

Guayaquil, Agosto 22 del 2018

Doctora

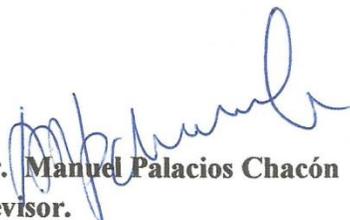
Clara Jaime Game
Coordinadora de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil
Presente.

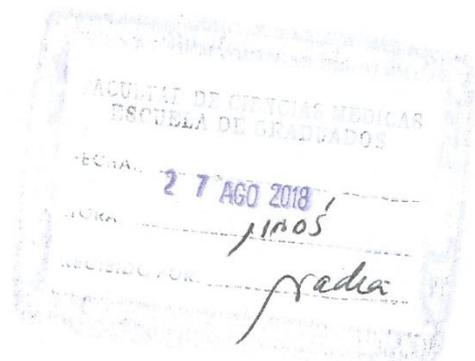
De mis consideraciones:

Por la presente comunico a usted, que luego de revisado exhaustivamente el Trabajo de Titulación con el Tema: **“DIAGNÓSTICO INMUNOFENOTÍPICO Y RELACIÓN CITOGÉNÉTICA- MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN SOLCA 2014-2017”**, presentado por la **Dra. ROSA MARÍA YAGUAL GUERRERO** del postgrado de **Anatomía Patológica**, ha sido **APROBADO**.

Particular que hago conocer a usted, para los fines pertinentes.

Atentamente


Dr. Manuel Palacios Chacón
Revisor.





UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
 COORDINACIÓN DE POSTGRADO



PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN
 ANATOMIA PATOLÓGICA

ESCUELA SOLCA GUAYAQUIL

Fecha Inicio Programa:
 Día: 01 Mes: 07 Año: 2014

Of. CPFCMUG-118-ANTEP

Octubre 5 de 2017

POSGRADISTA

Médico

Rosa María Yagual Guerrero
RESIDENTE ESPECIALIDAD ANATOMÍA PATOLÓGICA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Ciudad

ROSA MARIA

APELLIDOS:

YAGUAL GUERRERO

PACO OÑATE 2 M2 3178

rossem_yagual@outlook.com

095942701

Teléfono

0999763878

convencional:

Por medio del presente oficio comunico a usted, que aplicando lo que consta en la Unidad Curricular de Titulación vigente en esta Escuela su Anteproyecto de Investigación con el tema:

"DIAGNÓSTICO INMUNOFENOTÍPICO Y RELACIÓN CITOGENÉTICA Y MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS EN SOLCA 2016-2017"

Tutor: Dr. Fuad Huaman Garaicoa

Ha sido revisado y aprobado por la Subdirección de Escuela de Graduados el día 22 de septiembre del 2017, por lo tanto, puede continuar con la ejecución del Proyecto final de titulación

Revisor asignado: Dr. Manuel Palacios Chacón

Atentamente,

Dr. Guillermo Campuzano Castro MSc.
COORDINADOR

C. archivo

Revisado/Aprobado	Dr. Guillermo Campuzano C.
Elaborado	Maria Guerrero V.

DR. FUAD HUAMAN

DR. JORGE CAMACHO

UNIDAD CURRICULAR DE TITULACIÓN
FORMULARIO DE REGISTRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

FECHA: Día: Mes: Año:

PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
ANATOMIA PATOLOGICA

UNIDAD ASISTENCIAL DOCENTE (UAD)
HOSPITAL SOLCA GUAYAQUIL

Fecha Culminación Programa:					
Día:	<input type="text" value="30"/>	Mes:	<input type="text" value="06"/>	Año:	<input type="text" value="2017"/>

Fecha Inicio Programa:					
Día:	<input type="text" value="01"/>	Mes:	<input type="text" value="07"/>	Año:	<input type="text" value="2014"/>

DATOS DEL POSGRADISTA

NOMBRES:	ROSA MARIA	APELLIDOS:	YAGUAL GUERRERO
Cédula No:	0919772400	Dirección:	PACO OÑATE 2 MZ 3179
E-mail Institucional:		E-mail personal:	rossem_yagualg@outlook.com
Teléfono convencional:	043842201	Teléfono móvil:	0999763878

TRABAJO DE TITULACIÓN <i>"DIAGNÓSTICO INMUNOFENOTIPICO Y RELACIÓN CITOGENETICA Y MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LAS LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS EN SOLCA 2014-2017"</i>
--

MODALIDAD/OPCIÓN DE TITULACIÓN:		
1. TRABAJO DE INVESTIGACION (X)	2. EXAMEN COMPLEXIVO ()	3. ARTICULO CIENTIFICO ()

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.	
UNIDAD DE POSGRADO, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO – UG.	
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	CUARTA LÍNEA: SALUD HUMANA ANIMAL Y DEL AMBIENTE
SUBLÍNEA:	NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA.	
ÁREA/LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:	AREA 4 NEOPLASIAS
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONAL	
SUBLÍNEA	NUEVAS TECNOLOGÍAS

PALABRAS CLAVE: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, CITOMETRIA DE FLUJO, BIOLOGÍA MOLECULAR
--

TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:
RETROSPECTIVO, DESCRIPTIVO, ANALITICO, NO EXPERIMENTAL

TUTOR:	DR. FUAD HUAMAN
REVISOR METODOLÓGICO:	
COORDINADOR DEL PROGRAMA:	DR. JORGE CAMACHO

No. DE REGISTRO: No. CLASIFICACIÓN:

VALIDACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN. DIRECTOR / COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN.		
F)	F)	F)

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION
INSTITUTO ONCOLOGICO NACIONAL**

“Dr. Juan Tanca Marengo”

de la Sociedad de Lucha Contra EL Cáncer del Ecuador, SOLCA
Sede Nacional Guayaquil

*Ing. José Jouvin Vernaza
Presidente, Consejo Directivo Nacional
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 2-281-744*

CERTIFICADO

*Dr. Ramón Villacreses
Presidente, Consejo Hospitalario
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 2-281-744*

*El suscrito Dr. Guido Panchana Eguez, Jefe del
Departamento de Docencia e Investigación, del Instituto
Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, S.O.L.C.A., certifica:*

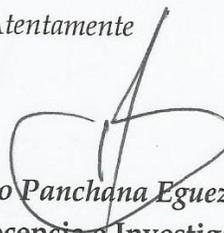
*Dr. Carlos Marengo Baquerizo
Director Médico ION-SOLCA
(593-4) 2-288-088 Ext. 123 - 124*

Aprobar el Trabajo Final de Tesis: *“Diagnóstico
Inmunofenotípico y Relación Citogenética-Molecular
en el Pronóstico de la Leucemia Mieloide Aguda en
Solca 2014 - 2017”*, cuyo autor es la Dra. Rosa Yagual
Guerrero, previa la obtención del Título de especialista
en Anatomía Patológica.

*Dr. Gonzalo Puga Peña
Gerente del Instituto ION-SOLCA
(593-4) 2-288-088 Ext. 137 - 138*

*Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. Docencia e Investigación
ION-SOLCA Sede Nacional
(593-4) 2-288-088 Ext. 281*

Atentamente



*Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. Docencia e Investigación*

Guayaquil, 23 de julio del 2018

c.c.: Archivo



Dirección Ofic:
Av. Pedro Menéndez Gilberth, Cdl. Atarazana
Casilla Postal # 3623
Guayaquil – Ecuador
FAX: (593-4) 287-151

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Jorge Camacho Alvarez.

Coordinador del postgrado de Anatomía Patológica, certifica:

Aprobar, luego de las revisiones y correcciones metodológicas pertinentes el PROYECTO FINAL DE TITULACIÓN:

***“DIAGNÓSTICO INMUNOFENOTÍPICO Y RELACIÓN CITOGÉNÉTICA-
MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN
SOLCA 2014-2017”***

Presentado por la médico residente, Rosa María Yagual Guerrero como requisito para la obtención del título de especialista en Anatomía Patológica. Luego del proceso puedo dar fe de que cumple los lineamientos requeridos para su aprobación por la Universidad de Guayaquil.

Agradezco por la atención prestada.

Atentamente.

Dr. Jorge Fernando Camacho Álvarez
EFE DE ANATOMÍA PATOLÓGICA - SOLCA
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA
Registro de especialistas del M.S.P.
Libro IV Folio 1198 No. 3645

Dr. Jorge Camacho Álvarez
Coordinador del postgrado de Anatomía Patológica
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
ION SOLCA

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Fuad Huamán Garaicoa.

Tutor del postgrado de Anatomía Patológica, certifica:

Aprobar, luego de las revisiones y correcciones metodológicas pertinentes el PROYECTO FINAL DE TITULACIÓN:

“DIAGNÓSTICO INMUNOFENOTÍPICO Y RELACIÓN CITOGENÉTICA-MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN SOLCA 2014-2017”

Presentado por la médico residente, Rosa María Yagual Guerrero como requisito para la obtención del título de especialista en Anatomía Patológica. Luego de el proceso puedo dar fe de que cumple los lineamientos requeridos para su aprobación por la Universidad de Guayaquil.

Agradezco por la atención prestada.

Atentamente.



DR. Fuad Huamán Garaicoa
Tutor postgrado de Anatomía Patológica
ION SOLCA



**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CANCER DEL ECUADOR
MATRIZ GUAYAQUIL**

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Guido Panchana Eguez, Jefe del Departamento de Docencia e Investigación de SOLCA, certifica que:

Se ha revisado la base de datos de las historias clínicas para la realización del proyecto de Tesis: **"DIAGNOSTICO INMUNOFENOTIPICO Y RELACION CITOGENETICA-MOLECULAR EN EL PRONOSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN SOLCA 2014-2017"**, cuyo autor es la Dra. Rosa Yagual Guerrero, previa la obtención del Título de especialista en Anatomía Patológica; son del Sistema Médico Informático de SOLCA Guayaquil.

Atentamente,

Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. Docencia e Investigación

Guayaquil, 23 de julio del 2018

c.c.: Archivo



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
COORDINACIÓN DE POSGRADO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO
REQUISITO PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

TEMA

**“DIAGNÓSTICO INMUNOFENOTÍPICO Y RELACIÓN
CITOGÉNICA-MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LA
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN SOLCA 2014-2017”**

AUTOR

MD. ROSA MARÍA YAGUAL GUERRERO

TUTOR

DR. FUAD HUAMÁN GARAICOA

AÑO

2018

GUAYAQUIL - ECUADOR

DEDICATORIA

A mi familia.

AGRADECIMIENTO

Un sincero agradecimiento a todas las personas que colaboraron con la realización de este trabajo de investigación; especialmente a mi tutor de tesis Dr. Fuad Huamán Garaicoa y la Bióloga Natalia Córdova Orellana por su ayuda incondicional.

Agradezco también en muy alto grado al Instituto Oncológico Nacional- ION Solca, por la apertura brindada para poder desarrollar este proyecto; y a todo el personal que directa o indirectamente fue parte del mismo.

RESUMEN

La Leucemia Mieloide Aguda es una proliferación clonal anormalmente diferenciada de las células hematopoyéticas de estirpe mieloide. Los linajes que derivan de esas células la convierten en una enfermedad muy heterogénea y a pesar de los avances tecnológicos, aplicados a su diagnóstico y pronóstico, aún conserva una tasa alta de mortalidad con una supervivencia a 5 años entre el 30 y 40% de los casos.

El objetivo de esta investigación es establecer el rol de la Citometría de Flujo en el diagnóstico; y, de la Citogenética y Biología molecular en el pronóstico de los pacientes con LMA. La presente investigación se realiza en el Instituto Oncológico Nacional-Solca Guayaquil obteniendo datos retrospectivos de los pacientes diagnosticados con LMA desde enero del 2014 a Junio del 2017, recopilando los datos obtenidos por Citometría de Flujo, Citogenética y Biología Molecular, de acuerdo a los criterios de inclusión establecidos.

De 116 pacientes obtenidos en el registro 89 cumplieron los criterios de inclusión, se observa que hay un predominio de la población menor de 18 años en la muestra; la raza, sexo y comorbilidad no influyen en la mortalidad, no así la edad. La CF se establece como el método más efectivo para el diagnóstico de LMA y sus tipos. La mortalidad es alta independientemente del grupo de riesgo CG. Los resultados de los estudios de BM no son concluyentes debido a la falta de protocolización de las pruebas y a la población en la cual se obtuvo resultados efectivos.

Se concluye entonces que la Citometría de Flujo es el método de elección en el diagnóstico inicial de LMA. Son necesarias más investigaciones para establecer el verdadero valor pronóstico de la Citogenética y la Biología molecular en el pronóstico de las LMA.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda; Citometría de flujo; Biología molecular.

SUMMARY

Acute myeloid leukemia is a clonal proliferation abnormally differentiated from hematopoietic cells of myeloid origin. The lineages that derive from these cells make it a very heterogeneous disease and despite technological advances, applied to its diagnosis and prognosis; it still maintains a high mortality rate with a 5 year survival between 30 and 40% worldwide.

The objective of this research is to establish the role of Flow Cytometry in diagnosis; and, of Cytogenetics and Molecular Biology in the prognosis of patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). The present investigation is carried out in the National Oncology Institute-Solca Guayaquil obtaining retrospective data of the patients diagnosed with AML from January 2014 to June 2017, collecting the data obtained by Flow Cytometry, Cytogenetics and Molecular Biology, according to the criteria of established inclusion.

