



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico**

Autores:

Guacho Ortiz Tatiana Gissela
Miranda Cando Milena Marisol

Tutor:

Mgs. Alberto Darío Díaz Parra

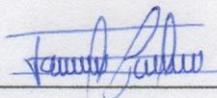
Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotras, Tatiana Gissela Guacho Ortiz, con cédula de ciudadanía 0604705756 y Milena Marisol Miranda Cando, con cédula de ciudadanía 0605315316, autores del trabajo de investigación titulado: Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

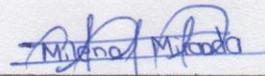
Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 05 de febrero de 2024



Tatiana Gissela Guacho Ortiz

C.I: 0604705756



Milena Marisol Miranda Cando

C.I: 0605315316

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Alberto Darío Díaz Parra catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides, bajo la autoría de Tatiana Gissela Guacho Ortiz; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 30 días del mes de enero de 2024



Mgs. Alberto Darío Díaz Parra

C.I: 0603481136

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Mgs. Alberto Darío Díaz Parra catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides, bajo la autoría de Milena Marisol Miranda Cando; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 30 días del mes de enero de 2024



Mgs. Alberto Darío Díaz Parra

C.I: 0603481136

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides, presentado por Tatiana Gissela Guacho Ortiz, con cédula de identidad número 0604705756, Milena Marisol Miranda Cando, con cédula de identidad número 0605315316, bajo la tutoría del Mgs. Alberto Darío Díaz Parra; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 05 de febrero de 2024.

Mercedes Balladares, Mgs.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Yisela Ramos, MSc.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Félix Falconí, MSc.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **Tatiana Gissela Guacho Ortiz** con CC: **0604705756**, estudiante de la Carrera **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado " **Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides**", cumple con el **8%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **Turnitin**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, día 30 de enero de 2024



Mgs. Darío Díaz
TUTOR



CERTIFICACIÓN

Que, **Milena Marisol Miranda Cando** con CC: **0605315316**, estudiante de la Carrera **Laboratorio Clínico**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado " **Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides**", cumple con el **8%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **Turnitin**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, día 30 de enero de 2024



Mgs. Darío Díaz
TUTOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a mis padres Alfredo Miranda y Blanca Cando ya que ellos me supieron incentivar en toda mi carrera para poder culminar con éxito, son mi principal fuente de inspiración para seguir en adelante les agradezco por enseñarme desde muy pequeña que nada en esta vida es imposible solo es cuestión de mucho esfuerzo y dedicación para conseguir lo que tanto anhelamos.

A mis hermanos y hermanas quienes han sido de gran apoyo moral en cada momento difícil, de manera especial a William Miranda por ser como mi segundo padre gracias por apoyarme y guiarme en todo este proceso.

Miranda Cando Milena Marisol

Gracias a Dios, por todas las bendiciones que ha derramado en mi vida, por guiarme con sabiduría en la elección de esta carrera también por darme la fuerza y el conocimiento para luchar día tras día en cada una de las dificultades que la vida me ha puesto.

A mis queridos padres Galo Guacho y María Ortiz, así como también mi hermana Fernanda Guacho, por el inmenso amor que me dan y el apoyo incondicional en cada una de mis decisiones, gracias por sus consejos y ejemplo ya que han sido un pilar fundamental.

Guacho Ortiz Tatiana Gissela

AGRADECIMIENTO

Agradezco de manera especial a mi Dios, a mis padres, a mis docentes de la Carrera de Laboratorio Clínico, a mi querida Universidad Nacional de Chimborazo por darme la oportunidad de formarme en tan grato establecimiento educativo, y a mi tutor Darío Díaz pues cada uno de ellos me ha guiado de distintas maneras con la única finalidad de cumplir cada uno de mis objetivos.

Miranda Cando Milena Marisol

Agradezco agradezco infinitamente a la Universidad Nacional de Chimborazo y a la carrera de Laboratorio Clínico, a mi tutor Darío Díaz, a cada uno de los docentes pues fueron un pilar fundamental dentro de las aulas y a mis amigos, por su apoyo y amistad durante el transcurso de la carrera.

Guacho Ortiz Tatiana Gissela

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I.....	15
INTRODUCCIÓN.....	15
CAPITULO II.....	19
MARCO TEORICO.....	19
Citometría de flujo.....	19
Antecedentes Leucemias Mieloides y Linfoides.....	19
Tipos de leucemia.....	20
Leucemia Mieloide Aguda.....	20
Clasificación.....	20
Leucemia Mieloide Crónica.....	20
Leucemia Linfoblástica Aguda.....	20
Leucemia Linfoblástica Crónica.....	21
Métodos de diagnóstico para las leucemias.....	21
Clasificación de los Inmunofenotipos.....	21
Mieloides.....	21
Linfoides.....	22
Inmunofenotipos en las Leucemias Mieloides y Linfoides.....	22
Mieloides.....	22
CD13.....	22
CD14.....	22
CD33.....	23
CD34.....	23
HLA-DR.....	23
Linfoides.....	23
CD66c.....	23
CD7.....	23
CD19.....	24
CD21.....	24
Utilidad de la citometría de flujo en las leucemias mieloides y linfoides.....	24
CAPÍTULO III.....	25
METODOLOGÍA.....	25
Tipo de investigación.....	25
Según el nivel.....	25
Según el enfoque.....	25
Según el diseño.....	25
Según la secuencia temporal.....	25
Según la cronología de los hechos.....	25
Población y muestra.....	26

Población	26
Muestra	26
Criterios de inclusión	26
Criterios de exclusión	26
Consideraciones Éticas	26
Método de estudio	26
• Métodos empíricos.....	27
Análisis documental.....	27
• Métodos teóricos.....	27
Métodos y procedimientos.....	27
Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	28
CAPÍTULO IV	29
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
CAPÍTULO V.....	34
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Inmunofenotipos en las Leucemias Mieloides.....	21
Tabla 2. Inmunofenotipos en las Leucemias Linfoides.....	22
Tabla 3. Diagnostico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides.....	29
Anticuerpos para la inmunofenotipificación de leucemias agudas	29
Tabla 4. Diferentes inmunofenotipos para el diagnóstico de leucemia mioide y linfoide.	30
Tabla 5. Anticuerpos para la inmunofenotipificación de leucemias agudas	31
Tabla 6. Especificidad y sensibilidad de la citometría de flujo en el diagnóstico de las leucemias.	32

RESUMEN

La citometría de flujo es una técnica avanzada, objetiva y altamente sensible que permite el análisis y la cuantificación simultánea de múltiples parámetros celulares, muy utilizada en el estudio de la leucemia, el presente trabajo investigativo cumplió con el objetivo de destacar la utilidad de la citometría de flujo en el diagnóstico de leucemias mieloides y linfoides, se realizó bajo un diseño documental bibliográfico, de nivel descriptivo, transversal y de corte retrospectivo, ya que sigue una línea temporal y cronológica. Se trabajó con una población de 57 referencias bibliográficas a las cuales se les aplicó criterios tanto de inclusión como de exclusión en donde fueron seleccionadas 25 publicaciones tomadas de las diferentes fuentes bibliográficas científicas, los datos fueron recolectados por medio de una revisión bibliográfica de varias estadísticas con respecto a la utilidad que tiene la citometría de flujo para el diagnóstico de leucemias; a través del análisis y discusión de los resultados se destacó que es una técnica automatizada y altamente sensible. Se concluyó que el diagnóstico mediante la citometría de flujo es primordial ya que se estableció los inmunofenotipos más frecuentes que se utiliza como es en el caso de la Leucemia Mieloide Aguda es el CD33 y CD13 para la Leucemia Linfoblástica de precursores B son los CD19, CD10, CD20 finalmente para la Leucemia Linfoblástica Aguda de células precursoras T se utilizan los inmunofenotipos CD1, CD3, CD5, CD7.

Palabras claves: leucemia, mieloides, linfoides, citometría de flujo, inmunofenotipos.

ABSTRACT

Flow cytometry is an advanced, objective, and highly sensitive technique that allows the simultaneous analysis and quantification of multiple cellular parameters; it is widely used in the study of leukemia. This research work fulfilled the objective of highlighting the usefulness of flow cytometry in diagnosing myeloid and lymphoid leukemias; it was carried out under a bibliographic documentary design, descriptive, cross-sectional, and retrospective cut since it follows a temporal and chronological line. We worked with a population of 55 bibliographic references to which inclusion and exclusion criteria were applied, and 27 publications taken from different scientific bibliographic sources were selected. The data was collected through a bibliographic review of several statistics regarding the usefulness of flow cytometry for diagnosing leukemias; the analysis and discussion of the results highlight that it is an automated and susceptible technique. It was concluded that the diagnosis by flow cytometry is essential since it was established that the most frequent immunophenotypes used in the case of acute myeloid leukemia are CD33 and CD13 for B precursor lymphoblastic leukemia are CD19, CD10, CD20, and finally for T precursor cell acute lymphoblastic leukemia the immunophenotypes CD1, CD3, CD5 and CD7 are used.

Keywords: leukemia, myeloid, lymphoid, flow cytometry, immunophenotypes.



Firmado electrónicamente por:
JENNY
ALEXANDRA
FREIRE
RIVERA

Reviewed by:

Lic. Jenny Freire
Rivera

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604235036

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN

Las células madre que han desarrollado mutaciones leucémicas son precursoras que han perdido su capacidad de continuar el proceso de maduración normal. Estos precursores pueden ser mieloides (leucemia mieloide aguda) o linfoides (leucemia linfoblástica aguda), y su acumulación progresiva suele ir acompañada por una producción baja de células sanguíneas normales y la alteración en el conteo de leucocitos¹.

Entre todas las enfermedades malignas de la sangre, las leucemias representan una lucha importante en el estudio y tratamiento. En el año 2015 se dio a conocer 8,8 millones de muertes y dentro de los cuales cinco tipos de cáncer provocan mayor tipo de defunciones está el pulmonar con 1,69 millones de fallecimientos, el hepático con 788000, el colorrectal con una cifra de 774000, el gástrico con 754000, el mamario con 571000 y las leucemias ocupa la posición número trece en muertes a nivel mundial².

