



**REPÚBLICA DEL ECUADOR**

**UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO**

**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**FACULTAD DE POSGRADOS**

**INFORME DE INVESTIGACIÓN**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:**

**MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGÍA**

**TEMA:**

Evaluación de la frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123, y su relación con la recaída en pacientes pediátricos con LLA B, durante el periodo 2020 – 2021 del Instituto Oncológico Nacional – SOLCA Guayaquil.

**Autor:**

NATALIA SOFÍA CÓRDOVA ORELLANA

**Director:**

Ms. YESSENIA BEATRIZ SARANGO ORTEGA

*Milagro, 2024*

## Derechos de autor

**Sr. Dr.**

**Fabricio Guevara Viejó**

Rector de la Universidad Estatal de Milagro

Presente.

Yo, **Natalia Sofía Córdova Orellana** en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de este informe de investigación, mediante el presente documento, libre y voluntariamente cedo los derechos de Autor de este proyecto de desarrollo, que fue realizada como requisito previo para la obtención de mi Grado, de Magíster en **Biotecnología**, como aporte a la Línea de Investigación **ENFERMEDADES CRÓNICAS, DEGENERATIVAS Y CATASTRÓFICAS** de conformidad con el Art. 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, concedo a favor de la Universidad Estatal de Milagro una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Conservo a mi favor todos los derechos de autor sobre la obra, establecidos en la normativa citada.

Así mismo, autorizo a la Universidad Estatal de Milagro para que realice la digitalización y publicación de este Informe de Investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

El autor declara que la obra objeto de la presente autorización es original en su forma de expresión y no infringe el derecho de autor de terceros, asumiendo la responsabilidad por cualquier reclamación que pudiera presentarse por esta causa y liberando a la Universidad de toda responsabilidad.

Milagro, 30 de septiembre del 2024

**Natalia Sofía Córdova Orellana**

**0922680194**

## Aprobación del tutor del Trabajo de Titulación

Yo, **M.Sc. Yessenia Beatriz Sarango Ortega** en mi calidad de tutor del trabajo de titulación, elaborado por **Natalia Sofía Córdova Orellana**, cuyo tema es: **Evaluación de la frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123, y su relación con la recaída en pacientes pediátricos con LLA B, durante el periodo 2020 – 2021 del Instituto Oncológico Nacional– SOLCA Guayaquil**, que aporta a la Línea de **Investigación Enfermedades crónicas, degenerativas y catastróficas**, previo a la obtención del Grado Magíster en Biotecnología, Trabajo de titulación que consiste en una propuesta innovadora que contiene, como mínimo, una investigación exploratoria y diagnóstica, base conceptual, conclusiones y fuentes de consulta, considero que el mismo reúne los requisitos y méritos necesarios para ser sometido a la evaluación por parte del tribunal calificador que se designe, por lo que lo **APRUEBO**, a fin de que el trabajo sea habilitado para continuar con el proceso de titulación de la alternativa de Informe de Investigación de la Universidad Estatal de Milagro.

Milagro, 30 de septiembre del 2024

**M.Sc. Yessenia Sarango Ortega**  
**1105868150**

**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**  
**FACULTAD DE POSGRADO**  
**CERTIFICACIÓN DE LA DEFENSA**

El TRIBUNAL CALIFICADOR previo a la obtención del título de **MAGÍSTER EN BIOTECNOLOGÍA**, presentado por **BIOL. CORDOVA ORELLANA NATALIA SOFIA**, otorga al presente proyecto de investigación denominado **"EVALUACIÓN DE LA FRECUENCIA DE EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES CD66 Y CD123, Y SU RELACIÓN CON LA RECÁLDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B, DURANTE EL PERIODO 2020 – 2021 DEL INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL – SOLCA GUAYAQUIL"**, las siguientes calificaciones:

TRABAJO ESCRITO	60.00
SUSTENTACIÓN	39.33
PROMEDIO	99.33
EQUIVALENTE	Excelente



MERINO PILAY MILTON GABRIEL

**MERINO PILAY MILTON GABRIEL**  
**PRESIDENTE/A DEL TRIBUNAL**



MARIA FERNANDA  
GARCÉS MONCAYO

**Msc GARCÉS MONCAYO MARÍA FERNANDA**  
**VOCAL**



ALEX EDWIN GUILLEN  
BONILLA

**Ing. GUILLEN BONILLA ALEX EDWIN**  
**SECRETARÍA DEL TRIBUNAL**

## DEDICATORIA

A Dios mi sustentador,  
A Sergio, mi amado esposo,  
A mis padres

*“Porque Jehová da la sabiduría,  
Y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia”.*  
Proverbios 2:6

## AGRADECIMIENTOS

De manera especial le doy gracias a Dios, quien constantemente me fortaleció y ayudó durante todo este tiempo de estudios y en la elaboración de este trabajo.

A mi esposo por su amor, comprensión y motivación.

A la MSc. Yessenia Sarango, en calidad de tutora de la tesis, por la paciencia, correcciones y sugerencias durante el proceso de revisión y culminación de la misma.

Doy gracias al ION- SOLCA por abrirme sus puertas y darme la oportunidad de realizar esta investigación dentro del hospital.

Quiero agradecer a la Dra. Aurora Romero Coronel, Jefe del servicio de Citometría de Flujo de SOLCA, quien ha sido mi guía en el aprendizaje de este campo, por su paciencia y apoyo incondicional.

Agradezco al equipo de trabajo de Citometría de Flujo del ION- SOLCA, constituido por el Blgo. Xavier García por sus sugerencias, correcciones y apoyo durante la realización del trabajo.

Finalmente quiero agradecer a mis maestros, y colegas quienes contribuyeron con mi formación académica.

## Resumen

La leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B) es una enfermedad oncohematológica caracterizada por la proliferación anormal de linfocitos B inmaduros. Representa en la población infantil entre el 80%-85% de los casos de LLA. Se estima que la supervivencia global se ve afectada en parte, debido a la recaída de la enfermedad. Como herramienta biotecnológica, la citometría de flujo (CF) desempeña un rol crucial, principalmente en la identificación del linaje comprometido y en la identificación de fenotipos aberrantes. Este trabajo pretendió determinar la frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123 por CF en pacientes pediátricos diagnosticados con LLA-B y estimar si su expresión, co-expresión o ausencia podría asociarse con la recaída de la enfermedad. Este estudio fue de carácter retrospectivo, no experimental, se realizó a través de la recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados y tratados en el ION - SOLCA, Guayaquil, de enero 2020 a diciembre del 2021, con estudios de seguimiento hasta mayo del 2024. Se incluyeron 84 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La expresión global de CD66c fue del 61.9% y la de CD123 fue del 65.5%. La co-expresión de CD66c+/CD123+ se detectó en 41/84 pacientes (48.8%), y la expresión singular de uno de los dos marcadores en 25/84 pacientes (29.8%). Los pacientes con recaída mostraron una mayor prevalencia del patrón CD66-/CD123+ (31.6%). En aquellos que no presentaron recaída, el patrón más frecuente fue CD66+/CD123+ (55.4%). La co-expresión de los marcadores fue la más frecuente tanto en pacientes positivos como negativos para BCR-ABL1. No se encontró una asociación significativa entre los patrones de expresión de los marcadores CD66c y CD123 la recaída de la enfermedad ( $p=0.072$ ), tampoco en relación con otras variables estudiadas como el sexo ( $p=0.496$ ), la edad ( $p=0.065$ ), o la presencia de BCR-ABL1 ( $p=0.534$ ), pero sí con el subtipo de LLA B ( $p=0.005$ ). En conclusión, la expresión de los marcadores CD66c y CD123 por citometría de flujo en el diagnóstico inicial no parece estar relacionada con la recaída de la enfermedad. Sin embargo, conocer la frecuencia de expresión de estos marcadores CD66c y CD123, es de gran utilidad para el monitoreo de la enfermedad residual medible (ERM), ya que alrededor del 79% de los pacientes diagnosticados presentarán al menos uno de estos marcadores.

*Palabras clave:* CD66c y CD123, Leucemia linfoblástica aguda B, recaída, citometría de flujo.

## Abstract

B-precursor acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is an oncohematological disease characterized by the abnormal proliferation of immature B lymphocytes. It represents between 80%-85% of ALL cases in the child population. It is estimated that overall survival is affected in part due to disease relapse. As a biotechnological tool, flow cytometry (FC) plays a crucial role, mainly in the identification of committed lineage and in the identification of aberrant phenotypes. This work aimed to determine the frequency of expression of the CD66c and CD123 markers by CF in pediatric patients diagnosed with B-ALL and estimate whether their expression, co-expression or absence could be associated with disease relapse. This study was retrospective, non-experimental in nature, it was carried out through the collection of data from the medical records of patients diagnosed and treated at the ION - SOLCA, Guayaquil, from January 2020 to December 2021, with follow-up studies until May 2024. 84 patients were included, who met the inclusion and exclusion criteria. The overall expression of CD66c was 61.9% and that of CD123 was 65.5%. Coexpression of CD66c+/CD123+ was detected in 41/84 patients (48.8%), and singular expression of one of the two markers in 25/84 patients (29.8%). Patients with relapse showed a higher prevalence of the CD66-/CD123+ pattern (31.6%). In those who did not relapse, the most common pattern was CD66+/CD123+ (55.4%). Co-expression of the markers was the most frequent in both BCR-ABL1 positive and negative patients. No significant association was found between the expression patterns of the CD66c and CD123 markers and disease relapse ( $p=0.072$ ), nor in relation to other variables studied such as sex ( $p=0.496$ ), age ( $p=0.065$ ), or the presence of BCR-ABL1 ( $p=0.534$ ), but with the B-ALL subtype ( $p=0.005$ ). In conclusion, the expression of the markers CD66c and CD123 by flow cytometry at initial diagnosis does not seem to be related to the progression of the disease. However, knowing the frequency of expression of these markers CD66c and CD123 is very useful for monitoring measurable residual disease (MRD), since around 79% of diagnosed patients will present at least one of these markers.

*Keywords:* CD66c and CD123, Acute B lymphoblastic leukemia, relapse, flow cytometry.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> Ilustración del sistema IL-3R .....	41
<b>Figura 2</b> Diagrama dot-plot (gráfico de puntos) que ilustra la expresión/ausencia de los marcadores CD66c y CD123 en una LLA – B. ....	44
<b>Figura 3</b> Distribución de frecuencia por grupo de edad en niños.....	56
<b>Figura 4</b> Distribución de subtipos de Leucemia Linfoblástica Aguda de tipo B (EGIL). 57	
<b>Figura 5</b> Distribución de resultados de CD123 según grupos de edad en pacientes pediátricos.....	60
<b>Figura 6</b> Distribución de seguimiento clínico en pacientes según tiempo de observación.....	63
<b>Figura 7</b> Relación entre subtipos de células B y recurrencia de la enfermedad .....	64
<b>Figura 8</b> Distribución de la expresión de los marcadores CD66c y CD123 en los pacientes con LLA-B. ....	67
<b>Figura 9</b> Distribución de la expresión de CD66c y CD123 según el seguimiento .....	72

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1</b> Operacionalización de las variables .....	8
<b>Tabla 2</b> Clasificación morfológica del grupo cooperativo FAB .....	20
<b>Tabla 3</b> Clasificación inmunofenotípica de las neoplasias de linfoblastos B. ....	23
<b>Tabla 4</b> Clasificación de neoplasias linfoides de células precursoras (leucemias/linfomas linfoblásticos) según la OMS (Revisión 2022).....	26
<b>Tabla 5</b> Alteraciones citogenéticas y/o moleculares y su correlación con el inmunofenotipo y pronóstico.....	27
<b>Tabla 6</b> Características pronósticas para leucemia linfoblástica aguda .....	28
<b>Tabla 7</b> Distribución de la expresión de CD66c según intensidad .....	59
<b>Tabla 8</b> Distribución de la expresión de CD123 en la muestra estudiada .....	61
<b>Tabla 9</b> Relación de pacientes con recaída de acuerdo al subtipo de LLA B.....	65
<b>Tabla 10</b> Frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123 con respecto a la recaída .....	66
<b>Tabla 11</b> Expresión de los marcadores CD66c y CD123 en diferentes subtipos celulares.....	69
<b>Tabla 12</b> Relación entre los patrones de expresión de los marcadores CD66c y CD123 y la recaída en pacientes con LLA B. ....	71

**Tabla13** Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre el subtipo de LLA B y la expresión de CD66c/CD123 ..... 74

**Tabla 14** Análisis cruzado de CD66c y CD123 según el subtipo de LLA de células B . 75

**Tabla 15** Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre la recaída y los patrones de expresión de CD66c/CD123 ..... 77

## Lista de Siglas / Acrónimos

**AcMo:** Anticuerpo monoclonal

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**Ag:** antígeno

**APC:** Aloficocianina

**APCCy7:** Aloficocianina-cianina 7

**APC-H7:** Aloficocianina -Hilite7

**ARN:** Ácido ribonucleico

**BCR:** receptor de células B

**CAR-T** Chimeric Antigen Receptor T-cell, en español, Linfocitos T con receptores quiméricos para antígenos.

**CD:** Grupo de diferenciación (Cluster of differentiation en Inglés)

**CyIg:** Inmunoglobulina de citoplasma

**CF:** Citometría de flujo

**CMV:** Citomegalovirus

**Cy:** Citoplasmático

**EE. UU:** Estados Unidos de América

**EGIL:** Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de las Leucemias

**ERM:** Enfermedad residual detectable o medible

**FAB:** Franco – Americano - Británico

**FISH:** Hibridación Fluorescente in situ

**FITC:** Isotiocianato de fluoresceína

**FSC:** Dispersión frontal de luz o tamaño celular

**HLA-DR:** Antígeno leucocitario humano – isotipo DR

**Ig:** Inmunoglobulina

**slg:** Inmunoglobulina de superficie

**IL:** Interleuquina o Interleucina

**IMF:** Intensidad Media de Fluorescencia

**LA:** Leucemia aguda

**LCR:** Líquido cefalorraquídeo

**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda

**LMA:** Leucemia Mieloide Aguda

**MLL:** Mixed Lineage Leukemia

**MPO:** Mieloperoxidasa

**MO:** Médula Ósea

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PE:** Ficoeritrina

**PerCP-Cy5.5:** Tándem constituido por los fluorocromos PerCP (Peridinin-chlorophyllprotein complex) y Cianina 5.5

**Ph:** Philadelphia chromosome/ Cromosoma Philadelphia.

**RCT:** Receptor de Células T

**RT-PCR:** Reacción en Cadena de Polimerasa con transcriptasa inversa

**SG:** Supervivencia global

**SLE:** Supervivencia libre de eventos

**SP:** Sangre periférica

**SLR:** Supervivencia libre de recaída

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad

**SSC:** Dispersión lateral de luz o complejidad celular

**nuTdT:** Desoxinucleotidil Transferasa Terminal nuclear

**VEB:** VIRUS DE EPSTEIN-BARR

**VIH:** Virus de inmunodeficiencia humana

## ÍNDICE

Resumen .....	vii
Abstract .....	viii
Introducción.....	1
Capítulo I: El problema de la investigación .....	3
1.1 Planteamiento del problema.....	3
1.2 Delimitación del problema.....	4
1.3 Formulación del problema .....	5
1.4 Preguntas de investigación.....	5
1.5 Determinación del tema.....	5
1.6 Objetivo general .....	5
1.6.1 Objetivos específicos .....	6
1.7 Hipótesis (de existir) .....	6
1.8 Declaración de las variables (operacionalización) .....	7
1.8.1 Variables independientes: Expresión de CD66, Expresión de CD123, Subtipo de LLA B, Alteraciones moleculares.....	7
1.8.2 Variable Dependiente: Recaída .....	7
1.8.3 Variables demográficas: Edad, Género .....	7
1.9 Justificación.....	10
1.10 Alcance y limitaciones .....	11

CAPÍTULO II: Marco teórico referencial .....	13
2.1 Antecedentes .....	13
2.2 Contenido teórico: Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA) en Pediatría .....	14
2.2.1 Definición y características de la LLA .....	14
2.2.2 Epidemiología de la LLA en niños.....	15
2.2.3 Etiología.....	16
2.2.4 Diagnóstico de la LLA .....	17
2.2.5 Clasificación de las leucemias agudas .....	19
2.2.5.1 Clasificación morfológica.....	19
2.2.5.2 Clasificación inmunofenotípica.....	21
2.2.5.3 Clasificación citogenética-molecular .....	24
2.2.6 Factores de pronóstico .....	28
2.2.7 Tratamiento de la LLA.....	29
2.2.7.1 Trasplante de médula ósea .....	31
2.2.8 Inmunofenotipo celular.....	32
2.2.9 Marcadores Biológicos en LLA .....	33
2.2.10 Marcador CD66.....	37
2.2.10.1 Definición y características del marcador CD66.....	37
2.2.10.2 Relevancia clínica en LLA – B.....	38
2.2.11 Marcador CD123.....	40

2.2.11.1	Definición y características del marcador CD123.....	40
2.2.11.2	Relevancia en LLA B .....	43
2.2.12	Recaída en LLA .....	45
2.2.12.1	Factores que influyen en la recaída .....	46
2.2.12.2	Prevención y tratamiento de la recaída .....	47
CAPÍTULO III: Diseño metodológico .....		48
3.1	Tipo y diseño de investigación.....	49
3.2	La población y la muestra.....	49
3.2.1	Características de la población .....	49
3.2.2	Muestra .....	50
3.2.2.1	Criterios de inclusión .....	50
3.2.2.2	Criterios de exclusión.....	51
3.2.3	Tipo de muestra .....	51
3.2.4	Tamaño de la muestra .....	51
3.2.5	Proceso de selección de la muestra.....	52
3.3	Los métodos y las técnicas.....	52
3.3.1	Técnicas e instrumentos .....	52
3.3.2	Procesamiento estadístico de la información .....	52
3.4	Aspectos éticos .....	55
CAPÍTULO IV: Análisis e interpretación de resultados .....		55

4.1	Análisis de los resultados .....	56
4.1.1	Características socio demográficas y patológicas de la población .....	56
4.1.2	Frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123 .....	58
4.1.2.1	Marcador CD66c.....	58
4.1.2.2	Marcador CD123.....	60
4.1.3	Recaída de LLA B .....	62
4.1.4	Patrones de expresión de los marcadores CD66c y CD123 .....	66
4.1.4.1	Patrones de expresión de los marcadores CD66c / CD123 con otras variables.....	67
4.1.5	Relación entre las variables .....	73
4.1.5.1	Prueba de Hipótesis .....	76
4.2	Discusión.....	78
4.2.1	Características generales en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) .....	78
4.2.2	Expresión de los marcadores CD66c y CD123 .....	79
	CAPÍTULO V: Conclusiones y Recomendaciones .....	86
5.1	Conclusiones.....	86
5.2	Recomendaciones.....	88
	Bibliografía .....	89
	Anexos .....	105

## Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, en Ecuador fueron diagnosticados 29.273 casos en el 2022. De ellos, 1.199 corresponden a cáncer infantil, siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) la neoplasia maligna hematológica más frecuente en niños menores de 15 años, con el 75 y 80% de todas las leucemias agudas (Ministerio de Salud Pública, 2022). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad oncohematológica que consiste en la transformación maligna y la proliferación no controlada de células inmaduras de linaje linfoide en distintos grados de diferenciación, en la médula ósea, sangre periférica u otros sitios extramedulares; ocasionando el reemplazo de la médula ósea normal por células malignas. El subtipo que más padece la población infantil es el que afecta a las células B ((Inaba et al., 2013; Lassaletta, 2016; Mancero et al., 2020)).

Los recientes avances tecnológicos de las últimas décadas han impulsado el desarrollo y la estandarización de la inmunofenotipificación por citometría de flujo en muestras de sangre o médula ósea convirtiéndose en la técnica más utilizada para la determinación del linaje afectado en las leucemias agudas y el establecimiento del diagnóstico de LLA B. Además, se utiliza para el análisis de la Enfermedad Residual Medible o detectable (ERM), que se considera el factor pronóstico más importante después de la quimioterapia. (Garg et al., 2021). La capacidad de definir el inmunofenotipo y el genotipo de la leucemia de cada paciente podría favorecer en un futuro a que la terapiadirigida conduzca a mejoras en la remisión y la supervivencia, como estrategia de tratamiento individualizado.

La citometría de flujo (CFM), es por tanto, una herramienta importante en la identificación de fenotipos aberrantes, su incidencia varía considerablemente en estudios independientes (Cuéllar-Mendoza et al., 2020; van Dongen et al., 2012), por lo que resulta valiosa la evaluación de la expresión de aberraciones inmunofenotípicas para una caracterización más precisa de la población leucémica en cada caso individual.

En Ecuador se desconoce la frecuencia de expresión de ambos marcadores en el diagnóstico de LLA B, y su relación con la eventual recaída de la enfermedad. Por lo que, se considera importante el desarrollo de este trabajo para asentar una base que ayude a comprender y ampliar el conocimiento de la LLA B en nuestra población infantil.

## Capítulo I: El problema de la investigación

### 1.1 Planteamiento del problema

La leucemia linfoblástica aguda B (LLA B) es una neoplasia de células progenitoras linfoides, que compromete el linaje de células B, que afecta la médula ósea, la sangre y que ocasionalmente se presenta con afectación primaria de sitios ganglionares o extraganglionares (Halfon-Domenech, 2021; Mancero et al., 2020; Zapata C. et al., 2024). Es principalmente una enfermedad de la infancia, alrededor del 75-80% de las LLA B ocurren en niños menores de 6 años; pero, representa una enfermedad devastadora en adultos, los cuales lograrán la remisión a largo plazo en el 30 y 40% de los casos (Borowitz et al., 2017; Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

El pronóstico es alentador en la población infantil, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) entorno al 85-90% en los países más desarrollados; no obstante, entre un 10% y un 15% de los pacientes recidivan. Por otro lado, se estima que la sobrevida global en países con ingresos medianos a altos es del 50% y alrededor del 30% en los países de ingresos bajos a medianos, lo cual se debe en parte a la recaída de la enfermedad (Organización Mundial de la Salud, 2021; Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

En la actualidad los marcadores CD66c y CD123 son empleados en la rutina dentro de los paneles estandarizados por el Consorcio Euroflow, utilizados tanto para el diagnóstico de la LLA B, como para el monitoreo de la enfermedad residual post tratamiento por citometría de flujo (CFM), en el Instituto Oncológico Nacional- SOLCA, Guayaquil (ver

Anexo K). Numerosos estudios han informado que la expresión antigénica de ambos marcadores en casos de LLA B, está vinculada con alteraciones moleculares recurrentes particulares (Alanazi et al., 2023; Hrušák & Porwit-MacDonald, 2002; Kulis et al., 2022; van Dongen et al., 2012).

