Edad:  $\geq 1$  año a  $< 6$  años.
- Glóbulos blancos  $< 20.000/mm^3$  en el momento del diagnóstico
- Respuesta a prednisona el día 8 de inducción: buena respuesta a prednisona (BRP): recuento absoluto de blastos en sangre periférica  $< 1.000$  células/ $mm^3$ .
- Aspiración de médula ósea el día 15: enfermedad residual mínima  $< 0,1$  % mediante citometría de flujo; si este estudio no está disponible, se utilizará la respuesta morfológica M1 como resultado equivalente.
- Aspiración de médula ósea el día 33: la citometría de flujo EMR  $< 0,01\%$ .
- Día 33 respuesta morfológica de la médula ósea: M1



**ALTO RIESGO:** Uno de los siguientes criterios determina si un paciente pertenece a este grupo:

- t (4;11) (MLL/AF4)
- t (9;22) (BCR-ABL)
- t (17;19) (E2A-HLF)
- Fenotipo T
- Hipodiploidía <45 cromosomas o índice de ADN <0,8
- Respuesta a la prednisona el día 8 de la inducción: (MRP): recuento absoluto de blastos en sangre periférica  $\geq 1.000/\mu\text{l}$ .
- Aspiración de médula ósea el día 15: enfermedad residual mínima  $\geq 10\%$  mediante citometría de flujo; si este estudio no está disponible, se utilizará la respuesta morfológica M3 como resultado equivalente.
- Aspiración de médula ósea el día 33: la citometría de flujo EMR  $\geq 0,01\%$ .
- Respuesta morfológica de la médula ósea el día 33: M2/M3

**RIESGO INTERMEDIO:** pacientes que no cumplen con los criterios de riesgo estándar o de alto riesgo

### **2.1.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características inmunofenotípicas y su relación con marcadores de mal pronóstico de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2010-2020?

## **2.2 HIPÓTESIS**

Características inmunofenotípicas de la leucemia linfoblástica aguda diagnosticada en el Hospital Nacional dos de mayo entre 2010 y 2020 y su asociación con marcadores de pronóstico adverso. El marcador de linaje B más común, CD19, estadio B maduro total y anomalías. El fenotipo aberrante ausente es CD45 y el marcador de mal pronóstico más común es CD66c

## **2.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **2.3.1 OBJETIVO GENERAL**

- Determinar las características inmunofenotípicas y su relación con marcadores de mal pronóstico de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2010-2020.

### **2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer las características inmunofenotípicas de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2011-2020.
- Determinar los marcadores de mal pronóstico de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2011-2020.

## **2.4 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA**

La LLA es el tipo predominante de neoplasia maligna hematológica en todo el mundo. El diagnóstico de esta etiología se basa principalmente en estudios morfológicos, inmunofenotípicos y citogenéticos. La caracterización inmunofenotípica de la LLA proporciona el linaje de células leucémicas que definen las etapas de maduración y muestran fenotipos patológicos, además de usarse para buscar EMR después del tratamiento.

El objetivo de este estudio es brindar información sobre las características inmunofenotípicas de la LLA en la población peruana, lo que ayudará a identificar los marcadores más importantes en los paneles. Hasta la fecha, en el país se han realizado pocos estudios relacionados con este campo, aunque los datos epidemiológicos poblacionales indican la necesidad de ampliar el conocimiento y difundir información. Los estudios de inmunofenotipado apropiados respaldan un diagnóstico rápido que es más sensible y específico y pueden ajustar rápidamente el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad en función de la información analizada e interpretada en el informe del recuento celular.

Por otro lado, si bien actualmente existe mucha información sobre grupos que tienen como objetivo diagnosticar y monitorear diversos tumores hematológicos, esta información también puede entenderse en el contexto local, ya sea por causas económicas, sociales o étnicas; es necesario estudiar cohortes para obtener información detallada sobre las características fenotípicas de la enfermedad para ajustar el diseño de los paneles de descarte y control.

### **III CAPITULO III**

#### **METODOLOGÍA**

##### **3.1 TIPO DE ESTUDIO**

La metodología de investigación es cuantitativa y se basa en el análisis estadístico de diversos datos de laboratorio (informes de citometría de flujo). Los rangos son descriptivos y caracterizan el inmunofenotipo de ALL mediante tablas de frecuencia absoluta y porcentual.

##### **3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Investigación no experimental, sin intervención ni manipulación de variables de investigación. Se recopilarán datos observacionales retrospectivos de un grupo de pacientes ingresados entre 2010 y 2020.

##### **3.3 UNIVERSO DE PACIENTES QUE ACUDEN A LA INSTITUCIÓN**

Pacientes diagnosticados de LLA en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo entre 2010 y 2020.

##### **3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes con resultados inmunofenotípicos compatibles con LLA diagnosticados en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo entre 2010 y 2020.

##### **3.5 TAMAÑO DE MUESTRA**

El tamaño de la muestra fue de 120 pacientes. El tipo de muestreo utilizado fue censal, ya que se utilizaron todos los resultados del LLA.