Existe cuatro tipos importantes de leucemias, que particularmente se les reconoce por las características que tienen los leucocitos donde estos se almacenan en la sangre y también cómo actúa la enfermedad en el paciente. El primer rasgo por la cual se diferencia es en la célula por su aspecto que se observa en el microscopio donde se establece si es una leucemia aguda o una leucemia crónica³.

La Leucemia Mieloide (LM) en la infancia representa la segunda causa más frecuente; aunque no afecta a una gran cantidad de pacientes, se considera elevada la letalidad de esta entidad que la (LLA); en la ciudad de Guayaquil se ha incrementado la mortalidad en hombres y mujeres en los dos últimos años a causa de dicha enfermedad⁴.

La (LMA) es provocada por la presencia de células malignas se caracteriza por la aparición de cambios genéticos en la médula ósea. Como resultado, las células progenitoras mieloides inmaduras se acumulan en la (MO) con la capacidad de replicarse, pero no diferenciarse en células hematopoyéticas maduras. Por lo tanto, se encuentran las células tumorales altera la hematopoyesis normal, provocando insuficiencia medular y conllevando consecuencias graves¹.

En niños la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente, donde representa entre un 75 y el 80 % en una edad determinada. La incidencia de la (LLA) en niños es de 3 a 4 casos por 100.000 en menores de 15 años. Este tipo de patología afecta a infantes de todas las edades, pero la tasa de incidencia es entre 2 y 5 años, con un ligero predominio en los niños. Los diferentes tipos difieren en rasgos biológicos, celulares y moleculares, solución al tratamiento, riesgo de recaída donde se asocian con diferentes resultados, lo que la convierte en una enfermedad heterogénea⁵.

En 2012, en la región de las Américas, hubo 8.980 muertes por cáncer entre niños de 0 a 14 años, de los cuales el 40,4 % fueron pacientes con leucemia y el 20,7 % pacientes con nódulos del sistema nervioso central (SNC) y en menor cantidad pacientes con linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. En Colombia, entre el año 2007 y 201, se estima que anualmente se produjeron 764 nuevos casos de cáncer en niños y 558 nuevos casos en niñas, con un mayor número de casos de leucemia aguda de 582 casos. Se informa que el número anual de muertes por esta causa es de 281 para niños y 218 para niñas⁶.

En el 2012, hubo aproximadamente 350.000 casos de leucemia en todo el mundo, lo que representa el 3% de los casos nuevos de cáncer, con la mayor incidencia en Canadá y Estados Unidos. Mientras tanto, el número anual de muertes por leucemia se estima en 265.471, lo que simboliza el 3% de las muertes⁴.

Durante el VI Congreso Nacional de Oncología que corresponde a las “Prioridades Oncológicas en el Ecuador” que se realizó en el año 2015 del mes de junio, auspiciado por la Sociedad de lucha contra el cáncer (Solca), destacó el enfoque del país en el control del cáncer infantil, con la leucemia a la cabeza donde fue el último informe estadístico sobre la situación. En la lista de la (LLA), el 45 % de los casos tienen mayor incidencia, y esta condición es un 45 % más común⁷.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 27.000 niños menores a 14 años en los Estados Unidos son diagnosticados con cáncer cada año, y aproximadamente 10.000 mueren a causa de esta patología. La OMS dio a conocer que los tumores del SNC y la leucemia son los dos tipos de cáncer más comunes en niños, la leucemia representa un tercio de todos los casos, siendo la (LLA) la más común, sin embargo, representa aproximadamente el 30% de las neoplasias malignas pediátricas en todo el mundo, de las cuales más del 75% son leucemia linfoblástica aguda⁸.

Para los hombres, la mayor incidencia de leucemia se da en países como Colombia, Brasil y Argentina, mientras para las mujeres la mayor incidencia se da en países como Argentina, Brasil y Ecuador. Las tendencias en las tasas de mortalidad por leucemia muestran ligeras disminuciones en algunos países de la región, mientras que se han registrado aumentos en Brasil y Ecuador⁶.

En comparación con otros continentes, los niños en América presentan un alto peligro de tener leucemia en Ecuador y Colombia debido a que tuvo la tasa de incidencia más alta en Sudamérica, con seis casos nuevos en niños menores de 15 años y entre 5,6 casos por 100.000 en niñas⁴.

En el ámbito nacional, conforme a los informes del INEC de 2018, la leucemia y sus derivados presentan 3426 mil casos de morbilidad en los egresos hospitalarios a lo largo de todas las provincias del Ecuador, lo cual, y considerando que la LMA es más frecuente en adultos de 20 y 50 años, es descubierto antes de los 60 años, logrando así alcanzar entre el

30 y 45% de referencia, por lo tanto el pronóstico empeora después que el diagnóstico se ha definido, alcanzándose una remisión completa en solo el 15% de los pacientes⁹.

En el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos en Ecuador llevado a cabo en el año 2016 se reportó 3.617 casos de leucemia, donde un total de 2.092 casos registrado pertenece a la población masculina mientras que 1.525 corresponde a la población femenina, Guayas ocupó el primer lugar con un total de 858 casos, Azuay con 570 casos ocupa el segundo lugar y Pichincha entra en tercer lugar 537, estas provincias cuentan con SOLCA¹⁰.

En la ciudad de Cuenca, estudios publicados en 2013 demostraron que la (LLA) es la forma más frecuente de cáncer, representando el 35,1% de la población. Por otra parte, en Quito en el año 2014 se analizaron un total de 137 pacientes con sospecha de leucemia aguda, de los cuales 102 pacientes fueron diagnosticados con LA infantil, lo que abarca aproximadamente el 74,45% de la población analizada. En Guayaquil, como se describe en la literatura mundial, la leucemia linfocítica aguda se presenta principalmente en hombres⁵.

Cada año se registran en el mundo miles de fallecimientos por cáncer, y pese a los avances terapéuticos y en ocasiones la única arma para la curación es el diagnóstico precoz. En el estudio de las células malignas se han acumulado un gran número de marcadores tumorales que van a ayudar a la detección de la enfermedad¹¹.

Si bien la Citometría de Flujo (CMF) es una técnica automatizada y útil, es extremadamente sensible para estudiar el inmunofenotipo de células comunes y patológicas. Este proceso logra el análisis multiparamétrico de los componentes celulares individuales de la suspensión, utilizando sus propiedades fisicoquímicas y la identificación de la manifestación de proteínas celulares, donde se utilizan procesos de disociación de tejidos como órganos linfoides o piel, se pueden identificar los componentes relevantes vigentes en la muestra. Dichos casos, se sugiere utilizar métodos inmunohistoquímicos¹².

Este método utiliza anticuerpos monoclonales (AcMo) los cuales incorporados a fluorocromos, los cuales son descubiertos y observados mediante un sistema adecuado y de forma veloz, ayuda a obtener un gran número de partículas en anulación en corto periodo (5 000 partículas); ofrece variado reporte de distintos parámetros celulares, identifica antígenos iguales de la superficie y citoplasmáticos, cuantifica la antigénica fuerte mediante varios canales de fluorescencia donde utiliza algunos marcadores para que de esta forma, pueda localizar la expresión de antígenos anormales sobre el blasto¹².

A través de una explicación bibliográfica minuciosa en base a la búsqueda, análisis y recolección de fuentes documentales se pretende aportar información relevante acerca del diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides, ya que la leucemia es una neoplasia que afecta a muchas personas alrededor del mundo, pues los tratamientos actuales aún no han dado los resultados anhelados por la ciencia médica.

Considerando todas las enfermedades dañinas de la sangre, las leucemias se muestran como uno de los retos más significativos en el estudio y tratamiento del cáncer, pues el índice de mortalidad es preocupante en el ámbito de salud nacional y mundial, por eso se planteó la siguiente formulación del problema.

¿Qué utilidad tiene la citometría de flujo para el diagnóstico de leucemias mieloides y linfoides?

La presente investigación se encaminó al diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides, donde se demuestra mediante la información obtenida de artículos y revistas científicas que nos permitió ampliar los conocimientos sobre los inmunofenotipos por citometría de flujo debido a que es un componente importante en el diagnóstico de las leucemias, ayuda en la valorización rápida e integral de los antígenos de membrana e intracelulares notables manifestados por las células leucémicas dependiendo de su estado de maduración.

El objetivo de este trabajo se basa en investigar mediante una revisión bibliográfica la utilidad de la citometría de flujo en el diagnóstico de leucemias mieloides y linfoides, describiéndolo en 3 acápites:

1. Analizar la información de los diferentes inmunofenotipos mediante la técnica de citometría de flujo para el diagnóstico de leucemias mieloides y linfoides.
2. Categorizar la información mediante la elaboración de un cuadro comparativo que permita plasmar los diferentes inmunofenotipos para el diagnóstico de las leucemias mieloides y linfoides.
3. Interpretar los valores de la especificidad y sensibilidad de la citometría de flujo en el diagnóstico de las leucemias mieloides y linfoides.

CAPÍTULO II.

MARCO TEÓRICO

Citometría de flujo

La (CMF) es un método automatizado muy sensible debido a que nos ayuda en el estudio de las células comunes y anormales, la inmunotipificación a través de la (CMF) es de gran utilidad en oncohematología ya que ayudan en la identificación de las células neoplásicas, es por esto que constituye un objeto integrado a los parámetros clínicos, biológicos y morfológicos; actualmente es la técnica esencial para la valoración de las leucemias¹³.

Para realizar el diagnóstico mediante (CMF) se hace un aspirado de la médula ósea, debido a que esta se encuentra impregnada por las células leucémicas; el espécimen se prepara en algunos tubos que acoplan un amplio número de anticuerpos que examinan varios marcadores propios de los linfocitos B o T, o de las células mieloides, de este modo se reconoce el tipo de la leucemia y sus estadios madurativos¹⁴.