El monitoreo de la expresión estos marcadores en la población infantil afectada, podría considerarse de gran utilidad para definir patrones inmunofenotípicos e identificar con precisión y rapidez a pacientes de alto riesgo. Según Li et al. (2021), un grupo de pacientes con LLA B, carecen de aberraciones genómicas que definan el pronóstico, lo que conlleva a un desafío en la estratificación de riesgo del paciente, por lo que conocer la expresión de estos marcadores, podrían servir como predictores de pronóstico prometedores especialmente en aquellos pacientes.

Actualmente desconocemos la frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123 en el diagnóstico de la LLA B por citometría de flujo, en los pacientes pediátricos dentro del ION-SOLCA, y si su expresión, co-expresión o ausencia podría relacionarse con la eventual recaída de la enfermedad.

## **1.2 Delimitación del problema**

El presente trabajo está delimitado de manera espacial en el Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo, Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), ubicado en el cantón Guayaquil, en la provincia del Guayas, situado en la Avda. Pedro Menéndez Gilbert, junto a la Cdla. Atarazana. En relación a la delimitación temporal, el estudio comprende a los pacientes diagnosticados entre el 2020 a 2021, y con seguimiento de su enfermedad hasta mayo del 2024.

### **1.3 Formulación del problema**

Existe relación entre la frecuencia de expresión de los marcadores inmunofenotípicos CD66 y CD123, determinados mediante citometría de flujo, con la recaída en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B (LLA B).

### **1.4 Preguntas de investigación**

¿Cuál es la relación entre la frecuencia de expresión de los marcadores inmunofenotípicos CD66 y CD123, determinados mediante citometría de flujo, con la recaída en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B (LLA B)?

### **1.5 Determinación del tema**

Evaluación de la frecuencia de expresión de los marcadores CD66 y CD123, y su relación con la recaída en pacientes pediátricos con LLA B, durante el periodo 2020 – 2021 del Instituto Oncológico Nacional – SOLCA Guayaquil.

### **1.6 Objetivo general**

Determinar la relación entre la frecuencia de expresión al diagnóstico de los marcadores CD66 y CD123, con la recaída en pacientes pediátricos con LLA B, mediante la revisión de resultados de citometría de flujo durante el periodo 2020 – 2021 del Instituto Oncológico Nacional – SOLCA Guayaquil.

### 1.6.1 Objetivos específicos

1. Establecer la frecuencia de expresión de los marcadores CD66 y CD123 en el diagnóstico realizado mediante citometría de flujo, de los pacientes pediátricos con LLA B que ingresaron durante el periodo 2020 – 2021 en el Instituto Oncológico Nacional – SOLCA Guayaquil, a partir de la revisión de los reportes de citometría de flujo.
2. Realizar el seguimiento (hasta el 2024) a partir de la base de datos de los pacientes pediátricos con LLA B del Instituto Oncológico Nacional – SOLCA, que recibieron tratamiento oncológico específico y recayeron en la enfermedad.
3. Relacionar la expresión independiente y la co-expresión de los marcadores CD66c y CD123 con la recaída, el subtipo de LLA B, la edad, la alteración molecular (*BCR-ABL1*) y el género.

### 1.7 Hipótesis (de existir)

H<sub>1</sub>: Existe relación entre la expresión al diagnóstico de los marcadores inmunofenotípicos CD66 y CD123, determinados mediante citometría de flujo, con la recaída en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B (LLA B).

H<sub>0</sub>: No existe relación entre la expresión al diagnóstico de los marcadores inmunofenotípicos CD66 y CD123, determinados mediante citometría de flujo, con la recaída en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda de linaje B (LLA B).

## **1.8 Declaración de las variables (operacionalización)**

**1.8.1 Variables independientes:** Expresión de CD66, Expresión de CD123, Subtipo de LLA B, Alteraciones moleculares.

**1.8.2 Variable Dependiente:** Recaída

**1.8.3 Variables demográficas:** Edad, Género

**Tabla 1***Operacionalización de las variables*

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Unidad de Análisis</b>	<b>Instrumento</b>
Recaída	Reaparición de la enfermedad después de la remisión / Presencia de linfoblastos B en valores $\geq 5\%$ después de una remisión completa durante o después del tratamiento de quimioterapia	Frecuencia de recaída / Presencia de linfoblastos B en valores $\geq 5\%$ por citometría de flujo en médula ósea o infiltración extramedular.	Cualitativo	Pacientes pediátricos con LLA B / Positivo = 1 Negativo = 2	Ficha de recolección de datos
Expresión de CD66	Presencia del marcador CD66	Expresión del fenotipo aberrante en LLA B	Cualitativo	Positivo = 1 Negativo = 2	Ficha de recolección de datos
Expresión de CD123	Presencia del marcador CD123	Expresión del fenotipo aberrante en LLA B	Cualitativo	Positivo = 1 Negativo = 2	Ficha de recolección de datos
Inmunofenotipo de LLA B	Enfermedad oncohematológica que compromete a las células inmaduras de linaje linfóide B, y que dependiendo de grado de inmadurez se clasifican en: Pro B, Común y Pre B / Presencia – Ausencia	Tipo de marcadores	Cualitativo	Subtipos EGIL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pro B = 1</li> <li>• B Común = 2</li> <li>• Pre B = 3</li> </ul>	Ficha de recolección de datos – Citometría de flujo

Alteraciones Moleculares	Presencia de mutaciones genéticas y alteraciones moleculares en las células leucémicas	Tipo de alteraciones	Cualitativo	Positivo = 1 Negativo = 2	Ficha de recolección de datos / Cariotipo Fish: t(9;22) <i>BCR-ABL1</i>
Edad	Tiempo de vida del paciente desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Años del paciente al momento del diagnóstico de LLA B	Cuantitativo	Años: 0-18	Ficha de recolección de datos
Sexo	Género del paciente	Masculino Femenino	Cualitativo	M = 1 F = 0	Ficha de recolección de datos

## 1.9 Justificación

Aproximadamente el 15% de los pacientes con LLA B recaen después de recibir tratamiento quimioterapéutico, los cuales tienen peor pronóstico.

Existe escasez de información nacional sobre la frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123 en pacientes con LLA B y su asociación con la recaída. Estos estudios son importantes en países en vías de desarrollo ya que generan datos suficientes para comprender mejor el proceso de la enfermedad y su importancia biológica.

Este estudio constituye un aporte de gran impacto en el sistema de salud ecuatoriano porque establece una base para otros estudios analíticos que ayuden en la identificación oportuna de pacientes con mal pronóstico y al ajuste, si fuere el caso, a esquemas de tratamientos apropiados según el estado del paciente.

Los fenotipos aberrantes pueden ser útiles para tomar decisiones terapéuticas alternativas y para monitorear la ERM durante el curso de la enfermedad. Además, identificar la expresión de los marcadores de superficie CD66c y CD123 de las células leucémicas a más de considerarse un complemento diagnóstico, podría convertirse en un elemento de importancia predictiva conforme a su relación con otros factores pronóstico, lo que podría conllevar en un futuro a ofrecer alternativas de tratamiento altamente dirigidos. (Calderón-García et al., 2017; Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

Por lo cual es de vital importancia conocer la frecuencia de expresión estos marcadores al inicio de la enfermedad en pacientes pediátricos con LLA-B, en el Instituto Oncológico

Nacional, Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) Guayaquil, Ecuador, porque podrían servir como predictores de pronóstico en forma rápida mediante la evaluación citométrica de flujo, al determinar patrones antigénicos que podrían asociarse o no con reordenamientos genéticos particulares. De esta forma, guiar, acorde a la estratificación de riesgo del paciente a un tratamiento eficaz, incrementando su supervivencia.

### **1.10 Alcance y limitaciones**

El alcance de este estudio es identificar si existe o no relación entre la frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123 con la recaída de la población pediátrica evaluada. Es decir, si la presencia o ausencia de estos marcadores al diagnóstico de la enfermedad, permitiría o no anticipar el pronóstico de los pacientes de una forma rápida, mediante la evaluación por citometría de flujo. De esta forma, orientar al médico tratante de oncología pediátrica a buscar alteraciones moleculares particulares, permitiendo la toma de decisiones terapéuticas cada vez más acertadas.

Al ser un estudio retrospectivo, se encontraron limitaciones, entre ellas, se encuentra el sesgo, debido a que varios pacientes fueron descartados del estudio por datos faltantes en su historia clínica, lo cual puede limitar el alcance del análisis, reducir el tamaño de la muestra, o puede ser un obstáculo para encontrar una relación significativa.

Como otra limitante, no estuvo disponible la información porcentual de expresión de los marcadores evaluados; los datos registrados se encontraron descritos por intensidad de fluorescencia para cada marcador (-,+); lo cual podría restar información en los resultados a obtener.

Además, es importante mencionar que es necesaria la evaluación de las alteraciones moleculares recurrentes asociadas a LLA B, para su correlación con el inmunofenotipo observado, pero debido a que la mayoría de resultados fueron negativos, solo se consideró como variable la alteración citogenética por el método FISH t(9;22) (q34;q11.2) (gen de fusión BCR-ABL1) por ser una técnica más sensible.

Finalmente, se considera que puede ser necesario un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes con la enfermedad, y la inclusión de más variables, sin embargo, debido a la limitante del tiempo, no se pudo realizar en este trabajo.

## CAPÍTULO II: Marco teórico referencial

### 2.1 Antecedentes

Actualmente, no existen estudios nacionales sobre los marcadores pronósticos por citometría de flujo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de tipo B (LLA-B), lo que hace relevante investigar la expresión de los marcadores CD66c y CD123 y su posible relación con la recaída de los pacientes. En un estudio realizado en China por Li et al. (2021), se incluyeron 976 pacientes pediátricos con LLA-B, encontrándose que el CD123 fue positivo en el 75% y el 67,7% de los casos. Aunque no se encontraron diferencias en la expresión de CD123 por edad o sexo, se observó que los pacientes con alta expresión de este marcador tenían menores riesgos de recaída y mortalidad, lo que sugiere que su presencia podría correlacionarse con un pronóstico favorable (Li et al., 2021).

Por otro lado, Djokic et al. (2009) analizaron 119 pacientes y encontraron que el 92% de las muestras de LLA-B mostraban una fuerte expresión de CD123, especialmente en aquellos con cariotipo hiperdiploide, mientras que los pacientes con el reordenamiento ETV6/RUNX1 presentaban una expresión débil. De manera similar, Das et al. (2020) evaluó 757 pacientes en India, indicando que el CD123 se expresaba en un porcentaje elevado de los blastos de LLA-B, tanto en muestras sin tratamiento como posteriores a la inducción. Este estudio sugiere que una alta expresión de CD123 puede predecir una baja respuesta a la terapia de inducción y una posible recaída.

En contraste con otros estudios, el autor encontró que CD123 fue expresado en un número significativo de pacientes con ERM positiva, por lo tanto, señala que su expresión

al inicio podría considerarse como un factor determinante de una baja respuesta a la terapia de inducción, lo cual ya es un factor de riesgo establecido que predice un resultado desfavorable de tratamiento y una posible recaída en LLA B (Das et al., 2020).

En cuanto al marcador CD66c, Kiyokawa et al. (2014) identificaron su expresión en el 34,9% de 696 pacientes con LLA-B en Japón, señalando una estrecha relación con anomalías genéticas como la positividad de BCR-ABL y la hiperdiploidía. Guillaume et al. (2011) en Francia, también destacaron que el CD66c se expresaba anormalmente en el 40% de los casos de LLA-B y que su falta de expresión podría asociarse a la ausencia del reordenamiento BCR/ABL1. Varios estudios, como el de Santos et al. (2022) y Kalina et al. (2005), sugieren que, aunque la expresión de CD66c no está directamente relacionada con el pronóstico, su presencia es útil para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad residual. (Prajapati et al., 2023)

Finalmente, ambos marcadores (CD66c y CD123) se emplean en los paneles de diagnóstico y en la evaluación de la enfermedad residual medible (ERM), siendo fundamentales para evaluar la respuesta al tratamiento en LLA-B (Theunissen et al., 2017; van Dongen et al., 2012).

## **2.2 Contenido teórico: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en Pediatría.**

### **2.2.1 Definición y características de la LLA**

Las leucemias son neoplasias clonales que surgen de la transformación maligna de células hematopoyéticas, caracterizadas por una proliferación descontrolada que invade médula ósea, sangre periférica y otros tejidos. Los cuatro tipos principales son: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda y

leucemia mieloide crónica, diferenciándose por el grado de maduración de las células malignas (Figuera & Sierra, 2017).

La LLA, especialmente la de células B (LLA-B), es la más común en niños, representando el 80-85% de los casos pediátricos. Esta enfermedad resulta de la proliferación anormal de linfoblastos, causando síntomas como fatiga, palidez y manchas en la piel debido a la invasión de órganos y el fallo medular. Su origen es multifactorial, implicando mutaciones genéticas como el cromosoma Filadelfia (Ph+) (Borowitz et al., 2017; Figuera & Sierra, 2017; Halfon-Domenech, 2021; Jiménez-Morales et al., 2017).

En los últimos años, los avances en tratamientos y en la investigación genética han mejorado significativamente la tasa de curación, alcanzando el 80% en niños en algunas regiones, permitiendo terapias más personalizadas basadas en las características moleculares de las células malignas (Agiello et al., 2019; Halfon-Domenech, 2021; Thulasi Raman et al., 2020)

### **2.2.2 Epidemiología de la LLA en niños**

La LLA es predominantemente una enfermedad infantil, aunque también se presenta en adultos. Aproximadamente el 75% de los casos se diagnostican en niños menores de seis años, con una incidencia mundial anual estimada de 1 a 4.75 casos por 100,000 habitantes. En los Estados Unidos, se registran alrededor de 6000 nuevos casos anuales, de los cuales el 80-85% son de fenotipo de células B precursoras (Borowitz et al., 2017).

En la población hispana/latina de EE. UU., la incidencia de LLA en niños y adolescentes es de 5.08 y 2.9 por cada 100,000 habitantes, respectivamente, siendo la tasa más alta

entre todos los grupos raciales y étnicos. Sin embargo, en los últimos 30 años, gracias a los avances en el tratamiento, se ha observado mejorías considerables en la supervivencia a 5 años para la mayoría de los cánceres infantiles (Sociedad Americana Contra El Cáncer, 2021).

En el Ecuador, datos obtenidos de Globocan ubican a la leucemia entre los quince cánceres más frecuentes en edades comprendidas entre 0 -19 años (GLOBOCAN, 2022). De los diferentes tipos de cáncer en los hombres y en las mujeres menores de 15 años, las leucemias linfoides ocupan el primer lugar, con el 43,51%, 38,08% respectivamente. Siendo en forma general, superior en niños que en niñas (Real-Cotto et al., 2019). Según datos de SOLCA, en el período 2019 - 2023, en Guayaquil, la LLA constituye alrededor del 50% de todos los cánceres infantiles, con un ligero predominio en el sexo masculino (41%) y mayor incidencia en el grupo etario de 5-9 años (Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador (SOLCA), 2019a, 2019b).

En 2023, el Departamento de Gestión de Información y Productividad del Hospital SOLCA Guayaquil reportó 99 pacientes con LLA entre 0 y 17 años, de los cuales el 57.6% eran hombres y el 42.4% mujeres (comunicación personal, 11 de julio de 2024).

### **2.2.3 Etiología**

La LLA constituye una enfermedad multifactorial. Las causas específicas de la LLA son desconocidas, aunque se han identificado varios factores asociados con su aparición: factores genéticos, exógenos (virales y ambientales) y endógenos. En relación a los factores genéticos, se encuentran asociados algunos síndromes hereditarios o alteraciones genéticas familiares, como la anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia,

síndrome de Down, Nijmegen, Klinefelter, Bloom, Schwachman, inmunodeficiencias y neurofibromatosis (Lassaletta, 2016; Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

Entre los agentes mutagénicos externos, se destacan factores ambientales como los agentes infecciosos, especialmente virus (CMV, VEB, VIH), fármacos antineoplásicos con alto potencial mutagénico en las células hematopoyéticas, facilitando la aparición de leucemias secundarias posterior al tratamiento de quimioterapia por otra neoplasia maligna. Además, agentes químicos como el benceno, pesticidas y agentes físicos como las radiaciones ionizantes han sido vinculados con el desarrollo de esta hemopatía.

A medida que se envejece, aumenta la probabilidad de que ocurran mutaciones en cualquier célula del organismo, por lo que la edad es el factor endógeno más relevante (Inaba et al., 2013; Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

A pesar de que la LLA involucra la proliferación de una población clonal, también se considera una enfermedad multiclonal es decir, que, al momento del diagnóstico, presenta un clon dominante; sin embargo, también contiene subclones que pueden resurgir o mutar durante su evolución, lo que contribuye a la aparición de recidivas y/o resistencias a los tratamientos. Sin embargo, en la mayoría de los casos esta enfermedad aparece como una neoplasia maligna de novo en individuos previamente sanos (Figuera & Sierra, 2017).

#### **2.2.4 Diagnóstico de la LLA**

Frente a un paciente con sospecha de leucemia linfoblástica aguda (LLA), lo primero que se realiza es una exploración clínica detallada del paciente para identificar los signos y síntomas asociados con el fallo hematopoyético o la infiltración extramedular.

Posteriormente llevar a cabo una exploración física minuciosa en busca de adenopatías, hepatoesplenomegalia, palidez de mucosas y piel, equimosis, petequias, entre otros. También se debe realizar una evaluación neurológica exhaustiva y, en varones, palpar los testículos. Posteriormente, se procede a realizar un hemograma para confirmar la sospecha de LLA. Esta búsqueda también incluye a los factores que pudiesen influir en la probabilidad de recuperación o recaída del paciente (Lassaletta, 2016).

El diagnóstico preciso debe ser integral y se lleva a cabo mediante la recopilación del análisis morfológico, fenotípico, citogenético y molecular del aspirado de médula ósea (MO). En el aspirado medular, se observa una infiltración blástica y una disminución de los precursores hematopoyéticos normales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la presencia de un 20% o más de blastos en la MO o en la sangre periférica por observación morfológica se considera un criterio diagnóstico de leucemia aguda (Borowitz et al., 2017).

Las pruebas diagnósticas fundamentales incluyen citología, marcadores celulares (inmunofenotipo), biología molecular y análisis citogenético. Estas pruebas no sólo caracterizan la enfermedad de manera específica, sino que también permiten establecer un pronóstico. Entre estos estudios destacan la citometría de flujo (CF) de la MO, el cariotipo y la hibridación fluorescente in situ (FISH) dirigida a las alteraciones citogenéticas más frecuentes. Estos métodos garantizan un diagnóstico preciso en el 99% de los casos (Lassaletta, 2016).

Además, en todos los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) se realiza un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) al momento del diagnóstico, con el fin de descartar la

afectación del sistema nervioso central (SNC).

## **2.2.5 Clasificación de las leucemias agudas**

Las leucemias agudas pueden clasificarse de acuerdo a su grado de diferenciación en: agudas y crónicas. A su vez estas pueden clasificarse de acuerdo con el linaje celular hematopoyético afectado, constituyendo dos grandes grupos: las leucemias linfoides agudas (LLA) y las leucemias mieloides agudas (LMA). Dentro de ambos grupos pueden diferenciarse numerosos subtipos biológicos distintos basados en las observaciones morfológicas, las técnicas citoquímicas, inmunofenotípicas (mediante el empleo de anticuerpos monoclonales), la genética molecular y el estudio citogenético.

Existen distintas formas de clasificar las LLA, la que se utiliza en la actualidad distingue a las LLA según el estadio madurativo de sus blastos y tiene implicaciones pronósticas.

### **2.2.5.1 Clasificación morfológica**

La clasificación morfológica de las LLA, propuesta por el grupo Franco – Americano - Británico (FAB), fue establecida en 1976. Está basada exclusivamente en criterios morfológicos a través de la microscopía convencional y tinciones citoquímicas. Distingue tres subtipos: L1, L2 y L3, en función del tamaño celular, el citoplasma, los nucléolos, la vacuolización y la basofilia (Bennett et al., 1976), como se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2***Clasificación morfológica del grupo cooperativo FAB*

<b>CARACTERISTICAS</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Tamaño celular</b>	Pequeño	Moderado heterogéneo	Moderado Homogéneo
<b>Cromatina nuclear</b>	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea
<b>Contorno nuclear</b>	Regular	Irregular, indentaciones	Regular, redondo - oval
<b>Nucleolos</b>	No visible	Visible	Evidente
<b>Citoplasma</b>	Escaso	Variable/ abundante	Moderado/ abundante
<b>Basofilia citoplasmática</b>	Ligera a moderada	Variable	Intensa
<b>Vacuolas citoplasmáticas</b>	Variable	Variable	Prominente

*Nota.* La clasificación FAB distingue tres subtipos: L1, L2, L3, acorde a las características celulares como el tamaño celular, el citoplasma, los nucleolos, la vacuolización y la basofilia. Fuente: (Bennett et al., 1976)

Posteriormente han surgido nuevas clasificaciones que tienen en cuenta el inmunofenotipo, la citogenética y las características genéticas-moleculares. Como se

recoge en la clasificación inmunofenotípica y la clasificación genética (Clasificación Organización Mundial de la Salud 2016) y que han sustituido a la FAB 1976.