Of 116 patients obtained in the register 89 met the inclusion criteria, within this percentage it is observed that there is a predominance of the population under 18 years in the sample; race, sex and comorbidity do not influence mortality, but not age. CF is established as the most effective method for diagnosing AML and its types. Mortality is high independently of the Cytogenetic risk group of the population, and the results of the molecular Biology studies are inconclusive due to the lack of protocolization of the tests and the population in which effective results were obtained.

It is concluded that Flow Cytometry is the method of choice in the initial diagnosis of AML. More research is needed to establish the true prognostic value of Cytogenetics and molecular biology in the prognosis of AML.

Keywords: Acute myeloid leukemia; Flow Cytometry; Molecular biology

LISTA DE ABREVIATURAS

ALLOHCT: Genetic Classification On The Outcome Of Allogeneic Stem Cell Transplantation
BHC: Biometría hemática completa.
BM: Biología Molecular.
CBF: Core Binding Factor (Factores de transcripción nuclear) .
CD45: Antígeno leucocitario común.
CEBPA: Gen codificador del factor de transcripción alfa.
CF: Citometría de Flujo.
CG: Citogenética.
CMH: Célula madre hematopoyética (Stem cell).
cyt: citoplasma.
ELN: European Leukemia Net.
FAB: Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico.
FLT3: Proteína Tirosina Kinasa 3
FSP: Frotis de sangre periférica.
IHQ: Inmunohistoquímica.
ION: Instituto Oncológico Nacional
LMA: Leucemia Mieloide Aguda.
LPA: Leucemia Promielocítica aguda.
NPM1: Nucleofosmina 1
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PAMO: Punción por aspiración de médula ósea.
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
Ph+: Cromosoma Philadelphia positivo.
RC: Respuesta completa.
RF: Refratariedad.
RP: Respuesta parcial.
RUNX1: Factor de transcripción que codifica la proteína RUNX1, implicado en la producción de células hematopoyéticas y su diferenciación.
SOLCA: Sociedad de Lucha Contra el Cáncer.
t: translocación.
TDT: Desoxinucleotidil-transferasa terminal.
TO: Tratamiento oncoespecífico.
WT1: Proteína del tumor de Wilms.

INDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
RESUMEN.....	IV
SUMMARY.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VI
INDICE GENERAL.....	VII
INDICE DE TABLAS.....	X
INDICE DE GRÁFICOS.....	XI
ANEXOS.....	XII
INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	5
HIPOTESIS.....	5
VARIABLES.....	5
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	
1.1. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.....	6
1.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	6
1.1.2. CLASIFICACIÓN DE LA LMA.....	7
1.2. APORTE DE LA CITOMETRÍA DE FLUJO EN LMA.....	10
1.2.1. CITOMETRÍA DE FLUJO: FUNDAMENTOS DEL PROCES.....	10

1.2.2. POBLACIONES CELULARES NORMALES EN LA MÉDULA ÓSEA Y SU EXPRESIÓN EN CITOMETRÍA DE FLUJO.....	11
1.3. APORTE DE LA CITOGENÉTICA EN LA LMA.....	13
1.3.1. CITOGENÉTICA: FUNDAMENTOS DEL PROCESO.....	14
1.4. APORTE DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN LMA.....	15
1.4.1. BIOLOGÍA MOLECULAR: FUNDAMENTOS DEL PROCESO...	17
CAPITULO II: MARCO METODOLÓGICO	
2.1. MATERIALES:	
2.1.1. LUGAR DE INVESTIGACIÓN.....	18
2.1.2. PERIODO DE INVESTIGACIÓN.....	18
2.1.3. RECURSOS UTILIZADOS.....	18
2.1.4. UNIVERSO Y MUESTRA.....	19
2.1.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	19
2.1.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	20
2.2. MÉTODOS:	
2.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	22
2.2.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
2.2.3. PROCEDIMIENTOS.....	22
2.2.4. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	23
2.2.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
2.3. CONSIDERACIONES TECNICAS.....	25
2.4. MARCO ETICO Y LEGAL.....	25

CAPITULO III: RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLINICOPATOLÓGICAS DE POBLACIÓN.....	26
3.2. CONTRASTE ENTRE DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO Y DEFINITIVO...28	
3.3. ESTABLECIMIENTO DE SUBGRUPOS DE LMA DE ACUERDO AL INMUNOFENOTIPO INICIAL.....	30
3.4. ESTIMACIÓN DE LA SOBREVIDA Y TIEMPO DE SUPERVIVENCIA ASOCIADA AL TIPO DE LMA	31
3.5. ESTABLECIMIENTO DE GRUPOS DE RIESGO SEGÚN CITOGENETICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.....	33
3.6. SUFICIENCIA PRONÓSTICA DE LA EUROPEAN LEUKEMIA NET(ELN) GENETIC CLASSIFICATION ON THE OUTCOME OF ALLOGENIC STEM CELL TRANSPLANTATION (ALLOHCT).....	35

CAPITULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. REFERENTES EMPÍRICOS.....	37
4.2. DISCUSIÓN.....	40
4.3. CONCLUSIONES.....	42
4.4. RECOMENDACIONES.....	43

BIBLIOGRAFÍA.....	44
-------------------	----

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO - PATOLÓGICAS.....	27
TABLA 2. COMPARACIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO (BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA, FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA, BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA Y MIELOGRAMA) Y DIAGNÓSTICO DEFINITIVO (SEGÚN CITOMETRÍA DE FLUJO) EN EL CORRECTO DIAGNÓSTICO DE LMA.....	28
TABLA 3. RENTABILIDAD DEL DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO (BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA, FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA, BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA Y MIELOGRAMA).....	28
TABLA 4. DESENLACE SEGÚN EL SUBTIPO DE LMA.....	31
TABLA 5. ESTIMACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO DE LMA Y LA SUPERVIVENCIA.....	31
TABLA 6. ESTABLECIMIENTO DE GRUPOS DE IESGO SEGÚN CITOGENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.....	34
TABLA 7. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES FRENTE AL TRATAMIENTO ONCOESPECÍFICO.....	35
TABLA 8. SUFICIENCIA PRONÓSTICA DE LA <i>EUROPEAN LEUKEMIA NET (ELN) GENETIC CLASSIFICATION ON THE OUTCOME OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION (ALLOHCT)</i> PARA CON EL DESENLACE DE LMA: RESPUESTA OBJETIVA AL TRATAMIENTO ONCOESPECÍFICO (TO), RECAÍDA TRAS EL TO Y ESTATUS ACTUAL (MORTALIDAD).....	36

INDICE DE GRÁFICOS

FIGURA 1. FRECUENCIA DE GRUPOS ETARIOS.....	26
FIGURA 2. FRECUENCIA DE SÍNTOMAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	28
FIGURA 3. SUBTIPOS DE LMA DE ACUERDO AL INMUNOFENOTIPO INICIAL.....	30
FIGURA 4. CURVA DE KAPLAN-MEIER ENTRE EL SUBTIPO DE LMA Y LA SUPERVIVENCIA.....	31
FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES EN GRUPOS SEGÚN RIESGO CITOGENÉTICO Y MOLECULAR.....	33
FIGURA 6. MORTALIDAD EN FUNCIÓN DE GRUPOS DE RIESGO.....	36
FIGURA 7. TASA DE INCIDENCIA POR SEXO Y GRUPOS DE EDAD SEGÚN TIPO DE CÁNCER EN HOMBRES RESIDENTES DE GUAYAQUIL. AÑO 2010. TOMADO DEL REGISTRO DE TUMORES. SOLCA- GUAYAQUIL.....	39

ANEXOS

TABLAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	47
ANEXO 1. DATOS CLÍNICOS-DEMOGRAFICOS.....	47
ANEXO 2. DIAGNOSTICO INICIAL/PRESUNTIV.....	48
ANEXO 3. DIAGNOSTICOS POR MIELOGRAMA/ BIOPSIA Y CITOMETRIA DE FLUJO.....	49
ANEXO 4. DIAGNOSTICO POR CITOGENETICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.....	50
ANEXO 5. TABLA DE SEGUIMIENTO CLÍNICO.....	51
ANEXO 6. TABLA DE CLASIFICACIÓN POR GRUPOS DE RIESGO.....	52

INTRODUCCIÓN

La leucemia es la causa más frecuente de consulta en los servicios de Hematología, tanto en Europa como en América. Posiblemente el curso clínico de la enfermedad esté asociado no sólo a su historia natural, sino a los factores socioeconómicos circundantes a más de los factores de riesgo implícitos (Mejía-Aranguré, 2016).

Las leucemias son desórdenes clonales de las células madre hematopoyéticas (CMH), las cuales se afectan en cualquier momento o fase de su maduración, desde la fase blástica/indiferenciada hasta fases más diferenciadas, lo que confiere a estas patologías un grupo de síntomas muy comunes haciendo su clasificación clínica muy difícil.

En el caso de las leucemias mieloides, esta anomalía implica la afectación de los precursores de la línea hematopoyética mieloide en cualquiera de sus linajes, y en diversos momentos ontogenéticos, haciendo que pierdan su capacidad de diferenciación más no su capacidad de reproducción (Merino, 2010), de lo que resulta un índice de proliferación muy alto, y al momento del diagnóstico se traduce en un cuadro clínico bastante avanzado.

Todas estas características provocan que su expresión sea muy amplia y las entidades patológicas que las representan sean muy heterogéneas a nivel inmunofenotípico, citogenético y molecular, pero que paradójicamente compartan características clínicas comunes; y es con base en estas observaciones que se han propuesto diversas clasificaciones en esta patología (Perea Granada, 2011).

Si bien la LMA no se encuentra como entidad entre las diez causas de muerte más frecuentes a nivel mundial (Cancer., 2016); es necesario recalcar, que esta patología es el claro ejemplo de la necesidad de unificar criterios para su correcta clasificación y diagnóstico para poder aplicar el tratamiento adecuado, sobre todo en los casos de LMA-M3 (Rosai, 2013).

En la actualidad, los criterios clínicos-hematológicos deben estandarizarse y apoyarse en los criterios histopatológicos, los hallazgos citométricos, citogenéticos y moleculares para dar un diagnóstico preciso y establecer un pronóstico, el cual está íntimamente ligado al tipo de alteración cromosómica y molecular del linaje comprometido, lo que hace de extrema importancia caracterizar el inmunofenotipo, la alteración morfológica y la anomalía molecular.

El presente es un estudio de tipo observacional, descriptivo, de cohorte transversal, realizado en los pacientes diagnosticados de LMA durante los años 2014-2017 en el ION- SOLCA; su importancia radica en explicar el comportamiento de esta patología en la población ecuatoriana, la caracterización inmunofenotípica y molecular de la misma, reflejando el aporte de las técnicas de Citometría de Flujo en el diagnóstico y Citogenética / Biología Molecular en la orientación pronóstica de las LMA y su posible estandarización en el modelo de atención actual.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Según datos de la OMS el cáncer es la segunda causa de muerte más frecuente en el mundo; hasta el año 2015, fue la responsable de 8.8 millones de defunciones; siendo el 70% de estas muertes registradas en países de ingresos medios y bajos.

La leucemia aguda se encuentra entre los diez tipos de cánceres más frecuentes en el mundo y su diagnóstico está en aumento, probablemente en relación directa con el incremento de hallazgos científicos que faciliten su diagnóstico (Cancer., 2016). La LMA es más frecuente en personas de edad avanzada siendo la media de edad en su diagnóstico los 67 años, es poco frecuente en menores de 45 años, en cuanto al género más afectado hay cierta inclinación hacia el sexo masculino, pero el riesgo promedio en ambos sexos, durante la vida es menor del 1%. (Càncer, 2016)

En el Ecuador, datos obtenidos de Globocan ubican a la leucemia entre los diez cánceres más frecuentes, ocupando el noveno lugar; con un total de 939 casos reportados durante el año 2012; siendo el sexto diagnóstico por neoplasia maligna en hombres, con 441 nuevos casos durante el año, precedido por cáncer de próstata, colorectal, pulmón, y linfoma no Hodgkin; en mujeres se describen 498 casos precedido por el cáncer de mama, cuello uterino, estómago, tiroides y cáncer colorectal.

A su vez, las leucemias se encuentran en la cúspide de los diagnósticos hematológicos de cáncer, siendo la leucemia mieloide aguda el subtipo que ocupa el segundo lugar de incidencia (Santoyo & Col., 2014).

La LMA es una enfermedad heterogénea; compleja, de sombrío pronóstico; un diagnóstico oportuno y eficiente radica fundamentalmente en lograr clasificar de manera correcta el subtipo implicado en la clínica del paciente, esto se logra mediante el uso sistematizado de pruebas analíticas.

Las pruebas de laboratorio comprenden el mielograma, la toma de una muestra para biopsia con la determinación morfológica e inmunofenotípica de los marcadores celulares de linaje, aunado con los hallazgos de CG y BM con la determinación de anomalías cromosómicas y productos proteicos anómalos especificados por mutaciones en el ADN, que le confiere a un subtipo determinado la capacidad de responder de peor o mejor forma al tratamiento (Jaffe, 2011).