Otra información que se logra obtener justo en el instante del diagnóstico es el reconocimiento de marcadores propios de la leucemia, cuando los niveles superan el umbral definido, el paciente debe adoptar un tratamiento más fuerte o un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos¹⁴.

Antecedentes Leucemias Mieloides y Linfoides

La hematología dio un cambio en 1845, cuando John Bennett, en Edimburgo, desarrolló una autopsia a John Menteith, el cual fue una persona de 28 años que falleció por que presentaba un nódulo esplénico; Bennett describió a esta persona a manera de “un caso de hipertrofia del bazo e hígado en el que la muerte tuvo lugar por supuración de la sangre”. Finalizó con que la sangre estaba petulante completamente por lo que esta persona sufrió alteraciones adentro de su sistema sanguíneo, por lo que se descartó hinchazón, en el documento plasmó por primera vez las células malignas de una persona con leucemia donde este podría tener una leucemia granulocítica crónica (LGC)¹⁵.

Bennett, publicó su artículo en el *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, donde menciona por primera vez que se vio a la leucemia como una entidad libre. Debido a que, en este número de la revista, Craige menciona un estudio idéntico al de Bennett, pero esta poco específico en su explicación patológica¹⁵.

Virchow, publicó en Berlín, otro estudio de leucemia, donde se trató de una mujer de 50 años que presentaba crecimiento en el bazo y una enfermedad crónica, la cual después de cuatro meses falleció. Durante la autopsia, Virchow descubrió una sustancia que detalló como semejante al pus en todos los vasos sanguíneos, con células que tenían peculiaridad

morfológica adecuado a una LLC. Dicho estudio de Virchow se dio a conocer en noviembre de 1854, varias semanas después del de Bennett¹⁵.

Tipo de Leucemias

Leucemia Mieloide Aguda

Es descrita como la LA más usual en las personas adultas, ya que es un cáncer que señala proliferación fuera de lo común de las células mieloides la cual es de principio clonal que impregnan la médula ósea, otros tejidos y la sangre periférica. El amontonamiento de dichas células las cuales se localizan en diferentes estados de maduración parcial debido a errores en la diferenciación por lo cual traslada a los elementos hematopoyéticos sanos, por lo que produce una infiltración extramedular e insuficiencia medular en el bazo, el hígado, la piel, las encías y el SNC¹⁶.

Clasificación

La precisión del subtipo de la LMA se basa en la observación a través del microscopio de la morfología celular. Los sistemas más usados para diagnosticar el subtipo son la clasificación de la FAB y el establecido por la (OMS) el cual se observa en el anexo 1.

Leucemia Mieloide Crónica

Es considerada como una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, la cual es frecuente en las tres series hematopoyéticas debido a que se origina en la célula madre pluripotencial. Muestra usualmente el cromosoma Filadelfia (Ph) o la reorganización del gen BCR-ABL, el cual refleja una traslocación mutua entre los cromosomas 9 y 22. El gen de unión BCR-ABL es el causante de la tarea de la tirosina quinasa y su patogenicidad en la enfermedad, constitutivamente elevada, por lo que es importante en el volumen de la alteración hematopoyética leucémica¹⁷.

Leucemia Linfoblástica Aguda:

Es la más habitual en la manifestación del cáncer en edad infantil, compone el 75-80% de leucemias en edad pediátrica y el 25% del cáncer. Constituye entre los dos y cinco años de edad en su punto de incidencia¹⁸.

Destaca ligeramente en los hombres en la pubertad, las diferencias geográficas son importantes en esta enfermedad; ya que, en los países con menos desarrollado, como el Norte de África y Medio Oriente, prevalecen los linfomas y las (LLA) de estirpe T, mientras que, en los países más desarrollados, la (LLA) de estirpe B es más común de las hemopatías malignas¹⁸.

Leucemia Linfoblástica Crónica:

Es un cáncer originado en los linfocitos, es un modelo específico de linfocitos de línea B maduros, estos emergen en la médula ósea y pasan por el organismo, los conductos linfáticos y la sangre. En su forma normal permanecen en la medula osea y tejidos linfáticos (bazo) creando pilos de otros tejidos, los agentes externos muestran cambios como consecuencia de estímulos (infección) maduras y finalmente defienden al organismo de agentes extraños que son perjudiciales¹⁸.

Métodos de diagnóstico para las leucemias

Se realiza una prueba de sangre que generalmente se toma de una vena del brazo; con esta se realiza un hemograma completo el cual calcula el número de glóbulos rojos, blancos y plaquetas este ensayo se realiza unido con un distintivo la cual muestra los valores de los distintos tipos de glóbulos blancos, esta prueba se la realiza a las personas que se sospecha tiene un problema sanguíneo¹⁹. También se realiza el frotis de sangre periférica el cual radica en colocar una pequeña cantidad de sangre en un portaobjeto, esta sirve para examinar células con un microscopio y lograr visualizar como destacan, la mayor parte de los pacientes con leucemia tienen abundantes glóbulos blancos inmaduros y bajos glóbulos rojos y plaquetas¹⁹.

El aspirado de medula ósea y la biopsia sirve para determinar si una persona padece leucemia; la biopsia se realiza extrayendo un pedazo de hueso y de médula la aguja jamshidi la cual perfora el hueso; y el aspirado de medula ósea se realiza insertando una aguja delgada y hueca en el hueso con eso se extrae una pequeña cantidad de líquido de medula ósea¹⁹.

Clasificación de los Inmunofenotipos

Mieloides

Tabla 1. Inmunofenotipos en las Leucemias Mieloides¹⁹.

TIPO	INMUNOFENOTIPOS
Mieloblástica	CD11, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR
Promielocítica	CD11, CD13, CD15, CD33
Monocítica	CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR
Mielomonocítica	CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
Eritroblástica	Glicoforina, espectrina, antígenos ABH, anhidrasa carbónica I, HLA-DR
Megacarioblástica	CD34, CD41, CD42, CD61

Fuente: Universidad Autónoma de Barcelona (2023)

Linfoides

Tabla 2. Inmunofenotipos en las Leucemias Linfoides²⁰.

TIPO	INMUNOFENOTIPOS
Linfoide	CD19
	CD20
	CD21
	CD66c
	CD200
	CD5
	CD23
	CD79b
	FMC7
	CD7

Fuente: Alba Raya (2019)

Inmunofenotipos en las Leucemias Mieloides y Linfoides

Mieloides

CD13

El CD13 también conocido como aminopeptidasa N o membrana alanil aminopeptidasa es una membrana tipo II, modula el desarrollo y las actividades celulares relacionadas con el sistema inmunitario que regula las funciones de los mediadores inflamatorios, se expresa dentro del sistema hematopoyético, es predominante en el linaje mielomonocítico, se ha utilizado durante mucho tiempo como marcador de linaje en la caracterización y tipificación de las leucemias o linfomas. Sin embargo, el CD13 no es solo un marcador celular, sino también una molécula que ayuda a modular el desarrollo y función de las células inmunorelacionadas²¹.

CD14

El gen CD14 humano consta de dos exones y codifica una proteína de 356 aminoácidos con repeticiones ricas en leucina, la proteína se expresa como una molécula de superficie celular que se encuentra anclada a glicosil-fosfatidinositol (GPI), esta carece de un dominio transmembrana. El CD14 es indispensable en los trastornos inflamatorios²².

El CD14 puede ser expresado por células de origen tanto hematopoyético como no hematopoyético; como una membrana celular o proteína secretada, en el primer descrito sobre la CD14 en el reconocimiento de LPS fue la mejora de la sensibilidad de las células inmunitarias innatas a este estímulo inflamatorio²³.

CD33

El CD33 se expresa en blastos leucémicos y células inductoras de leucemia en la mayoría (88%) de las personas que presentan LMA, que en condiciones normales las células madre hematopoyéticas, además, los resultados preclínicos demostraron una mayor actividad anti-LMA de las células CARTA específicas de CD33, las células CAR-T pueden ser un desafío debido al potencial a largo plazo de la supresión de la hematopoyesis²⁴.

CD34

Las primeras células progenitoras hematopoyéticas expresaron CD34 Ag en sus superficies celulares, también las poblaciones de células CD34 separadas por perlas inmunomagnéticas que son obtenidas de la médula ósea y de la sangre periférica, pueden formar todo tipo de colonias derivadas de las células madre hematopoyéticas y así lograr un multilinaje derivada a largo plazo. Por lo que se estableció la importancia de CD34 Ag como marcador de selección fiable de células madre hematopoyéticas humanas, sin embargo, la importancia fundamental de CD34 Ag en la hematopoyesis temprana aún no está aclarada por completo²⁵.

HLA-DR

La inmunidad de las células T depende de la presentación de las células T CD4, son responsables de la secreción de citosinas y del estímulo de la apoptosis en las células afectadas, las células T se activan en el reconocimiento del receptor y la unión de los complejos principales de histocompatibilidad. Debido al alto polimorfismo, los HLA pueden presentar una amplia gama de péptidos de proteínas extrañas como propias que son reconocidas por las células T²⁶.

Linfoides

CD66c

Los antígenos CD66a, CD66b, CD66c y CD66d en la hematopoyesis normal son expuestos en la superficie de células mieloides como mielocitos, meta mielocitos y se reduce progresivamente mientras se da la maduración, el antígeno CD66c en las enfermedades hematológicas malignas se manifiesta en células mieloides que permanecen en distintas fases de maduración, tanto las leucemias agudas como crónicas para el desarrollo de *anoikis*, la cual es una forma de muerte celular sintetizada e inducida por la pérdida de la célula a la matriz extracelular²⁷.

CD7

El CD7 representa un fuerte objetivo para la inmunoterapia con leucemia/leucemia linfoblástica T, los linfocitos T CD7-CAR resistentes a fratricidas derivados de nano cuerpos demuestran que una respuesta antitumoral prometedor y duradera con toxicidad tolerable²⁸.

CD7 es una proteína transmembrana que se presenta altamente en la LA de células T y en subconjunto en los linfomas de células T periféricos, se demostró que la interrupción genómica dirigida del gen CD7 permitió la expansión de las células T CD7 CAR sin comprometer su función citotóxica²⁹.