### **2.2.5.2 Clasificación inmunofenotípica**

La evaluación del inmunofenotipo por citometría de flujo (CF) define el linaje celular comprometido y es fundamental para la clasificación actual que plantea la OMS (2016); además permite el seguimiento de la ERM. El inmunofenotipo celular puede determinarse mediante el empleo de anticuerpos monoclonales (AcMo) que reconocen antígenos en la superficie o en el citoplasma celular (marcadores CD) y que están asociados a la estirpe; así también permite la identificación del resto de poblaciones celulares mediante la valoración simultánea de las características de dispersión de luz – frontal (FSC) y lateral (SSC)– de cada subpoblación celular, en relación con el patrón de expresión del antígeno panleucocitario CD45 (Ortuño & Orfao, 2002; Vidriales & Villamor, 2017).

Esta clasificación propuesta por el Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL), en 1995 gracias al estudio inmunofenotípico, divide a las Leucemias Linfoblásticas Agudas de acuerdo con los patrones de expresión de marcadores asociados a línea, en dos linajes principales: leucemias de células T y las de estirpe B (Bene et al., 1995; Béné et al., 2011). Además, las subclasifica en subgrupos de acuerdo al estadio madurativo de los linfocitos B (Tabla 3), o T. Esta clasificación tiene valor clínico y pronóstico, correlacionándose con las alteraciones genéticas.

#### **2.2.5.2.1 Leucemias linfoblásticas B:**

**LLA de precursor B:** (80%), morfología L1 y L2) Expresa CD19, CD22, CD79a (al menos dos):

**LLA Pro-B (BI):** Son los precursores linfoides más inmaduros. Expresan CD19 y CD34. Tienen reordenados los genes de la cadena pesada  $\mu$  y no tiene inmunoglobulinas (Igs) ni en el citoplasma ni en la superficie.

**LLA común (BII):** Expresan el CD10+ (CALLA: Antígeno Común de la LLA) y no tienen Igs. Es frecuente la presencia del cromosoma Ph, t(9,22) especialmente en las leucemias de los adultos. Representan el 50% de las leucemias linfoblásticas.

**LLA pre-B (B3):** Expresan CD19 y el CD10. IgM de citoplasma +.

**LLA-B madura (BIV):** (5%, morfología L3) Expresa Ig de superficie o cadenas ligeras citoplasmáticas ( $\lambda$  o  $\kappa$ ).

En la LLA de precursor B: la mayoría expresan terminal desoxirribonucleotidil transferasa (TdT) excepto B IV y son HLA-DR positivo (Figuera & Sierra, 2017).

### 2.2.5.2.2 Leucemias linfoblásticas T

**LLA de precursor T:** (15%, morfología L2). Expresan CD3 en citoplasma o membrana y CD7.

**LLA pro-T:** CD7+ en ausencia de otros marcadores T de superficie.

**LLA pre-T precoz:** CD3+ citoplasma, CD7+, CD5+/-, CD2 +/-.

**LLA T cortical:** CD3+ citoplasma y membrana, CD7+, CD1a+.

**LLA-T madura:** CD3+ membrana y CD4+ o CD8+.

En la LLA de precursor T: la mayoría son TdT positivo y HLA-DR negativo (Figuera & Sierra, 2017).

**Tabla 3**

*Clasificación inmunofenotípica de las neoplasias de linfoblastos B.*

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Otros marcadores a considerar	Asociación genética
	Pro B (BI)	CD10(-) CD34(++) TdT(++) CD20(-)	7.1 / CD15 / CD65 / CD38 /CD81	t(v;11q23.3) rearreglo KMT2A (MLL) t(4;11)
<b>Precursor B</b> <b>CD19(+)</b> <b>CD22(+)</b> <b>CD79a(+)</b> <b>HLADR(+)</b>	Común (BII)	CD10(+++) CD34(+) TdT(++) Cadena $\mu$ (-)	CD123 / CD66c /CD38 CD81 / CD11b / CD9 / CD13 / CD33 / CD24 / CD21 índice ADN eosinofilia	t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR/ ABL1 t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6RUNX1 (TEL-AML1); t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3- IGH Hiperdiploide, hipodiploide
	Pre B (BIII)	CD10(+) CD34(-) TdT(++) Cadena $\mu$ (+)	CD123 / CD66cCD38 / CD81 CD11b / CD9 CD13 / CD24 índice ADN	t(1;19)(q23;p13.3); TCF3- PBX1 (E2APBX1)
<b>Madura B</b>	CD20(+) CD10(+) K(+) o $\lambda$ (+) CD34(-) TdT(-)		CD38 / CD81 /BCL2	rearreglo de Myc t(8;14), t(2;8), t(8;22)

*Nota.* Subclasificación por subgrupos de la LLA-B, de acuerdo al estadio madurativo de los linfocitos B. Incluye a los marcadores que definen cada categoría (expresión fenotípica), otros marcadores relevantes a considerar, y su posible asociación genética.

Fuente: (Agriello et al., 2019)

### 2.2.5.3 Clasificación citogenética-molecular

Los avances recientes de las técnicas y el conocimiento de la biología molecular, han permitido identificar las anomalías citogenéticas de las células patológicas de la LLA. Estas alteraciones pueden ser de dos tipos: numéricas (ploidías) y estructurales (como las inversiones y las traslocaciones) (Hernández & Prósper, 2017).

Los métodos utilizados para el diagnóstico específico de la enfermedad son: La Reacción en Cadena de Polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH, del inglés fluorescent in situ hybridization), la cual emplea sondas marcadas con fluorocromos que reconocen secuencias génicas específicas dentro del núcleo celular, en este caso para la determinación de los genes de fusión BCR-ABL1, MLL-AF4, ETV6-RUNX1 y TCF3-PBX1 (Hernández & Prósper, 2017).

Asimismo, las técnicas avanzadas de secuenciación de nueva generación (NGS) han revelado que las mutaciones genéticas no se acumulan de manera aleatoria, sino que siguen patrones específicos que influyen en el fenotipo leucémico, el pronóstico clínico y las posibles dianas terapéuticas. Estas técnicas permiten identificar secuencias de ADN, ARN y micro-ARN, enfocándose en el análisis de las regiones promotoras de genes mediante la técnica CHIP-seq. En el ámbito clínico, se emplean paneles específicos de los genes que con más frecuencias se ven alterados en estas enfermedades (E. González, 2018).

La aplicación de estas técnicas ha permitido la identificación de las aberraciones citogenéticas en LLA, lo que ha ayudado en su clasificación y a definir el perfil genético

de las distintas entidades clínicas; cuando están presentes, contribuyen a establecer el pronóstico de la enfermedad y determinan la conducta terapéutica.

Por esta razón, el estudio de las alteraciones genéticas se incluye como parte fundamental en las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (2016, 2022).

En la mayoría de las leucemias se pueden encontrar alteraciones cromosómicas, principalmente debido a que la LLA proviene de una célula madre linfoide que ha sufrido daño genético, ocasionando la transformación maligna y la proliferación descontrolada.

Alrededor del 70% de los pacientes pediátricos pueden ser clasificados en subgrupos terapéuticos según el cromosoma dañado. De la misma manera, las hiperdiploidías (>50% cromosomas) ocurren en 25% de los casos de niños, y están asociadas a buen pronóstico, no obstante, las hipodiploidías (menos de 45 cromosoma) (Hunger & Mullighan, 2015).

Las alteraciones cromosómicas más frecuentes en LLA junto con los genes implicados y su fenotipo predominante, así como la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016, se exponen en las tablas 3 y 4. Esta clasificación incorpora, además de las observaciones morfológicas y clínicas, los conocimientos inmunofenotípicos y citogenéticos para el diagnóstico de hematopatologías malignas; se han realizado numerosas actualizaciones desde la fecha. (Alaggio et al., 2022; Borowitz et al., 2017).

El diagnóstico y caracterización correctos de la LLA está basado en la integración hallazgos morfológicos, inmunológicos, citogenéticos y moleculares, los cuales tienen importantes implicaciones clínicas tanto para el diagnóstico como para la predicción de respuesta a un régimen de tratamiento específico.

**Tabla 4**

*Clasificación de neoplasias linfoides de células precursoras (leucemias/linfomas linfoblásticos) según la OMS (Revisión 2022).*

---

<b>Leucemias/linfomas linfoblásticos de células B</b>
Leucemia/linfoma linfoblástico B, sin especificar
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión <i>BCR-ABL1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con características similares a <i>BCR-ABL1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con reordenamiento <i>KMT2A</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión <i>ETV6-RUNX1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con características similares a <i>ETV6-RUNX1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión <i>TCF3-PBX1</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión <i>IGH-IL3</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con fusión <i>TCF3-HLF</i>
Leucemia/linfoma linfoblástico B con otras alteraciones genéticas definidas
<b>Leucemias/linfomas linfoblásticos de células T</b>
Leucemia/linfoma linfoblástico de células T, sin especificar
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de células T tempranos

---

*Nota.* La Leucemia/linfoma linfoblástico B de acuerdo con la OMS está subdividido en subtipos asociados con anomalías citogenéticas recurrentes, las cuales están vinculados con características clínicas, fenotípicas o de pronóstico únicas. (Traducido de Alaggio et al., 2022).

**Tabla 5**

*Alteraciones citogenéticas y/o moleculares y su correlación con el inmunofenotipo y pronóstico.*

Riesgo	Citogenético	Gen/Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia en niños
	Hiperdiploidía alta (51-65cr)	-	B	25%
Bajo	t(12;21)(p13.2;q22.1) (críptica)	<i>ETV6-RUNX1</i> ( <i>TEL-AML1</i> )	B común, pre-B	22%
	(1;7)(p32;q35) y t(1;14) (p32;q11), y deleción intersticial de 1p32	Desregulación del gen <i>TAL1</i>	T	7%
	<b>Bajo/ intermedio</b>	t(1;19)(q23;p13.3)	<i>TCF3-PBX1</i> ( <i>E2A-PBX1</i> )	Pre-B
	Hipodiploidía (<44cr), hipodiploidía baja (30-39cr)	-	B	1%
	Cariotipos casitriploides (60-68cr)	-	B	
	Cariotipos complejos (≥5 alteraciones cr) -		B	
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	<i>BCR-ABL1</i>	B (raro T)	2%-4%
	Rearreglos de 11q23.3t(4;11)(q21;q23.3)	<i>KMT2A (MLL)</i>	Pro-B	8% (80% en < de 1 año)
	t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	B (con hipereosinofilia)	<1%
Alto	iAMP21 (amplificaciones de <i>RUNX1</i> )		B común, pre-B	2%(~9años)
	Ph-like ( <i>BCR-ABL1</i> -like) <i>CRLF2 ABL1 ABL2</i> <i>PDGFRB IKZF1</i> (otros) // rear <i>JAK</i>		B (< en T)	15%
	t(5;14)(q35;q32)	<i>TXL3-BCL11B</i>	T	3%

*Nota.* Presencia de alteraciones citogenéticas-moleculares más frecuentes en LLA.

Fuente: (Agriello et al., 2019)

## 2.2.6 Factores de pronóstico

En la población pediátrica que padece de LLA, existen indicadores clínicos y biológicos que influyen en el pronóstico de la enfermedad. Al principio del diagnóstico los factores pronósticos más importantes son: la edad y la presencia de alteraciones tanto citogenéticas y/o moleculares, también se consideran el número de leucocitos, y el inmunofenotipo. Actualmente, el factor pronóstico más importante en la LLA es la respuesta precoz al tratamiento (o respuesta a la inducción), cuantificado por la enfermedad residual detectable o medible (ERM)(Borowitz et al., 2015; Inaba & Pui, 2021; Lassaletta, 2016). La correcta evaluación de estos factores de riesgo, permite realizar un tratamiento que se ajuste a cada paciente, es decir, más o menos intensivo de acuerdo a la posibilidad o riesgo de recaída (Lassaletta, 2016). La Tabla 6, resume los principales factores pronóstico en LLA.

**Tabla 6**

*Características pronósticas para leucemia linfoblástica aguda*

FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS	
<b><i>Clínicos</i></b>	
Edad	<1 o >10 años en niños y > de 60 años en adultos.
Infiltración extramedular	SNC, testículo.
Leucocitosis	>50 x 10 <sup>9</sup> /L
Subtipo FAB	L2 y L3
Inmunofenotipo	Pro-B. LLA T.
<b><i>Biología</i></b>	
Citogenética	t(9;22), t(12;21), t(8;14), t(4;11), t(1,19) e hipodiploidía.
Alteraciones moleculares	<i>MLL</i> mutado, genotipo <i>Ph</i> -like, Delección de <i>Ikaros</i> , mutaciones de <i>NOTCH1</i>
Respuesta al tratamiento (EMR)	Lento. Persistente tras tratamiento de inducción y consolidación (EMR > 0.001).

Fuente: (E. González, 2018)

De esta manera los pacientes con LLA se clasifican principalmente en tres clases de riesgo:

Riesgo estándar (bajo): Pacientes que generalmente tienen buen pronóstico, son LLA de tipo B, entre 1 y 9 años de edad, con recuento inicial de leucocitos menor de 50 000/mm<sup>3</sup> al momento del diagnóstico. Pueden presentar la alteración *TEL-AML1* e hiperdiploidía (trisomías 4, 10 y 17).

Alto riesgo: Pacientes con otros subtipos de LLA B y con estirpe T. mayores de 10 años de edad, y/o aquellos que tienen un conteo de glóbulos blancos de 50,000/μL o más al momento del diagnóstico.

Muy alto riesgo: niños menores de 1 año de edad; niños con ciertos cambios genéticos; niños que presentan una respuesta lenta al tratamiento inicial; niños con signos de leucemia tras las primeras 4 semanas de tratamiento; y niños con enfermedad residual mínima después de 4 semanas de la terapia de inducción (Lassaletta, 2016; Zapata C. et al., 2024).

### **2.2.7 Tratamiento de la LLA**

La principal terapia frente a la LLA es la quimioterapia. Otras opciones de tratamiento podrían incluir: la terapia dirigida, el trasplante de médula ósea (o trasplante de progenitores hematopoyéticos), inmunoterapia y radioterapia. Con los avances recientes, se busca cada vez más personalizar los tratamientos en función del grupo de riesgo de cada paciente. Los niños con leucemia de alto riesgo generalmente reciben dosis más altas de quimioterapia, que aquellos pacientes de riesgo bajo (Lassaletta, 2016).

Los tratamientos en la LLA pretenden lograr la remisión o desaparición completa de la enfermedad. La quimioterapia como terapia principal consta de 3 fases y se completa en aproximadamente 2 a 3 años, la cual es administrada según protocolos determinados. Además, se realiza un tratamiento profiláctico del sistema nervioso central (SNC), para evitar su infiltración y recaída (Halfon-Domenech, 2021; Lassaletta, 2016).

La primera fase es la de Inducción, el objetivo es poder eliminar rápidamente los blastos en la médula ósea, de esta forma restaurar la hematopoyesis y lograr un estado clínico libre de síntomas y signos.

La duración de la misma suele ser alrededor de cuatro a seis semanas, se emplea un corticoide (que puede ser prednisona o dexametasona), vincristina y una antraciclina, con lo cual se logra la eliminación de hasta el 99% de las células leucémicas. Al finalizar de esta fase se evaluará la ERM para determinar si se alcanzó o no la remisión (Halfon-Domenech, 2021; Zapata C. et al., 2024).

Consolidación o intensificación: Se da una vez que los pacientes se encuentran en remisión y su duración dependerá del grupo de riesgo de cada paciente, por lo general entre 4 a 6 meses, el propósito de esta fase es la erradicación de los blastos residuales que persisten luego del tratamiento de inducción. Estas células residuales son las que contribuyen a un mayor riesgo de recidiva. Se administra, combinaciones variables de fármacos alquilantes como metotrexate, citarabina, ciclofosfamida, aspariginasa entre otros y por bloques alternantes. Al finalizar de esta fase también se reevaluará al ERM (E. González, 2018; Halfon-Domenech, 2021; Zapata C. et al., 2024).

Mantenimiento: El objetivo de esta etapa es prevenir la recaída y prolongar la remisión, ya que es probable que siga existiendo ERM tras la consolidación. Tiene una duración entre 2 o 3 años en la cual se administra dosis diarias de mercaptopurina, semanales de metotrexate y mensuales de vincristina y prednisona. Se realizan monitoreos frecuentes para la detección de posibles recidivas (E. González, 2018; Halfon-Domenech, 2021; Zapata C. et al., 2024).

Existe un gran riesgo de recaída o un alto porcentaje de poder recaer en los primeros años de tratamiento. Cuando existe tempranamente una recaída (durante los 18 primeros meses) hay un porcentaje bajo de poder superar la enfermedad.

En pacientes de alto riesgo se utiliza el trasplante alogénico de células madres para poder alcanzar la remisión total y tener altas probabilidades de supervivencia (E.González, 2018; Halfon-Domenech, 2021; Zapata C. et al., 2024).

### **2.2.7.1      Trasplante de médula ósea**

Este procedimiento consiste en reemplazar la médula ósea afectada, por células madre de una médula ósea sana; para ello, se introduce altas dosis de quimioterapia y de radioterapia para la eliminación de todas las células neoplásicas residuales. Con el objetivo de introducir al paciente las células madre sanas del donante, para que estas puedan regenerar células sanguíneas sanas o normales (Lassaletta, 2016; Zapata C. et al., 2024).

El trasplante puede ser alogénico (de otra persona) o autólogo que sería de las células del mismo paciente, por lo general este procedimiento es recomendado a pacientes

donde el protocolo de quimioterapia estándar no logró el objetivo de la remisión total de la enfermedad (Lassaletta, 2016; Zapata C. et al., 2024).

### **2.2.8 Inmunofenotipo celular**

El estudio del fenotipo celular permite identificar antígenos específicos o asociados a cada una de las líneas hematopoyéticas normales; así como los cambios que se producen en los distintos estados madurativos. De la misma forma identifica las alteraciones fenotípicas de las células leucémicas. Se consigue mediante el empleo de anticuerpos (Ac) que reconocen los antígenos presentes mediante la reacción antígeno-anticuerpo.

La citometría de flujo como herramienta biotecnológica permite distinguir entre células leucémicas y normales, utilizando marcadores específicos para clasificar los linajes celulares. El marcador CD45, una proteína expresada en todas las células hematopoyéticas (panleucocitario), es fundamental para diferenciar entre células normales, maduras y blásticas. Otros marcadores importantes incluyen CD19 (células B), CD7 (células T), CD13, CD33 y MPO (células mieloides), y marcadores citoplasmáticos específicos como CD79 y CD3 (B. I. G. González et al., 2024; Vidriales & Villamor, 2017).

Otros marcadores clave en LLA son los de inmadurez, entre ellos el TdT (*Terminal deoxynucleotidyl transferase*), una enzima nuclear presente en células linfoides inmaduras, tanto en LLA de línea B como de línea T. Y el CD34, marcador de células madre hematopoyéticas y de precursores linfoides inmaduros, también expresado en leucemias agudas (Vidriales & Villamor, 2017).

### 2.2.9 Marcadores Biológicos en LLA

El Grupo de Trabajo de Definiciones de Biomarcadores del NIH (National Institutes of Health) de los E.E.U.U, define como marcador biológico (biomarcador) a cualquier característica que puede ser medida y evaluada objetivamente, y que sirve como indicadora de un proceso biológico normal, patológico o de la respuesta a una intervención terapéutica (fármacos, cirugía, vacunas). Es decir, cualquier señal accesible y cuantificable que proporciona información sobre el estado de salud de un sistema biológico; ésta puede ser, una molécula en circulación, una expresión genética, un marcador celular, una prueba de imagen o un dato de exploración física, ya sea instrumental o no.

Los biomarcadores sirven para una amplia gama de propósitos en el desarrollo de fármacos, ensayos clínicos y estrategias de evaluación terapéuticas (Atkinson et al., 2001; FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016).

Una variedad de factores influye en el resultado clínico de un paciente, incluidas las características intrínsecas del paciente, la enfermedad o la condición médica, y los efectos de cualquier tratamiento que reciba el paciente.

Algunas de las características intrínsecas pueden reflejarse como biomarcadores pronósticos, es decir, biomarcadores utilizados para identificar la probabilidad de un evento clínico futuro, recurrencia o progresión de la enfermedad en pacientes que tienen la enfermedad o condición médica de interés (Califf, 2018; FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016).

El sistema de clasificación de los grupos o clúster de diferenciación (CD) es ampliamente empleado como marcador celular, lo que ha facilitado la caracterización de las células en función de las moléculas que expresan en su superficie. Las moléculas CD frecuentemente actúan como receptores o ligandos clave en la regulación de ciertas funciones de las células del sistema inmunológico. Este sistema fue desarrollado para clasificar los numerosos anticuerpos monoclonales (mAbs) producidos por distintos laboratorios alrededor del mundo, dirigidos a epítopos en las moléculas de superficie de leucocitos. Los marcadores CD suelen emplearse para asociar células con funciones o propiedades inmunitarias específicas. La combinación de varios marcadores CD permite definir e identificar poblaciones celulares concretas mediante técnicas como la citometría de flujo (McCarthy & Macey, 2001).

En el contexto de la LLA, la identificación y el uso de marcadores biológicos ha transformado el manejo de esta enfermedad, proporcionando herramientas vitales para el diagnóstico (mejorando la estratificación del riesgo), pronóstico, y tratamiento personalizado. Los biomarcadores se utilizan para definir los subtipos de la enfermedad, predecir la respuesta a la terapia y monitorizar la enfermedad residual medible (ERM) (Lee et al., 2021; Pui et al., 2008).

Existen distintos tipos de marcadores biológicos, entre ellos se encuentran marcadores celulares inmunofenotípicos; los cuales son proteínas expresadas en la superficie o en el interior de las células que pueden ser identificadas usando anticuerpos específicos ligados a moléculas fluorescentes (fluorocromos). Estos marcadores son esenciales para diferenciar entre los diferentes tipos de LLA y para identificar subpoblaciones celulares dentro de la leucemia. Son detectados principalmente mediante citometría de flujo.

La caracterización de la expresión de antígenos es fundamental para el diagnóstico y la clasificación de LLA y proporcionan información vital sobre el origen celular, el pronóstico y la respuesta al tratamiento (Leach et al., 2015; Vidriales & Villamor, 2017).