La elaboración de este trabajo se justifica debido a que con los datos que se esperan obtener se verificará la historia natural de las LMA en la población diagnosticada y tratada en SOLCA-Guayaquil y se determinará el impacto de las técnicas de CF en el diagnóstico; y de CG y BM en el pronóstico de esta enfermedad. Así mismo se espera al final de este trabajo poder sugerir o acotar algún punto de vista sustentado en evidencia propia, acerca de la metodología de estudio seguida con estos pacientes en la Institución.

El valor teórico de este trabajo radica en aportar evidencia de nuestra población que permita identificar características propias y/o específicas de la investigación de la enfermedad; de la misma manera se busca sustentar la necesidad de aplicar los estándares mundiales ya conocidos en el estudio y seguimiento de las LMA.

Es una investigación viable, ya que por su naturaleza retrospectiva buscará establecer sus metas en base a estudios ya realizados, que serán recopilados y analizados en conjunto; cuenta además con la guía analítica y teórico-práctica de un especialista en la materia y el acceso a la información otorgado por la Institución, sus directivos y los diferentes departamentos que tienen interés de estudio en ella.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVOS GENERAL

Establecer la efectividad de la Citometría de Flujo en el diagnóstico, y de la Citogenética y Biología molecular en el pronóstico de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) tratados en SOLCA Guayaquil, durante los años 2014-2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la frecuencia de los diferentes tipos de LMA a través de la inmunofenotipificación por Citometría de flujo.
2. Determinar las anomalías citogenéticas y moleculares más frecuentes en los pacientes diagnosticados con LMA.
3. Establecer la relación entre el inmunofenotipo, las anomalías citogenéticas y las alteraciones moleculares en el pronóstico de la población sujeta a estudio.

HIPÓTESIS:

La integración de las técnicas Citometría de flujo, Citogenética y Biología Molecular en la valoración de los pacientes con sospecha clínica de LMA tiene un alto valor diagnóstico y pronóstico respectivamente en los pacientes atendidos en nuestra Institución.

VARIABLES

Variables independientes: Tipo de LMA, Inmunofenotipo inicial.

Variables dependientes: Citometría de Flujo, presentación clínica, diagnóstico inicial, exámenes realizados, alteración citogenética; alteración molecular, sobrevida global, mortalidad, grupos de riesgo citogenético y molecular.

Variables intervinientes: Edad, sexo.

CAPITULO I:

MARCO TEORICO

1.1. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La LMA es un desorden hematológico producto de la proliferación clonal maligna, anormalmente diferenciada, de las células sanguíneas de la línea hematopoyética mieloide; representa un conjunto heterogéneo de entidades con diferente patogenia, historia natural, diagnóstico y pronóstico; caracterizada por la infiltración de la MO, sangre y otros tejidos por células mieloides que conservan su capacidad de replicación pero no de maduración, resultando en un cuadro clínico de insuficiencia medular; con citopenias, hemorragias e infecciones. (Granada, 2011). (Merino, 2010).

La descripción de esta enfermedad requirió desde su inicio el uso de la microscopía, a esto se debe que no existan registros anteriores al año de 1800. (Ortiz Hidalgo, 2013)

1.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

En la LMA, la CMH forma rápidamente millones de copias de células leucémicas no funcionales que se desplazan a los órganos hematopoyéticos. Esto causa una disminución de células normales producidas en la médula ósea, lo cual resulta en conteos bajos de glóbulos rojos (anemia), conteos bajos de plaquetas (riesgo de sangrado) y conteos bajos de neutrófilos (riesgo de infección).

La expresión semiológica de la enfermedad se basa en las consecuencias de estas deficiencias celulares, por tanto los signos y síntomas son similares a los de otras enfermedades comunes. (Karp, 2011). La mayoría de los casos se producen en adultos, siendo la edad promedio de diagnóstico de 67 años; los signos y síntomas variaran de acuerdo a la serie hematopoyética más afectada:

- Cansancio o falta de energía, y pérdida de peso; manifestada por el 30-80% de los pacientes (Granada, 2011).
- Fiebre leve o sudores nocturnos: asociados a leucopenia y a la infección por microorganismo oportunistas (Mejía-Aranguré, 2016)
- Petequias, equimosis, sangrados prolongados, en un 40% de los pacientes (Granada, 2011).
- Sangrados del sistema nerviosos central o en pleura, con un síndrome de coagulación intravascular diseminada (Mejía-Aranguré, 2016).
- Encías inflamadas y sangrantes, observadas en el 25% de los pacientes, así como la infiltración cutánea que es asociada con un componente monocítico. (Rosai, 2013)
- Dolores en los huesos o articulaciones asociados a mecanismos de inmunidad celular; dolor abdominal; hepato-esplenomegalia en la tercera parte de los pacientes (Granada, 2011).
- Los síntomas neurológicos son muy infrecuentes, observándose en la LMA mielomonocítica o monocítica con hiperleucocitosis, lo que incluye afectación de meninges con la sintomatología característica, y formación de trombos leucémicos con isquemia oclusiva (Perea Granada, 2011).

1.1.2 CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA:

Las clasificaciones propuestas para esta entidad buscan reducir su grado de heterogenicidad agrupándolas de acuerdo a su morfología, respuesta al tratamiento y pronóstico (Merino, 2010). La expresión de la enfermedad es heterogénea y representa un verdadero desafío en cuanto al diagnóstico exacto y la capacidad clínica de plantear un pronóstico (Rubin & Stayer, 2015).

La clasificación más ampliamente usada ha sido la clasificación FAB (Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico), a partir de la década de los 80 en donde los estudios morfológicos, citoquímicos e inmunofenotípicos brindaron los hallazgos iniciales para la tipificación de la enfermedad. Esta clasificación otorga a las Leucemia Mieloide Aguda ocho categorías de acuerdo al linaje celular afectado (Merino, 2010) (Estey, 2015).

1. Leucemia Mieloide Aguda de diferenciación mínima (M0).
2. Leucemia Mieloide Aguda Mieloblástica sin maduración (M1).
3. Leucemia Mieloide Aguda Mieloblástica con maduración (M2).
4. Leucemia Mieloide Aguda Promielocítica (M3)
5. Leucemia Mieloide Aguda Mielomonocítica (M4).
6. Leucemia Mieloide Aguda Monocítica (M5).
7. Leucemia Mieloide Aguda Eritroide (M6).
8. Leucemia Mieloide Aguda Megacarioblástica (M7).

Sin embargo, es en los años 90 donde los métodos de CG, CF y BM empiezan a responder las preguntas clave en cuanto a anomalías cromosómicas y alteraciones moleculares en genes que regulan el ciclo celular y la apoptosis, surgen también datos acerca de la fusión de genes normales con la producción de proteínas nuevas y oncogénicas.

En el año 2008 surge una nueva clasificación que busca integrar los nuevos hallazgos a los antes identificados (Merino, 2010). En el año 2016 la OMS reconoció una nueva entidad en la clasificación de las LMA las *neoplasias mieloides con predisposición familiar* (Montesinos, 2017), destacándose entonces dos entidades provisionales entre las anomalías genéticas recurrentes (Arber & Col., 2016).

Así, la clasificación OMS de la LMA, integra además las Neoplasias de células dendríticas, plasmocitoides blásticas y las leucemias agudas de linaje ambiguo a la clasificación, siendo la clasificación actualizada la siguiente:

- LMA con anomalías genéticas recurrentes:
 - LMA con t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1.
 - LMA con inv(16)(p13.1q22) ó t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
 - APL con PML-RARA.
 - LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
 - LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
 - LMA con inv(3)(p21.3q26.2) ó t(3)(q21.3;q26.2); GATA2. MECOM
 - LMA (megacarioblástico) con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
 - Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
 - LMA con NPM1 mutado.
 - LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA.
 - Entidad provisional: LMA con mutación RUNX1.
- LMA con cambios relacionados a mielodisplasia.
- Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia.
- LMA, NOS:

LMA con mínima diferenciación.	Leucemia eritroide pura.
LMA con/sin maduración.	Leucemia megacarioblástica aguda.
Leucemia mielomonocítica.	Leucemia aguda basofílica.
Leucemia monocítica.	Panmielosis aguda con mielofibrosis.
Leucemia monoblástica monocítica.	
- Sarcoma mieloide.
- Proliferaciones mieloides relacionadas con el Síndrome de Down:
 - Mielopoyesis anormal transitoria (TAM).
 - Leucemia mieloide asociada con el Síndrome de Down.
- Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas.
- Leucemias agudas de linaje ambiguo:
 - Leucemia aguda indiferenciada.
 - Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL).
 - MPAL con t(v;11q23.3); KMT2A reordenado.
 - MPAL, B/mieloide, NOS.
 - MPAL, T/mieloide, NOS.

1.2 APORTE DE LA CITOMETRIA DE FLUJO EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La CF es un análisis dirigido, multiparamétrico que analiza el tamaño y complejidad granular celular asociados a la expresión de marcadores antigénicos de superficie, citoplasmáticos y nucleares que permiten detectar y diferenciar una población celular anómala (Leach & Col., 2015). Tiene un amplio rango de aplicaciones; sin embargo, es en el área de Hematología que tiene un rol fundamental, permitiendo una mejor comprensión de la biología, inmunología y ontogenia hematopoyéticas.

Con la CF es posible analizar múltiples características físicas y químicas en células aisladas de una población heterogénea en una muestra hemática mediante un haz de luz láser a una velocidad de miles de células por segundo, valiéndose de fenómenos como la dispersión de luz y la fluorescencia (Sales & Col., 2015) (Peón & Col., 2015); permitiendo su ajuste a la clasificación de la FAB, dando paso a la búsqueda de características genéticas específicas y delineando el tratamiento (Leach & Col., 2015) (Foucar & col, 2014).

1.2.1CITOMETRIA DE FLUJO: FUNDAMENTO DEL PROCESO

La CF permite analizar múltiples características físicas y químicas simultánea y rápidamente en la muestra de un paciente mediante un haz de luz láser que registra señales relacionadas con el tamaño, complejidad y granulosidad celular; utilizando tres principios físicos: la focalización hidrodinámica del Principio de Bernoulli; la dispersión de luz y la fluorescencia (Sales & Col., 2015).

Los datos recolectados con su asignación numérica son guardados en la computadora en un formato estándar desarrollado por la Sociedad de Citología Analítica, y la forma del análisis dependerá del Software de análisis que use el laboratorio, la gráfica más usada es el histograma y el gráfico de puntos (Drummond & Col., 2015).

1.2.2. POBLACIONES CELULARES NORMALES EN LA MÉDULA ÓSEA Y SU EXPRESION EN CITOMETRÍA DE FLUJO

La población celular en la médula ósea sufre cambios a lo largo de la vida, relacionados tanto al desarrollo normal de las células hematopoyéticas así como a los factores externos medioambientales. Durante su desarrollo las células de la médula ósea tienen un repertorio constante de antígenos, partiendo desde la CMH pluripotencial CD34 positiva, pasando por los precursores comprometidos de linaje hasta llegar a las células maduras; los antígenos de inmadurez desaparecen y son sustituidos por antígenos definitivos que marcan su función de acuerdo a su estirpe genética determinada.

La determinación de estas moléculas, sean de superficie, citoplasma o nucleares identifica un Inmunofenotipo celular propio para cada linaje; es el cambio de este Inmunofenotipo en el desarrollo de las leucemias lo que determina su clasificación diagnóstica; esto vale para ambas líneas, mieloide y linfoide; y obviamente para sus productos finales maduros.

Las poblaciones precursoras se pueden agrupar así:

- Población precursora mieloide normal: CD34 +; CD117+; CD45+; CD13+
- Población precursoras de células B normales: CD34+; CD117-; CD45+; CD13-

La línea hematopoyética en que se centra este estudio es la línea mieloide, de la cual se hablará a continuación:

En la maduración mieloide CD34, está presente en las CMH y precursoras disminuye la intensidad de su expresión a lo largo de la maduración mieloide, al igual que HLA-DR se perderá conforme los mieloblastos llegan a la etapa de promielocitos, en este momento CD117 aumenta su expresión y se pierde cuando el promielocitos llega a su etapa de mielocito; CD13 y CD33 comienzan su expresión durante la etapa de mieloblastos y la aumentan durante toda la fase promielocítica.

En la diferenciación neutrofílica la expresión de CD33 disminuye paulatinamente hasta la maduración completa al igual que CD11b; en la fase promielocítica aparece el antígeno CD15 y aumenta durante la evolución de mielocito a neutrófilo; los antígenos CD10 y CD16 se expresan desde las etapa de metamielocito hasta los mielocitos en banda, la expresión de CD64 se limita a mieloblastos tempranos; sin embargo, los neutrófilo activados pueden expresarlo por lo cual su presencia en un estudio citométrico por otra parte normal es sugestiva de sepsis. (Drummond & Col., 2015)

En la maduración de la línea monocítica los mieloblastos tempranos son CD34+ y CD117+; HLA-DR se expresa durante toda la maduración; en la fase promonocítica se adquieren CD4, CD64 y CD11c, mientras que el monocito maduro expresa CD14; CD13 y CD33; CD15 es expresado por neutrófilos y monocitos maduros. (Drummond & Col., 2015) (Roa Higuera & Col., 2010).