CD19

Tiene un papel destacado en la oncología clínica, la CD19 se induce en el punto de compromiso del linaje B durante la diferenciación de la célula madre hematopoyética, su expresión continua a través de la diferenciación de células preB y B maduras hasta que al final regula a la baja durante la diferenciación terminal en células plasmáticas, el CD19 es muy útil en el diagnóstico de leucemias y linfomas mediante anticuerpos monoclonales y cartometría de flujo³⁰.

CD21

La ausencia de CD21 por parte de las células B va a dar como resultado una alterada respuesta humoral de los antígenos dependientes de T que se caracteriza por una reducción en retención folicular de las células B y la supervivencia del centro germinal, el CD21 es el complemento de CD3 que se une al antígeno al activarse el sistema del complemento el cual es de inmunidad innata al regular los linfocitos B³¹.

Utilidad de la citometría de flujo en las leucemias mieloides y linfoides

Su utilidad se basa en el vínculo con otros métodos ya que contribuye con una gran sensibilidad, rapidez y versatilidad analítica del análisis de la célula donde aprueba que su uso sea en distintas áreas como el descubrimiento y cuantificación de células anormales, la monitorización de diferentes técnicas terapéuticas, cuantificación y la detección de antígenos³².

Desde hace tiempo atrás se conoce la utilidad del inmunofenotipo en la categorización de las leucemias, en las LMA resulta importante en el diagnóstico de las leucemias megacarioblásticas y de la variante microgranular; puede plantear problemas diagnósticos en la clasificación de estas leucemias a través de la expresión antígenos frente a las diferentes líneas mieloides y sus estadios madurativos³².

CAPÍTULO III.

METODOLOGÍA

Tipo de investigación

Este trabajo de indagación abarcará el tema “Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides” fue una investigación de revisión bibliográfica donde se procedió a buscar e indagar artículos científicos para la recopilación, selección, análisis e interpretación de la información y con esto obtener conclusiones de ellos.

Según el nivel

Es de carácter descriptivo debido a que se realizó una búsqueda, análisis y descripción de bases de datos de grande importancia y con información reciente de sitios oficiales web y artículos científicos que van a tener relación al tema basado en el diagnóstico por citometría de flujo en Leucemias mieloides y linfoides ya que en esta investigación se mencionó los inmunofenotipos más útiles para cada leucemia.

Según el enfoque

Cualitativo debido a que se enfocó en conseguir información de diversas fuentes bibliográficas, como el análisis de hechos y resultados reportados en estudios a nivel Mundial, Sudamericano y Nacional.

Según el diseño

No experimental ya que no se utilizaron variables de investigación, por tanto, se procedió a recopilar la información más importante para así obtener datos basados en artículos científicos, sitios oficiales y estudios realizados recientemente.

Según la secuencia temporal

De corte transversal porque se llevó a cabo en la etapa de tiempo de mayo a noviembre 2023 y en un único bloque de resultados.

Según la cronología de los hechos

Es retrospectiva debido a que se analizó artículos ya publicados, debido a que se aplicó una búsqueda, análisis, selección y recolección de información determinada mediante documentos, archivos y publicaciones relevantes.

Población y muestra

Población

La población quedó establecida por un total de 55 artículos científicos que incluyen los temas referentes a la investigación utilizando palabras claves para las variables de estudio puesto que se encontraron publicadas en bases de datos científicas como Scielo (10), Redalyc (5), NCBI (3), PubMed (15), Dialnet (7), Medigraphic (7), Elsevier (8). En referencia a artículos y estudios referentes al diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides.

Muestra

La muestra quedó conformada aplicando criterios de investigación por la revisión bibliográfica de 27 artículos vinculados al diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides, con una validez de entre 5 a 10 años de haber sido publicadas y que se encuentren disponibles en las bases de datos seleccionadas como: Scielo, Redalyc, Dialnet, Medigraphic, Elsevier, PubMed, Lilacs, Link Springer.

Criterios de inclusión

- Artículos publicados de los últimos 5 a 10 años.
- Artículos científicos que posean información importante con respecto al tema diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides
- Fuentes de bases científicas que tengan validez e información garantizada
- Artículos científicos que aborden sobre el estudio de la leucemia.

Criterios de exclusión

- Artículos mal documentados, duplicados o incompletos.
- Documentos de sitios web que no cuenten con información garantizada.
- Artículos que cuenten con más de 10 años de antigüedad.
- Artículos que no cuenten con información acerca de los inmunofenotipos.

Consideraciones Éticas

La muestra que se manejó no fue de origen biológico por lo que no existieron conflictos bioéticos, al contrario, se acataron las normas éticas en la investigación científica y los resultados no fueron empleados con fines maleficentes.

Método de estudio

La investigación consideró el análisis de revistas, documentos, sitios web con aporte científico y libros facilitando información viable para el desarrollo del tema acerca de (CMF) para el diagnóstico de leucemias mieloides y linfoides.

- **Métodos empíricos**

Análisis documental

Consistió en el análisis de artículos y la comprensión de la distinta información relevante de la (CMF) para el diagnóstico de leucemias mieloides y linfoides.

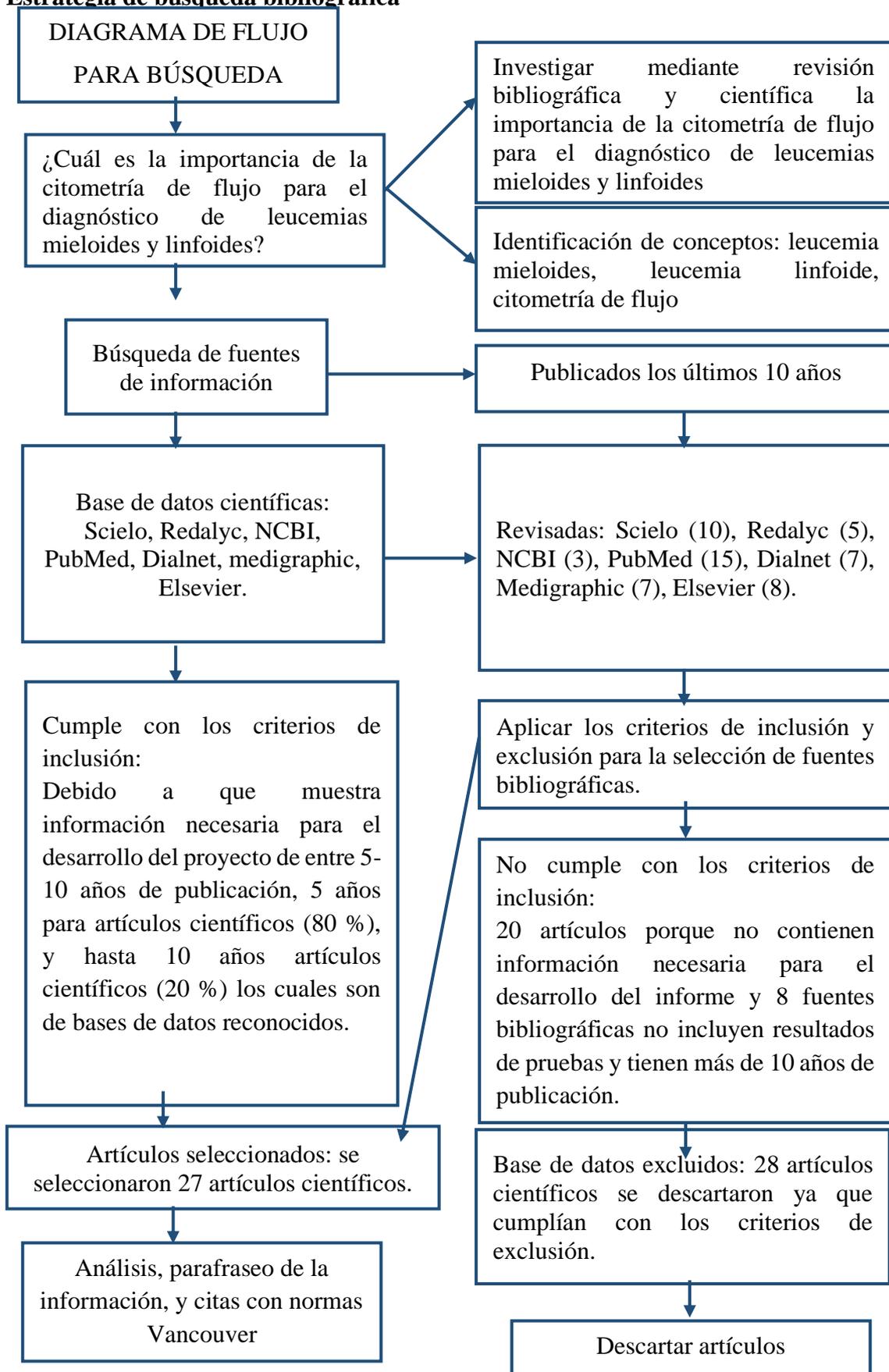
- **Métodos teóricos**

Con la revisión de artículos científicos se conocieron los avances del tema en el lapso del tiempo hasta hoy y la importancia de la (CMF) para el diagnóstico de leucemias. Con la investigación de revistas permitió realizar un análisis y una correlación de datos con respecto al tema.

Métodos y procedimientos

Para seleccionar las fuentes bibliográficas se tomó en consideración el título de la investigación, con esto se determinó el nivel de relación con el tema a tratar, después se realizó una lectura analítica porque para finalizar se seleccionó las fuentes que tuvieron referencia con los criterios de inclusión y exclusión.

Estrategia de búsqueda bibliográfica



CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este capítulo describe los resultados obtenidos de las diferentes revistas científicas acerca del diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides.

En esta tabla se menciona los inmunofenotipos que se encuentran en las leucemias mieloides y linfoides, indicando los valores de referencia de cada uno de ellos.

Tabla 3. Diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides.