En el contexto del inmunofenotipo, un marcador celular se refiere a una molécula presente en la superficie de las células que puede ser detectada y caracterizada mediante técnicas de laboratorio como la citometría de flujo. Estos marcadores celulares son a menudo antígenos, ya que son reconocidos por anticuerpos específicos.

Antígenos como CD19, CD20, y CD22 definen el linaje de la LLA hacia la línea linfocítica B, mientras que CD3, CD7 y CD5 son característicos de LLA de línea T (Borowitz et al., 2017; Leach et al., 2015).

El consorcio Euroflow se centra en el desarrollo, estandarización, evaluación y diseño de los paneles, entre ellos aquellos que permiten la discriminación de las células normales de los blastos leucémicos cerca del 99% en la ERM. El panel consta de dos tubos con los siguientes marcadores: CD20, CD45, CD81, CD66c/CD123, CD34, CD19, CD10, el segundo tubo CD20, CD45, CD81, CD73/CD304, CD34, CD19, CD10 (Theunissen et al., 2017).

La evaluación de la ERM es vital para evaluar la respuesta al tratamiento y ajustar la terapia, ya que la presencia de ERM después del tratamiento inicial es un fuerte predictor de recaída y permite guiar las decisiones terapéuticas (Campana & Pui, 2017; Hunger & Mullighan, 2015; Terwilliger & Abdul-Hay, 2017).

Por otro lado, existe otra forma de caracterizar la LLA-B, mediante el empleo de marcadores Genéticos/Moleculares.

Una variedad de aberraciones genéticas está detrás de los subtipos específicos de LLA y su identificación es de gran importancia para la estratificación de los grupos de riesgo; permitiendo la toma de decisiones terapéuticas adecuadas (Kulis et al., 2022).

Dentro de las aberraciones genéticas comúnmente evaluadas relacionadas a LLA B, que han demostrado importancia pronóstica se encuentran:

- La fusión del gen ETV6::RUNX1 (anteriormente conocida como TEL-AML1) es el resultado de la translocación cromosómica t(12;21)(p13;q22), está presente en 22-25% de las LLA B, y se correlaciona con buen pronóstico en niños.
- El cromosoma Filadelfia es el resultado de una translocación recíproca t(9;22)(q34;q11) que resulta en un gen de fusión llamado BCR::ABL1 y se asocia con un mal pronóstico para los pacientes con LLA-B.
- La LLA similar al cromosoma Filadelfia (LLA *Ph-like*) o la LLA similar a BCR::ABL1 (LLA Ph positiva sin proteína de fusión BCR::ABL1) es un subgrupo de pacientes que no tienen la proteína de fusión BCR::ABL1 expresada a partir del cromosoma Filadelfia, pero tienen un perfil de expresión genética similar al de los pacientes con LLA BCR::ABL1.
- Reordenamientos del gen KMT2A (anteriormente denominado MLL) como resultado de translocaciones dentro de la región q23 del cromosoma 11 (t(11q23)). Estas aberraciones se asocian con un curso clínico adverso de LLA- B

- Gen de fusión TCF3::PBX1 producido por la translocación t(1;19)(q23;p13.3). Inicialmente se asocia con malos resultados, y mayor riesgo de recaída del sistema nervioso central (SNC).
- Hiperdiploidía e hipodiploidía como resultado del aumento o disminución del número de cromosomas. Los pacientes con hiperdiploidía tienden a tener resultados más favorables a diferencia de los pacientes con hipodiploidía.

De acuerdo a estas características, las LLA -B se puede dividir en los subtipos genotípicos correspondientes (Hrušák & Porwit-MacDonald, 2002; Kansal, 2023; Kimura & Mullighan, 2020; Kulis et al., 2022).

## **2.2.10 Marcador CD66**

### **2.2.10.1 Definición y características del marcador CD66**

El CEACAM6 (CD66c) es una proteína de superficie celular, miembro de la familia del antígeno carcinoembrionario (ACE), que participa en la adhesión celular y se utiliza como marcador tumoral en varios tipos de cáncer (Hrušák & Porwit-MacDonald, 2002; Kiyokawa et al., 2014). Se expresa en neutrófilos y células epiteliales del tracto gastrointestinal, respiratorio y glándulas mamarias, y está asociada con una mayor agresividad en tumores como los de colon, pulmón, mama y otros. Su sobreexpresión suele relacionarse con mal pronóstico y baja supervivencia (Owaidah et al., 2008).

En enfermedades hematológicas malignas, el CD66c está presente en células mieloides de leucemias agudas y crónicas, donde puede inhibir la apoptosis celular. Se ha observado que su expresión en leucemia linfoblástica aguda (LLA) (Cruz Rubio et al.,

2018), especialmente en la forma infantil, es un indicador de migración celular y activación de procesos malignos (Kulis et al., 2022). Además, en pacientes con LLA-B que coexpresan el gen BCR-ABL1, el CD66c aparece en niveles altos, asociado a peor pronóstico, aunque en otros casos puede estar vinculado a un buen pronóstico, dependiendo de otros factores genéticos (Guillaume et al., 2011; Hrušák & Porwit-MacDonald, 2002; Kiyokawa et al., 2014; Kulis et al., 2022).

#### **2.2.10.2 Relevancia clínica en LLA – B**

El empleo del marcador CD66c es relevante en la LLA-B, tanto para la identificación de las células leucémicas patológicas al diagnóstico de la enfermedad, como para el seguimiento de la ERM durante el tratamiento. A pesar de que se considera que la expresión de CD66c en sí no está directamente relacionada con el pronóstico, las anomalías genéticas que acompañan a la expresión de CD66c sí constituyen actores pronósticos importantes para la LLA-B y, por lo que, ante la presencia del marcador, las anomalías genéticas deben investigarse cuidadosamente (Kiyokawa et al., 2014). Por esta razón, debe estar incluido en los paneles de monitoreo de la ERM de LLA-B por la técnica de citometría de flujo.

La expresión normal de CD66c se observa solo en granulocitos y sus precursores en la hematopoyesis, sin embargo, es el antígeno mielóide aberrante observado con mayor frecuencia en la LLA- B.

Primeros estudios informaron que CD66c se expresaba de manera selectiva en pacientes con LLA-B que presentaban BCR -ABL1 positiva, pero actualmente se ha reportado que algunos casos BCR-ABL1 negativos también expresan este antígeno.

También se ha encontrado asociación entre la negatividad para ciertas alteraciones moleculares como ETV6-RUNX1 y MLL-AF4 y la ausencia de este marcador, pero en niveles altos en casos con hiperdiploidía. Sin embargo, la importancia biológica de esta molécula en BCP-ALL aún no se comprende completamente (Kiyokawa et al., 2014).

Algunos estudios refieren que existe una correlación fuerte entre ciertas anormalidades genéticas como BCR-ABL1 y la expresión del CD66c. Se ha reportado niveles relativamente más altos del CD66c en pacientes con LLA-B Philadelphia positivo, en mayor proporción en adultos que en niños (30 % vs 5 % respectivamente) (Mejía, 2023). Además, otros estudios muestran una fuerte correlación entre la expresión de CD66c y *CRLF2* (cytokine receptor-like factor 2) positivos, así como en pacientes con hipodiploidías (Corrente et al., 2018a; Cruz Rubio et al., 2018).

Los pacientes con sobreexpresión de *CRFL2*, *BCR-ABL* e hipodiploidía se caracterizan por mostrar un pobre pronóstico; mientras que la hiperdiploidía en pacientes con LLA B han mostrado resultados terapéuticos relativamente favorables; esto hace que dichas alteraciones tengan una importancia clínica relevante. Por tal motivo se sugiere la búsqueda obligatoria de aberraciones cromosómicas, que con frecuencia están asociadas al marcador CD66c (Cruz Rubio et al., 2018).

Se ha asociado al antígeno CD66c con el monitoreo de pacientes en el que otros marcadores moleculares como BCR-ABL1 y TEL-AML1 inicialmente son negativos, por lo cual se recomienda el empleo de la citometría de flujo para la detección y el monitoreo

marcadores de superficie en la evaluación de ERM en la leucemia, debido a las múltiples ventajas como alta velocidad y buena sensibilidad (Mejía, 2023).

### **2.2.11 Marcador CD123**

#### **2.2.11.1 Definición y características del marcador CD123**

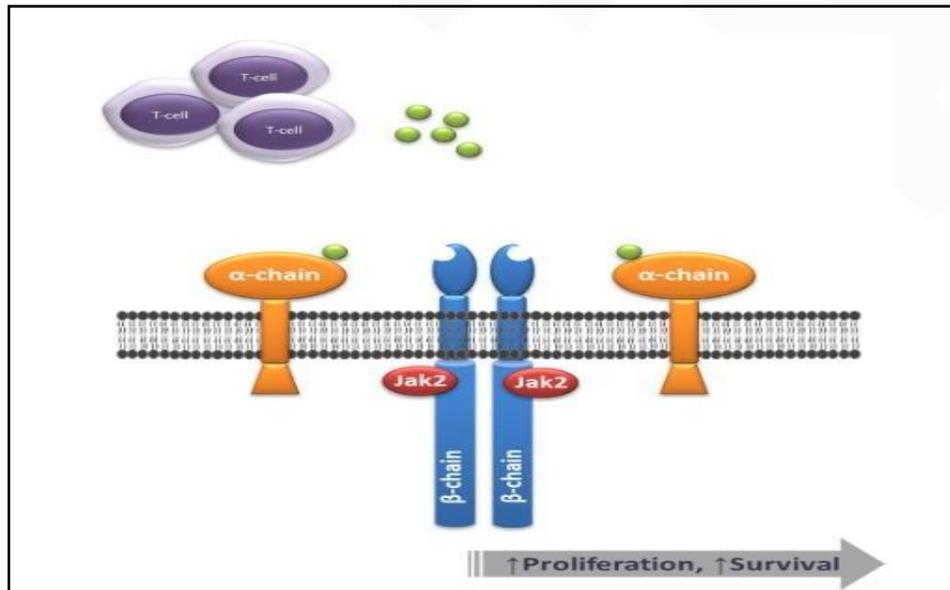
El CD123 es una glicoproteína de membrana, es la subunidad alfa del receptor de la interleucina-3 (IL-3R $\alpha$ ). La interleucina 3 (IL-3) es una citoquina, conocida como un factor estimulante de crecimiento, promueve el desarrollo y la diferenciación celular, a través de la activación del sistema IL-3 (IL-3R), mientras que inhibe la apoptosis de las células hematopoyéticas (Testa et al., 2014).

El sistema IL-3R (Receptor de Interleucina-3) es un complejo que está compuesto principalmente por dos subunidades proteicas, la subunidad  $\alpha$  (IL-3R $\alpha$  o CD123), que es la subunidad específica que se une a la interleucina-3 (IL-3), y confiere especificidad al receptor para la IL-3. Y la subunidad  $\beta$  común ( $\beta$ c o CD131), la cual es compartida por los receptores de varias citoquinas, como la IL-3, IL-5 y GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) (figura 1). Esta subunidad es responsable de la señalización intracelular una vez que IL-3 se une a IL-3R $\alpha$  (El Achi et al., 2020; Testa et al., 2014).

El complejo receptor IL-3R se forma cuando la IL-3 se une a IL-3R $\alpha$ , lo que provoca la asociación con la subunidad  $\beta$ c, ocasionando la activación de las vías de señalización intracelular necesarias para mediar las respuestas biológicas inducidas por la IL-3.

## Figura 1

Ilustración del sistema IL-3R.



*Nota.* CD123 es la cadena alfa del receptor de interleucina 3 (IL-3R). Luego de la unión del ligando (fracciones verdes), el sistema IL-3R compuesto por cadenas alfa y beta envía señales a través de *Jak2*, lo que desencadena la activación de efectores que ocasiona un aumento de la proliferación y supervivencia celular (El Achi et al., 2020).

Se ha reportado expresión del antígeno CD123 en las células precursoras mieloides, macrófagos, células dendríticas plasmocitoides, mastocitos, basófilos y megacariocitos. Se expresa intensamente en múltiples blastos leucémicos y en células madre leucémicas y parece ser una excelente diana terapéutica para estas patologías. En las últimas décadas se han desarrollado varias terapias dirigidas al CD123 en pacientes con diversas neoplasias hematológicas, en especial Leucemia mieloide aguda (LMA), y

síndromes mielodisplásicos (SMD) (Angelova et al., 2019; El Achi et al., 2020; Testa et al., 2019).

CD123 tiene un rol esencial en la regulación de la hematopoyesis, al estimular la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas. Se expresa en diversas células hematopoyéticas, incluidas células progenitoras, monocitos y linfocitos B, facilitando su crecimiento y maduración en respuesta a la IL-3.

En condiciones normales, la expresión de CD123 es baja o está ausente en las células hematopoyéticas primitivas y células progenitoras eritroides; mientras que se expresa relativamente alto en células progenitoras mieloides y linfoides B. A medida que estas células van madurando, la expresión de CD123 en la superficie celular disminuye, y ya no es detectable en granulocitos y linfocitos maduros, lo que indica su papel en el desarrollo hematopoyético temprano (K. Liu et al., 2015).

CD123 se expresa altamente en células madre leucémicas (LSC) y es un marcador de antígeno único de LSC, pero no se expresa en la superficie de las células madre hematopoyéticas normales, por lo cual, es considerado como un objetivo terapéutico (Sugita & Guzman, 2020).

En las neoplasias hematopoyéticas, se ha encontrado la expresión de CD123 en la leucemia mieloide aguda (LMA), la leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B), en menor frecuencia en LLA-T, así como en las neoplasias de células dendríticas (K. Liu et al., 2015; Testa et al., 2019).

### 2.2.11.2 Relevancia en LLA B

En la leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B), CD123 a menudo se sobreexpresa. mientras que los precursores de células B normales normalmente no lo expresan (El Achi et al., 2020).

La expresión de CD123 en LLA-B se ha relacionado con características genéticas específicas. Se ha reportado que la sobreexpresión de CD123 en LLA-B se asocia con un cariotipo hiperdiploide; lo que sugiere indicar en algunos estudios un mejor pronóstico en pacientes pediátricos. Mientras que los casos con reordenamiento ETV6/RUNX1 (TEL/AML1) muestran una expresión más débil. Esto sugiere que la expresión de CD123 puede correlacionarse con ciertos factores pronósticos en LLA-B. Además, convierte a CD123 en un marcador potencial para monitorear la enfermedad residual mínima (ERM) y evaluar la respuesta al tratamiento (K. Liu et al., 2015).

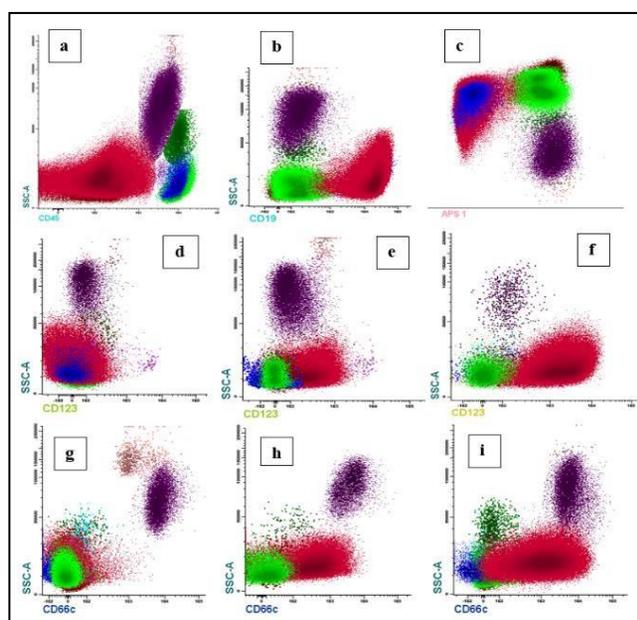
Dada su alta expresión en LLA B, CD123 se está explorando como un objetivo para la inmunoterapia, incluida la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T). Dirigirse al CD123 puede permitir la eliminación selectiva de las células leucémicas y, al mismo tiempo, preservar las células hematopoyéticas normales, lo que podría mejorar los resultados del tratamiento (K. Liu et al., 2015; Sugita & Guzman, 2020; Testa et al., 2019).

Se ha reportado que casos de LLA-B *Ph like* (aquellos con características similares a LLA- B con cromosoma Filadelfia (Ph+), pero que carecen de *BCR-ABL 1*), que tienen un impacto pronóstico y terapéutico distintivo, el CD123 se expresa comúnmente en estos casos (El Achi et al., 2020). Otro estudio informó que CD123 en LLA B se

correlacionó con peor sobrevida global (SG) (J. Liu et al., 2019). Por otro lado, también se ha reportado que la expresión de CD123 se asoció con una buena respuesta a la terapia de inducción en casos pediátricos de B-ALL (Al-Mudallal et al., 2016). En síntesis, el impacto pronóstico de CD123 en B-ALL es discutible, y las diferencias informadas en los resultados podrían estar relacionadas con los protocolos de tratamiento y otros factores pronósticos.

## Figura 2

*Diagrama dot-plot (gráfico de puntos) que ilustra la expresión/ausencia de los marcadores CD66c y CD123 en una LLA – B.*



*Nota.* a) Se observa el CD45 vs. SSC que muestra las distintas poblaciones leucocitarias en un paciente con LLA-B; los blastos leucémicos (rojo), los linfocitos B (azul), monocitos (verde), neutrófilos (morado), eosinófilos (rosa), basófilos (lila) y eritrocitos (café). b) Se

observa la sobreexpresión de CD19 en una LLA-B. c) Diagrama APS (Separador Automático de Población), herramienta que facilita la estrategia de análisis de la población patológica. d-f) Diagrama dot-plot CD123 vs. SSC. d) Muestra ausencia de expresión del marcador. e) Expresión positiva-débil (+). f) Expresión positiva-moderada (++). g-i) Diagrama dot-plot CD66c vs. SSC. g) Ausencia de expresión para el marcador. h) Expresión positiva-débil (+). i) Expresión positiva-moderada (++) del CD66c. (Fuente: Autor).

### **2.2.12 Recaída en LLA**

La causa más frecuente de fracaso en el tratamiento son las recaídas de la enfermedad, que es la reaparición de la enfermedad posterior a un periodo de remisión, en >20% de blastos en un único examen de médula ósea o >5% de blastos en dos exámenes de médula ósea separados por una semana o inmunofenotipo de sangre medular con presencia de enfermedad >4% de blastos (Fuster, 2024; Tafur Hoyos et al., 2022).

Ocurre aproximadamente en el 15 al 20% de los pacientes en países más desarrollados, y alrededor del 30% en otras regiones menos desarrolladas.

Algunos niños no pueden lograr una remisión porque su enfermedad no responde al tratamiento. En estos casos, se considera que la enfermedad es refractaria o resistente a la terapia.

A pesar de que se han introducido con éxito en la clínica varias terapias novedosas, la recaída sigue siendo una limitación para la recuperación. El pronóstico para los pacientes con leucemia linfocítica aguda que son resistentes a la quimioterapia, o que han recaído es extremadamente malo, y son necesarias nuevas opciones de tratamiento. Cada vez que

un paciente tiene una recaída, la probabilidad de curarse disminuye (Gutter, 2024; Jaime-Pérez, 2017; Makiya, 2013).

Alrededor del 50% de los pacientes que recaen, muere, a pesar de los tratamientos de rescate con esquemas de quimio-radioterapia agresivos, y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH); por lo que se necesitan nuevos regímenes de rescate producto de la investigación de nuevas drogas y la cooperación de distintos grupos de experimentación clínica que permitan homogenizar, validar y mejorar los resultados (Makiya, 2013).

### **2.2.12.1 Factores que influyen en la recaída**

Los factores pronósticos para las recaídas en leucemia incluyen el tiempo desde el diagnóstico inicial, el sitio de recaída, el inmunofenotipo, el tratamiento previo y la respuesta al tratamiento o enfermedad residual mínima (ERM). Se consideran de alto riesgo las recaídas que ocurren antes de los 30 meses del diagnóstico, especialmente en médula ósea o en combinación con otros sitios. La mayoría de las recaídas suceden durante el tratamiento o en los dos primeros años tras su finalización, siendo raras las recaídas tardías (Fuster, 2024; Gutter, 2024).

Las recaídas suelen originarse por la proliferación de un clon resistente que no fue eliminado durante el tratamiento inicial. Estudios sugieren que el clon recidivante estaba presente desde el inicio en proporciones bajas. En recaídas tardías, se ha propuesto que podrían surgir de una segunda leucemia, resultado de una alteración premaligna latente, como en el caso de la translocación TEL/AML1 en recién nacidos. Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de recaídas representa una nueva leucemia genéticamente distinta (Hunger & Mullighan, 2015; Makiya, 2013).

En la mayoría de los casos, la recaída es causada por la misma clonación leucémica que evoluciona y adquiere nuevas mutaciones relacionadas con la resistencia a las drogas, como CDKN2A/B e IKZF1 (Aldoss et al., 2020; Makiya, 2013).

### **2.2.12.2 Prevención y tratamiento de la recaída**

Para disminuir el riesgo de recaídas, se considera indispensable administrar adecuadamente el tratamiento de primera línea completo, en tiempo, forma y según, el esquema terapéutico de cada paciente. Y continuar con futuras investigaciones sobre posibles líneas de tratamiento para las LLA recaídas de acuerdo con las realidades sociales y económicas de cada país, en especial aquellos con recursos limitados (Gutter, 2024).

Por otro lado, la subsistencia de la ERM, evaluada mediante técnicas moleculares o citometría de flujo posterior a la inducción, que busca una segunda remisión, también afecta los pronósticos en niños que han experimentado una recaída; es decir, si se detecta ERM a un nivel superior al  $>0,01\%$  las probabilidades de reaparición de la enfermedad son elevadas. Por otro lado, si este nivel es inferior al  $0,01\%$  en pacientes de alto riesgo, podría indicar una mejor evolución post trasplante (TCPH), aunque no garantiza la curación sin el trasplante. La indicación de TCPH en recaídas de alto riesgo es mandatoria, sea éste de un donante emparentado o no (Makiya, 2013).