Los eosinófilos expresan CD45+; CD11b+; CD13+; CD16+; CD66; y aunque son escasos en médula ósea deben reconocerse debido a su importancia en los procesos reactivos. (Drummond & Col., 2015). Los basófilos también son escasos pero importantes para el diagnóstico de las LMA; ellos expresan CD45; CD13; CD33; CD38; también pueden expresar CD123; CD25; CD9 y CD22 en ausencia de otros marcadores B. (Drummond & Col., 2015) (Roa Higuera & Col., 2010).

En la maduración eritroide el fenotipo precursor temprano (CD34+; CD117+; CD38+) se pierde rápidamente desde la fase de proeritoblasto hasta eritoblasto basófilo, integrándose la expresión de CD71 y CD235a (glicoforina); y la expresión de CD71 se pierde en el eritrocito maduro. (Drummond & Col., 2015). En la maduración megacariocítica los marcadores específicos expresados para la línea celular son CD41; CD42; CD61, las plaquetas mantienen la expresión para estos antígenos pero son CD45 negativos.

1.3: APORTE DE LA CITOGENÉTICA EN LA LMA

La Citogenética es la ciencia encargada del estudio de la morfología, número, función y comportamiento cromosómico mediante el uso de técnicas de microscopía y métodos de cultivo y bandeado cromosómico. (Aiassa & Col., 2015) (Paz y Miño, 2014).

El análisis cromosómico puede realizarse en varios tejidos corporales (sangre, médula ósea, y otros). Dentro del campo de estudio de la CG aplicado a las LMA el aporte más significativo es la clasificación citogenética con significado pronóstico (Sierra, 2015) ; según el Medical Research Council (MRC) del Reino Unido, es la siguiente:

- Significado pronóstico favorable:
 - t(15;17)(q22;q21)
 - t(8;21)(q22;q22).
 - inv(16)(p13;q22)/t(16;16)(p13;q22).
 - con independencia de que existan alteraciones genéticas adicionales
- Significado pronóstico intermedio:
 - t(3;5)(q21-25;q31-35).
 - t(9;11)(p21-22;q23).
 - t(11;19)(q23;p13).
 - otras entidades no clasificadas como favorables o adversas.
- Significado pronóstico desfavorable:
 - alteraciones (3q).
 - inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26).
 - ad(5q),del(5q),(5).
 - 7ad(7q)/del(7q).
 - t(6;11)(q27;q23).
 - t(10; 11)(p11-13; q23).
 - t(11q23)t(9; 22)(q34;q11).
 - -17 / alteraciones (17p).
 - Cariotipo complejo (≥ 4 alteraciones).

1.3.1. CITOGENÉTICA: FUNDAMENTO DEL PROCESO:

Los cromosomas humanos han sido largamente estudiados, identificados y mapeados; lo que ha hecho posible que las alteraciones del cariotipo normal puedan ser identificadas, estudiadas y asociadas a enfermedades. El número de cromosomas es haploide en los gametos y diploide en células somáticas a saber 46XX y 46XY.

Para el estudio e identificación de los cromosomas en una muestra (líquido amniótico, sangre periférica, médula ósea, tejidos tumorales, etc.) se usa actualmente técnicas de bandeo sean longitudinales, específicos o de alta resolución; y su procesamiento puede ser directo, cuando se hace en células que están en división activa o indirecto cuando es necesario estimular y llevar a la mitosis a las células de un tejido inactivo (Sierra, 2015).

La muestra más usada en el laboratorio es la sangre periférica heparinizada que se agrega a un medio de cultivo especial que contiene un antimicrobiano y un agente mitógeno. Posteriormente esta muestra debe ser encubada por un lapso de 24 a 72 horas; finalizado este periodo se agrega un agente antimitógeno y se pone el producto del cultivo en una solución hipotónica logrando así la dispersión cromosómica necesaria para fijar la muestra; finalmente se gotea la solución en una lámina portaobjetos, se colorea (bandea) y se procede a la observación en el microscopio.

Las anomalías que se pueden encontrar son de dos tipos: anomalías numéricas y anomalías estructurales. A su vez las anomalías en número se denominan heteroploidías que pueden ser poliploidías o aneuploidías según se ganen o se pierdan cromosomas. Las anomalías en la estructura de los cromosomas pueden ser desequilibradas, cuando la distribución causa pérdida o ganancia de material genético como en las deleciones y duplicaciones; y equilibradas en donde no hay pérdida ni ganancia, como las traslocaciones e inversiones (Sierra, 2015) (Tama, 2008).

1.4: APORTE DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

La hematopoyesis normal es un proceso continuo, dependiente de una serie de mecanismos biológicos cuyo fin es mantener constante las poblaciones de los diferentes linajes de células sanguíneas. El punto de partida es la CMH, que tiene dos características básicas: su pluripotencialidad, es decir la capacidad de diferenciarse en distintas líneas, y su capacidad de autorrenovación, que no es otra cosa que transmitirle sus características exactas a un grupo de células hijas para que continúen el proceso (Sierra, 2015)

La leucemogénesis, es un proceso complejo que implica profundas alteraciones del aparato genético de la célula, provocando un daño no letal; con múltiples pasos en los cuales existen alteraciones en las vías de señalización celular cuyo resultado final es la producción clonal de células anómalas sin dependencia de factores de crecimiento para la división celular.

Las anomalías expresadas se traducen en una proliferación clonal descontrolada con alteración en los mecanismos de diferenciación y muerte celular; por el cual una CMH pluripotencial se convierte en una célula madre leucémica (Sierra, 2015), mediante la acumulación de al menos dos tipos de mutaciones (modelo de 2 hits); mutaciones de clase I que alteran los mecanismos de proliferación celular y mutaciones de clase II que bloquean la diferenciación y la apoptosis.

Actualmente también hay anomalías sin clasificar que están dentro de la categoría de alteraciones epigenéticas, alteraciones asociadas a pacientes con LMA que presentan un cariotipo normal (Paz y Miño, 2014).

Gracias al estudio de la genética molecular, mediante técnicas de PCR, en las LMA se ha descubierto el rol de los ciertos genes implicados en la hematopoyesis, de cómo la alteración genética lleva a la creación de productos anómalos y como estos interfieren, bloquean y le dan una nueva configuración a las vías de señalización y que

tienen un papel directo en la forma de respuesta de la enfermedad ante el tratamiento, teniendo así importancia pronóstica (Sierra, 2015).

Es así que a los grupos de riesgo de la LMA se integran las anomalías genéticas de la siguiente manera:

- Riesgo favorable:
 - $t(15;17)(q22;q21)$.
 - $t(8;21)(q22;q22)$; RUNX1-RUNX1T1.
 - $inv(16)(p13.1q22)$ o $t(16;16)(p13.1;q22)$; CBFβ-MYH11.
 - Cariotipo normal y mutación de NPM1 sin DIT-FLT3.
 - Cariotipo normal y mutación de CEBPA.

- Riesgo intermedio I:
 - Cariotipo normal y mutación de NPM1 con DIT-FLT3.
 - Cariotipo normal sin mutación de NPM1 con DIT-FLT3.
 - Cariotipo normal sin mutación de NPM1 ni DIT-FLT3.

- Riesgo intermedio II:
 - $t(9;11)(p22;q23)$; MLLT3-MLL.
 - Otras alteraciones citogenéticas no catalogadas en el grupo de riesgo favorable o desfavorable.

- Riesgo desfavorable:
 - $inv(3)(q21q26.2)$ o $t(3;3)(q21;q26.2)$; RPN1-EVI1.
 - $t(6;9)(p23;q34)$; DEK-NUP214.
 - $t(v;11)(v;q23)$; reordenamiento MLL.
 - -5 o $del(5q)$; -7; $abn(17p)$; cariotipo complejo.

1.4.1. BIOLOGÍA MOLECULAR. FUNDAMENTO DEL PROCESO:

La reacción en cadena de la Polimerasa (PCR), es una técnica que estudia los ácidos nucleicos mediante un proceso de amplificación in vitro que permite tener cientos de copias de ADN específico (ADN molde) a partir de un pequeño fragmento; basándose en procesos de desnaturalización cíclica del ADN (hibridación y elongación cíclicas), apareamiento con cebadores (oligonucleótidos sintéticos o primers) que delimitan la sección de ADN a amplificar; y duplicación por efecto de una ADN polimerasa termoresistente (Taq-polimerasa) previa la adición a la muestra de nucleótidos libres.

Dicho proceso se fundamenta en tres pasos básicos desnaturalización; hibridación y elongación o extensión realizados en un sistema altamente automatizado llamado termociclador, es el método de investigación más usado en estudios genéticos por ser rápido y confiable, esta técnica conocida como PCR punto final, ha sido modificada para dar paso a la PCR en tiempo real (Tamay de Dios, 2013).

La PCR en tiempo real, es considerada una técnica cuantitativa, que difiere de la PCR punto final en la forma como se detectan y analizan los productos de amplificación, ya que estos pueden cuantificarse en cada ciclo del proceso mediante fluorescencia, sin la necesidad de manipular la muestra en gel de agarosa, haciendo de esta una técnica altamente sensible, específica y eficiente (Tamay de Dios, 2013).

CAPITULO 2

MARCO METODOLOGICO

2.1. MATERIALES

2.1.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN:

Hospital “Dr. Juan Tanca Marengo”; Instituto Oncológico Nacional- Sociedad de Lucha contra el Cáncer ION-SOLCA Guayaquil.

2.1.2. PERIODO DE INVESTIGACIÓN:

Enero del 2014 a junio del 2017.

2.1.3. RECURSOS UTILIZADOS:

➤ Recursos humanos:

- La investigadora.
- El tutor.
- Personal de secretaría
- Personal de archivo.

➤ Recursos físicos:

- Archivos del Departamento de Anatomía Patológica.
- Archivos del Departamento de Citometría de Flujo.
- Archivos del Departamento de Citogenética
- Archivos del Departamento de Biología Molecular.
- Historias clínicas de los pacientes.
- Computadora portátil HP.
- Impresoras.
- Hojas de papel Bond A4.
- Insumos de oficina.

2.1.4. UNIVERSO Y MUESTRA:

2.1.4.1. Universo:

Todos los pacientes diagnosticados de Leucemia Mieloide Aguda, durante el periodo comprendido desde enero del 2014 a junio del 2017 en la Institución.

2.1.4.2. Muestra:

Dentro del universo, aquellos pacientes que presenten informes de Citometría de Flujo, Citogenética y/o Biología Molecular, con diagnóstico inicial inmunofenotípicas realizado en SOLCA, o diagnosticado en otra Institución pero corroborado en el área de Citometría de Flujo de SOLCA, independiente de la edad y el género o el motivo de ingreso a la casa asistencial.

2.1.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se identificó en los archivos del Instituto Oncológico Nacional-SOLCA Guayaquil, a los pacientes con el diagnóstico de LMA registrados durante el periodo enero del 2014 a junio del 2017. Se obtuvieron 116 pacientes (N=116).

Se consideró para el análisis a aquellos pacientes que tuvieran historia clínica en la Institución, que se hubieran realizado estudios de Citometría de Flujo inicial, Citogenética y/o Biología molecular en nuestros laboratorios.

2.1.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

OBJETIVOS ESPECIFICOS	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	VALOR FINAL
1. Establecer la frecuencia de los diferentes tipos de Leucemia Mieloide Aguda a través de la inmunofenotipificación por Citometría de flujo.	Leucemia Mieloide Aguda	Independiente, categórica.	LMA-M0	PORCENTAJE
			LMA-M1	
			LMA-M2	
			LMA-M3	
			LMA-M4	
			LMA-M5	
			LMA-M6	
		LMA-M7		
	Citometría de flujo	Dependiente, cuantitativa, continua	Anticuerpos monoclonales preestablecidos en paneles	POSITIVO, NEGATIVO.
	Presentación clínica	Dependiente, categórica, nominal.	Síntomas	POSITIVOS
			Signos	POSITIVOS
	Sexo	Interviniente, categórica, nominal	Masculino	MASCULINO
			Femenino	FEMENINO
	Edad	Interviniente, numérica, discreta	0 a 14 años	AÑOS
			15 ó más	AÑOS
	Diagnostico inicial	Dependiente, categórica, nominal.	Leucemia	PORCENTAJE
			Otro	PORCENTAJE
	Exámenes realizados al diagnóstico inicial	Dependiente, numérica, discreta.	FSP	PORCENTAJE
			BHC	PORCENTAJE
			Mielograma	PORCENTAJE
PAMO			PORCENTAJE	

OBJETIVOS ESPECIFICOS	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	VALOR FINAL
2. Determinar las anomalías citogenéticas y moleculares más frecuentes en los pacientes diagnosticados con LMA.	Anomalía citogenética	Dependiente, numérica, discreta.	Tipo de anomalía	PORCENTAJE
			No detectada	
	Alteración molecular	Dependiente, numérica, discreta.	Tipo de anomalía	PORCENTAJE
			No detectada	
3. Establecer la relación entre el inmunofenotipo, las anomalías citogenéticas y moleculares en el pronóstico de la población sujeta a estudio.	Grupos de riesgo citogenético	Dependiente, categórica, nominal.	Favorable	PORCENTAJE
			Intermedio	
			Desfavorable	
	Grupos de riesgo molecular	Dependiente, categórica, nominal.	Favorable	PORCENTAJE
			Intermedio	
			Desfavorable	
	Sobrevida global	Dependiente, numérica, continua	Datos demográficos	PORCENTAJE
			Diagnósticos de LMA	
	Mortalidad	Dependiente, numérica, continua	Datos demográficos	PORCENTAJE
			Muertes por LMA	

Elaborado por Yagual 2017

2.2. METODOS:

2.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

El tipo de investigación es de cohorte histórico.