Immunofenotipos de la Leucemia Mieloide	Lectura de la expresión del inmunofenotipo (%)	Immunofenotipos de la Leucemia Linfoide	Lectura de la expresión del inmunofenotipo (%)	Autor y año
-----	-----	CD5	80,25	<i>Triana et al,2020</i> ³³ .
-----	-----	CD19	99,94	
-----	-----	CD20	81,56	
-----	-----	CD20	84,86	<i>Mancero et al,2020</i> ³⁴ .
-----	-----	CD34	90	
-----	-----	CD45	65,47	
CD13	56,47	CD19	98,43	<i>Piedras et al</i> ³⁵ .
CD14	5,46	CD20	83,45	
CD15	Positivo	-----	-----	
CD33	Positivo	-----	-----	
CD41	Positivo	-----	-----	
-----	-----	CD19	98,56	<i>Ruiz et al,2015</i> ³⁶ .
-----	-----	CD20	82,37	
-----	-----	CD34	91,43	
-----	-----	CD45	66,7	
CD26	83,23	-----	-----	<i>Bengiό et al,2022</i> ³⁷ .
-----	-----	CD45	66,34	<i>Lopez et al,2016</i> ³⁸ .
CD13	55,21	CD66c	4,54	<i>Cruz et al,2018</i> ³⁹ .
CD15	Positivo	-----	-----	
CD33	Positivo	-----	-----	
CD65	Positivo	-----	-----	
-----	-----	CD20	Positivo	<i>Castañeda et al,2022</i> ⁴⁰ .
-----	-----	CD45	Positivo	
-----	-----	CD3	Positivo	<i>Espinoza et al,2019</i> ⁴¹ .
-----	-----	CD19	27,71	

-----	-----	CD3	Positivo	<i>Orellana et al,2013</i> ⁴² .
-----	-----	CD45	Positivo	
CD13	57,74	CD19	28,34	<i>Aldama et al,2023</i> ⁴³ .
CD14	5,02	CD34	Positivo	
CD13	56,76	CD20	24	<i>Novoa et al, 2013</i> ⁴⁴ .
CD33	15	CD34	71	
CD117	4	CD45	28	

En la tabla 3 se mencionan el diagnóstico por citometría de flujo en leucemias mieloides y linfoides donde se muestra como fueron los resultados de cada uno de los autores, Triana *et al*, menciona que, al identificar los antígenos mediante ensayo multiparamétrico de 4 colores, la expresión del CD5 es de 80,25 %; el CD19, 99,94 % y el CD20 81,56 %; López *et al*, en su estudio indica que en niños la expresión de los inmunofenotipos CD13, CD14 y CD34 son disminuidas o ausentes.

Mancero *et al*, en su estudio menciona que las células de (LLA) tienen marcadores específicos en su superficie los cuales se denominan proteínas, estos marcadores tienen un patrón que se denomina inmunofenotipo estos se utiliza en la citometría de flujo para identificarla de las células sanguíneas sanas y otros tipos de leucemias que también incluyen linfocitos, Ruiz *et al*,2015, realizó un estudio mediante la citometría de flujo donde utilizó anticuerpos contra CD45 y CD10 ya que las células que marcaron estos inmunofenotipos fueron seleccionados mediante una ventana electrónica, obtuvo 100,000 células seleccionadas, donde se quería que estas tengan una pureza de 99% o mayor.

En los artículos mencionados en esta tabla se puede ver que los valores representan a los resultados obtenidos de cada uno de ellos para identificar si es una leucemia mieloide o linfocida todos estos resultados se obtuvieron mediante la citometría de flujo.

Se menciona los inmunofenotipos más utilizados para el diagnóstico de leucemia mieloide y linfocida donde se realizó el conteo del número de autores que utilizaron diferentes inmunofenotipos sacando con ello el porcentaje que corresponde a cada uno.

Tabla 4. Cuadro comparativo con los diferentes inmunofenotipos para el diagnóstico de las leucemias mieloides y linfocidas.

Leucemia Mieloide Aguda	Nº de autores	Total (%)	Leucemia Linfocida Aguda	Nº de Autores	Total (%)	Autores (ver anexo 8)
CD33	7	58%	CD19	5	23%	1, 4, 6, 8, 14, 16, 17, 20
CD13	5	42%	CD7	4	19%	1, 4, 6, 8, 16, 20
CD15	3	25%	CD20	3	14%	1, 4, 8, 18
CD14	2	17%	CD5	3	14%	1, 4, 8, 16

CD41	1	8%	CD10	3	14%	1, 8, 14
CD56	1	8%	CD2	3	14%	1, 4, 9, 8, 16
CD117	1	8%	CD3	3	14%	1, 4, 18
CD65	1	8%	CD21	2	9%	1, 4, 8
CD7	1	8%	CD22	2	9%	1, 16
CD5	1	8%	CD1	2	9%	4, 16
CD36	1	8%	CD15	1	4%	9, 16
CD34	1	8%	CD13	1	4%	9, 18

Para Piedras *et al* menciona que el inmunofenotipo más sensible en la (LMA) es el CD33 con un 58% ya que es característica de una célula que tiene una proteína en su superficie. En las células normales, CD33 participa en la señalización, adhesión y multiplicación celular. Es posible que las células cancerosas que producen mucha cantidad hacen que el CD33 se multipliquen más rápido y así saber si un cáncer es positivo para CD33 quizás ayude a planificar el tratamiento, Dorantes *et al* da a conocer acerca del CD13 con un porcentaje de 33% que también es sensible para el diagnóstico de leucemia.

Piedras *et al*, recalca los inmunofenotipos para la (LLA) donde en el linaje B están: CD19, CD10, CD20 mientras que en el linaje T: CD2, CD5, CD10 esto va a ayudar a un diagnóstico rápido y preciso, lo cual posibilita un tratamiento individualizado, el seguimiento de la enfermedad según cada caso y una evaluación precisa de la efectividad del tratamiento de los pacientes.

En la tabla 5 se hace referencia acerca de los anticuerpos para la inmunofenotipación de leucemias agudas donde se recomienda usar la combinación de anticuerpos anti CD19, CD79a, CD3 y mieloperoxidasa, para identificar células de linaje mielóide.

Tabla 5. Clasificación de los inmunofenotipos de las leucemias agudas

Indicación	Linaje	Diferenciación / Maduración	Subclasificación	Opcional	Autor y año
(LLA) de precursores B	CD19, CD79a citoplasmático	CD34, CD45, CD20 y CD38	CD10, Ig de superficie, cadenas μ citoplásmicas	TdT, CD13 y CD33	<i>Pino et al</i> , 2014 ⁵⁵ .
(LLA) de células precursoras T	CD3 (citoplasmático y de superficie) y CD7	CD34, CD45, TdT, CD1a, CD99		CD2, CD4, CD5, CD8, CD13 y CD33	

Leucemia Mieloide Aguda	MPO (citoplásmica), CD13 y CD117	HLA-DR, CD34 y CD45	CD64, CD15, CD11b, CD300, CD105, CD56 y CD71	CD36, CD14, CD123 y CD61	
-------------------------	----------------------------------	---------------------	--	--------------------------	--

Fuente: Pino (2014)

Para la LL de células T, se consideró necesaria la demostración del antígeno CD3 y CD7 para determinar el linaje, y se aceptaron CD34, CD45, CD1d, TdT y CD99 como necesarios para determinar la distribución. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-CD2, CD4, CD5 y CD8 son adyuvantes, así como los anticuerpos anti-CD13 y CD33 para indicar anomalías⁵⁵.

En la (LMA), se acepta que los inmunofenotipos que definen el linaje son la mieloperoxidasa citoplásmica, el antígeno CD13 y el CD117. La maduración de este linaje se basa en el estudio de los antígenos HLA-DR, CD34 y CD45, mientras que los diferentes tipos requiere el estudio de los anticuerpos CD11b, CD15, CD56, CD64, CD71 y CD300. Se ha demostrado que los anticuerpos contra CD14, CD36, CD61 y CD123 complementan la subclasificación de estas afecciones⁵⁵.

En esta tabla se menciona la sensibilidad y especificidad de dos métodos de diagnóstico para determinar los tipos de leucemia.

Tabla 6. Especificidad y sensibilidad de la citometría de flujo en el diagnóstico de las leucemias.

Citometría de Flujo		Inmunohistoquímica		Autor y año
Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	
91.3%	92.1%	94.5%	87.5%	Collante <i>et al</i> , 2015 ⁵⁶ .
100%	83%	100%	100%	Vásquez <i>et al</i> , 2013 ⁵⁷ .
100%	100%	-----	-----	Paiva <i>et al</i> , 2019 ⁵⁸ .
91%	93%	-----	-----	Bottini <i>et al</i> , 2016 ⁵⁹ .

Collante *et al*, menciona que en sus estudios realizados encontró que la leucemia aguda muestra una sensibilidad del 92.1% y una especificidad de 91.3%, Vásquez *et al*, dice que la leucemia linfocítica aguda presenta una sensibilidad de 100% y una especificidad de 100% lo que esto demuestra que la (CMF) en el diagnóstico de esta leucemia es el más importante para poder identificarla, mientras que la leucemia mieloide aguda presenta una sensibilidad de 83% y una especificidad de 100%.

Vásquez *et al*, en su artículo indica que en el caso de la (LLA) los resultados mostraron que el método es altamente sensible y específico pese a que obtuvo una sensibilidad de 83% lo cual es alto, con el análisis de inmunotipificación con el cual se llegó a obtener un 100% de la especificidad del método, al final la (CMF) indicó valores altos de validez señala que algunos tipos de leucemias como (LMA)-M5, (LMA)-M6 y (LMA)-7 no se presentaron ya que su porcentaje fue muy bajo.

También Vásquez *et al* y Paiva *et al*, en sus artículos llegarán a la conclusión que mediante la técnica de citometría de flujo lograron obtener el 100% de especificidad en sus estudios, pero Vásquez *et al* y Collante *et al*, realizaron sus estudios con la técnica de inmunohistoquímica donde a los dos le dio una sensibilidad y especificidad más alta que en la técnica anteriormente mencionada.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

La (CMF) en el diagnóstico de las leucemias mieloides analiza las propiedades de las células cancerosas por lo cual el especialista puede determinar el tipo o subtipo de las diferentes leucemias, ya que esta información es trascendente para el tratamiento según el tipo de leucemia, para realizar esta prueba se debe emplear diferentes paneles de anticuerpos monoclonales que estén dirigidos contra los antígenos intracitoplasmáticos.

