



Universidad
Norbert Wiener

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA ACADÉMICO DE TECNOLOGÍA MÉDICA EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tesis

Asociación del perfil inmunofenotipo inicial y persistencia de CD66C en enfermedad mínima residual de LLA-B infantil, INIAC lima 2020- 2023

Para optar el Título de

Licenciada en Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía
Patológica

Presentado por:

Autora: Cuyutupac Barja, Marylin Marianela


Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4987-7869>

Asesor: Mg. Huamán Cárdenas, Víctor Raúl

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6371-4559>

Lima – Perú

2026

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, MARYLIN MARIANELA CUYUTUPAC BARJA egresado de la Facultad de **Ciencias de la Salud** y Escuela Académica Profesional de **Tecnología Médica** de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo de investigación “ASOCIACIÓN DEL PERFIL INMUNOFENOTIPO INICIAL Y PERSISTENCIA DE CD66C EN ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL DE LLA-B INFANTIL, INIAC LIMA 2020- 2023” Asesorado por el docente: MG. VICTOR RAUL HUAMAN CARDENAS, DNI 70092305 ORCID 0000-0002-6371-4559 tiene un índice de similitud de 9% con código oid: 14912:533958558 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



Firma de autor 1
 Marilyn Cuyutupac Barja
 Nombres y apellidos del Egresado
 DNI: 42792677

Firma de autor 2
 Nombres y apellidos del Egresado
 DNI:



Firma
 Victor Raul Huaman Cardenas
 Nombres y apellidos del Asesor
 DNI: 70092305

Lima, 30 de noviembre del 2025

Dedicatoria

A Dios que me acompaña siempre y nunca me abandona dándome las fuerzas necesarias para seguir este camino, a mi madre que es el ejemplo más grande de fortaleza, humildad y perseverancia, a mi hijo que fue mi motor y motivo para continuar y no decaer y a mis hermanos que son las personas más maravillosas que la vida me pudo dar.

Agradecimiento

A Dios Elohim, por permitirme cumplir mis metas y objetivos sin su acompañamiento e infinito amor nada hubiera sido posible.

A mis docentes gracias por compartir sus conocimientos y experiencias, siempre estando para dar lo mejor de cada uno pese a cualquier circunstancia.

A mi madre por su amor y apoyo incondicional, sin ella hoy no estaría aquí.

A mi hermana amada Cynthia y al Dr. Antonio Carrasco Yalán, que siempre estuvieron para mí como mis dos ángeles alentándome a seguir y no rendirme.

Al Msc. Víctor Huamán Cárdenas, por su paciencia, su asesoría metodológica, su valiosa dirección experimental y por sus conocimientos que nos fueron transmitidos en todas las etapas de desarrollo de mi tesis

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO.....	ii
INDICE.....	iii
RESUMEN.....	vi
ABSTRAC.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	viii
1. EL PROBLEMA.....	9
1.1. Planteamiento del problema.....	9
1.2. Formulación del problema.....	10
1.2.1.Problema general.....	10
1.2.2.Problemas específicos.....	11
1.3. Objetivos de la investigación.....	11
1.3.1.Objetivo general.....	11
1.3.2.Objetivos específicos.....	11
1.4. Justificación de la investigación.....	11
1.4.1.Teórica.....	11
1.4.2.Metodológica.....	11
1.4.3.Práctica.....	12
1.5. Delimitaciones de la investigación.....	12
1.5.1.Temporal.....	12
1.5.2.Espacial.....	12
1.5.3.Población o unidad de análisis.....	12
2. MARCO TEÓRICO.....	13
2.1. Antecedentes de la investigación.....	13
2.1.1. Antecedentes internacionales.....	13
2.1.2.Antecedentes Nacionales.....	¡Error! Marcador no definido.
2.2 Bases teóricas.....	16
2.3. Formulación de la hipótesis.....	22
3. METODOLOGÍA.....	24
3.1. Método de la investigación.....	24
3.2. Enfoque de la investigación.....	24
3.3. Tipo de la investigación.....	24
3.4. Diseño de la investigación.....	24
3.5. Población, muestra y muestreo.....	24