2.2.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

Investigación de tipo observacional (no experimental); analítico (correlacional); retrospectivo y descriptivo.

2.2.3. PROCEDIMIENTO:

La recolección de los datos necesarios se logró mediante la revisión de historias clínicas, bajo los siguientes parámetros:

Para poder investigar y comparar la historia natural de la enfermedad se registró la sintomatología inicial, datos demográficos, antecedentes patológicos personales y familiares; y, se registró condiciones genéticas previas en los pacientes.

La utilidad de la CF, se investigó comparando el diagnóstico presuntivo de ingreso del paciente, sea dado en la unidad asistencial, o en otras unidades básicas de referencia; el método usado para establecer el mismo (BHC- Mielograma, FSP, etc.) y la efectividad en cuanto a la determinación porcentual de blastos en la muestra.

Los marcadores utilizados para la determinación del linaje fueron los siguientes:

3. Marcadores de blastos: CD34; CD117; TDT.
4. Marcadores mieloides: MPO; CD13; CD33.
5. Marcadores monocíticos: CD14; CD36; CD64; CD4; CD33.
6. Marcadores megacariocíticos: CD31; CD41; CD61.
7. Marcadores eritrocíticos: Glicoforina A; CD71.

Se revisaron y registraron los resultados de los exámenes de Citogenética y Biología Molecular. Para el establecimiento de los grupos pronóstico según las tablas

establecidas para el riesgo Citogenético y Molecular en LMA por la ELN, siendo categorizados así:

1. **Grupo de riesgo favorable:** los pacientes que presentaron t(15;17); t(8;21); inv(16) y t(16;16). El total de pacientes en esta categoría fue de 21.
2. **Grupo de riesgo intermedio:** pacientes con cariotipo normal, o con cualquier otra anomalía no registrada como grupo de riesgo favorable o adverso según la Clasificación de la ELN; t (9;11); mutaciones en FLT3. El total de pacientes agrupados en esta categoría fue de 32.
3. **Grupo de riesgo adverso:** pacientes con cariotipo complejo (más de 4 anomalías simultáneas); t(9;22); cariotipo hipodiploide. El total de pacientes ubicados en esta categoría fue de 3.
4. **Grupo de riesgo independiente:** se clasificó en este grupo aquellos pacientes en los cuales el resultado de las pruebas de CG y BM no fue concluyente por algún evento a conocer, como muestra inadecuada, no valorable o no realizada. El total de pacientes ubicados en esta categoría fue de 33.

Para la evaluación de la sobrevida y la mortalidad se registró las fechas de ingreso y de inicio de la terapia; el tipo de respuesta que tuvo durante su tratamiento y el estado final del paciente al concluir la investigación tomándose como fecha límite el 30 de junio del 2017.

El valor predictivo de los grupos de riesgo CG y de BM se evaluó mediante los resultados del párrafo anterior y su confrontación con el grupo de riesgo en que fue designado cada paciente.

2.2.4. METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Todos los datos obtenidos fueron registrados en un formulario diseñado en una hoja de cálculos del programa Excel, en la que se incluyeron las variables de estudio, los indicadores de las mismas y los resultados obtenidos.

2.2.5. ANALISIS ESTADISTICO

➤ CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando un intervalo de confianza del 95%, un error estándar del 10%, un poder estadístico superior al 80%, y una proporción de casos del 40% (equivalente a la prevalencia de LMA entre todos los tipos de leucemia en el mundo occidental), se estimó una muestra de 86 casos.

➤ ESTADÍSTICA EMPLEADA

Los resultados fueron descritos con frecuencias absolutas y relativas (porcentaje), y estadística descriptiva (medidas de tendencia central y de dispersión).

➤ CONTRASTE ENTRE EL DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO VS. DEFINITIVO

Se contrastó el porcentaje de celularidad blástica definida de forma presuntiva vs. Citometría de Flujo, mediante la prueba de Wilcoxon. Se estableció la utilidad del diagnóstico presuntivo (biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, biopsia de médula ósea y mielograma) de LMA, considerando el diagnóstico definitivo (según CF) como patrón oro, mediante los siguientes estimados: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y Cohen Kappa.

El cambio en la conducta terapéutica se definió mediante la frecuencia del número de falsos positivos y falsos negativos, confirmándolo mediante prueba de McNemar.

➤ ESTIMACIÓN DE LA SOBREVIDA Y SUPERVIVENCIA ASOCIADA AL SUBTIPO DE LMA

Se describió la sobrevida global y mediana de supervivencia según el subtipo de LMA, acorde a la *European Leukemia Net (ELN) Genetic Classification On The Outcome Of Allogeneic Stem Cell Transplantation (ALLOHCT)*; ilustrada mediante

curva de Kaplan-Meier. La estimación de la relación entre el subtipo de LMA y la supervivencia se estableció mediante regresión de Cox (Hazard Ratio, HR), y prueba de Mantel-Cox.

➤ **SUFICIENCIA PRONÓSTICA DE LA EUROPEAN LEUKEMIA NET (ELN) GENETIC CLASSIFICATION ON THE OUTCOME OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION (ALLOHCT)**

Se estimó la utilidad de la ELN-ALLOHCT en el pronóstico de: respuesta objetiva al tratamiento oncoespecífico (TO), recaída tras el TO y estatus actual (letalidad), mediante: sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

2.2. CONSIDERACIONES TÉCNICAS

Se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue valorado por un médico bioestadístico con experiencia en ensayos clínicos diagnósticos. Fue realizado en el programa estadístico R versión 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing; Viena, Austria).

2.3. MARCO ÉTICO Y LEGAL.

Este estudio se realizó posterior a la aprobación del anteproyecto de tesis por la Comisión de Titulación de la Escuela de Graduados de la Universidad de Guayaquil; la Unidad de docencia e Investigación del ION- Solca Guayaquil; el Coordinador del Postgrado de Anatomía Patológica y la Unidad de Estadística de ION-Solca. Tomando como marco legal para la protección y confidencialidad de la identidad e información de los pacientes incluidos en el estudio, la firma del consentimiento informado previo a la realización de procedimientos quirúrgicos, clínicos e intervenciones médicas.

CAPITULO III

RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN:

El grupo etario más frecuente fue el de los menores de 18 años (50.6%). No se observó predominio significativo de alguna categoría en función del género (Figura N°1).

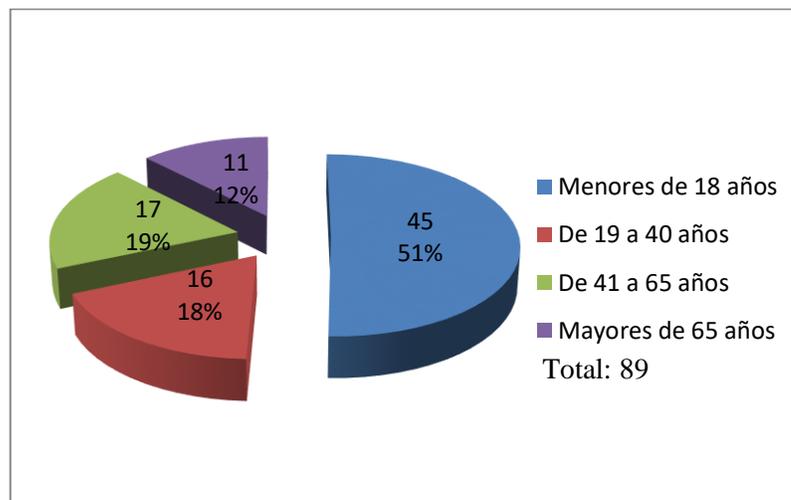


Figura 1. Distribución de grupos etarios en la población

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

Los pacientes procedieron principalmente de localidades diferentes a Guayaquil (55.1%); lo que refleja el hecho de que el sitio donde se realizó la investigación es un centro nacional de referencia. El cuadro clínico de inicio de la enfermedad fue caracterizado por palidez (57.3%), fiebre (57.3%) y astenia (40.4%) (Figura N° 2).

El antecedente personal y familiar más prevalente fue hipertensión arterial sistémica seguido de la diabetes mellitus; como dato importante para la caracterización citogenética de los grupos de riesgo, tres pacientes fueron identificados como casos de Síndrome de Down.

(n = 89)	
Edad (años), n (%)	
< 18 años	45 (50.6)
19 – 40 años	16 (18.0)
41 – 65 años	17 (19.1)
>65 años	11 (12.4)
Género, n (%)	
Femenino	45 (50.6)
Masculino	44 (49.4)
Procedencia, n (%)	
Guayaquil	40 (44.9)
Otras localidades	49 (55.1)
Cuadro clínico inicial, n (%)	
Palidez	51/89 (57.3)
Astenia	36/89 (40.4)
Fiebre	51/89 (57.3)
Hemorragia	34/89 (38.2)
Pérdida de peso	5/89 (5.6)
Hepatomegalia	21/89 (23.6)
Esplenomegalia	12/89 (13.5)
Adenopatías	14/89 (15.7)
Antecedentes personales, n (%)	
Enfermedad de Alzheimer	1/20 (5.0)
Diabetes mellitus	2/20 (10.0)
Hipertensión arterial sistémica	6/20 (30.0)
Labio leporino	1/20 (5.0)
Parálisis facial congénita	1/20 (5.0)
Rinitis alérgica	2/20 (10.0)
Sarampión	1/20 (5.0)
Síndrome de Down	3/20 (15.0)
Varicela	2/20 (10.0)
VIH	1/20 (5.0)
Antecedentes familiares, n (%)	
Artritis	1/29 (3.4)
Asma	1/29 (3.4)
Cirrosis hepática	1/29 (3.4)
Diabetes mellitus	8/29 (27.6)
Epilepsia	1/29 (3.4)
Hemofilia	1/29 (3.4)
Hipertensión arterial sistémica	9/29 (31.0)
Neoplasias	6/29 (20.7)
Enfermedad de Parkinson	1/29 (3.4)

Tabla1. Características socio-demográficas y clínico-patológicas

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA.

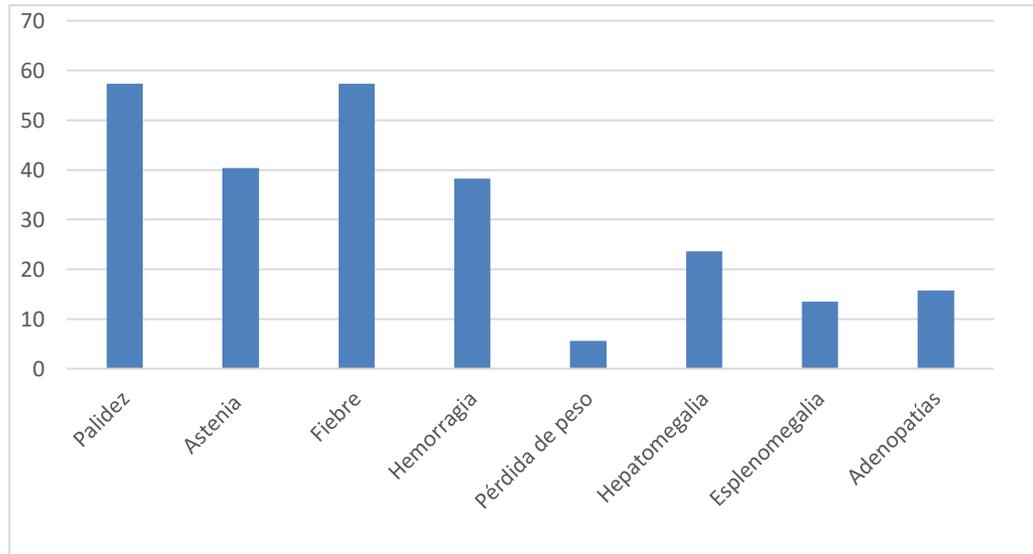


Figura 2. Frecuencia de síntomas en la población de estudio.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

3.2. CONTRASTE ENTRE EL DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO VS. DEFINITIVO

El porcentaje de celularidad blástica definida mediante biopsia de médula ósea y mielograma fue del 70% (12 – 100%), en tanto que mediante CF, fue del 50% (0 – 92%) ($p < 0.01$). La mediana de blastos en frotis de sangre periférica, mielograma y biopsia fue de: 70 (12 – 100), 80 (10 – 100) y 90 (2 – 100), respectivamente y sin existir diferencia estadísticamente significativa entre estos valores ($p = 0.273$).

De los 89 casos analizados, según la BH, FSP, BMO y/o mielograma, se sugirió el diagnóstico de LMA únicamente en 46 (51.7%) pacientes, mientras que la CF permitió concluir el diagnóstico definitivo de LMA y definición de subtipos específicos en 87 (97.8%) casos.