El diagnóstico de la leucemia mieloide y linfoide a través de la (CMF) es primordial en el cuadro comparativo se estableció los inmunofenotipos más frecuentes que se utiliza como es en el caso de la (LMA) es el CD33 y el CD13 finalmente para la (LLA) son los CD19, CD7, CD20.

La especificidad y sensibilidad de la (CMF) es alta en los diferentes tipos de leucemia es muy importante, debido a que nos demuestra si esta prueba es confiable para diagnosticar los tipos de leucemia, esto sirve para que el médico de un diagnóstico y tratamiento según el tipo de leucemia, en esta técnica se deben emplear translocaciones cripticas para evitar un falso negativo y un fallo en la técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quintero Yamilé et al. Leucemia mieloide aguda: influencia pronóstica de algunos biomarcadores y la respuesta terapéutica en los pacientes menores de 60 años. *Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2021 Sep [citado 2023 Jul 03]; 37(3): e1455. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892021000300006&lng=es. Epub 01-Sep-2021.
2. Cushpa, Danny. *Universidad Nacional de Chimborazo Facultad de Ciencias de la Salud Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico. Especificidad de Los Marcadores CYFRA 21.1 Y El ca 72.4 En El Diagnóstico de Procesos Tumorales*. 2022.
3. Serna Javier. Leucemia Linfocítica Aguda. *Aeal Explica* [Internet]. 2015 [citado 29 Jun 2023]. Disponible en: http://www.aeal.es/nueva_web/wp-content/uploads/2015/09/GUIA_LLC_AEAL.pdf
4. Pérez Teresa et al. Caracterización de los pacientes con leucemia aguda en un hospital de tercer nivel de Quito – Ecuador. *Rev. Cambios*. [Internet] 2019 [21 de junio de 2023]; 18(2):24-3. <https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n2.2019.535>
5. Leyto Cruz F. Leucemia Mieloide Aguda. *Rev Hematol Mex*. [Internet] 2018 [21 de junio de 2023]; 2018 ene; 19(1):24-40
6. Bonilla Cindy. Análisis de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica tratados en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (Solca) Núcleo Quito en el periodo 2000-2017. Tesis Doctoral. Quito. Repositorio PUCE. 2017. <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/16462/TEISIS%25CINDY%25BONILLA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Marengo Juan. Leucemias en niños de 0-19 años en la ciudad de Guayaquil. período 2005-2014. [Internet]. Solca. 2017. [21 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/2%20Boletin%20Epi%20Leucemias%20infantil%20de%200-19.pdf>
8. Collante Joyce et al. Validez de la citometría de flujo para diagnóstico de leucemia. Tesis Doctoral. Repositorio Universidad del Norte 2015. <https://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/handle/10584/10699/1045722453.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Sainz Sergio et al. Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfocítica aguda. *Bio review*. [Internet]. 2019. [21 de junio de 2023]; 8(99):34-42.
10. Díaz Alexander. Prevalencia de Leucemia Mieloide Aguda por Citometría de Flujo en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero del 2019 a agosto del 2020. Trabajo de titulación. Quito. Repositorio UCE. 2020.

<http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/22649/1/T-UCE-0014-CME-134.pdf>

11. Vanegas Johanna et al. Sobrevivencia de pacientes infantiles diagnosticados con leucemia mieloide aguda en el Ecuador. *reciMundo*. [Internet].2019. [21 de junio de 2023] ;3(2):698-720. 10.26820/recimundo/3. (2). abril.2019.698-720
12. Suarez Marsan. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Rev hematología* [Internet]. 2015 [citado 29 Jun 2023]. Disponible en:
<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/313/183>
13. Marrero Triana. Diagnostico por citometría de flujo en paciente con leucemia linfocítica crónica. *Rev hematología*. [Internet].2020. [29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1244/1088>
14. Bibliografía descargada
15. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1732§ionid=121014793>
16. Díaz Alexander. Prevalencia de leucemia mieloide aguda por citometría de flujo en el hospital Carlos Andrade Marín de enero del 2019 a agosto del 2020. Trabajo de Titulación. Repositorio UCE. Disponible en:
<http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/22649/1/T-UCE-0014-CME-134.pdf>
17. Romero Adrian. Leucemia Mieloide crónica, paradigma de tratamiento en oncohematología. *Rev Hematologica*. [Internet].2020. [03 de julio de 2023]. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1308/957>
18. Atienza Lassaletta. Leucemia Linfocítica Aguda. Hospital Universitario Niño Jesús. [Internet].2016. [3 de julio de 2023]. Disponible en:
https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/03/n6-380-389_Lassaletta.pdf
19. American Cancer Society. Detección temprana, diagnóstico y tipos de leucemia linfocítica aguda. [Internet].2020. [03 de julio de 2023]. Disponible en:
<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9056.00.pdf>
20. Alba Mora. Nuevos Marcadores biológicos para el diagnóstico y pronóstico de la leucemia linfocítica crónica. Tesis Doctoral. Bistream. Disponible en:
<https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/669840/amr1de1.pdf;jsessionid=97CEDA074964BFAE57ADDEC7E13D5277?sequence=1>
21. Lu C, Amin MA, Fox DA. CD13/Aminopeptidase N Is a Potential Therapeutic Target for Inflammatory Disorders. *J Immunol*. 2020 Jan 1;204(1):3-11. doi: 10.4049/jimmunol.1900868. PMID: 31848300; PMCID: PMC6997018.
22. Christine Schütt, CD14, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Volume 31, Issue 5, 1999, Pages 545-549, ISSN 1357-2725, [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(98\)00153-8](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(98)00153-8).
23. Ivan Zanoni. Papel de CD14 en la protección del huésped contra infecciones y en la regulación del metabolismo. *Frontiers*. [Internet].2019. [22 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2013.00032/full>

24. Sonoda Y. Human CD34-negative hematopoietic stem cells: The current understanding of their biological nature. *Exp Hematol.* 2021 Apr; 96:13-26. doi: 10.1016/j.exphem.2021.02.004. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610645.
25. Szeto C, Bloom JI, Sloane H, Lobos CA, Fodor J, Jayasinghe D, Chatzileontiadou DSM, Grant EJ, Buckle AM, Gras S. Impact of HLA-DR Antigen Binding Cleft Rigidity on T Cell Recognition. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 25;21(19):7081. doi: 10.3390/ijms21197081. PMID: 32992915; PMCID: PMC7582474.
26. Shirley Cruz et al. Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica linfoide aguda. *Scielo.* [Internet].2019. [22 de junio de 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892018000300003
27. Zhang M et al. Autologous Nanobody-Derived Fratricide-Resistant CD7-CAR T-cell Therapy for Patients with Relapsed and Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2022 Jul 1;28(13):2830-2843. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4097. PMID: 35435984.
28. Gomes-Silva D et al. CD7-edited T cells expressing a CD7-specific CAR for the therapy of T-cell malignancies. *Blood.* 2017 Jul 20;130(3):285-296. doi: 10.1182/blood-2017-01-761320. Epub 2017 May 24. PMID: 28539325; PMCID: PMC5520470.
29. Scheuermann RH, Racila E. CD19 antigen in leukemia and lymphoma diagnosis and immunotherapy. *Leuk Lymphoma.* 1995 Aug;18(5-6):385-97. doi: 10.3109/10428199509059636. PMID: 8528044.
30. Carroll Michael. CD21/CD35 in B cell activation. *ScienceDirect.* [Internet].2019. [22 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532398901208?via%3Dihub>
31. Gjertsson I et al. A close-up on the expanding landscape of CD21-/low B cells in humans. *Clin Exp Immunol.* 2022 Dec 31;210(3):217-229. doi: 10.1093/cei/uxac103. PMID: 36380692; PMCID: PMC9985162.
32. Orfao Alberto. La citometría de flujo en el diagnóstico clínico. [Internet]. [22 de junio de 2023]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/61903411.pdf>
33. Triana Marrero, Y., Marsán Suárez, V., & Duarte Pérez, Y. (2020). Diagnóstico por citometría de flujo de paciente con leucemia linfocítica crónica. *Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia*, 36 (4). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400007
34. Mancero M, Arellano K, Santo K, Rodríguez M. Leucemia linfoblástica aguda diagnóstico. Saberes del conocimiento, editorial. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento* [Internet]. 2020 May 20 [cited 2023 Sep 17]; 4(2): 53-63. Available from: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/822>
35. Piedras, J., López-Karpovitch, X., & Cárdenas, MR (1997). Inmunofenotipos celulares en 97 adultos con leucemia aguda. *Revista de investigación clínica; órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*, 49 (6). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9528305/>