Debido a los pobres resultados asociados a los esquemas basados en quimioterapia, la inmunoterapia con blinatumomab (anti-CD19) o inotuzumab (anti-CD22) y la terapia con células CART-T son opciones más eficaces tanto para alcanzar una segunda remisión como para negativizar la ERM. Sin embargo, no todos los centros cuentan con los

recursos para su uso, y aún es necesario definir su eficacia en nuestro medio (Gutter, 2024; Ramos-Peñafiel et al., 2024).

## **CAPÍTULO III: Diseño metodológico**

### **3.1 Tipo y diseño de investigación**

La investigación fue de tipo observacional con un enfoque cuantitativo, caracterizada por observar y analizar variables sin manipularlas, permitiendo un análisis descriptivo y analítico de los resultados. Al ser un estudio no experimental, no se intervinieron las variables ni se aplicaron tratamientos. Los datos se recopilaban de manera objetiva y se representaron en tablas y gráficos para analizar la frecuencia de expresión de los marcadores CD66 y CD123, y su relación con la recaída en pacientes pediátricos con LLA B.

El diseño fue no experimental y retrospectivo, utilizando datos recolectados entre 2020 y 2021 en el Instituto Oncológico Nacional – SOLCA Guayaquil. Los datos, ya existentes al momento del estudio, se analizaron retrospectivamente para evaluar la expresión de los marcadores. Este enfoque permitió examinar eventos pasados y detectar patrones en los datos históricos, con un corte transversal que abarcó un periodo específico.

### **3.2 La población y la muestra**

#### **3.2.1 Características de la población**

La población de estudio estuvo conformada por 84 pacientes, entre 0 a 17 años, de ambos sexos, que fueron diagnosticados en el ION-SOLCA con Leucemia Linfoblástica Aguda B durante el período comprendido entre enero 2020 a diciembre del 2021 y que

recibieron tratamiento especializado y tienen estudios de seguimiento hasta mayo del 2024.

### **3.2.2 Muestra**

El tipo de muestreo fue no probabilístico, por conveniencia. Incluye a los pacientes menores de 18 años diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda B en el laboratorio de Citometría de flujo del ION-SOLCA entre enero de 2020 y diciembre del 2021; y que cumplen con los criterios de inclusión.

#### **3.2.2.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda de tipo B (LLA B), realizado en el Laboratorio de Citometría de Flujo del ION – SOLCA, durante el periodo 2020-2021.
- Pacientes de ambos sexos entre 0 y 17 años de edad al momento del diagnóstico.
- Pacientes tratados en el Instituto Oncológico Nacional – SOLCA Guayaquil durante el tiempo de estudio.
- Pacientes en los que se haya realizado la medición de la expresión de los marcadores CD66 y CD123 en el momento del diagnóstico.
- Pacientes con registros clínicos completos, y datos de recaídas, con posteriores procesos de aspirado de médula ósea para detección de Enfermedad Residual medible por citometría de flujo.

### **3.2.2.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico diferente, con otros tipos de leucemia o linfomas.
- Pacientes que no cuenten con historial clínico completo, que no tengan un reporte de citometría de flujo inicial, sin registros de la expresión de CD66 y CD123 o sin seguimiento adecuado que permita la evaluación de recaídas.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento inicial o de seguimiento fuera del Instituto Oncológico Nacional – SOLCA Guayaquil durante el periodo de estudio.
- Pacientes adultos (mayores de 18 años) al momento del diagnóstico.
- Pacientes de la institución que no hayan completado el primer ciclo de tratamiento para LLA.
- Pacientes que hayan experimentado una recaída antes del inicio del periodo de estudio (2020-2021).

### **3.2.3 Tipo de muestra**

La muestra es de tipo no probabilística y la constituyen aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión descritos.

### **3.2.4 Tamaño de la muestra**

Debido a que la magnitud poblacional es inferior a los 100 integrantes, no será necesario calcular la fórmula de la muestra.

### **3.2.5 Proceso de selección de la muestra**

Se revisaron las historias clínicas proporcionadas por la Unidad de Estadística de ION-Solca.

## **3.3 Los métodos y las técnicas**

### **3.3.1 Técnicas e instrumentos**

Para la realización de este trabajo, la información de los pacientes se extraerá a partir de la base de datos del Instituto Oncológico Nacional- SOLCA Guayaquil, que contiene el historial clínico virtual de los pacientes diagnosticados con el CIE 10: C91.0 correspondiente a Leucemia Linfoblástica Aguda, durante el periodo de estudio.

El instrumento empleado fue una ficha de recolección de datos, en donde se colocaron los registros de cada paciente que incluyen el código de ingreso del paciente, las variables dicotómicas como edad, sexo, presencia de recaída, alteraciones moleculares, y la información de los reportes de citometría de flujo que incluye el subtipo de LLA B, y la expresión o ausencia de los marcadores CD66c, y CD123 (ver Anexo A).

### **3.3.2 Procesamiento estadístico de la información.**

Se realizó el estudio descriptivo y el análisis de los datos obtenidos, mediante la elaboración de tablas de registros y gráficos utilizando el programa Microsoft Office Excel 2016. Para las variables cualitativas, se realizó la descripción en términos de frecuencias absolutas y relativas.

Una vez recabada la información, las variables cualitativas fueron transformadas a valores numéricos (1 y 0), y en el caso de los marcadores de inmunofenotipo, el grado

de intensidad de estos, también fueron transformados a valores numéricos con codificación ordinal para poderlos analizar estadísticamente de la siguiente manera:

<b>Intensidad del Inmunomarcador</b>	<b>Valor numérico</b>
débil (+)	1
Moderada (++)	2
Brillante (+++)	3

Para determinar la asociación entre variables se empleó el test de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). Para el análisis de datos se utilizó el software estadístico International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS), versión 27.0.

Se consideró un nivel de significancia  $p < 0.05$  para todas las pruebas estadísticas.

La prueba Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson permite determinar si dos variables cualitativas están o no asociadas con un determinado nivel de confianza, es decir, que ambas son independientes. La prueba Chi-cuadrado la aplicamos para contrastar la Hipótesis Nula;  $H_0$  = las variables x e y son independientes. Si la significación asociada a este estadístico es menor o igual a 0.05 rechazamos la hipótesis de independencia. La base de cálculo de la Chi-cuadrado son las diferencias entre las frecuencias observadas y esperadas.

$$\chi^2 = \sum \frac{(fo_i - fe_i)^2}{fe_i}$$

Donde:

$o_i$ : Frecuencias observadas. Es el número de casos observados clasificados en una determinada celda de la tabla de contingencia.

$e_i$ : Frecuencias esperadas o teóricas. Es el número de casos esperados correspondientes a cada celda de la tabla de contingencia. Se puede definir como aquella frecuencia que se observaría si ambas variables fuesen independientes.

Se intenta rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa. La hipótesis nula se corresponde con la independencia de las variables. La hipótesis nula ( $H_0$ ) postula que no hay asociación entre estas variables, es decir, las frecuencias observadas en cada categoría son las esperadas bajo la suposición de independencia. Por el contrario, la hipótesis alternativa ( $H_1$ ) sostiene que sí existe una relación, y las frecuencias observadas difieren significativamente de las esperadas.

Al realizar la prueba, se calcula un estadístico chi-cuadrado y un valor p. Si el valor p es menor que un nivel de significancia preestablecido (0.05), se rechaza la hipótesis nula, concluyendo que hay evidencia suficiente para afirmar que existe una asociación entre las variables. En caso contrario, si el valor p es mayor que el nivel de significancia, no se puede rechazar la hipótesis nula, lo que implica que no hay pruebas suficientes para afirmar una relación.

### **3.4 Aspectos éticos**

No se pudo solicitar el consentimiento informado de los pacientes debido a que el presente estudio fue de carácter retrospectivo. Sin embargo, esta investigación cuenta con las autorizaciones correspondientes por parte del Departamento de Docencia e Investigación, la Unidad de Estadísticas del ION- Solca Guayaquil; y por la Comisión de Titulación de la Unidad de Posgrados de la Universidad Estatal de Milagro.

Con el fin de guardar la confidencialidad de los pacientes, los datos obtenidos fueron codificados y no se utilizó la información con fines diferentes a los del presente estudio.

## CAPÍTULO IV: Análisis e interpretación de resultados

### 4.1 Análisis de los resultados

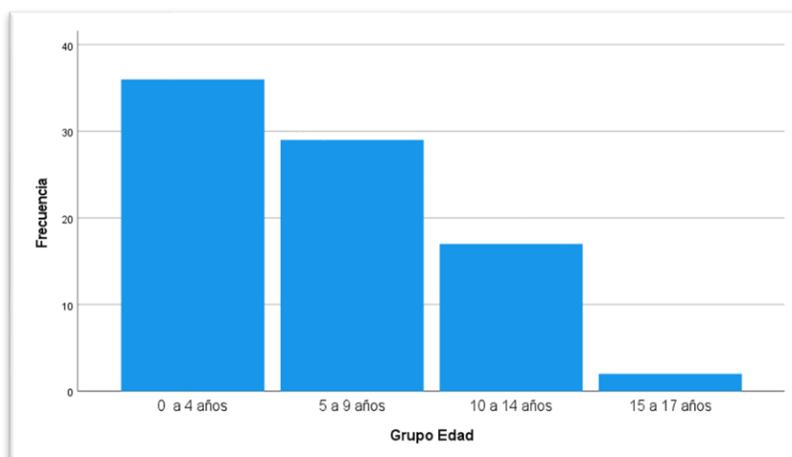
#### 4.1.1 Características socio demográficas y patológicas de la población:

Se analizaron 84 pacientes pediátricos que fueron diagnosticados con LLA- B durante el 2020 y el 2021, que cumplieron con los criterios de inclusión. De los cuales el 54.8% (46) fueron varones y el 45.2% (38) mujeres.

Los cuales presentaron en promedio una edad de 6 años, con un rango desde 3 meses a 17 años. Evidenciándose una mayor incidencia en el grupo etario de 0 a 4 años que incluyó el 42.9% (36) de los pacientes, seguido por el de 5 a 9 años con el 34.5% (29), luego el de 10 a 14 años con el 20.2% (17), y finalmente el grupo entre 15 a 17 con el 2.4% (2), como se ilustra en la figura 3.

#### Figura 3

*Distribución de frecuencia por grupo de edad en niños*

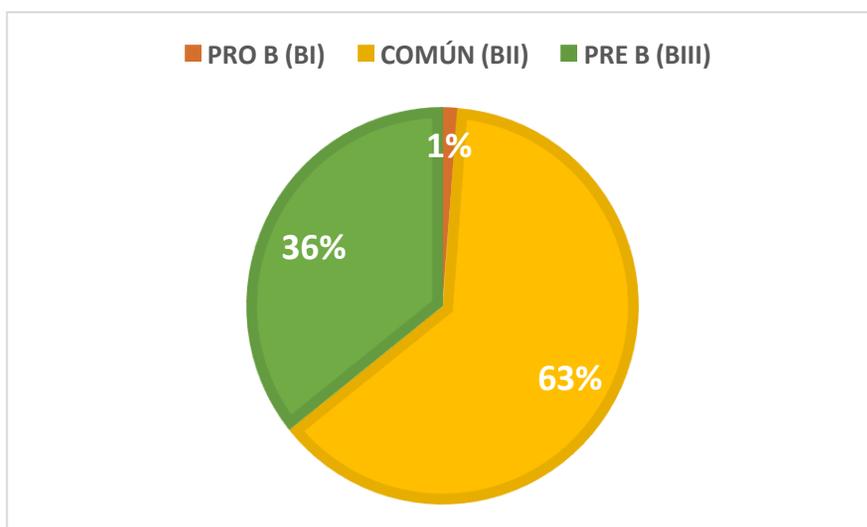


*Nota.* El gráfico de barras ilustra la frecuencia de individuos en diferentes grupos de edad. Los datos están divididos en cuatro grupos: de 0 a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años y 15 a 17 años.

De acuerdo al subtipo de LLA-B, 53 pacientes (63.1%) fueron clasificados con el subtipo Común (BII), 30 de ellos (35.7%) con el subtipo Pre B (BIII), y uno solo (1.2%) como Pro B (BI) (figura 4).

#### **Figura 4**

*Distribución de subtipos de Leucemia Linfoblástica Aguda de tipo B (EGIL).*



*Nota.* Distribución porcentual de los subtipos de leucemia linfoblástica aguda de tipo B (LLA-B).

Del total de pacientes, el 22.9% (19) fueron positivos para t (9;22) /BCR-ABL1 por FISH, mientras que el 69% (58), no presentaron la alteración genética; en 7 pacientes (8.3%), la prueba no se realizó por diferentes factores.

#### **4.1.2 Frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123**

##### **4.1.2.1 Marcador CD66c**

En relación a la frecuencia de expresión del marcador CD66c en el diagnóstico de la LLA -B, se observó que el 61.9% (52/84) de los pacientes expresaron el marcador, en contraste al 38.1% (32) pacientes en los que fue negativo.

En cuanto al género, el 53.8% (28/52) de los pacientes con positividad para el marcador fueron varones, mientras que el 46% (24/52) mujeres.

El grupo entre 0 a 4 años, reflejó el mayor número de pacientes con expresión de marcador (27.4%), seguido del grupo entre 5 a 9 años (23.8%); mientras que el 10 a 14 años fue el grupo con mayor número de pacientes en los que el CD66c fue negativo (58.8%; 10/17).

De los subtipos de LLA-B, el 75% (39) de los pacientes que expresaron el CD66c fueron de tipo Común (BII), el 25% (13) tuvieron el subtipo Pre B (III). Y ninguno de los pacientes que expresaron el CD66c tuvieron el fenotipo Pro B (BI).

De los 84 pacientes analizados, 12 pacientes (14.3%) fueron positivos tanto para el CD66c como para la t (9;22) /BCR-ABL1. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que expresaron el marcador (71.2%; 37/52 pacientes), fueron negativos para la t (9;22) /BCR-

ABL1. Además, de los 19 pacientes que fueron positivos para t (9;22) /BCR-ABL1, el 63.2% (12/19), expresaron el marcador CD66c, y el 36.8% (7/19), no lo expresaron

Por último, en relación con la intensidad de expresión, se encontró que la mayoría (63.5%) fue de intensidad moderada (++) , el 21.2% fue brillante (+++), y el 15.4% fue débil (+) (Tabla 7).

**Tabla 7**

*Distribución de la expresión de CD66c según intensidad*

<b>Expresión del CD66c</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Débil (+)	8	15,4
Moderado (++)	33	<b>63,5</b>
Brillante (+++)	11	21,2
Total	52	100

*Nota.* Distribución de la expresión del marcador CD66C clasificada por intensidad en tres niveles: débil (+), moderado (++) , y brillante (+++).

#### 4.1.2.2 Marcador CD123

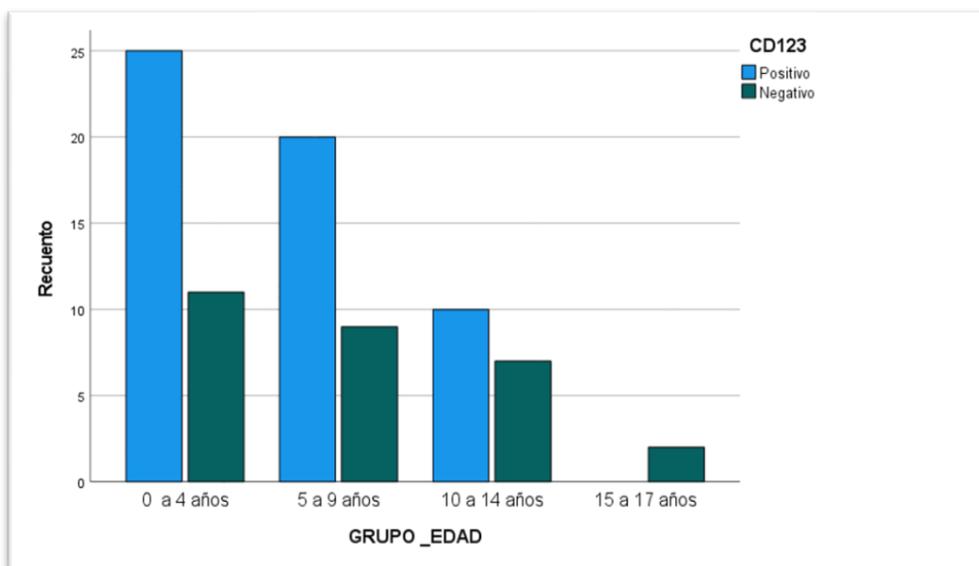
El marcador CD123 fue expresado en el 65.5% (55/84) de los pacientes, pero fue negativo en el 34.5% (29/84). Su expresión en ambos géneros fue bastante similar, siendo ligeramente superior en el sexo femenino (51%), que en el masculino (49%).

De los pacientes que expresaron el CD123, el 70.9% (39/55) fueron de subtipo Común (BII), el 27.3% (15/55) fueron Pre B (III), y un paciente con expresión de CD123 (1.8%), fue de fenotipo Pro B (BI).

En relación a la edad, el grupo etario de 0 a 4 años, fue el grupo mayoritario que expresó el marcador CD123 con el 29.8% (25/84 pacientes). Pero, se observó que los pacientes entre 15 a 17 años, ninguno fue positivo para CD123, como se expone en la figura 5.

#### Figura 5

*Distribución de resultados de CD123 según grupos de edad en pacientes pediátricos*



*Nota.* Distribución de pacientes pediátricos clasificados por grupos de edad y los resultados de la prueba de CD123, diferenciando entre resultados positivos (en azul) y negativos (en verde).

Se observó que la mayoría de los pacientes que tuvieron expresión de CD123, fueron negativos para t (9;22) BCR-ABL1 (61.8%; 34/55).

El 16.7% de los pacientes (14/84), fueron CD123 y t(9;22) BCR-ABL1 positivos. Por otro lado, de los 19 pacientes que fueron positivos para t (9;22) /BCR-ABL1, 73.7% (14/19) expresaron CD123, y el 26.3% (5/19) no lo expresaron.

Por último, en relación con la intensidad de expresión del CD123, el 61.8% fue de intensidad moderada (++), y el 38.2 (+) fue débil. No se observó ningún paciente con intensidad brillante en este estudio (tabla 8).

### Tabla 8

*Distribución de la expresión de CD123 en la muestra estudiada.*

Expresión de CD123	Frecuencia	Porcentaje (%)
Débil (+)	21	38,2
Moderado (++)	34	<b>61,8</b>
Brillante (+++)	0	0,0
Total	<b>55</b>	100

*Nota.* Frecuencia y el porcentaje de expresión de CD123 en 55 casos analizados. Los niveles de expresión se clasificaron en débil (+), moderado (++), y brillante (+++).

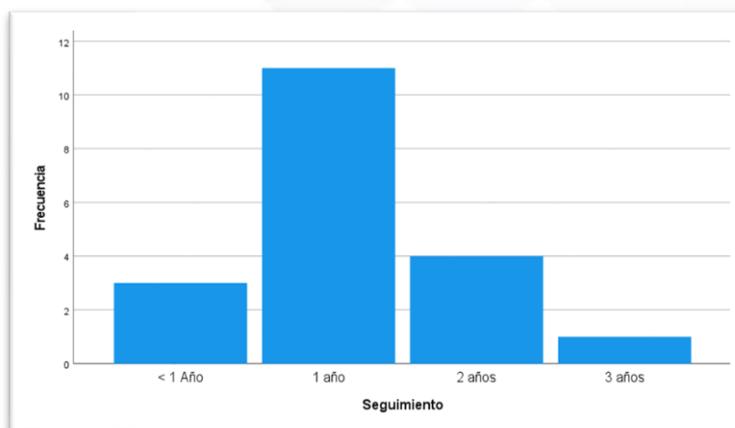
#### **4.1.3 Recaída de LLA B**

De los 84 pacientes analizados, 19 (22.62%) recayeron durante el tratamiento, de los cuales, uno de ellos abandonó el tratamiento, y retornó al hospital al manifestar sintomatología. El resto de los pacientes en la cohorte evaluada (77%; 65/84 pacientes) no recayó durante el tiempo de la recolección de los datos.

En relación al tiempo de recaída, de los 19 pacientes, el 15.8% (3) recayó en menos de un año de tratamiento, el 57.9% (11), durante el 1 año; el 21.1% (4), a los dos años de tratamiento, y 5.3% (1 paciente) durante el tercer año de tratamiento, como se observa en la figura 6.

## Figura 6

Distribución de seguimiento clínico en pacientes según tiempo de observación.



*Nota.* Distribución de pacientes según el tiempo de seguimiento clínico, expresado en años.

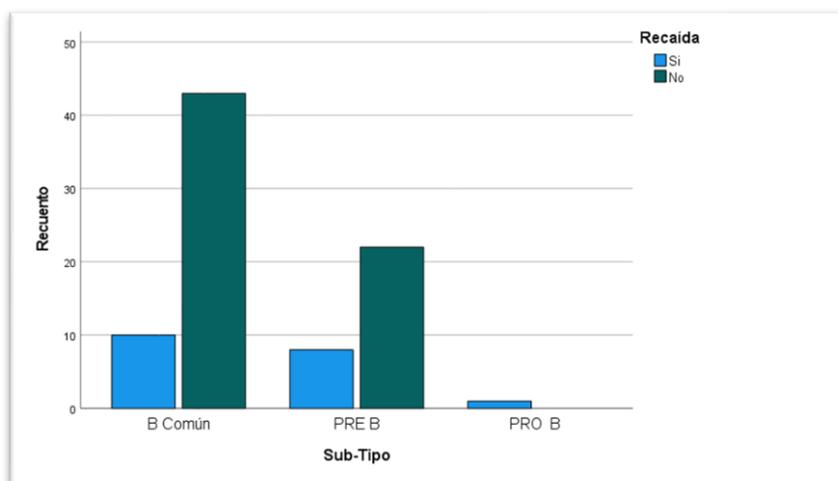
De los 19 pacientes que recayeron, 7 (36.84%), fueron varones y 12 (63.16%) mujeres. El grupo etario entre 0 a 4 años fue el que presentó el mayor número de pacientes en recaída con el 42.11% (8 pacientes), seguido del aquellos entre 5 a 9 años con el 31.58% (6), y finalmente el grupo entre 10 a 14 años en el 26.32% (5 pacientes). No se observó recaída de los pacientes entre 15 a 17 años en este estudio.