3.6. Variables y operacionalización.....	26
3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	29
3.7.1.Técnica	29
3.7.2.Descripción de instrumentos.....	29
3.7.3.Validación	30
3.7.4.Confiabilidad.....	30
3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos.....	29
3.9 Aspectos éticos	30
4. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	32
4.1. Resultados	32
4.2. Dsicusión de resultados.....	35
CONCLUSIONES.....	38
RECOMENDACIONES.....	39
5. REFERENCIAS	40
Anexo 1: Matriz de consistencia.....	46
Anexo 2: Instrumentos.....	48
Anexo 3: Autorización para recolección.....	50
Anexo 4: Autorización para el uso de base de datos.....	51
Anexo 5: Constancia de aprobación del proyecto de investigación.....	52
Anexo 6: Turnitin.....	53

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre el perfil inmunofenotipo inicial y la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual (EMR) de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B) en remisión.

Materiales y métodos: El estudio realizado fue de tipo aplicado, con un enfoque cuantitativo, diseño no experimental de corte longitudinal. La muestra de estudio fue conformada por 73 resultados de pacientes pediátricos diagnosticados con LLA B que fueron atendidos en el instituto de investigación y aplicación celular (INIAC). Se empleó estadística descriptiva para caracterizar la intensidad de expresión de CD66c. Tras verificar normalidad de los datos, se aplicó la prueba paramétrica t de Student de esa manera evaluar la asociación entre la intensidad de CD66c al diagnóstico y su persistencia durante la EMR, valorando un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Resultado: La prueba de normalidad indicó distribución adecuada, por lo que se aplicó la t de Student con un nivel de confianza del 95%. Se obtuvo un valor de significancia de $p = 0,000$, inferior al umbral establecido ($p < 0,05$), lo que confirma una asociación estadísticamente significativa entre la intensidad de expresión inicial de CD66c y su persistencia durante la EMR.

Conclusiones: Se determinó que el perfil inmunofenotípico inicial, específicamente la intensidad de expresión de CD66c, se encuentra significativamente asociado con su persistencia en la EMR. Estos hallazgos resaltan la utilidad del CD66c como marcador relevante en el seguimiento inmunológico y en la estratificación de riesgo en pacientes pediátricos con LLA-B..

Palabras claves: Inmunofenotipo, Antígeno, Leucemia.

ABSTRAC

Objective: To determine the association between the initial immunophenotypic profile and the persistence of CD66c during minimal residual disease (MRD) in children with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in remission.

Materials and Methods: This applied study employed a quantitative approach with a non-experimental, longitudinal design. The sample included 73 pediatric patients with confirmed B-ALL treated at the Institute of Cellular Research and Application. Descriptive statistics were used to characterize CD66c expression intensity. After verifying data normality, a parametric Student's t-test was applied to evaluate the association between CD66c intensity at diagnosis and its persistence during MRD, using a significance level of $p < 0.05$.

Results: Normality testing showed an adequate distribution of data; therefore, the Student's t-test was used with a 95% confidence level. The analysis yielded a significance value of $p = 0.000$, which is below the established threshold ($p < 0.05$), confirming a statistically significant association between the initial intensity of CD66c expression and its persistence during MRD.

Conclusions: The study determined that the initial immunophenotypic profile—particularly CD66c expression intensity—is significantly associated with its persistence during MRD. These findings highlight the relevance of CD66c as a useful marker for immunological monitoring and risk stratification in pediatric patients with B-ALL.

Keywords: B-ALL, CD66c, immunophenotype, minimal residual disease, flow cytometry.