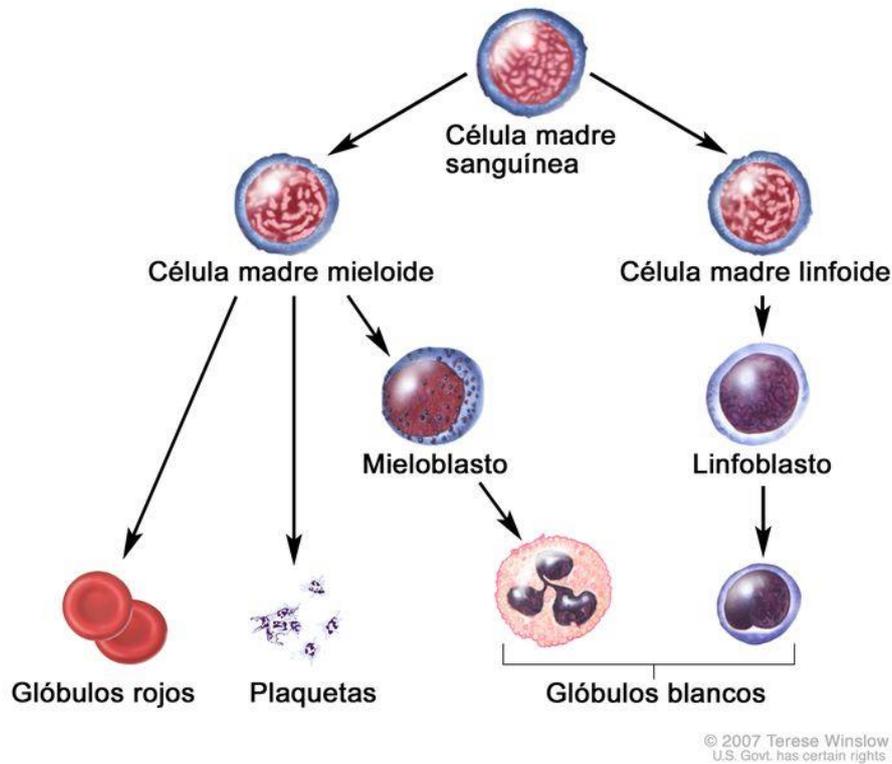
36. Ruiz-Delgado, Guillermo, et al. *Leucemia En Células Del Donador (LCD): Un Estudio Prospectivo de Su Identificación Y Tratamiento GACETA MÉDICA de MÉXICO ARTÍCULO ORIGINAL Correspondencia*. 2014.
37. Rm, Bengió, et al. *Detección de Stem Cell Leucémica (CD26+) En Pacientes Con Leucemia Mieloide Crónica Con Diferente Respuesta Molecular Detection of Leukemic Stem Cell (CD26+) in Patients with Chronic Myeloid Leukemia with Different Molecular Response*. 2021.
38. Cristina López-Jiménez, D, et al. *La Clínica Y El Laboratorio Enfoque Diagnóstico de Las Leucemias Mieloides Agudas Pediátricas Diagnostic Approach of Pediatric Acute Myeloid Leukemias*. 2016.
39. Rubio, Shirley, et al. “ARTÍCULO de REVISIÓN Caracterización Biológica Del Marcador CD66c Y Su Importancia Clínica En La Leucemia Linfoide Aguda Biological Characterization of the CD66c Marker and Its Clinical Importance in Acute Lymphoid Leukemia.” *Revista Cubana de Hematología, Inmunología Y Hemoterapia*, vol. 34, no. 3, 2018, p. 1. Accessed 9 oct. 2023.
40. Castañeda-Partida, Laura, et al. “Global Expression Profiling of CD10+/CD19+Pre-B Lymphoblasts from Hispanic B-ALL Patients Correlates with Comparative TARGET Database Analysis.” *Discover Oncology*, vol. 13, no. 1, 21 Apr. 2022, <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00480-7>. Accessed 9 Oct. 2023.
41. Ignacio, Cristóbal, and Espinoza Diaz. *Leucemia Linfoblástica Aguda Y Complicaciones Neurológicas En Niños Y Adolescentes Resumen*. 2019.
42. Orellana, Manuel. *Desde El Laboratorio a La Clínica Citometría de Flujo: Qué Puede Aportar al Diagnóstico Hematológico En Pediatría*. 2012.
43. Aldama, D. *Sensibilidad Y Especificidad de Morfología, Inmunofenotipo E Histopatología Para El Diagnóstico de Leucemias Agudas En Un Centro Del Noreste de México*. 13 sept. 2023.
44. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. Novoa Viviana, Núñez Neri A., Carballo Orlando G., Lessa Carmen F. Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2013 Feb [citado 2023 Sep 24] ; 73(1): 9-16. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000100002&lng=es.
45. Dorantes-Acosta E, Medina-Sanson A, Dávila-Ornelas K, López-Martínez B. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2013 [citado el 14 de diciembre de 2023];12(3):136–42. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-clasificacion-inmunologica-leucemias-agudas-linfoblasticas-X1665920113270088>
46. Vista de Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides [Internet]. Com.ar. [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/449/661>

47. Pino Blanco Daily, Macías Abraham Consuelo, Lahera Sánchez Tania, Marsán Suárez Vianed, Sánchez Segura Miriam de la C, del Valle Pérez Lázaro O et al . Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 Mar [citado 2023 Dic 14] ; 30(1): 27-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100005&lng=es.
48. Soriano-Villalobos I, Vásquez-Danjanovic E, Niquén-Fiestas S, Fernández-Infantes M, Castañeda-Coronel K, Fernández J, et al. Artículo Original [Internet]. Bvsalud.org. [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1051761/rcm-v8-n1-2015_pag5-8.pdf
49. Torres et al. Leucemia bifenotípica aguda B/T: presentación de caso clínico. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2015 [citado 2023 Dic 14] ; 56(2): 45-48. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762015000200007&lng=es.
50. Marsán et al. Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfoide Aguda Infantil. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2016 Dic [citado 2023 Dic 14] ; 32(4): 483-493. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400007&lng=es.
51. Rubio et al. Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfoide aguda [Internet]. Revistabioreview.com. [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.revistabioreview.com/revista-nota.php?nota=1866&revista=148>
52. Herrera et al,2019. 1.06CARAC [Internet]. Binasss.sa.cr. [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/561/06CARAC.html>
53. Ríos et al,2019. Redalyc.org. [citado el 14 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2310/231074789008/html/>
54. Novoa Viviana, Núñez Neri A., Carballo Orlando G., Lessa Carmen F.. Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2013 Feb [citado 2023 Sep 24] ; 73(1): 9-16. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000100002&lng=es.
55. Pino Blanco Daily, Macías Abraham Consuelo, Lahera Sánchez Tania, Marsán Suárez Vianed, Sánchez Segura Miriam de la C, del Valle Pérez Lázaro O et al . Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 Mar [citado 2023 Sep 24] ; 30(1): 27-35. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100005&lng=es.

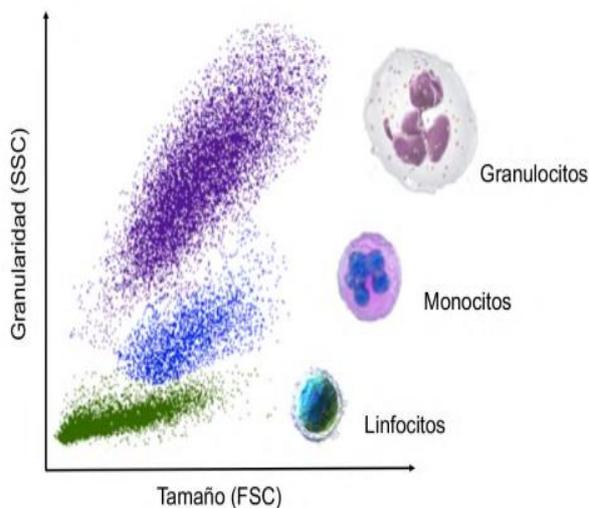
56. Collante Jiménez, Joyce, et al. *Validez de la citometría de flujo para diagnóstico de leucemia. laboratorios rey fals-registro poblacional de cáncer de barranquilla. 2010-2015.* 1143.
57. Vasquez, et al. Bvsalud.org. Recuperado el 10 de octubre de 2023, de https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/06/189655/validacion-del-metodo-mispho-para-el-diagnostico-de-leucemias-a_vPfXUae.pdf
58. Paiva, Bruno . *Citometría de Flujo En Hematología.* 2019. Disponible en: https://www.doctaforum.com/hematologia48h/2019/resumenes/Paiva_Bruno.pdf
59. Bottini, P. V., and C. R. Garlipp. “Comparação Entre Microscopia Óptica E Citometria de Fluxo.” *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*, vol. 42, no. 3, 2006, pp. 157–162, www.redalyc.org/articulo.oa?id=393541929003. Accessed 14 Dec. 2023.

ANEXOS

Anexo 1. Leucemia Mieloide Aguda que se suelen transformar en un tipo de glóbulo blanco inmaduro que se llama mieloblasto.



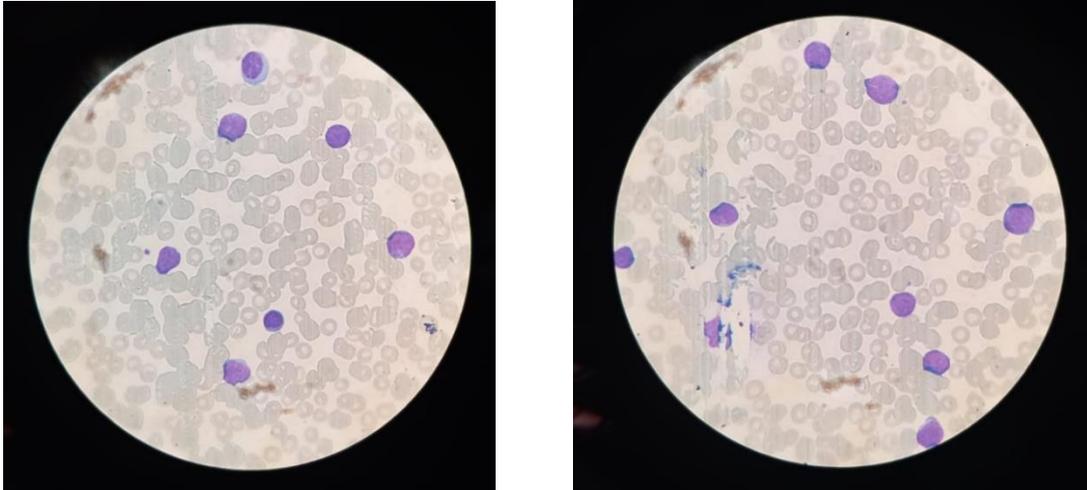
Fuente: NIH. Leucemia mieloide aguda.2022. [citado el 13 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-lma-adultos-pdq>



Anexo 2. Identificación de leucocitos de sangre periférica según su tamaño y granularidad. Los linfocitos son células pequeñas y poco granulares por lo que se representan cerca del origen; le siguen los monocitos con un tamaño y granularidad mayor y finalmente, los granulocitos, que son las células de mayor tamaño y complejidad¹.