Los 41 pacientes con diagnóstico final de LMA por CF (sin diagnóstico presuntivo de LMA) habían sido inicialmente diagnosticados como otro tipo de leucemia (35; 39.3%), otra patología hemolinfoide (6; 6.7%), o sin definición diagnóstica al

momento de la valoración (2; 2.2%); entre ambos grupos de procedimientos diagnósticos, hubo una concordancia Kappa del 4.8% ($p = 0.139$). (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación entre el Diagnóstico presuntivo (biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, biopsia de médula ósea y mielograma) y diagnóstico definitivo (según Citometría de Flujo) en el correcto diagnóstico de LMA.

	Diagnóstico presuntivo (n = 89)	Diagnóstico definitivo (n = 89)
LMA	46 (51.7)	87 (97.8)
Otro tipo de leucemia	35 (39.3)	0
Otra patología hematológica	6 (6.7)	2 (2.2)
No definido	2 (2.2)	0

LMA: Leucemia mieloide aguda.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA.

La CF permitió diagnosticar apropiadamente 41 (46.1%) casos adicionales de LMA (IC 95%: 35.7 – 56.5%, $p < 0.001$), lo que deriva en un abordaje más específico en la conducta clínica de los pacientes. La utilidad del diagnóstico presuntivo se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Rentabilidad del diagnóstico presuntivo (biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, biopsia de médula ósea y mielograma).

	% (IC 95%)
Sensibilidad	55 (44 – 66)
Especificidad	100 (16 – 100)
VPP	100 (93 – 100)
VPN	5 (1 – 17)
RV +	n/a
RV -	0.45 (0.36 – 0.57)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo;

RV+: razón de verosimilitud positivo;

RV-: razón de verosimilitud negativo.

IC: intervalo de confianza; n/a: no aplica.

Autor: Yagual, R. 2017.

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA.

3.3. ESTABLECIMIENTO DE LOS SUBGRUPOS DE LMA DE ACUERDO A INMUNOFENOTIPO INICIAL:

De los 89 casos analizados se observó que en 86 la muestra investigada correspondió a médula ósea (96.62%) los tres casos restantes correspondieron a muestras de sangre periférica (3.48%), de la totalidad de casos uno fue excluido en la evaluación de la CF por no contar con el reporte del Inmunofenotipo inicial. La CF fue capaz de establecer la presencia de blastos en el 100% de los casos analizados, desde porcentaje del 3% en el rango mínimo de expresión así, en 14 muestras (15.9%) se detectaron blastos en cantidades menores del 20% de la celularidad total.

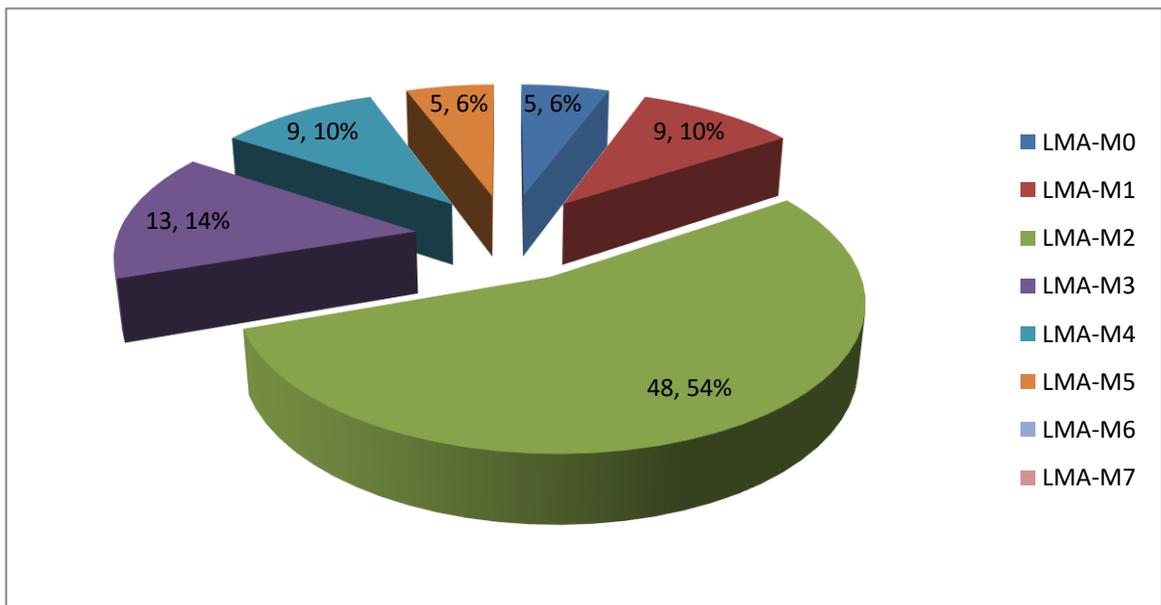


FIGURA 3. Subtipos de LMA de acuerdo al Inmunofenotipo inicial.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

De la totalidad de casos de LMA, 5(5.6%) correspondieron a LMA-M0; 9(10.1%) a LMA-M1; 48 (53.9%) a LMA-M2; 13 (14.7%) a LMA-M3; 9 (10.1%) a LMA-M4; 5 (5.6%) a LMA-M5; no se registró casos de LMA-M6 ni LMA-M7 (Fig.3)

3.4. ESTIMACIÓN DE LA SOBREVIDA Y TIEMPO DE SUPERVIVENCIA ASOCIADA AL SUBTIPO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Tabla 4. Desenlace según el subtipo de LMA, acorde con la Clasificación FAB.

LMA subtipo	n ^a (%)	Sobrevida global, n (%)	Tiempo de supervivencia (días), mediana (rango)
M0	5 (5.7)	0/5	223 (15 – 800)
M1	9 (10.3)	1/9 (11.1)	297 (5 – 879)
M2	46 (52.9)	17/46 (37.0)	444 (8 – 1304)
M3	13 (14.9)	9/13 (69.2)	660 (5 – 1113)
M4	9 (10.3)	2/9 (22.2)	144 (1 – 976)
M5	5 (5.7)	3/5 (60.0)	229 (32 – 1012)
M6	-	-	-
M7	-	-	-
Total	87	32/87 (36.78)	332,8 (1-1304)

a. 2 casos no imputados

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

El subtipo de LMA que presentó mayor supervivencia global fue la M3 (69.2%), seguido de M5 (60.0%) y M2 (37.0%); asimismo, el subtipo de LMA con mayor tiempo de supervivencia fue la M3 con una media de 660 (5-1113 días). Los subtipos que le siguieron en frecuencia fueron la M2 (444 días) y M1 (297 días) (tabla 4).

Tabla 5. Estimación de la relación entre el subtipo de LMA y la supervivencia

LMA subtipo	Hazard Ratio	valor p
M0	-	-
M1	0.9180	0.881
M2	0.4087	0.069
M3	0.1507	0.010
M4	1.1511	0.811
M5	0.2990	0.150

LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

En la figura 4 se ilustra la supervivencia de cada subtipo de LMA. Según la regresión de Cox, la LMA-M1, M2, M4 y M5 no presentaron relación estadísticamente significativa para con el seguimiento y desenlace. La LMA-M3 presentó mayor relación para un desenlace clínico favorable en términos de letalidad (HR 0.151; $p = 0.010$) frente a los otros tipos de LMA (tabla 5). En el presente estudio no se obtuvo ningún caso de subtipos LMA-M6 ó M7.

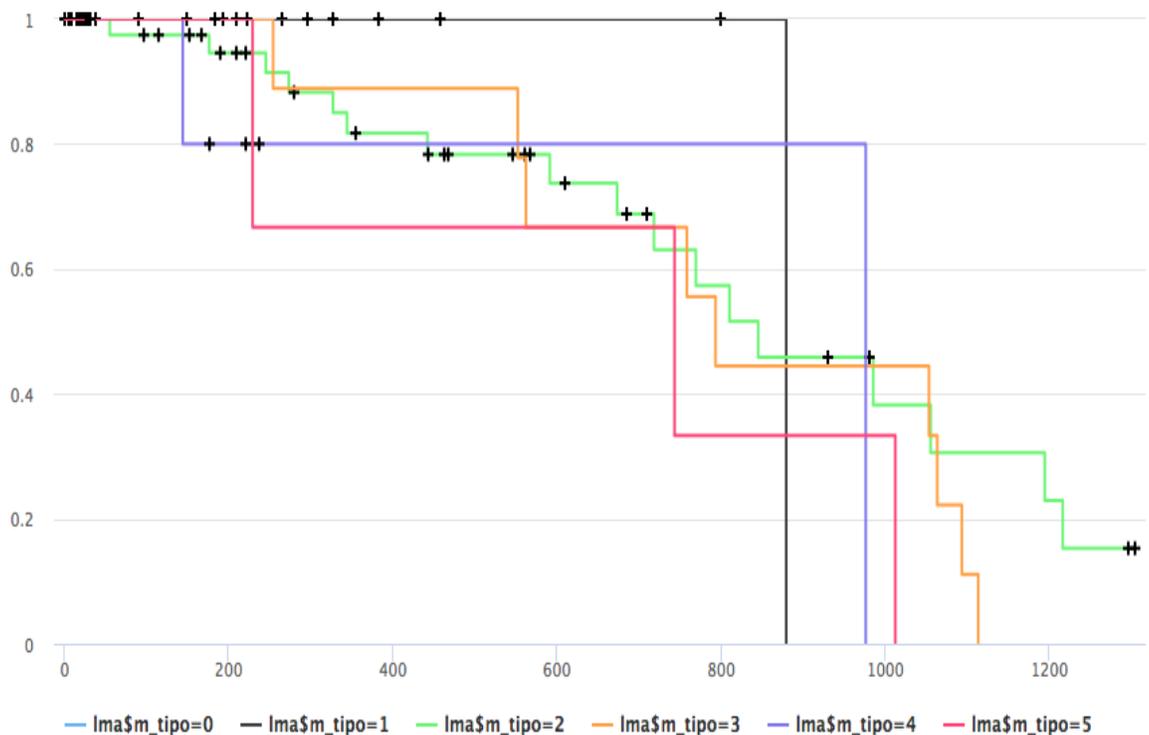


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier entre el subtipo de LMA y la supervivencia.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

3.5. ESTABLECIMIENTO DE LOS GRUPOS DE RIESGO SEGÚN CITOGENETICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.

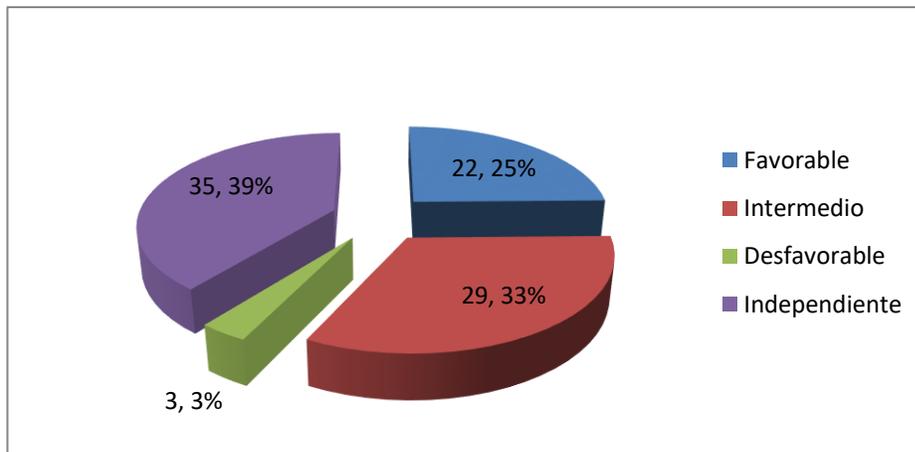


Figura 5. Distribución de los pacientes en grupos según riesgo CG y BM.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

La distribución de los pacientes según el riesgo CG y BM se expresan en la figura N°5. Se encontraron anomalías citogenéticas en 13 pacientes (14.4%); 28 pacientes registraron un cariotipo normal (31.4%); en 33 pacientes (37.1%) la muestra no fue apta para diagnóstico; y en 16 pacientes (17.1%) la prueba no se realiza por diferentes factores.

Se encontró alteración molecular en 27 pacientes (30.3%); en 56 pacientes (62.9%) no se detectó anomalías; en tanto que en 6 (6.7%) pacientes no fue realizado el estudio; la anomalía más frecuente fue PML/RARA (51.9%). De acuerdo a los grupos de riesgo en relación al subtipo de LMA; de los 5 casos registrados como M0, 2(40%) correspondieron al grupo de riesgo independiente; los restantes corresponden al 20% para cada grupo de riesgo.

En el subtipo LMA-M1 se identificaron 4 pacientes en los grupos de riesgo intermedio e independiente con el 44% para cada uno; el restante 12% corresponde a un paciente en grupo de riesgo favorable, no se registraron pacientes en el grupo de riesgo

desfavorable. En el subtipo LMA-M2 existieron 20 pacientes (41.6%) corresponden al grupo de riesgo intermedio; 15 pacientes (31,2%) corresponden al grupo de riesgo independiente; 13 pacientes (27,2%) corresponden al grupo de riesgo favorable, no se registró pacientes en el grupo de riesgo desfavorable.