La Figura 7 muestra la distribución de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B) según su subtipo fenotípico. El subtipo más numeroso fue el Común (BII), que también presentó la mayor cantidad de recaídas, representando el 52.6% (10/19 pacientes). Le sigue el subtipo Pre B (BIII), con un 42% (8/19 pacientes) que

experimentaron recaída. El único caso del subtipo Pro B (BI), que constituye el 5.3% (1 paciente), también presentó recaída.

### Figura 7

*Relación entre subtipos de células B y recurrencia de la enfermedad.*



*Nota.* Distribución de pacientes según el subtipo de células B (B Común, Pre B, Pro B) y su relación con la recurrencia de la enfermedad (recidiva).

Sin embargo, al analizar cada subtipo tenemos que: de los 53 (100%) pacientes con LLA – B Común, 18.9% (10) recayeron, y 81.1% (43/53) no lo hicieron; de los 30 (100%) con LLA – Pre B, el 26.6% (8/30) presentaron recaída, y 73% (22/30) no recayeron; y, finalmente el único paciente con LLA – Pro B, 100% (1) recayó. Lo que indica que los pacientes con inmunofenotipo Pro – B, y Pre – B tienen mayor riesgo de presentar recaídas, que los pacientes con fenotipo B – común (Tabla 9).

**Tabla 9**

*Relación de pacientes con recaída de acuerdo al subtipo de LLA B.*

<b>Subtipos LLA B</b>	<b>No. De pacientes</b>	<b>Recaída</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Común (BII)</b>	53	10	18,9
<b>Pre B (BIII)</b>	30	8	26,7
<b>Pro B (BI)</b>	1	1	100,0
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>19</b>	

*Nota.* Se determinó el porcentaje de recaída en cada subtipo de forma independiente, asumiendo en cada categoría el número de pacientes como el 100%.

Por otro lado, se observó que, de los pacientes BCR-ABL1 positivos, el 26.3% (5/19) experimentaron recaídas, mientras que el 73.7% (14/19) que no presentaron recaída (ver Anexo C).

También se observó que en los pacientes con expresión del marcador CD66c, el 17.3% (9/52) experimentó recaída, mientras que el 82.7% (43/52) no presentó recaída. Y ente los pacientes que expresaron el marcador CD123, solo el 20% (11/55 pacientes) presentó recaída, en contraste con el 80% (44/55 pacientes) que lo expresaron, pero no recayeron (Tabla 10).

**Tabla 10**

*Frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123 con respecto a la recaída.*

Marcadores	Recaída	
	Sí	No
<b>CD66c</b>	17.3% (9/52)	82.7% (43/52)
<b>CD123</b>	20% (11/55)	80% (44/55)

*Nota.* Distribución de pacientes según la expresión de los marcadores CD66c y CD123 en relación a la recaída de la enfermedad.

Además, en función de la recaída se observó que de los 19 pacientes que recayeron, 9 (47.4%) expresaron el marcador CD66c, y la mayoría, el 52.6% (10) no lo expresaron.

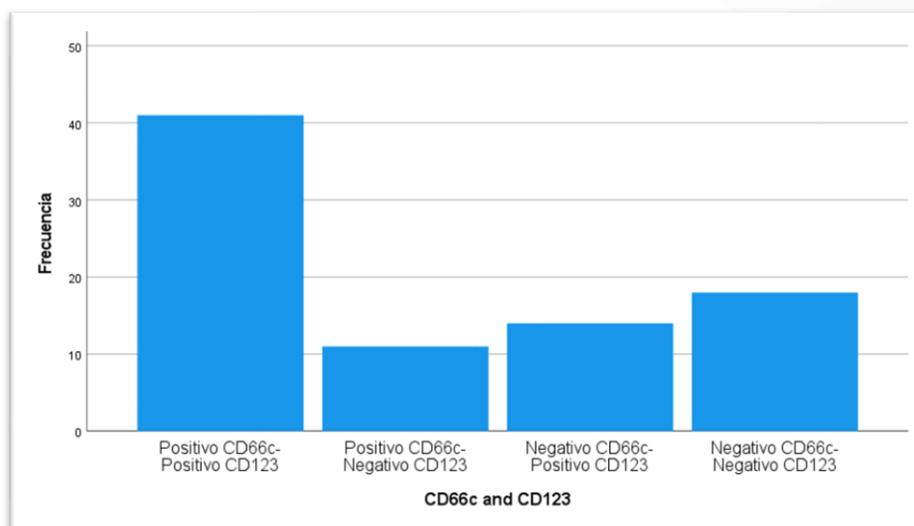
Mientras que de los 19 pacientes que recayeron, 11 (57.8%) expresaron el marcador CD123, y el 42.1% (8) no lo expresaron.

#### **4.1.4 Patrones de expresión de los marcadores CD66c y CD123**

La figura 8 presenta la frecuencia de expresión de los marcadores CD66 y CD123. Se observó que el 48.8% (41 pacientes) fueron positivos para ambos marcadores (CD66+/CD123+), mientras que el 21.4% (18 pacientes) no expresaron ninguno de los dos marcadores (CD66-/CD123-). El 29.8% restante (25 pacientes) mostró positividad únicamente para uno de los marcadores.

### Figura 8

Distribución de la expresión de los marcadores CD66c y CD123 en los pacientes con LLA-B.



*Nota.* Distribución de la expresión de los marcadores CD66c y CD123 en los pacientes con LLA de tipo B. En el eje horizontal se presentan los patrones de expresión del CD66c y CD123, mientras que en el eje vertical se muestra el número de casos (recuento).

#### 4.1.4.1 Patrones de expresión de los marcadores CD66c / CD123 con otras variables.

En cuanto al análisis de género, se observó una predominancia de la co-expresión de los marcadores (CD66c+/CD123+) en ambos sexos. Un 14.3% de los varones no presentó expresión de ninguno de los marcadores (CD66-/CD123-), en contraste con el 7.1% de las mujeres que tampoco los expresaron.

Respecto a la edad, el grupo etario de 0 a 9 años mostró una co-expresión de los marcadores CD66c+ y CD123+ en el 42.8% de los casos.

Como se detalla en la Tabla 11, los pacientes con el fenotipo común (BII) fueron los que mayoritariamente co-expresaron los marcadores CD66c+ y CD123+, con un 35.7% (30/84). Este grupo fue seguido por el subtipo Pre B, con un 13.1% (11/84). El porcentaje más bajo de expresión en el fenotipo común (BII) correspondió al patrón CD66-/CD123- observado en solo un 6% (5/84 casos).

En los pacientes con el subtipo Pre B (III), el patrón de expresión predominante fue CD66-/CD123-, presente en el 15.5% (13 pacientes), seguido de la co-expresión CD66+/CD123+.

Finalmente, el único caso con el subtipo Pro B (BI) mostró el patrón de expresión CD66-/CD123+.

**Tabla 11**

*Expresión de los marcadores CD66c y CD123 en diferentes subtipos celulares.*

		Sub-Tipo			Total	
		B Común	PRE B	PRO B		
CD66c and CD123	Positivo CD66c-Positivo CD123	Recuento	30	11	0	41
		% del total	35,7%	13,1%	0,0%	48,8%
	Positivo CD66c-Negativo CD123	Recuento	9	2	0	11
		% del total	10,7%	2,4%	0,0%	13,1%
	Negativo CD66c-Positivo CD123	Recuento	9	4	1	14
		% del total	10,7%	4,8%	1,2%	16,7%
	Negativo CD66c-Negativo CD123	Recuento	5	13	0	18
		% del total	6,0%	15,5%	0,0%	21,4%
Total		Recuento	53	30	1	84
		% del total	63,1%	35,7%	1,2%	100,0%

*Nota.* Distribución cruzada de la expresión de los marcadores CD66c y CD123 en tres subtipos celulares: B Común (BII), Pre B (BIII), y Pro B (BI). Los valores incluyen el número de casos (recuento) y el porcentaje correspondiente en cada subtipo.

En los pacientes positivos para la translocación t (9;22) BCR-ABL1 (19 casos), el 52.6% (10 pacientes) co-expresó los marcadores CD66c+ y CD123+. El segundo patrón más frecuente en este grupo fue CD66-/CD123+, con un 21.1% (4/19 pacientes). Por otro lado, en los pacientes sin la anomalía t(9;22) BCR-ABL1 (58 casos), también predominó la co-expresión de ambos marcadores CD66c+/CD123+, observada en el 48.3% (28 pacientes). En este grupo, el patrón CD66-/CD123- se presentó en el 25.9% (15 pacientes). Es decir, que los patrones más frecuentemente observados en LLA B con

BCR/ABL1+ son: CD66+/CD123+ y CD66-/CD123+; y en LLA B negativa para (9;22) BCR/ABL1 son: CD66c+/CD123+, y CD66c-/CD123-

Según tabla 12, al analizar los patrones de expresión de los marcadores en relación con la recaída, se encontró que entre los pacientes que experimentaron recaída (19 casos), el 31.58% (6 pacientes) presentaron el patrón de expresión CD66-/CD123+, seguido por la co-expresión de ambos marcadores CD66c+/CD123+ en un 26.32% (5 pacientes). En contraste, en los pacientes que no recayeron, el patrón predominante fue la co-expresión CD66c+/CD123+, presente en el 55.38% (36 pacientes), seguido de la ausencia de ambos marcadores (CD66-/CD123-) en el 21.54% (14 pacientes). Además, en este grupo se observaron porcentajes similares para los patrones CD66+/CD123- (10.77%, 7 pacientes) y CD66-/CD123+ (12.31%, 8 pacientes).

**Tabla 12**

*Relación entre los patrones de expresión de los marcadores CD66c y CD123 y la recaída en pacientes con LLA B.*

		Recaída			
		Si	No	Total	
CD66c and CD123	Positivo CD66c-Positivo CD123	Recuento	5	36	41
		% del total	6,0%	42,9%	48,8%
	Positivo CD66c-Negativo CD123	Recuento	4	7	11
		% del total	4,8%	8,3%	13,1%
	Negativo CD66c-Positivo CD123	Recuento	6	8	14
		% del total	7,1%	9,5%	16,7%
	Negativo CD66c-Negativo CD123	Recuento	4	14	18
		% del total	4,8%	16,7%	21,4%
Total	Recuento	19	65	84	
	% del total	22,6%	77,4%	100,0%	

*Nota.* Distribución de los patrones de expresión de los marcadores CD66c y CD123 en pacientes que experimentaron recaída y en aquellos que no la presentaron.

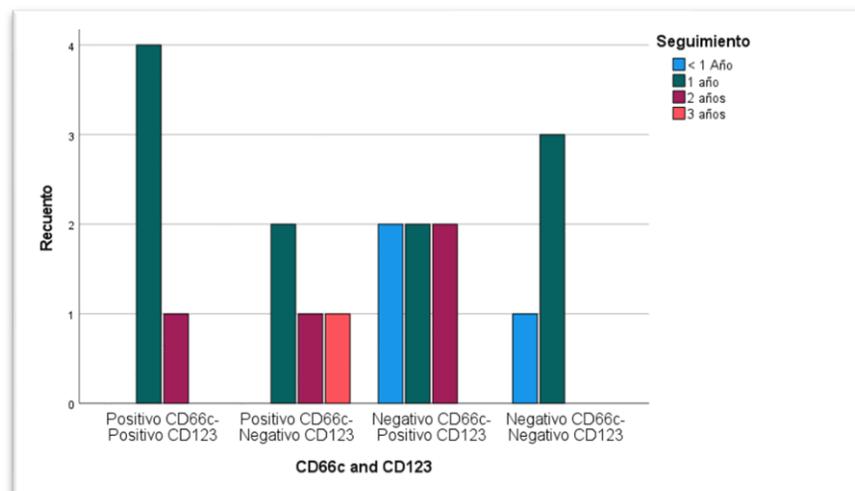
Además, muestra una posible correlación entre la expresión de los marcadores CD66c y CD123 y la recaída de la enfermedad en los pacientes. De los 84 casos analizados, se observa que la mayor cantidad de recaídas (6 casos) ocurre en el grupo que es negativo para CD66c y positivo para CD123. Esto podría sugerir que la combinación de estos dos marcadores está asociada con un mayor riesgo de recaída. Por otro lado, el grupo con mayor cantidad de pacientes que no presentan recaída (36 casos) es el que es positivo tanto para CD66c como para CD123. Esto podría sugerir que la presencia de ambos

marcadores está relacionada con un mejor pronóstico o una menor probabilidad de recaída.

En la figura 9, se aprecia que, de acuerdo con el tiempo de seguimiento en los pacientes recaídos, el evento ocurrió en distintos periodos de tiempo, independiente del patrón de expresión de los marcadores; sin embargo, durante el primer año se observó el mayor número de recaídas (11/19), con predominio del patrón de co-expresión del CD66+/CD123+ (36%).

### Figura 9

*Distribución de la expresión de CD66c y CD123 según el seguimiento*



*Nota.* Distribución de la expresión de los marcadores CD66c y CD123 en pacientes con diferentes tiempos de seguimiento (< 1 año, 1 año, 2 años, 3 años).

#### 4.1.5 Relación entre las variables

Se realizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para evaluar la asociación entre las combinaciones de expresión de los marcadores CD66c/CD123 y una variable categórica (por ejemplo, subtipo de patología). El resultado de la prueba arrojó un valor de Chi-cuadrado de 18.603 con 6 grados de libertad ( $p=0.005$ ). Esto sugiere una asociación estadísticamente significativa entre las variables.

Dado que algunas casillas esperaban un recuento menor a 5, lo que podría afectar la validez de la prueba de Chi-cuadrado, se utilizó también la prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton, que confirmó la asociación con un p-valor de 0.003, corroborando la significancia observada.

El análisis también incluyó la razón de verosimilitud, que resultó en un valor de 16.812 con un p-valor de 0.010, nuevamente indicando una posible asociación significativa (Tabla 13).

**Tabla13**

*Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre el subtipo de LLA B y la expresión de CD66c/CD123.*

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,603 <sup>a</sup>	6	,005	,002
Razón de verosimilitud	16,812	6	,010	,005
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	16,688			,003
N de casos válidos	84			

a. 5 casillas (41,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,13.

*Nota.* Pruebas estadísticas utilizadas para evaluar la asociación entre el subtipo de LLA B y los patrones de expresión de los marcadores CD66c/CD123.

Para identificar qué combinaciones específicas de los marcadores CD66c y CD123 tuvieron significancia estadística, se analizaron los residuos ajustados estandarizados. Un valor de residuo ajustado mayor a 1.96 o menor a -1.96 indica una diferencia significativa, con un nivel de confianza del 95% ( $p < 0.05$ ).

Un residuo ajustado positivo señala que hubo más casos observados de los esperados, mientras que un valor negativo indica que hubo menos casos observados de los esperados.

Como se observa en la tabla 14, los pacientes con ambos marcadores negativos (CD66-/CD123-) son significativamente menos propensos a pertenecer al subtipo Común (BII), en comparación con lo esperado. Por el contrario, es significativamente más probable que los pacientes con ambos marcadores negativos (CD66-/CD123-) pertenezcan al fenotipo Pre B (BIII). Finalmente, los pacientes con fenotipo Pro B muestran una mayor probabilidad de presentar la combinación de marcadores CD66-/CD123+.

**Tabla 14**

*Análisis cruzado de CD66c y CD123 según el subtipo de LLA de células B*

CD66c y CD123 - Subtipo LLA B			
Patrones CD66c y CD123	Subtipo		
	B Común	Pre B	Pro B
CD66+/CD123+	1.9	-1.7	-1.0
CD66+/CD123-	1.4	-1.3	-0.4
CD66c-/CD123+	0.1	-0.6	<b>2.2</b>
CD66c-/CD123-	<b>-3.5</b>	<b>3.6</b>	-0.5

*Nota.* Análisis cruzado de los marcadores CD66c y CD123 en relación con diferentes subtipos de células B: B común, Pre B, y Pro B (residuos ajustados estandarizados).

Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los patrones de expresión de los marcadores CD66/CD123 y el Género ( $p=0.496$ ), la edad

( $p=0.065$ ), ni con la presencia de la anomalía genética t (9;22) BCR-ABL1 ( $p=0.534$ ) (ver Anexos C-E).

Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre la intensidad de expresión de los marcadores con la recaída, ni entre la expresión independiente de los marcadores y BCR-ABL1 (ver Anexos F-J).

#### **4.1.5.1 Prueba de Hipótesis**

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las combinaciones de marcadores (CD66c y CD123) y la recaída de la enfermedad en pacientes con LLA-B ( $p=0.072$ ), de manera que no se rechaza la hipótesis nula, lo que indica que ambas variables son independientes entre sí. Es decir, que la expresión o ausencia de los marcadores CD66 y CD123 en el diagnóstico inicial, no está asociada con la reaparición de la enfermedad (Tabla 15).

**Tabla 15**

*Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre la recaída y los patrones de expresión de CD66c/CD123.*

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	7,010 <sup>a</sup>	3	,072	,071		
Razón de verosimilitud	6,802	3	,078	,111		
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	7,068			,057		
Asociación lineal por lineal	2,229 <sup>b</sup>	1	,135	,145	,077	,016
N de casos válidos	84					

a. 3 casillas (37,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,49.

b. El estadístico estandarizado es -1,493.

*Nota.* Prueba estadística utilizada para evaluar la asociación entre la recidiva de LLA B y los patrones de expresión de los marcadores CD66c/CD123.

## 4.2 Discusión

### 4.2.1 Características generales en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B) es una enfermedad oncohematológica caracterizada por la proliferación descontrolada de linfocitos inmaduros en médula ósea, sangre periférica y/u otros órganos. Esta patología, de origen multifactorial, presenta características clínicas y biológicas heterogéneas. En la población infantil, la LLA-B es la forma más común de leucemia, representando entre el 80% y el 85% de los casos, con un predominio del fenotipo B. Además, existe una mayor incidencia en varones en comparación con las mujeres.

En el presente estudio, la distribución de los pacientes por edad y sexo es consistente con estudios previos (Inaba et al., 2013; Ramírez Pico et al., 2019; Real-Cotto et al., 2019) La mayor incidencia se observa en el grupo etario de 0 a 4 años, y el 54.8% de los casos corresponde a varones, frente al 45.2% en mujeres. El subtipo más prevalente, según la clasificación de la European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL), es el subtipo común (BII), presente en el 63.1% de los pacientes, seguido por los subtipos Pre B (35.7%) y Pro B (Figuera & Sierra, 2017).

Los avances en la identificación y caracterización de alteraciones genéticas en la LLA-B han demostrado ser de gran utilidad como factores pronósticos independientes. De tal manera que los criterios establecidos por la OMS se basan en la evaluación morfológica, inmunofenotípica, y las alteraciones genéticas más comúnmente presentes en las células patológicas que provocan la leucemia. Entre estas, la translocación t(9;22)

(q34;q11)/BCR-ABL1 es una de las más estudiadas, debido a su asociación con un mal pronóstico. Esta anomalía se presenta en el 2% al 4% de los casos infantiles y en el 25% o más en adultos (Agriello et al., 2019). En este estudio, se encontró que el 22% (19/84) de los pacientes eran positivos para el gen de fusión BCR-ABL1 mediante la técnica FISH, lo cual se asemeja a los porcentajes reportados por Huarcaya (2021) y Mora (2011), con el 16% y 17.4% respectivamente. Es probable que las diferencias en los porcentajes se deban a la sensibilidad de la técnica FISH para detectar esta alteración, incluso en bajos niveles (Corrente et al., 2018b).

También se observó que, el 26.3% (5/19) de los pacientes BCR-ABL1 positivos experimentaron recaídas, en contraste con el 73.7% (14/19) que no presentaron recaída. Este resultado podría explicarse por la asignación del grupo de riesgo apropiado de los pacientes, y la intensificación del tratamiento en aquellos considerados de mayor riesgo.

#### **4.2.2 Expresión de los marcadores CD66c y CD123**

Como marcadores biológicos, CD66c y CD123 son de gran interés en el diagnóstico, la evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM), la evaluación pronóstica y en la terapia dirigida (Aref et al., 2020).

En el presente estudio, se detectó la co-expresión de CD66c+/CD123+ en el 48.8% (41/84) de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de tipo B (LLA-B). Es importante señalar que ningún estudio previo en nuestro país ha informado sobre la co-expresión de CD66c+/CD123+ en una cohorte de pacientes con LLA-B. La expresión de CD66c+ se observó en el 61.9% de los pacientes (48.8% en el grupo de doble positivo y 13.1% en el grupo con expresión única de CD66c). Por su parte, la expresión de CD123+

se detectó en el 65.5% de los pacientes (48.8% en el grupo de CD66c+/CD123+ y 16.7% en el grupo con CD66c- y CD123+), sin una asociación significativa con la edad o el sexo, lo cual es consistente con lo reportado por Li y col. (2021). Esta última cifra es ligeramente inferior a la reportada por Angelova y col. (2019), quienes observaron un 89.6% de expresión de CD123 (164/183 pacientes). Djokic y col. (2009), informaron una expresión fuerte de CD123+ en el 31% de los casos, una expresión moderada en el 61%, y ausencia de expresión en el 8%. Estas diferencias podrían deberse a los distintos valores de corte utilizados para la detección de CD123+ en los estudios anteriores.

Por otro lado, Santos y col. (2022) reportaron la expresión de CD66c en el 62,7% de los pacientes con LLA-B, con una prevalencia del 51,4% en aquellos menores de 15 años. Otros estudios, como los de Guillaume y col. (2011), Kalina y col. (2005) e Ismail y col. (2017), también identificaron la expresión de CD66c en el 40%, 43% y el 51,8% de los casos, respectivamente, sugiriendo que es uno de los marcadores aberrantes más frecuentes en la LLA-B. En el presente trabajo se encontró que el 61.9% (52/84) de los pacientes expresaron CD66c, lo cual es más consistente con lo reportado por Owaidah y col (2008), quienes encontraron una expresión del 68%.