### **3.6 LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **3.6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Resultados en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda

#### **3.6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Resultado de pacientes con un diagnóstico inicial compatible con leucemia aguda mixta de fenotipo B/mieloide o indiferenciada.
- Estudios inmunofenotípicos de enfermedad mínima residual

### **3.7 VARIABLES DE INVESTIGACION**

#### **3.7.1 INDEPENDIENTE**

- Estudio de inmunofenotipo con diagnóstico debut para leucemia linfoblástica aguda.

#### **3.7.2 DEPENDIENTE:**

- Características inmunofenotípicas de la leucemia linfocítica aguda.
- Marcadores de pronóstico adverso en la leucemia linfoblástica aguda.

### **3.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

Variable	Definición Operacional	Dimensiones	Tipos de Variable	Escala de Medición	Indicador		V.E.	Instrumentos	
Caracterización inmunofenotípica de ALL	Expresión superficial, citoplasmática y nuclear de inmunomarcadores para determinar el linaje celular y el estadio de maduración y determinar fenotipos patológicos de las células analizadas.	Fenotipos Aberrantes	Cualitativas	Nominal	LLA – B CD19 +, CD 79 +.	Pro B	CD10, cyIgM, sIgM	-, -, -	Ficha de Recolección de datos
						B común	CD10, cyIgM, sIgM	+, -, -	
						Pre B	CD10, cyIgM, sIgM	+/-, +, +	
						Madura	CD10, cyIgM, sIgM	-, +, +	
					LLA – T CD3 +, CD7 +, CD 99 +, TdT +	Pro T	CD2/CD5, CD8/CD4	-, -	
						Pre T	CD2/CD5, CD8/CD4	++, --	
						T cortical	CD1a, CD2/CD5, CD8/CD4	+, ++, ++	
						T Madura	CD1a, sCD3, TCR	+, +, +	
marcadores de pronóstico adverso	Expresión de marcadores inmunes en la superficie celular, citoplasma y núcleo para determinar el riesgo de pronóstico adverso.	Fenotipos Aberrantes	Cualitativas	Nominal	LLA- B	CD66c, CD123, CD13, CD 33, CD 10.	+++	Ficha de Recolección de datos	
					LLA - T	CD2, nuTdT	-		

### **3.9 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

El método de investigación es observacional; esta información se obtiene mediante la revisión de documentos (registros de laboratorio, solicitudes médicas, etc.).

Para recolectar información se utilizó un formulario de recolección de historias clínicas que consta de tres partes. El primero muestra el código del recuento celular y resume información sobre sexo, edad, tipo de muestra (médula ósea o sangre periférica) y porcentaje de blastos encontrados. El segundo proporciona información sobre el inmunofenotipo detectado (linaje, etapa de maduración y marcadores de infidelidad de linaje expresados anormalmente) y marcadores de pronóstico adverso. Finalmente, la parte tres presenta las conclusiones finales del estudio de inmunofenotipado.

### **3.10 ANÁLISIS DE DATOS Y PROCESAMIENTO**

Este estudio es un estudio descriptivo, retrospectivo y no implica procedimientos intervencionistas ni contacto directo con el paciente, por lo que no se requiere consentimiento informado; También se respetará la confidencialidad, de los datos contenidos en los documentos médicos. El formulario fue diseñado como una herramienta de recolección de datos para facilitar la tabulación de datos. Los datos recopilados se analizarán utilizando el software Microsoft Office-Excel 2021; Los resultados se expresarán como media  $\pm$  DE y se compararán con otros datos observados en la literatura para trabajos similares.

## IV CAPÍTULO IV:

### ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

#### 4.1 PLAN DE ACCION

#### 4.2 ASIGNACIÓN DE RECURSOS

##### 4.2.1 RECURSOS HUMANOS

- Investigador Ángel J. Zuniga Jara
- Estadísticos.

##### 4.2.2 RECURSOS MATERIALES

- Materiales: bolígrafos, lápices, papel, correctores, gomas de borrar, etc.
- Impresiones más ejemplares.

#### 4.3 COSTOS DEL PROYECTO

RECURSO		COSTO
HUMANO	Investigador	-----
	Estadísticos	S/ 650.00
RECURSOS MATERIALES	Materiales de papel: bolígrafos, lápices, papel, correctores, gomas de borrar, etc.	S/ 200.00
	Impresiones más ejemplares	S/ 400.00
	Internet	S/ 100.00
<b>TOTAL</b>		S/ 1350.00



#### 4.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2022		2023											2024	RESPONSABLE
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	AGO	SET	OCT	NOV	DIC	ENE	
Elaboración del proyecto	X	X	X	X	X										Ángel Zuniga Jara
Aprobación						X	X								Ángel Zuniga Jara
Validación de la institución							X								Ángel Zuniga Jara
Recopilación de datos								X	X	X					Ángel Zuniga Jara
Análisis de datos											X				Ángel Zuniga Jara
Redacción de informe											X	X			Ángel Zuniga Jara
Dictamen de tesis												X	X		Ángel Zuniga Jara
Sustentación													X		Ángel Zuniga Jara
Publicación														X	Ángel Zuniga Jara