En el subtipo LMA-M3, los grupos de riesgo favorable e intermedio registraron 5 pacientes cada uno (38.5% para cada uno); en el grupo de riesgo independiente se registraron tres pacientes con el porcentaje restante. No se identificó pacientes en el grupo de riesgo desfavorable.

En el subtipo LMA-M4 no se registraron pacientes en el grupo de riesgo favorable; siendo el mayor porcentaje de paciente (78%) catalogado dentro del grupo de riesgo independiente (7 pacientes); los dos pacientes restantes corresponden a los grupos de riesgo intermedio y adverso con el 11% para cada uno. En el subtipo LMA-M5 dos pacientes fueron catalogados en el grupo de riesgo independiente (40%) y el restante 60% se divide entre los tres grupos restantes con un paciente en cada categoría.(Tabla 6).

TABLA 6. Establecimiento De Los Grupos De Riesgo Según Citogenética Y Biología Molecular

SUBTIPO DE LMA	G.R. FAVORABLE	G.R. INTERMEDIO	G.R. DESFAVORABLE	G.R. INDEPENDIENTE
LMA M0	1(20%)	1(20%)	1(20%)	2(40%)
LMA M1	1(12%)	4(44%)	0	4 (44%)
LMA M2	13(27,2%)	20(41,6%)	0	15(31,2%)
LMA M3	5(38,5%)	5(38,5%)	0	3(23%)
LMA M4	0	1(11%)	1(11%)	7(78%)
LMA M5	1(20%)	1(20%)	1(20%)	2(40%)
LMA M6	0	0	0	0
LMA M7	0	0	0	0
Total	21	32	3	33

LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

3.6. SUFICIENCIA PRONÓSTICA DE LA EUROPEAN LEUKEMIA NET (ELN) GENETIC CLASSIFICATION ON THE OUTCOME OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION (ALLOHCT)

Los grupos pronósticos establecidos por la ELN buscan indicar predictivamente la posibilidad de una evolución favorable o no al tratamiento según las alteraciones citogenéticas y/o moleculares asociadas a los subtipos de LMA con más frecuencia; siendo esta la base para la actual clasificación de la OMS para las LMA.

De un total de 89 pacientes estudiados, el curso clínico de su respuesta al tratamiento se categorizó como refractario en 39 pacientes (41%); 31 pacientes (35%) hizo una remisión completa, la cual fue seguida de recaída en 11 pacientes (35,4%) de estos 9 fallecieron en un lapso comprendido entre 8 y 31 meses; en tanto en 19 pacientes (24%) la remisión fue parcial. El tipo de respuesta al Tratamiento Oncoespecífico que recibieron los pacientes por subgrupo de LMA y su estatus final se resume en la Tabla 7.

Tabla 7. Evolución de los pacientes, frente al Tratamiento Oncoespecífico (TO)

Tipo de LMA (N=89)	Remisión Completa	Refractariedad	Remisión Parcial	Fallecidos	Vivos al Finalizar estudio
LMA M0	1 (20%)	4 (80%)	0	5	0
LMA M1	1(11%)	7 (78%)	1 (11%)	8	1
LMA M2	19 (40%)	19 (40%)	10 (20%)	31	17
LMA M3	7 (54%)	3 (23%)	3 (23%)	4	9
LMA M4	1 (11,2%)	4 (44,4%)	4 (44%)	7	2
LMA M5	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	2	3
LMA M6	0	0	0	0	0
LMA M7	0	0	0	0	0
total	31	39	19	57	32

LMA: Leucemia Mieloide Aguda.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

La ELN – ALLOHCT presentó un VPP de 91% para el pronóstico de recaída tras el TO. Fuera de ello, los demás valores estimados para con este u otros desenlaces clínicos fueron inferiores al 80%. Situación semejante ocurrió para la razón de verosimilitud positiva y negativa, en todos los desenlaces analizados (tabla 8)(Figura 6).

Tabla 8. Suficiencia pronóstica de la *European Leukemia Net (ELN) Genetic Classification On The Outcome Of Allogeneic Stem Cell Transplantation (ALLOHCT)* para con el desenlace de LMA: respuesta objetiva al tratamiento oncoespecífico (TO), recaída tras el TO y estatus actual (mortalidad).

% (IC 95%)	Respuesta Objetiva al TO	Recaída tras el TO	Estatus actual (letalidad)
Sensibilidad	67 (47 – 83)	62 (46 – 75)	55 (32 – 76)
Especificidad	53 (29 – 76)	57 (18 – 90)	38 (21 – 56)
VPP	69 (49 – 85)	91 (75 – 98)	38 (21 – 56)
VPN	50 (27 – 73)	18 (5 – 40)	55 (32 – 76)
RV +	1.41 (0.82 – 2.41)	1.44 (0.59 – 3.49)	0.87 (0.55 – 1.39)
RV -	0.63 (0.33 – 1.23)	0.67 (0.32 – 1.40)	1.21 (0.64 – 2.30)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: razón de verosimilitud positivo; RV-: razón de verosimilitud negativo.

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

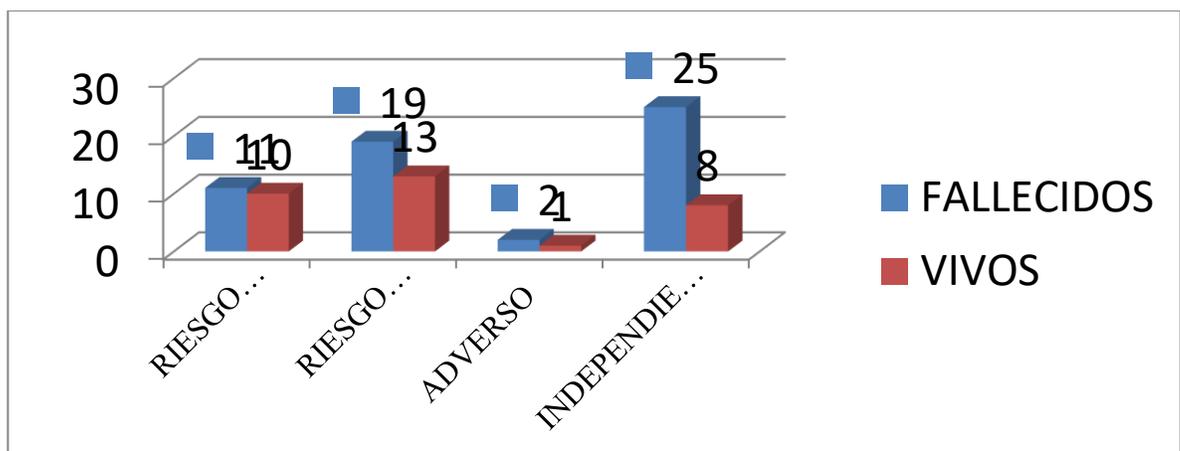


Figura 6: Mortalidad en función de los grupos de riesgo

Autor: Yagual, R. 2017

Fuente: Estadística Instituto Oncológico Nacional-SOLCA

CAPITULO IV

4.1. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

REFERENTES EMPIRICOS

En su estudio descriptivo, transversal y retrospectivo realizado en el año 2014 acerca de las características clínico-epidemiológicas de las leucemias agudas, en el Perú; Polo-Capuñay y col. establecen que el diagnóstico de leucemia aguda corresponde al 73.94% de los diagnósticos de leucemias en distintos grupos etarios y las manifestaciones clínicas más comunes incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, equimosis y petequias; siendo la leucemia mieloide el segundo tipo en frecuencia y ubicándose el mayor número de casos en la población de 31-35 años (Polo-Capuñay & Col., 2014).

En tanto, que en un estudio retrospectivo, comparativo y observacional que incluía 282 pacientes realizado por Gonzales y colaboradores durante el año 2012, en el Hospital General de la Ciudad de México; encontraron hallazgos similares, configurándose la LMA como segunda en frecuencia(38%) con predominio en la población adulta; y, entre los subtipos de LMA, la variante M3 como la predominante en poblaciones de origen latinoamericano y en asociación con las mutaciones de PML/RARA (González & Col., 2012).

El estudio de supervivencia en LMA en pacientes menores de 60 años realizado por Combariza, en Medellín durante el año 2014 corroboró a la LMA como una entidad de alta mortalidad, en la cual se puede lograr cortos periodos de RC que van seguidos de recaída y muerte del paciente; el establecimiento de los grupos de riesgo en base a la categorización CG de los pacientes permite optar por estrategias terapéuticas basadas en la observación de la respuesta al tratamiento.

La mediana en la supervivencia global obtenida en este estudio fue de 8 meses; y en los grupos de riesgo intermedio y bajo fue de más de 31 meses; y la sobrevida global es del 90% para el grupo de riesgo bajo; 61% para el grupo de riesgo intermedio; y 30%

para el grupo de riesgo alto; tomándose como factores de riesgo para el fracaso el no haber alcanzado la remisión completa en el período de inducción y el no trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y para la recaída de la enfermedad tener cariotipo complejo.

En el año 2016, Mejía y colaboradores observan en un estudio interinstitucional acerca de la caracterización de la LMA en la población infantil atendida en la Ciudad de México, que incluía 190 pacientes, que la LMA es el segundo tipo de Leucemia más frecuente en la infancia, que predomina en el sexo masculino (57.1%) y que el subtipo más común es la LMA-M3 (25.3%).

En el 2016, Sierra en su artículo sobre La Genética como guía del Manejo de la Leucemia Mieloide Aguda cita que el estudio CG es capaz de demostrar anomalías en el 60% de los casos; y según la OMS el estudio citogenético puede detectar alteraciones en un 30 % de los casos; en tanto que los estudios de Biología molecular son capaces de detectar alteraciones hasta en un 40% de los pacientes en los que se encontró un cariotipo normal; alrededor de un tercio de los casos presentan mutaciones de FLT3.

La mutación de NMP1 se encuentra hasta en un 48% de los pacientes con cariotipo normal; ambos estudios asociados, pueden determinar alteraciones en la expresión genética de la enfermedad, las cuales se asocian a los diferentes subtipos morfológicos y a su vez se relacionan con un alto significado pronóstico lo que les confiere una gran utilidad clínica para delinear el tratamiento y la necesidad de un trasplante alogénico de médula ósea.

Refiere además que la quimioterapia de inducción es capaz de provocar una remisión completa en el 60-80% de los pacientes, sin embargo esta va sucedida por recaída y muerte de los mismos. La mediana de supervivencia para el grupo de riesgo Citogenético alto fue de 8 meses y para los grupos de riesgo intermedio y bajo fue de 31 meses; la tasa supervivencia global para el grupo de riesgo bajo a dos años fue de 90%;

para el grupo de riesgo intermedio de 61% y para el grupo de riesgo alto fue de 30% (Combariza, 2014).

Según datos obtenidos en el Protocolo de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Leucemia Mieloide Aguda del Adulto (Posligua, 2017), la distribución de los casos de LMA según los subtipos de la clasificación de la FAB corresponden a LMA-M0 entre el 2-5%; LMA-M1, entre el 10-15% ; LMA-M2 entre el 25-30%; LMA-M3 entre el 15-19% de los casos; LMA-M4, entre el 25-30% de los casos; LMA-M5 el 10-15%; LMA-M6 el 3-4% de los casos y LMA-M7 el 1% de los casos.

Los registros de la incidencia de LMA en Solca Guayaquil solo cuentan con datos hasta el 2010 en los cuáles se refleja un predominio de la LMA en los hombres mayores de 60 años, reportándose casos desde menores de un año hasta mayores de 75, encontrándose un número más elevado de caos en dos picos de edad entre 45 a 49 años y en los mayores de 75 años. (Fig.6)

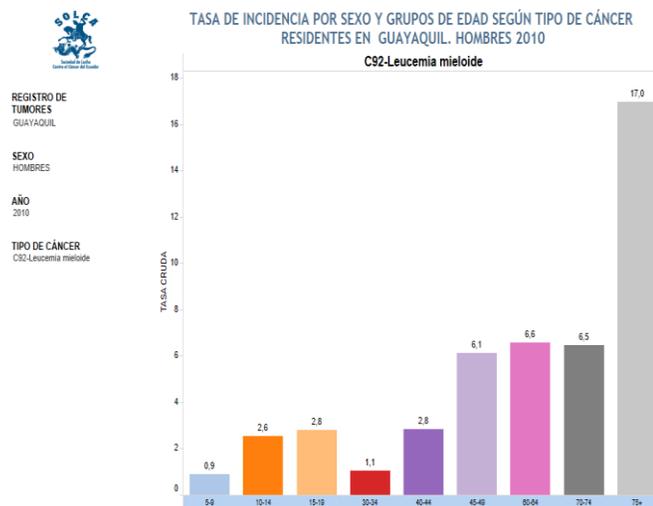


Fig.7. Tasa de incidencia por sexo y grupos de edad según tipo de cáncer en hombres residentes de Guayaquil. Año 2010. Tomado del Registro de Tumores. Solca-Guayaquil.

4.2. DISCUSION

La LMA en el mundo ocupa el segundo lugar en frecuencia con respecto a las leucemias de la población infantil y adulta, datos que se corroboran en la muestra obtenida; en el Ecuador, se encuentra en segundo lugar entre los diagnósticos de Leucemia Aguda en el servicio de Hematología (Cancer., 2016).