En este estudio, también se observó que CD66c se expresó en los subtipos común (BII) y pre-B, pero no en el subtipo pro-B, el cual se caracteriza fenotípicamente por la ausencia de CD10, y podría estar asociado con alteraciones genéticas como *KMT2A* (*MLL*); lo cual coincide con las observaciones de Kulis y col. (2022) y Boris y col. (2024), quienes asociaron la ausencia de CD66c con alteraciones genéticas como *KMT2A* (*MLL*), vinculadas a un mal pronóstico. Mientras que Guillaume y col. en (2011) señalaron en su estudio que CD66c puede expresarse en todos los estadios de acuerdo a la EGIL.

En este trabajo, se identificó una asociación entre los subtipos de LLA-B según la EGIL y las distintas combinaciones de los marcadores CD66c y CD123. En particular, la doble negatividad de CD66c-/CD123-, se asoció con un fenotipo Pre B (BIII), mientras que era menos probable encontrar este patrón en pacientes con el subtipo Común (BII). De manera interesante, Boris y col. (2024) reportaron que los linfoblastos B positivos para la t(1;19) en el momento del diagnóstico no expresaron CD123, mientras que aquellos con la t(12;21) (*ETV6/RUNX1*) carecían de expresión de CD66c. Estas alteraciones genéticas están relacionadas con fenotipos Pre B y Común, que se consideran de riesgo intermedio y bajo, respectivamente. En contraste, Djokic y col.(2009) informaron que el subtipo Común (EGIL BII) presentaba la mayor expresión de CD123, lo cual podría correlacionarse con el genotipo hiperdiploide. También se encontró que el subtipo Pro B podría asociarse con el patrón de expresión CD66c-/CD123+, este fenotipo es considerado de alto riesgo debido a su posible relación con la alteración genética *KMT2A* (*MLL*), a pesar de que estudios previos han reconocido al CD123 como un marcador favorable. Aunque estos hallazgos deben ser confirmados en una población más amplia, resultan interesantes y merecen atención en futuros estudios.

En cuanto a la relación con la alteración t(9;22) (*BCR-ABL1*), algunos estudios informaron su asociación, e incluso afirmaron que la falta de expresión de CD66c podría correlacionarse con la ausencia del reordenamiento *BCR-ABL1* (Boris et al., 2024; Guillaume et al., 2011; Kulis et al., 2022).

Se encontró expresión de CD66c en el 63,2% (12/19) de los pacientes BCR-ABL1 positivos; sin embargo, también se encontró expresión del marcador en ausencia de t(9;22), (63.8%; 37/58), por lo cual, no se encontró una asociación estadísticamente

significativa con dicha alteración ( $p=0,960$ ). Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Kiyokawa y col. (2014), quienes señalaron que la expresión de CD66c no siempre es específica de LLA-B *BCR-ABL1* positiva, y que no está directamente relacionada con el pronóstico, lo que refuerza la idea de que otros factores genéticos podrían estar involucrados en el pronóstico de la enfermedad; sin embargo, es necesario estar pendientes de los hallazgos genéticos cuando se detecta la expresión de CD66c.

En el estudio de Angelova y col. (2019), identificaron una correlación significativa entre la expresión de CD123 y la presencia del gen de fusión *BCR-ABL1*, similar a lo informado por Bras y col. (2019), lo cual no fue observado en el presente trabajo ( $p=0.240$ ); esta diferencia puede ser debido a que su estudio incluyó población pediátrica y adulta. Sin embargo, cabe señalar que de los casos positivos para *BCR-ABL1*, el 73.7% (14/19), expresaron CD123, un porcentaje similar al observado para CD66c.

Para evaluar la relevancia pronóstica de los marcadores CD66c y CD123, se ha asociado esta expresión con un factor pronóstico conocido, como lo es la presencia de la t (9;22) *BCR-ABL1* (cromosoma Filadelfia). Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre los distintos patrones de expresión del CD66c y CD123 con la presencia de Ph+ en los pacientes que recayeron ( $p>0.05$ ). No obstante, se identificó que el patrón CD66c+/CD123+ fue predominante (52.6%) en pacientes *BCR-ABL1+*, por lo que corroborar mediante pruebas moleculares su presencia cuando se detecta la co-expresión es mandatorio.

El estudio de Prajapati y col. (2023) reportó un porcentaje de recaída del 20%, cifra similar a la observada en el presente estudio, que fue del 22.6%. En cuanto a la expresión

de CD123, indicaron que el 66.6% de los pacientes en recaída expresaron este marcador, mientras que solo el 25% de los pacientes en remisión fueron positivos para CD123 (Prajapati et al., 2023). Estudios como el de Liu et al.(2019) también identificaron que la expresión anormal de CD123 se correlacionaba negativamente con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG), lo que indica un peor pronóstico. Por el contrario, en este trabajo se observó que el 57.8% de los pacientes que recayeron expresaron CD123, y en los pacientes en remisión, la expresión fue del 68%. Estos resultados son más consistentes con los hallazgos de Li y col. (2021), quienes reportaron una expresión de CD123 en el 39.3% de los pacientes con recaída y en el 53.3% de los pacientes en remisión. Las diferencias entre estos estudios podrían deberse a la inclusión de pacientes pediátricos y adultos, así como a las diferencias en el tamaño de las cohortes evaluadas.

En el estudio de Angelova y col. (2019), no identificaron una correlación significativa entre la prevalencia de CD123 y la supervivencia libre de leucemia o la supervivencia global en pacientes con LLA-B. No obstante, encontraron una correlación significativa entre la intensidad de la expresión de CD123 y la supervivencia libre de leucemia, aunque en un grupo limitado de pacientes. En este trabajo, aunque no se encontró una asociación significativa entre la intensidad de expresión de CD123 y la recaída ( $p=0.579$ ), se observó que el 20% de los pacientes que expresaron CD123 recayeron, sugiriendo que su expresión podría estar relacionada con mejores pronósticos. Esta diferencia puede deberse a que los datos disponibles en este estudio, al ser retrospectivo, estaban descritos únicamente en términos de intensidades.

En relación con la combinación de los marcadores, en este trabajo se observó que el 31.6% de los pacientes que recayeron presentaban el patrón CD66c-/CD123+, mientras que el 55% de los pacientes en remisión mostraron el patrón CD66c+/CD123+. Aunque ambos patrones exhibieron la expresión del CD123, no se pudo concluir que su presencia tenga un impacto pronóstico o que esté exclusivamente asociada a la recaída de la enfermedad, pero sí sugiere que la ausencia de CD66c podría influir negativamente, en al menos un grupo de pacientes, posiblemente debido a su asociación con alteraciones genéticas de mal pronóstico como *KMT2A*. Esto deberá ser corroborado mediante pruebas moleculares.

En resumen, el análisis de los distintos patrones de expresión de los marcadores CD66c y CD123 no mostró una asociación significativa con la recaída, la edad, el sexo o la presencia de BCR-ABL1, lo que sugiere que otros factores, como alteraciones genéticas no evaluadas o la presencia de células madre leucémicas (LSC) en ínfimas cantidades, resistentes a la quimioterapia, podrían estar influyendo en la evolución de la enfermedad (Aref et al., 2020).

La combinación de estos marcadores podría proporcionar una herramienta útil para la identificación temprana de pacientes de alto riesgo, especialmente en aquellos casos en los que las alteraciones citogenéticas no son detectadas. Sin embargo, es necesario realizar estudios adicionales con cohortes más amplias y explorar la influencia de otros factores genéticos en la progresión de la enfermedad.

Se considera que el valor de este hallazgo no es reemplazar la detección de anomalías como BCR-ABL por técnicas citogenéticas o moleculares, sino que proporciona otra

herramienta temprana y útil para la posible predicción y el manejo de casos de alto riesgo de pacientes con LLA B.

## CAPÍTULO V: Conclusiones y Recomendaciones

### 5.1 Conclusiones

- La expresión global de CD66c fue 52/84 (61.9%) y la de CD123 fue 55/84 (65.5%). CD66c fue más frecuente en varones (53.8%) que en mujeres (46%), mientras que la expresión de CD123 fue ligeramente superior en mujeres (51%) que en varones (49%).
- El CD66c mostró una menor expresión en el grupo etario de 10 a 14 años, mientras que el CD123 no se expresó en el grupo de 15 a 17 años.
- El CD66c se expresó en el 75% de los pacientes con fenotipo Común (BII) y estuvo ausente en aquellos con subtipo Pro B. De los 19 pacientes con LLA-B positivos para t (9;22) / BCR-ABL1, el 63.2% expresó CD66c y el 73.7% CD123. Los patrones más frecuentes observados en pacientes con BCR/ABL1+ fueron CD66+/CD123+ y CD66-/CD123+.
- La expresión de CD66c no es siempre específica de la LLA BCR-ABL positiva, más bien, su ausencia podría asociarse a BCR-ABL negativo.
- En el grupo de pacientes con LLA-B, el patrón de expresión más común fue CD66+/CD123+ (48.8%), seguido de los pacientes que expresaron solo uno de los dos marcadores (29.8%). En los pacientes que no presentaron recaídas, el patrón más frecuente fue CD66+/CD123+ (55.4%), seguido por CD66-/CD123- (21.5%). En contraste, los pacientes con recaída mostraron una mayor prevalencia del patrón CD66-/CD123+ (31.6%) y CD66+/CD123+ (26.3%).

- El 22.6% (19/84) de los pacientes experimentaron recaídas durante el tratamiento de quimioterapia, y la mayoría de estas recaídas (57.9%) ocurrieron en el primer año. Las recaídas fueron más frecuentes en mujeres (63.2%) que en varones (36.8%). Además, los pacientes con inmunofenotipo Pro-B y Pre-B presentaron mayor riesgo de recaída en comparación con los pacientes con fenotipo B-Común.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los patrones de expresión de CD66c y CD123 en relación con el género ( $p=0.496$ ), la edad ( $p=0.065$ ), o la presencia de BCR-ABL1 ( $p=0.534$ ).

Tampoco se halló una asociación significativa entre los patrones de expresión de estos marcadores y la recaída de la enfermedad ( $p=0.072$ ), lo que indica que la expresión de CD66c y CD123 en el diagnóstico inicial no está relacionada con la recurrencia de la enfermedad.

- Las variables analizadas no son las únicas que podrían influir en el pronóstico frente a las recaídas.
- Conocer la frecuencia de expresión de los marcadores CD66c y CD123, es de gran utilidad para el monitoreo de la enfermedad residual medible, ya que alrededor del 79% de los pacientes diagnosticados presentaran al menos uno de estos marcadores.

## 5.2 Recomendaciones

- Sobre la base de esta investigación se recomienda futuros estudios donde se consideren distintos tamaños de muestra, periodos de seguimiento y la supervivencia global en pacientes con LLA-B.
- Se recomienda el uso de este estudio como base para otros trabajos en los que se consideren correlaciones independientes de estos marcadores con otras alteraciones genéticas moleculares como CRLF-2, KMT2A, ETV6-RUNX1 o TCF3-PBX1, hiperdiploidías e hipodiploidías en población pediátrica y adulta.
- Es conveniente analizar la expresión de los marcadores CD66c y CD123 en el momento del diagnóstico de la LLA-B, con el objetivo de evaluar la enfermedad residual mínima (ERM) y realizar un seguimiento adecuado en pacientes que fueron positivos para estos marcadores en el diagnóstico.
- Para un diagnóstico y seguimiento correctos, se debe considerar la integración de citometría de flujo, citogenética y biología molecular. Estas técnicas deben complementarse entre sí y no ser reemplazadas, ya que su trabajo conjunto es esencial en el manejo de los pacientes.
- Aunque no existe una forma conocida de prevenir la mayoría de los casos de leucemia infantil, se recomienda que las personas con predisposición genética hereditaria se sometan a exámenes médicos periódicos. Además, la abstinencia de tabaco, alcohol y drogas en la etapa preconcepcional y gestacional es crucial para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad en los infantes.

## Bibliografía

- Agriello, E. E., Belli, C. B., Bullorsky, L., Cazap, N., Cranco, S., Dick, H., Fernandez, I., Fischman, L., Funes, M. E., Gimenez Conca, A., González, J., Lang, C., Mela Osorio, M. J., Navickas, A., Oliveira, N., Rey, I., Rivas, M., Suero, A., & Zanella, L. (2019). Leucemias Agudas. En *Guía de Diagnóstico y Tratamiento*. Sociedad Argentina de Hematología. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/124191>
- Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. de O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A. M., Boyer, D., Calaminici, M., Chadburn, A., Chan, J. K. C., Cheuk, W., Chng, W.-J., Choi, J. K., Chuang, S.-S., Coupland, S. E., Czader, M., Dave, S. S., ... Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- Alanazi, M. A., Alzahrani, F. M., Shaikh, S. S., Msmar, A. H., & Hassan, F. M. (2023). Common genetic abnormalities and phenotypic scoring in Saudi patients with acute B-lymphoblastic leukemia. *Electronic Journal of General Medicine*, 20(6). <https://www.ejgm.co.uk/download/common-genetic-abnormalities-and-phenotypic-scoring-in-saudi-patients-with-acute-b-lymphoblastic-13537.pdf>
- Aldoss, I., Clark, M., Song, J. Y., & Pullarkat, V. (2020). Targeting the alpha subunit of IL-3 receptor (CD123) in patients with acute leukemia. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(10), 2341-2348. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1788299>

- Al-Mudallal, S. S., Shaker, H., & Dede, H. (2016). Assessment of expression and prognostic significance of interleukin 3 receptor alpha subunit (CD123) in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Med. Res. Prof*, 2, 247-254.
- Angelova, E., Audette, C., Kovtun, Y., Daver, N., Wang, S. A., Pierce, S., Konoplev, S. N., Khogeer, H., Jorgensen, J. L., Konopleva, M., Zweidler-McKay, P. A., Medeiros, L. J., Kantarjian, H. M., Jabbour, E. J., & Khoury, J. D. (2019). CD123 expression patterns and selective targeting with a CD123-targeted antibody-drug conjugate (IMGN632) in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 104(4), 749-755. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205252>
- Aref, S., El Agdar, M., Khaled, N., Ibrahim, L., & El-Ghonemy, M. S. (2020). Clinical Impact of CD25/CD123 Coexpression in Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. *Advances in Hematology*, 2020, 9545717. <https://doi.org/10.1155/2020/9545717>
- Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., Peck, C. C., Schooley, R. T., Spilker, B. A., Woodcock, J., & Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3), 89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- Béné, M. C., Nebe, T., Bettelheim, P., Buldini, B., Bumbea, H., Kern, W., Lacombe, F., Lemez, P., Marinov, I., Matutes, E., Maynadié, M., Oelschlagel, U., Orfao, A., Schabath, R., Solenthaler, M., Tschurtschenthaler, G., Vladareanu, A. M., Zini, G., Faure, G. C., & Porwit, A. (2011). Immunophenotyping of acute leukemia and

lymphoproliferative disorders: A consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia*, 25(4), 567-574.

<https://doi.org/10.1038/leu.2010.312>

Bene, M., Castoldi, G., Knapp, W., Ludwig, W.-D., Matutes, E., Orfao, A., & Veer, M. (1995). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K*, 9, 1783-1786.

Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R., & Sultan, C. (1976). Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British Journal of Haematology*, 33(4), 451-458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>

Boris, E., Theron, A., Montagnon, V., Rouquier, N., Almeras, M., Moreaux, J., & Bret, C. (2024). Immunophenotypic portrait of leukemia-associated-phenotype markers in B acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 106(1), 45-57. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.22153>

Borowitz, M. J., Chan, J. K. C., Downing, J. R., Le Beau, M. M., & Arber, D. A. (2017). Precursor lymphoid neoplasms. En S. H. Swerdlow, E. Campo, N. Lee Harris, E. S. Jaffe, S. A. Pileri, H. Stein, & J. Thiele (Eds.), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4th edition, pp. 200-213). International Agency for Research on Cancer (IARC).

- Borowitz, M. J., Wood, B. L., Devidas, M., Loh, M. L., Raetz, E. A., Salzer, W. L., Nachman, J. B., Carroll, A. J., Heerema, N. A., Gastier-Foster, J. M., Willman, C. L., Dai, Y., Winick, N. J., Hunger, S. P., Carroll, W. L., & Larsen, E. (2015). Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: A report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*, *126*(8), 964-971. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-633685>
- Bras, A. E., de Haas, V., van Stigt, A., Jongen-Lavrencic, M., Beverloo, H. B., te Marvelde, J. G., Zwaan, C. M., van Dongen, J. J. M., Leusen, J. H. W., & van der Velden, V. H. J. (2019). CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, *96*(2), 134-142. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21745>
- Calderón-García, J., Ramos-Peñafiel, C. O., Palmeros-Morgado, G., Rozen-Fuller, E., Santoyo-Sánchez, A., Mendoza-García, E., Olarte-Carrillo, I., Martínez-Tovar, A., & Collazo-Jaloma, J. (2017). Expresión de CD19 y CD22 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda: Relación con la edad y variantes morfológicas. *Revista de Hematología*, *18*(2), 58-67.
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, *243*(3), 213-221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>
- Campana, D., & Pui, C.-H. (2017). Minimal residual disease-guided therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, *129*(14), 1913-1918. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-725804>

- Chan, C. H. F., & Stanners, C. P. (2007). Recent advances in the tumour biology of the GPI-anchored carcinoembryonic antigen family members CEACAM5 and CEACAM6. *Current Oncology*, 14(2), 70-73.
- Corrente, F., Bellesi, S., Metafuni, E., Puggioni, P. L., Marietti, S., Ciminello, A. M., Za, T., Sorà, F., Fianchi, L., Sica, S., De Stefano, V., & Chiusolo, P. (2018a). Role of flow-cytometric immunophenotyping in prediction of BCR/ABL1 gene rearrangement in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 94(3), 468-476. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21605>
- Corrente, F., Bellesi, S., Metafuni, E., Puggioni, P. L., Marietti, S., Ciminello, A. M., Za, T., Sorà, F., Fianchi, L., Sica, S., De Stefano, V., & Chiusolo, P. (2018b). Role of flow-cytometric immunophenotyping in prediction of *BCR/ABL1* gene rearrangement in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 94(3), 468-476. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21605>
- Cruz Rubio, S., Lancheros, A., Márquez Benitez, Y., Mosquera Heredia, M., & Oliveros Barros, J. (2018). Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfocítica aguda. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(3), 1-12.
- 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>

- Das, N., Gupta, R., Gupta, S. K., Bakhshi, S., Malhotra, A., Rai, S., Singh, S., Prajapati, V. K., Sahoo, R. K., Gogia, A., Sharma, A., & Kumar, L. (2020). A Real-world Perspective of CD123 Expression in Acute Leukemia as Promising Biomarker to Predict Treatment Outcome in B-ALL and AML. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 20(10), e673-e684. <https://doi.org/10.1016/j.cml.2020.05.004>
- Djokic, M., Björklund, E., Blennow, E., Mazur, J., Söderhäll, S., & Porwit, A. (2009). Overexpression of CD123 correlates with the hyperdiploid genotype in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 94(7), Article 7. <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.000299>
- El Achi, H., Dupont, E., Paul, S., & Khoury, J. (2020). CD123 as a Biomarker in Hematolymphoid Malignancies: Principles of Detection and Targeted Therapies. *Cancers*, 12, 3087. <https://doi.org/10.3390/cancers12113087>
- FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016). *BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource*. Food and Drug Administration (US). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
- Figuera, A., & Sierra, J. (2017). Leucemias. Concepto y clasificación. Leucemias agudas. En *En J.M. Moraleda (Ed.), Pregrado de Hematología*. (4ª ed., pp. 227-264). Luzan 5.
- Fuster, J. (2024). *Recaída de la leucemia aguda linfoblástica en la infancia: Resultados actuales del tratamiento y nuevas alternativas terapéuticas* [Universidad de Murcia]. <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/139095>

- 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 : APJCP*, 22(3), 919-925. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.3.919>
- GLOBOCAN. (2022). *Cancer Today*. <https://gco.iarc.who.int/today/>
- González, B. I. G., Sánchez, T. J. S., Echeverría, M. B. E., & Sánchez, L. E. S. (2024). Marcadores moleculares y celulares en la leucemia linfoblástica aguda. *RECIAMUC*, 8(1), 789-798.
- González, E. (2018). *Leucemia Linfoblástica Aguda* [Universidad de Zaragoza]. <https://zaguan.unizar.es/record/111826>
- Guillaume, N., Penther, D., Vaida, I., Gruson, B., Harrivel, V., Claisse, J., Capiod, J., Lefrere, J., & Damaj, G. (2011). CD66c expression in B-cell acute lymphoblastic leukemia: Strength and weakness. *International journal of laboratory hematology*, 33, 92-96. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2010.01254.x>
- Gutter, M. (2024). Tratamiento de recaída de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, 44, e0000358. <https://doi.org/10.51987/revhospitalbaires.v44i1.358>
- Halfon-Domenech, C. (2021). Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC-Pediatría*, 56(1), 1-9.
- Hernández, J. M., & Prósper, F. (2017). Citogenética en hematología. En *Pregrado de Hematología. En: Moraleda JM*. (4ª ed., pp. 681-694). Luzan 5.