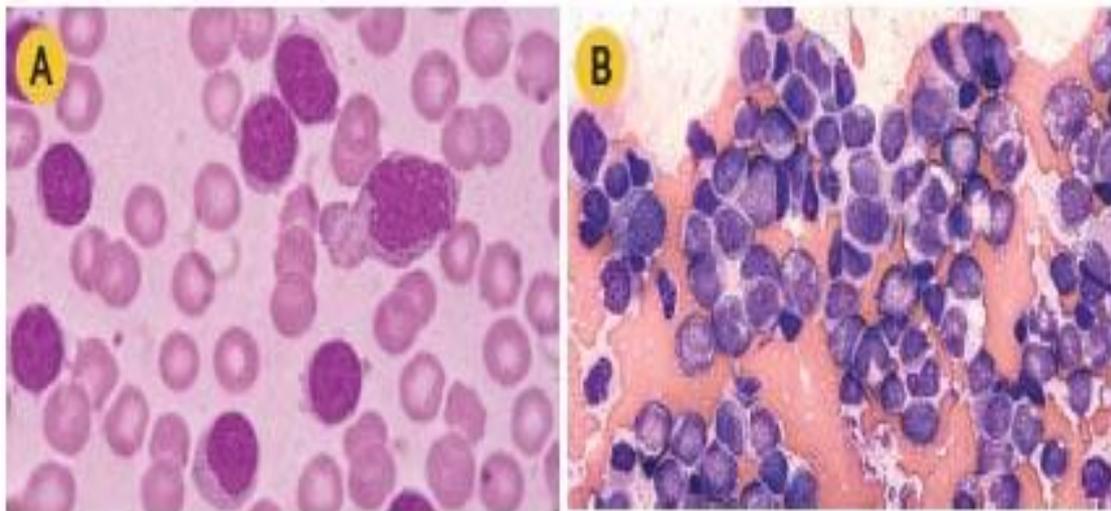
Observación microscópica:

Anexo 3-4: Se realiza una tinción de Wright posterior a ello se observa en el microscopio con objetivo de 100x blastos los cuales son procedentes de una leucemia.



Mielograma:

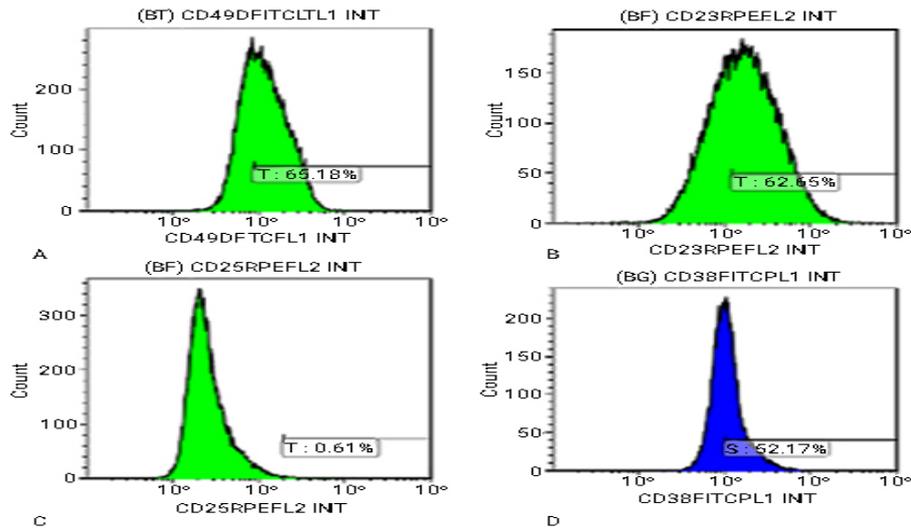
Anexo 5-6: A: Células normales que se desarrollan en la médula ósea normal, con diferentes formas B: Células de leucemia linfocítica aguda en la médula ósea, con formas muy similares.



Fuente.: Pérez *et al.* Medigraphic.com. [citado el 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2018/muv182d.pdf>

Citometría de Flujo:

Anexo 7: Histogramas que muestran la intensidad de fluorescencia media (IFM) de la expresión positiva de los antígenos CD49d. A) CD23. B) CD38. C y D) expresión negativa del antígeno CD25, respectivamente. BF, BG: Población de linfocitos sobre la cual se realizó el análisis. Count: Señal de fluorescencia. D) CD38. CD49dFICT, CD23RPE, CD25RPE, CD38FICT: AcMo conjugados a los fluorocromos FICT, RPE, respectivamente.



Fuente.: Marrero *et al.* Scielo. [citado el 24 de octubre de 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400007.

Anexo 8: Artículos científicos.

Nº	AÑO	AUTOR	TITULO EN INGLES	TITULO EN ESPAÑOL
1	2013	Piedras <i>et al</i>	Cellular immunophenotypes in 97 adults with acute leukemia	Inmunofenotipos celulares en 97 adultos con leucemia aguda
2	2013	Orellana <i>et al</i>	Flow cytometry: what can contribute to the diagnosis hematological in pediatrics	Citometría de flujo: qué puede aportar al diagnóstico hematológico en pediatría
3	2013	Novoa <i>et al</i>	Aberrant immunophenotypes in acute leukemias in a Buenos Aires hospital population	Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires
4	2013	Dorantes <i>et al</i>	Immunological classification of acute lymphoblastic leukemias at the Children's Hospital of Mexico Federico Gómez	Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez
5	2013	Vásquez <i>et al</i>	Validation of the mishpo method for the diagnosis of leukemias.	Validación del método mishpo para el diagnóstico de leucemias.
6	2014	Pino <i>et al</i>	Immunophenotypic characterization of patients with acute myeloid leukemia	Caracterización inmunofenotípica de pacientes con leucemia mieloide aguda
7	2015	Ruiz <i>et al</i>	Donor cell leukemia (LCD): a prospective study of its identification and treatment	Leucemia en células del donador (LCD): un estudio prospectivo de su identificación y tratamiento
8	2015	Torres <i>et al</i>	Acute bifenotypic leukemia B/T	Leucemia bifenotípica aguda B/T
9	2015	Soriano <i>et al</i>	Immunophenotypic characterization of acute leukemias diagnosed in a Level III Hospital	Caracterización inmunofenotípica de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital Nivel III
10	2015	Collante <i>et al</i>	Validity of flow cytometry for the diagnosis of leukemia.	Validez de la citometria de flujo para el diagnóstico de leucemia.
11	2015	Novoa <i>et al</i>	Methodology and applications of flow cytometry for acute leukemia immunophenotyping	Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas

12	2016	Lopez <i>et al</i>	Diagnostic approach to pediatric acute myeloid leukemias.	Enfoque diagnóstico de las leucemias mieloides agudas pediátricas.
13	2016	Bottini <i>et al</i>	Comparison between optical microscopy and flow cytometry.	Comparación entre microscopia óptica y citometría de flujo.
14	2016	Marsan <i>et al</i>	Correlation Between Flow Morphology and Cytometry in Childhood Acute Lymphoid Leukemia	Correlación entre morfología y citometría de flujo en la Leucemia Linfoide Aguda Infantil
15	2017	Macías <i>et al</i>	Expression of CD45 Antigen in Pediatric Acute Lymphoid Leukemia	Expresión del antígeno CD45 en la Leucemia Linfoide Aguda Pediátrica
16	2017	Calderón <i>et al</i>	Expression of CD19 and CD22 in patients with acute lymphoblastic leukemia: relationship with age and morphological variants	Expresión de CD19 y CD22 en pacientes con leucemia linfoblástica aguda: relación con la edad y variantes morfológicas
17	2018	Cruz <i>et al</i>	Biological characterization of the CD66c marker and its clinical importance in acute lymphoid leukemia.	Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfoide aguda.
18	2019	Espinoza <i>et al</i>	Acute lymphoblastic leukemia and neurological complications in children and adolescents.	Leucemia linfoblástica aguda y complicaciones neurológicas en niños y adolescents.
19	2019	Suarez <i>et al</i>	CD45 and pediatric acute lymphoid leukemia	CD45 y leucemia linfoide aguda pediátrica
20	2019	Arriaga <i>et al</i>	Report of the First National Consensus Meeting for Acute Leukemia Immunophenotyping	Reporte de la Primera Reunión Nacional de Consenso para la Inmunofenotipificación de Leucemias Agudas
21	2019	Paiva <i>et al</i>	Flow Cytometry in Hematology	Citometría de Flujo En Hematología
22	2020	Triana <i>et al</i>	Flow cytometry diagnosis of a patient with chronic lymphoid leukemia	Diagnóstico por citometría de flujo de paciente con leucemia linfoide crónica
23	2020	Mancero <i>et al</i>	Diagnostic acute lymphoblastic leukemia	Leucemia linfoblástica aguda diagnostico
24	2022	Bengiό <i>et al</i>	Leukemia stem cell detection (CD26+)	Detección de stem cell leucémica (CD26+)

			in patients with chronic myeloid leukemia with different molecular responses.	en pacientes con leucemia mieloide crónica con diferente respuesta molecular.
25	2022	<i>Castañeda et al</i>	Global expression profiling of CD10 + /CD19 + pre-B lymphoblasts from Hispanic B-ALL patients correlates with comparative TARGET database analysis.	El perfil de expresión global de los linfoblastos CD10 + /CD19 + pre-B de pacientes hispanos con LLA-B se correlaciona con el TARGET comparativo análisis de base de datos.
26	2022	<i>Neira et al</i>	Immunophenotype as a predictor in patients with acute myeloid leukemia	Inmunofenotipo como predictor pronostico en pacientes con leucemia mieloide aguda
27	2023	<i>Aldama et al</i>	Sensitivity and specificity of morphology, immunophenotype and histopathology for the diagnosis of acute leukemias in a center of northeastern Mexico.	Sensibilidad y especificidad de morfología, inmunofenotipo e histopatología para el diagnóstico de leucemias agudas en un centro del noreste de México

Fuente: Autoría propia