La sintomatología más frecuente: debilidad, anemia, síndrome febril; seguido de hepatoesplenomegalia, sangrados por mucosas y adenopatías en el examen físico (Granada, 2011) (Mejía-Aranguré, 2016); la variación encontrada en el estudio es el bajo porcentaje de hepatoesplenomegalia y adenopatías asociadas en el diagnóstico inicial; lo que podría deberse a la variabilidad inter-observador relacionada con la casa asistencial que deriva el paciente y a la posterior anamnesis y examen físico realizado por el especialista del área de hematología (Polo-Capuñay & Col., 2014).

Se observó una marcada diferencia en relación a otros estudios realizados en Latinoamérica con respecto a los grupos de edad en donde la incidencia más alta se observa entre los 40-60 años (Gomez, 2017) ; y 35-45 años (Polo-Capuñay & Col., 2014); el estudio registra que la frecuencia más alta se encontró al rededor de los 18 años sin que se pueda describir el predominio de algún género en particular.

Estos resultados podrían ser explicados por el hecho de que más del 60% de los pacientes provienen de áreas periféricas, remitidos desde unidades hospitalarias básicas, no solo a Solca-Guayaquil, si no a otras unidades de mayor complejidad según la disponibilidad de espacio físico, lo cual establece un sesgo en la uniformidad de los casos que llegan a la institución e incide directamente sobre este punto. No se observa relación entre una patología preexistente y el desarrollo de LMA

En contraste con la investigación de Posligua y los datos citados en su artículo sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento de LMA en el adulto (Posligua, 2017), y otros autores, las únicas diferencias sustanciales en la población sujeta a estudio se evidencian en los subtipos de LMA-M2, el cual sobrepasa en el 10% en frecuencia; la

LMA-M4 que por el contrario se diagnostica en un límite inferior al 15% y la diferencia muy notoria en los subtipos LMA-M6 y LMA-M7 de las cuales no se identificaron casos.

La CF se establece claramente como el método de elección para el diagnóstico de LMA, demostrando ampliamente sus ventajas sobre las otras técnicas utilizadas tanto en tiempo de análisis, determinación del porcentaje de celularidad blastica, determinación simultanea de características inmunológicas y morfológicas, lo que hace rápida y eficaz la identificación y clasificación de los subtipos de LMA (Drummond & Col., 2015).

En cuanto a la determinación de grupos de riesgo, los resultados no fueron significativos ni concluyentes, ya que se registró alta mortalidad independiente al grupo de riesgo catalogado; probablemente este factor se deba a lo limitado de la muestra, a que las pruebas de CG y BM no se realizan simultáneamente y además a que el número de mutaciones estudiado es limitado.

Se observa que no se solicitó a todos los pacientes el estudio de FLT3, WT1, NPM1, solo se registro estos resultados en 16 (17.97%), por lo cual en toda la serie solo se realizó trasplante de médula ósea en 2 pacientes; además, el porcentaje de pruebas de CG no aptas es alto (53.93%- 48 pacientes) lo que significó que muchos de los pacientes debieron ser incluidos en el grupo de riesgo independiente (Sierra, 2015) (Combariza, 2014).

4.3. CONCLUSIONES

La Citometría de Flujo constituye el método de elección para el diagnóstico de LMA, con el subsecuente impacto en la conducta terapéutica. El subtipo con mejor pronóstico clínico en términos de letalidad es LMA-M3. La LMA-M2 es el subtipo más frecuente de LMA en la población estudiada.

La European Leukemia Net Genetic Classification on the outcome of Allogeneic Stem Cell Trasplantation (ELN-ALLOHCT) no demostró elevada suficiencia pronóstica en la población analizada. Es necesario estudiar una población más amplia para realizar una validación de este instrumento.

La población sujeta al estudio se no se distribuye de acuerdo a los rangos etarios y por género a lo descrito en otros estudios de la región; y no se encontró relación entre el nivel socioeconómico, demográfico o enfermedades preexistentes para su desarrollo.

No es posible demostrar el pronóstico adverso de las mutaciones WT1, FLT3, MNP1 debido al bajo porcentaje de casos en los que fueron analizados y la no detección de los mismos en la población estudiada.

Los pacientes de el subtipo LMA-M3 que presentaron la mutación PLMA/RARA tuvieron una sobrevida mayor al finalizar el estudio con respecto a los otros subgrupos; a su vez esta es la mutación más detectada a en la población analizada.

La evolución clínica de los pacientes después del diagnóstico fue sombría; lo que concuerda con los datos obtenidos de otros estudios presentando a la LMA como una enfermedad de alta mortalidad; sin embargo, los porcentajes varían sustancialmente lo que puede explicarse por la cantidad de pacientes estudiados (Arber & Col., 2016) (Zhang, 2012).

4.4. RECOMENDACIONES:

Realizar un estudio prospectivo, interdepartamental e interinstitucional acerca de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Leucemia Mieloide Aguda, que se centre el rol de cada departamento hospitalario en el algoritmo de atención integral de esta patología.

Es necesario optimizar la toma y transporte de las muestras que se remiten a los laboratorios de CF, CG y BM, permitiendo la obtención de resultados que permitan una adecuada clasificación en los grupos de riesgo correspondientes.

Protocolizar el procedimiento a tomar ante la sospecha clínica de LMA con cariotipo normal e incluir sistemáticamente la detección de las mutaciones FLT3, CEBPA y NPM1 con el fin de estudiar el comportamiento de las mismas y establecer el rol que desempeñan en el pronóstico de la LMA.

BIBLIOGRAFÍA

Aiassa, D., & Col., y. (18 de Julio de 2015). Citogenética: Teoría y Práctica:Manual. *Citogenética: Teoría y Práctica: Manual* . Córdoba, Córdoba, Argentina: CEPYD- E-Book.

Arber, D., & Col., y. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Bloodjournal* , 2391-2405.

Càncer, I. N. (2 de marzo de 2016). *Instituto Nacional del Càncer*. Recuperado el 16 de Noviembre de 2017, de Instituto Nacional del Càncer: www.cancer.gov/español

Càncer.net, J. E. (1 de enero de 2016). *Cancer.net*. Recuperado el 23 de Octubre de 2017, de Cancer.net: www.cancer.net

Combariza, J. (2014). Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con LMA de acuerdo con la citogenética y el tratamiento de consolidación. *LATREIA* , 378-387.

Drummond, A., & Col., y. (2015). *Citometria de flujo. Practica en el Diagnostico Hematológico*. Glasgow: Amolca.

Estey, E. (01 de 07 de 2015). *Leukemia and Linphoma Society*. Obtenido de Leukemia and Linphoma Society: www.LLS.org/espanol

Foucar, K., & col, y. (2014). *Diagnóstico-Patología: Sangre y médula ósea*. España: Marban.

Gomez, M. (15 de 06 de 2017). Supervivencia libre de eventos determinada por riesgo citogenético, en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda primaria, tratados con quimioterapia de inducción 7+3 más consolidación con dosis alta de citarabina en el INCC. Bogotá D.C., Bogotá, Colombia.

González, W., & Col., y. (2012). Frecuencia de las Leucemias Agudas en un Hospital de Referencia. *Practica Clínico-Quirurgica Rev Med Inst Mex Seguro Soc* , 167-171.

Granada, D. (1 de Junio de 2011). Factores Pronósticos en Leucemia Mieloide Aguda:Utilidad de los estudios Inmunofenotipicos y Moleculares. Barcelona, Barcelona, España.

Jaffe, E. M. (2011). *Hematopatology*. Philadelphia: Elsevier.

- Karp, J. (25 de Octubre de 2011). *Leukemia and linphoma society*. Obtenido de Leukemia and linphoma society: <https://www.lls.org>
- Leach, M., & Col., y. (2015). *Citometría de flujo. Práctica en el Diagnóstico Hematológico*. Glasgow: Amolca.
- Mejía-Aranguré, y. c. (2016). Epidemiología Descriptiva de la Leucemia Mieloide Aguda en niños residentes de la ciudad de México: Reporte del grupo mexicano interinstitucional para la identificación de las causas de leucemia en niños. *Gaceta Médica de México* , 66-77.
- Merino, A. (2010). Clasificación de las Leucemias Mieloides Agudas. *Revista de Laboratorio Clínico* , 139-147.
- Montesinos, P. (4 de febrero de 2017). *Avances en Cancer Hematológico*. Obtenido de Sociedad Española de hematología y hemoterapia: <http://www.sehh.es>
- Ortiz Hidalgo, C. (2013). Notas sobre la Historia de la Leucemia. *Patología Revista Latinoamericana* , 58-69.
- Paz y Miño, C. y. (2014). *Genética molecular y Citogenética Humana: Fundamentos, Aplicaciones e Investigaciones en el Ecuador*. Quito: Yachay EP.
- Peón, A., & Col., y. (2015). Microscopía de fluorescencia. *Educación Química. Volumen 26* , 50-51.
- Perea Granada, D. (2011). *Factores pronósticos en Leucemia Mieloide Aguda: Utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares*. Barcelona, Barcelona, España: Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.
- Polo-Capuñay, A., & Col. (2014). Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Aguda del Servicio de Hematología del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. *Horizonte Médico (en línea)* , 18-23.
- Posligua, K. (15 de 6 de 2017). *Protocolo de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Leucemia Mieloide Aguda del Adulto*. Recuperado el 13 de Febrero de 2018, de <http://www.solca.med.ec/htm/LMA.html>: <http://www.solca.med.ec/htm/LMA.html>
- Roa Higuera, D., & Col., y. (2010). Análisis inmunofenotípico de muestras normales de médula ósea. *universitas.scientiarum* , 206-223.
- Rosai, J. (2013). *Patología Quirúrgica*. Bogotá: Amolca.

Rubin, E., & Stayer, D. (2015). *Patología: Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina*. Filadelfia: Wolters Kluwer.

Sales, R., & Col., y. (2015). Curso Teórico Práctico Básico de Citometría de Flujo. *Introducción Teórica a la Citometría de Flujo* (págs. 3-67). Recerca: Val de Hebron.

Santoyo, A., & Col., y. (2014). Leucemias Agudas: Características Clínicas y Patron Estacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* , 176-181.

Sierra, J. (2015). La genética como Guía de Manejo de la Leucemia Mieloide Aguda. *Hematología* , 81-86.

Tamay de Dios, L. y. (2013). Fundamentos de la Reaccion en Cadena de la Polimerasa (PCR) y le la PCR en tiempo real. *Tecnología en Salud* , 70-78.

Zhang, D. (2012). Hematopathology Pearls. En D. Zhang, *Hematopathology Pearls* (págs. 191-253). Kansas: Jaypee.

Urkund Analysis Result

Analysed Document: TESIS ROSA YAGUAL definitivo.docx (D40508553)
Submitted: 7/5/2018 1:03:00 PM
Submitted By: fuadhuamangaraicoa@gmail.com
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0



ci: 0919663831

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA		
FICHA DE REGISTRO DE TESIS		
TÍTULO Y SUBTÍTULO: “DIAGNÓSTICO INMUNOFENOTÍPICO Y RELACIÓN CITOGENÉTICA-MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN SOLCA 2014-2017”		
AUTOR: MD. ROSA YAGUAL GUERRERO	TUTOR: DR. FUAD HUAMÁN GARAICOA	
	REVISOR: DR. MANUEL PALACIOS CHACÓN	
INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	FACULTAD: CIENCIAS MÉDICAS	
ESPECIALIDAD: ANATOMIA PATOLÓGICA		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	No. DE PÁGS: 72	
ÁREAS TEMÁTICAS: NEOPLASIA HEMATOLÓGICAS		
PALABRAS CLAVE: HETROGENICIDAD, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, INMUNOFENOTIPO, PRONÓSTICO		
RESUMEN: LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ES UNA PROLIFERACIÓN CLONAL ANORMALMENTE DIFERENCIADA DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS DE ESTIRPE MIELOIDE, LOS LINAJES QUE DERIVAN DE ESTAS CÉLULAS LA CONVIERTE EN UNA ENFERMEDAD MUY HETEROGÉNEA QUE A PESAR DE LOS AVANCES TECNOLÓGICOS APLICADOS A SU DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO CONSERVA UNA ALTA TASA DE MORTALIDAD. LAS CLASIFICACIONES PROPUESTAS PARA ESTA ENFERMEDAD BUSCAN UNIFICAR CRITERIOS Y AGRUPAR ESTAS ENTIDADES DE ACUERDO A SU INMUNOFENOTIPO POR CITOMETRÍA DE FLUJO; ASÍ MISMO SE BUSCA DELINEAR SU PRONÓSTICO RELACIONANDO LOS HALLAZGOS CITOGENÉTICOS Y DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y CLASIFICANDO A ESTOS PACIENTES EN GRUPOS DE RIESGO PREVIAMENTE DEFINIDOS EN LA LITERATURA COMPARANDO LOS RESULTADOS DE NUESTRA POBLACIÓN CON OTROS ESTUDIOS.		
No. DE REGISTRO (en base de datos):	No. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		
ADJUNTO PDF:	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR:	Teléfono:	E-mail:
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre: SECRETARIA COORDINACIÓN DE POSGRADO	
	Teléfono: 2288086	
	E-mail: egraduadosug@hotmail.com	