- Hrušák, O., & Porwit-MacDonald, A. (2002). Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. *Leukemia*, 16(7), 1233-1258.  
<https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402504>
- Huarcaya Tirado, E. L. (2021). *Concordancia del estudio citogenético y molecular por PCR cualitativo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tipo B del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Periodo 2010-2014* [Universidad Nacional Federico Villarreal].  
<https://repositorio.unfv.edu.pe/handle/20.500.13084/5577>
- Hunger, S. P., & Mullighan, C. G. (2015). Redefining ALL classification: Toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*, 125(26), 3977-3987. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-580043>
- Inaba, H., Greaves, M., & Mullighan, C. G. (2013). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 381(9881), 1943-1955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4)
- Inaba, H., & Pui, C.-H. (2021). Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), 1926.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10091926>
- Ismail, M. M., Zaghloul, A., Nahla Ab, A., & Heba K, M. (2017). Membranous Expression of pan CD66, CD66a, CD66b, and CD66c and their Clinical Impact in Acute Leukemia: Cross Sectional Longitudinal Cohort Study in Saudi Arabia. *Journal of Leukemia*, 05(02). <https://doi.org/10.4172/2329-6917.1000230>

- Jaime-Pérez, J. C. (2017). The problem of the relapses in children with acute lymphoblastic leukemia. *Revista de Hematología*, 18(1), 1-3.
- Jiménez-Morales, S., Hidalgo-Miranda, A., & Ramírez-Bello, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: Una aproximación genómica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 74(1), 13-26.
- Kalina, T., Vaskova, M., Mejstrikova, E., Madzo, J., Trka, J., Stary, J., & Hrusak, O. (2005). Myeloid antigens in childhood lymphoblastic leukemia: clinical data point to regulation of CD66c distinct from other myeloid antigens. *BMC Cancer*, 5(1), 38. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-38>
- Kansal, R. (2023). Diagnosis and Molecular Pathology of Lymphoblastic Leukemias and Lymphomas in the Era of Genomics and Precision Medicine: Historical Evolution and Current Concepts—Part 2: B-/T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemias. *Lymphatics*, 1(118–154). <https://doi.org/doi.org/10.3390/lymphatics1020011>
- Kimura, S., & Mullighan, C. G. (2020). Molecular markers in ALL: Clinical implications. *Best practice & research. Clinical haematology*, 33(3), 101193. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2020.101193>
- Kiyokawa, N., Iijima, K., Tomita, O., Miharu, M., Hasegawa, D., Kobayashi, K., Okita, H., Kajiwarra, M., Shimada, H., Inukai, T., Makimoto, A., Fukushima, T., Nanmoku, T., Koh, K., Manabe, A., Kikuchi, A., Sugita, K., Fujimoto, J., Hayashi, Y., & Ohara, A. (2014). Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research*, 38(1), 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.10.008>

- Klein, M., McGhee, S., Baranian, J., Stevens, L., & Hefta, S. (1996). Role of nonspecific cross-reacting antigen, a CD66 cluster antigen, in activation of human granulocytes. *Infection and Immunity*, *64*(11), 4574-4579.  
<https://doi.org/10.1128/iai.64.11.4574-4579.1996>
- Kulis, J., Sędek, Ł., Słota, Ł., Perkowski, B., & Szczepański, T. (2022). Commonly Assessed Markers in Childhood BCP-ALL Diagnostic Panels and Their Association with Genetic Aberrations and Outcome Prediction. *Genes*, *13*(1374).  
<https://doi.org/doi.org/10.3390/genes13081374>
- Lassaletta, A. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral*, *20*(6), 380-389.
- Leach, M., Drummond, M., & Doig, A. (2015). *Citometría de flujo Práctica en el Diagnóstico Hematológico* (En idioma castellano). AMOLCA, Actualidades Médicas, CA.
- Lee, S. H. R., Li, Z., Tai, S. T., Oh, B. L. Z., & Yeoh, A. E. J. (2021). Genetic Alterations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Interactions with Clinical Features and Treatment Response. *Cancers*, *13*(16), 4068.  
<https://doi.org/10.3390/cancers13164068>
- Li, Z., Chu, X., Gao, L., Ling, J., Xiao, P., Lu, J., Wang, Y., He, H., Li, J., Hu, Y., Li, J., Pan, J., Xiao, S., & Hu, S. (2021). High Expression of Interleukin-3 Receptor Alpha Chain (CD123) Predicts Favorable Outcome in Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Lacking Prognosis-Defining Genomic Aberrations. *Frontiers in Oncology*, *11*, 614420. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.614420>

- Liu, J., Tan, X., Ma, Y.-Y., Liu, Y., Gao, L., Gao, L., Kong, P., Peng, X.-G., Zhang, X., & Zhang, C. (2019). Study on the Prognostic Value of Aberrant Antigen in Patients With Acute B Lymphocytic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 19(7), e349-e358. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.03.012>
- Liu, K., Zhu, M., Huang, Y., Wei, S., Xie, J., & Xiao, Y. (2015). CD123 and its potential clinical application in leukemias. *Life Sciences*, 122, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.10.013>
- Makiya, M. (2013). *Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída*. 82-88.
- Mancero, M. J. M., Arellano, K. D. la P. A., Santo, K. A. S., & Rodríguez, M. E. R. (2020). Leucemia linfoblástica aguda diagnóstico. *RECIMUNDO*, 4(2), Article 2. [https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(2\).mayo.2020.53-63](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(2).mayo.2020.53-63)
- McCarthy, D., & Macey, M. (2001). *Cytometric analysis of cell phenotype and function*. Cambridge University Press.
- Mejía, J. (2023). *Caracterización biológicas-moleculares de CD66C importancia en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda*. [Universidad Católica de Cuenca]. <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/16625>
- Ministerio de Salud Pública. (2022). *Ecuador implementará protocolo para tratamiento de cáncer infantil – Ministerio de Salud Pública*. <https://www.salud.gob.ec/ecuador-implementara-protocolo-para-tratamiento-de-cancer-infantil/>

- Mora Alferez, P., Dongo Pflucker, K., Cruz Díaz, M., Mejía Farro, R., Arias Velásquez, A., & Sullcahuamán Allende, Y. (2011). Genes de fusión en leucemia linfática aguda. *Acta cancerol*, 46-47.
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer*. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240025271>
- Ortuño, F. J., & Orfao, A. (2002). Aplicación de la citometría de flujo al diagnóstico y seguimiento inmunofenotípico de las leucemias agudas. *Medicina clínica*, 118(11 (Marzo)), 423-436.
- Owaidah, T. M., Rawas, F. I., Al khayatt, M. F., & Elkum, N. B. (2008). Expression of CD66c and CD25 in acute lymphoblastic leukemia as a predictor of the presence of BCR/ABL rearrangement. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 1(1), 34-37. [https://doi.org/10.1016/S1658-3876\(08\)50058-6](https://doi.org/10.1016/S1658-3876(08)50058-6)
- Prajapati, B., Raiya, B. R., & Vora, H. (2023). Expression of CD123 in B-Acute Lymphoblastic Leukemia as a Predictor of BCR/ABL Rearrangement and Disease Relapse. *Asian Hematology Research Journal*, 277-285.
- Pui, C.-H., Robison, L. L., & Look, A. T. (2008). Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 371(9617), 1030-1043. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60457-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60457-2)
- Ramírez Pico, J., Espín Custodio, L., González Cabrera, A., & Alvarado Soto, D. A. (2019). Hallazgos Inmunofenotípicos, Morfológicos y Citogenéticos de las

Leucemias Linfoblásticas Agudas en Pediatría. *Oncología (Ecuador)*, 29(2), Article 2.

Ramos-Peña, C. Ó. R., Martínez-Murillo, C. M., Sámano, D. P., Palacios, C. T., Rodríguez, A. G. G., Carrillo, I. O., & Tovar, A. M. (2024). Opciones para el tratamiento de la recaída en leucemia linfoblástica aguda. Revisión de tema. *Médicas UIS*, 37(1), Article 1. <https://doi.org/10.18273/revmed.v37n1-2024008>

Real-Cotto, J. J., Quinto-Briones, R. M., Tanca-Campozano, J. P., Puga-Peña, G. R., Jaramillo-Feijoo, L. E., Real-Cotto, J. J., Quinto-Briones, R. M., Tanca-Campozano, J. P., Puga-Peña, G. R., & Jaramillo-Feijoo, L. E. (2019). Incidencia de cáncer en el hospital de la SOLCA Guayaquil. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 35(2).  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-21252019000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252019000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Santos, M. M. D., Santos, A. S. D., Santos, H. H. D. M., Santos, L. D. S., Nascimento, R. J. M., & Torres, A. J. L. (2022). Immunophenotypic characterization of acute leukemias in Bahia, Brazil. *Einstein (São Paulo)*, 21, eAO0117.  
[https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2023AO0117](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2023AO0117)

Sociedad Americana Contra El Cáncer. (2021). *Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los Hispanos/Latinos 2021-2023*. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-and-figures-for-hispanics-and-latinos/hispanic-latino-2021-2023-cancer-facts-and-figures.pdf>

Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador (SOLCA). (2019a). *Incidencia de cáncer en Hospital SOLCA Guayaquil. 2014-2018. Investigación científica.* [Online]. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/1%20Reporte%20Incidencia%20Solca%202014-2018-%200-14a.pdf

Sociedad de lucha contra el cáncer del Ecuador (SOLCA). (2019b). *Leucemias en niños de 0-19 años en la ciudad de Guayaquil. Período 2009-2018. Boletín epidemiológico N° 8.* [Online]. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/8%20Leucemias%20poblaci%C3%B3n%20infantil%202019.pdf

Sugita, M., & Guzman, M. L. (2020). CD123 as a Therapeutic Target Against Malignant Stem Cells. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 34(3), 553-564. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.01.004>

Tafur Hoyos, B. A. D., Burga Guevara, D. K., Sánchez Neira, C., & Díaz Silva, V. H. (2022). *Diferimiento y recaída post-inducción quimioterápica en niños con leucemia linfoblástica aguda en un hospital nacional de Lambayeque.* <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.1097>

Terwilliger, T., & Abdul-Hay, M. (2017). Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, 7(6), e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>

- Testa, U., Pelosi, E., & Castelli, G. (2019). CD123 as a Therapeutic Target in the Treatment of Hematological Malignancies. *Cancers*, 11(9), 1358.  
<https://doi.org/10.3390/cancers11091358>
- Testa, U., Pelosi, E., & Frankel, A. (2014). CD 123 is a membrane biomarker and a therapeutic target in hematologic malignancies. *Biomarker Research*, 2(1), 4.  
<https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-4>
- Theunissen, P., Mejstrikova, E., Sedek, L., van der Sluijs-Gelling, A. J., Gaipa, G., Bartels, M., Sobral da Costa, E., Kotrová, M., Novakova, M., Sonneveld, E., Buracchi, C., Bonaccorso, P., Oliveira, E., Te Marvelde, J. G., Szczepanski, T., Lhermitte, L., Hrusak, O., Lecrevisse, Q., Grigore, G. E., ... EuroFlow Consortium. (2017). Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 129(3), 347-357.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726307>
- Thulasi Raman, R., Anurekha, M., Lakshman, V., Balasubramaniam, R., Ramya, U., & Revathi, R. (2020). Immunophenotypic modulation in pediatric B lymphoblastic leukemia and its implications in MRD detection. *Leukemia & Lymphoma*, 61(8), 1974-1980. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1742902>
- van Dongen, J. J. M., Lhermitte, L., Böttcher, S., Almeida, J., van der Velden, V. H. J., Flores-Montero, J., Rawstron, A., Asnafi, V., Lécresse, Q., Lucio, P., Mejstrikova, E., Szczepański, T., Kalina, T., de Tute, R., Brüggemann, M., Sedek, L., Cullen, M., Langerak, A. W., Mendonça, A., ... Orfao, A. (2012). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric

immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*, 26(9), 1908-1975. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.120>

Vidriales, M. B., & Villamor, N. (2017). El inmunofenotipo en Hematología. En *En J.M. Moraleda (Ed.), Pregrado de Hematología*. (4ª ed., pp. 695-710). Luzan 5.

Zapata C., R. G. Z., Burbano F., J. D. B., Álvarez V., M. C. Á., & Hernandez A., O. H. (2024). Leucemia linfoblástica aguda, actualización en el diagnóstico y tratamiento. *RECIAMUC*, 8(1), Article 1. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(1\).ene.2024.559-568](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(1).ene.2024.559-568)

## ANEXOS

### Anexo A:

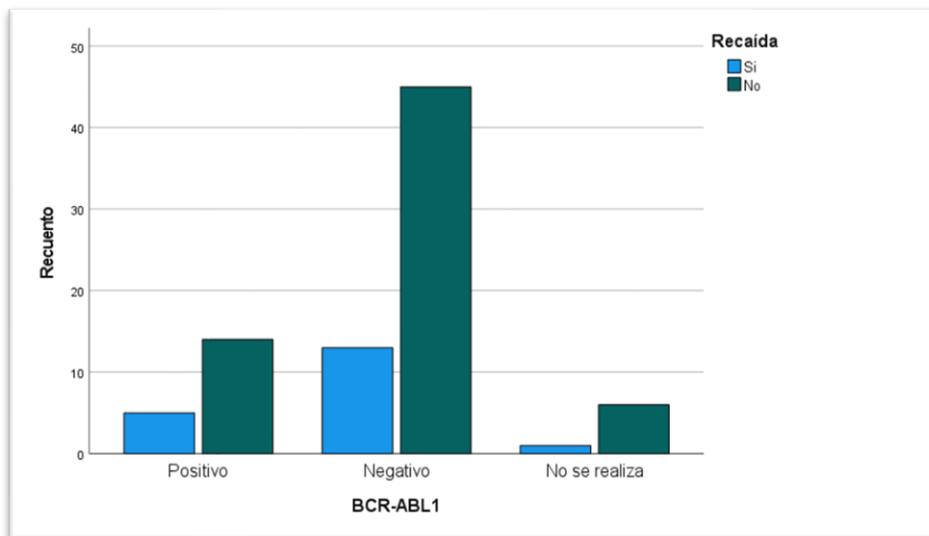
#### Ficha de recolección de datos

Fecha de Dx	HC	Edad	Género		Edad al Dx	Subtipo LLA			CD66c (intensidad)		CD123 (intensidad)		Alteración BCR-ABL-1		Recaída		Fecha de recaída	
			M	F		Pro B	B Común	Pre B	POS	NEG	POS	NEG	POS	NEG	SI	NO		

## Anexo B:

### Relación entre la recaída de pacientes con LLA B y la expresión de BCR-ABL1.

			Recaída		Total
			Si	No	
BCR-ABL1	Positivo	Recuento	5	14	19
		% del total	6,0%	16,7%	22,6%
	Negativo	Recuento	13	45	58
		% del total	15,5%	53,6%	69,0%
	No se realiza	Recuento	1	6	7
		% del total	1,2%	7,1%	8,3%
Total		Recuento	19	65	84
		% del total	22,6%	77,4%	100,0%



Se observó que, de los pacientes BCR-ABL1 positivos, 5 de 19 pacientes (26.3%) experimentaron recaídas, mientras que 14 de los 19 pacientes, no presentaron recaída (73.7%).

## Anexo C:

### Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre patrones de expresión de los marcadores CD66/CD123 y el Género

Recuento

		Género		Total
		Masculino	Femenino	
CD66c and CD123	Pos-Pos	21	20	41
	Pos-Neg	7	4	11
	Neg-Pos	6	8	14
	Neg-Neg	12	6	18
Total		46	38	84

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,388 <sup>a</sup>	3	,496
Razón de verosimilitud	2,415	3	,491
N de casos válidos	84		

a. 1 casillas (12,5%) han esperado un recuento menor que 5.  
El recuento mínimo esperado es 4,98.

El p-valor asociado es 0.496, que es mucho mayor que el nivel de significancia de 0.05. Esto indica que no hay suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula, lo que sugiere que no existe una asociación significativa entre los patrones de expresión y el género.

## Anexo D:

### Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre patrones de expresión de los marcadores CD66/CD123 y la Edad

Recuento

		Grupo Edad				Total
		0 a 4 años	5 a 9 años	10 a 14 años	15 a 17 años	
CD66c and CD123	Pos-Pos	18	18	5	0	41
	Pos-Neg	5	2	2	2	11
	Neg-Pos	7	2	5	0	14
	Neg-Neg	6	7	5	0	18
Total		36	29	17	2	84

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	21,000 <sup>a</sup>	9	,013	,012		
Razón de verosimilitud	16,306	9	,061	,069		
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	14,305			,065		
Asociación lineal por lineal	,695 <sup>b</sup>	1	,404	,412	,204	,006
N de casos válidos	84					

a. 10 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,26.

b. El estadístico estandarizado es ,834.

Al existir casillas con recuento menor a 5, (se encontraron 10 casillas [62.5%] que tienen un recuento esperado menor que 5, lo que puede afectar la validez de la prueba de chi-cuadrado), se procede a utilizar la prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton. El p-valor exacto bilateral es 0.065, ligeramente por encima del umbral de 0.05, lo que indica que la asociación no es significativa al nivel del 5% pero está cerca del límite, lo que podría considerarse marginalmente significativo. Esto indica que hay que interpretar los resultados con cierta precaución, dado que la validez del chi-cuadrado puede estar comprometida por los recuentos bajos.

## Anexo E:

### Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre patrones de expresión de los marcadores CD66/CD123 y BCR-ABL1

Recuento

		BCR-ABL1		Total
		Positivo	Negativo	
CD66c and CD123	Pos-Pos	10	28	38
	Pos-Neg	2	9	11
	Neg-Pos	4	6	10
	Neg-Neg	3	15	18
Total		19	58	77

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,189 <sup>a</sup>	3	,534
Razón de verosimilitud	2,133	3	,545
N de casos válidos	77		

a. 3 casillas (37,5%) han esperado un recuento menor que 5.  
El recuento mínimo esperado es 2,47.

El p-valor asociado es 0.534, que es mucho mayor que el nivel de significancia de 0.05, lo que sugiere que no existe una asociación significativa entre los distintos patrones de expresión de los marcadores CD66c/CD123 y BCR-ABL1.

## Anexo F:

### Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre el nivel de intensidad de la expresión del marcador CD66c y la recaída.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,444 <sup>a</sup>	2	,801	,868		
Razón de verosimilitud	,416	2	,812	,868		
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	,808			,765		
Asociación lineal por lineal	,098 <sup>b</sup>	1	,754	,772	,495	,226
N de casos válidos	52					

a. 2 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,38.

b. El estadístico estandarizado es ,313.

El valor p de 0.801 y el valor de la prueba exacta de Fisher de 0.765 es mayor que 0.05, lo que indica que no hay una relación estadísticamente significativa entre el nivel de intensidad del marcador CD66c y la recaída en los 52 casos evaluados.

## Anexo G:

### Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre el nivel de intensidad de la expresión del marcador CD123 y la recaída.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,308 <sup>a</sup>	1	,579		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,043	1	,835		
Razón de verosimilitud	,304	1	,582		
Prueba exacta de Fisher				,731	,412
Asociación lineal por lineal	,303	1	,582		
N de casos válidos	55				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,20.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

El valor p de 0.579 y el valor de la prueba exacta de Fisher de 0.731 es mayor que 0.05, lo que indica que no hay una relación estadísticamente significativa entre el nivel de intensidad del marcador CD123 y la recaída en los 55 casos evaluados. Es decir, el hecho de que un paciente tenga un nivel de intensidad en el marcador no parece estar relacionado con su recaída.

## Anexo H:

### Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre la expresión del marcador CD66c y BCR-ABL1.

Recuento

		BCR-ABL1		Total
		Positivo	Negativo	
CD66c	Positivo	12	37	49
	Negativo	7	21	28
Total		19	58	77

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,002 <sup>a</sup>	1	0.960
Razón de verosimilitud	0.002	1	0.960
N de casos válidos	77		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Un valor p mayor de 0.05 (en este caso 0.960) indica que no hay suficiente evidencia para afirmar que existe una relación estadísticamente significativa entre la positividad o negatividad de estos dos marcadores en los pacientes evaluados. Los datos indican que los resultados de CD66c y BCR-ABL no están relacionados de manera estadísticamente relevante.

## Anexo I:

### Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre la expresión del marcador CD123 y BCR-ABL1.

Recuento

		BCR-ABL1		Total
		Positivo	Negativo	
CD123	Positivo	14	34	48
	Negativo	5	24	29
Total		19	58	77

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,383 <sup>a</sup>	1	0.240
Razón de verosimilitud	1.435	1	0.231
N de casos válidos	77		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

El valor p de 0.240 es mayor que 0.05, lo que indica que no hay una relación estadísticamente significativa entre la positividad o negatividad del marcador CD123 y la positividad o negatividad del marcador BCR-ABL en los 77 casos evaluados.

## Anexo J:

### Resultados de la prueba de Chi-cuadrado para la asociación entre la expresión de los marcadores CD66c y CD123, y la presencia de BCR-ABL1 en los pacientes con recaída.

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	4,292 <sup>a</sup>	3	,232	,286		
Razón de verosimilitud	5,037	3	,169	,328		
Prueba exacta de Fisher-Freeman-Halton	3,719			,328		
Asociación lineal por lineal	,148 <sup>b</sup>	1	,701	,955	,488	,070
N de casos válidos	18					

a. 8 casillas (100,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,11.

b. El estadístico estandarizado es -,385.

El valor p de 0.286 y el valor de la prueba exacta de Fisher de 0.328 es mayor que 0.05, lo que indica que no hay una relación estadísticamente significativa entre expresión de los marcadores CD66c/CD123 con BCR-ABL1 en los pacientes con recaída.

## Anexo K:

### Paneles de Anticuerpos monoclonales empleados en el Laboratorio de Citometría de Flujo del ION-SOLCA para el diagnóstico y seguimiento de LLA B.

**TUBO ALOT:** Tubo de orientación de Leucemia (*Acute Leukemia Orientation tube*)

V450	V500	FITC	PE	PerCPCy5.5	PECy7	APC	APCH7
CyCD3	CD45	MPO	CyCD79a	CD34	CD19	CD7	SmCD3

### PANEL DE ANTICUERPOS PARA LLA-B

V450	V500	FITC	PE	PERCPCY5.5	PECY7	APC	APCH7
CD20	CD45	CD65+CD15	<b>CD66c*</b>	CD34	CD19	CD10	CD38
CD9	CD45	cyIgM	<b>CD123*</b>	--	CD19	smlgM	CD81
--	CD45	NuTDT	NG2	CD33	CD19	CD22	CD24

**\*Marcadores a evaluar en el presente estudio.**

### PANEL PARA SEGUIMIENTO DE LLA -B (ERM)

V450	V500	FITC	PE	PERCPCY5.5	PECY7	APC	APCH7
CD20	CD45	CD81	<b>CD66c/CD123</b>	CD34	CD19	CD10	CD38
CD20	CD45	CD81	CD73/CD304	CD34	CD19	CD10	CD38

# UNEMI

UNIVERSIDAD ESTATAL DE MILAGRO

*¡Evolución académica!*

@UNEMIEcuador