INTRODUCCIÓN

La leucemia constituye el tipo cáncer más frecuente en la población pediátrica, se caracteriza por la proliferación maligna y descontrolada de células hematopoyéticas inmaduras, que reemplazan progresivamente los elementos normales de la medula ósea generando un cuadro de insuficiencia medular. Entre las neoplasias hematológicas, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye alrededor de 3 a 4 casos por cada 100 mil niños, con mayor incidencia en varones y un pico de presentación entre los 2 y 5 años; sin embargo, también puede manifestarse en adolescentes y adultos, con una incidencia relevante entre los 20 y 40 años, aunque puede presentarse en adultos mayores.

El diagnóstico de la LLA se sustenta inicialmente en la identificación de manifestaciones clínicas frecuentes como fiebre, cansancio, palidez, sangrado, dolor articular o óseo, hepatoesplenomegalia y signos de infiltración extramedular. Posteriormente, se confirma mediante estudios hematológicos y de medula ósea, complementados con técnicas especializadas como la citometría de flujo para el inmunofenotipo, cariotipo y análisis de biología molecular, que permiten determinar el linaje, la maduración celular y las alteraciones genéticas asociadas. En la mayoría de los casos, los blastos leucémicos expresan patrones antigénicos propios del linaje hematopoyético al que pertenecen; sin embargo, es frecuente identificar la expresión de antígenos que no corresponden al linaje esperado, fenómeno conocido como expresión aberrante o infidelidad de linaje. En el contexto de LLA, especialmente la LLA-B, pueden expresarse marcadores típicamente mieloides o viceversa. Aunque los mecanismos responsables de esta expresión aberrante aún no están completamente definidos, su detección tiene implicancias diagnósticas, pronósticas de manera relevante, en la evaluación de EMR. Entre estos marcadores aberrantes esta CD66c, antígeno asociado con fenotipos de riesgo y con subtipos relacionados al perfil

philadelphia, su intensidad y persistencia durante la EMR se han propuesto como indicador potencial de respuesta terapéutica y de pronóstico, evaluar la relación entre el perfil inmunofenotípico inicial y la persistencia del CD66c en controles posteriores constituye un elemento clave para mejorar la estratificación de riesgo optimizando la monitorización de la respuesta al tratamiento en niños con LLA-B.

I. CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento

La leucemia, se distingue por la proliferación maligna de células hematopoyéticas, es el cáncer más frecuente en la población infantil el cual interrumpe la función normal en la médula ósea, provocando un tipo de alteración medular (1).

En tanto, la leucemia linfoblástica aguda, conocida como LLA, es la forma más frecuente de cáncer hematológico maligno entre los seis tipos comunes en infantes y jóvenes (2). Este tipo de leucemia afecta a un mayor número de niños que niñas, registrándose una relación de 3 a 4 casos por cada 100 000 niños (3). La International Agency for Research on Cancer (IARC) ha informado en 2020 sobre 80,491 nuevos casos de leucemia a nivel mundial; 32,761 muertes en América Latina y 9 067 casos nuevos y 4 211 de muertes (4). En el año 2020, Perú reportó 318 muertes y 633 casos nuevos de leucemia (5). Además, el 80% de los casos de leucemia aguda en niños y adolescentes que corresponde a LLA, alcanzando procesos de recuperación del 90% en países desarrollados; sin embargo, en países subdesarrollados como el Perú solo se logra la recuperación entre 35% y 45% de los pacientes (6).

Sin embargo, la leucemia aguda (LA) sigue siendo la principal forma de cáncer en niños y adolescentes. A diferencia de los adultos, en los más jóvenes, la leucemia es de tipo agudo y se origina mayormente en la línea linfoide (80%), siendo en su mayoría del tipo B. No obstante, se han identificado ciertos factores de riesgo, más del 90% de los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) ocurren en niños que previamente estaban sanos.

Los signos clínicos pueden originarse debido a tumores en la médula o áreas externas, así como de la falta de generación de otros tipos de células sanguíneas. En caso de observar un cuadro clínico que lo indique, es fundamental llevar a cabo de manera inmediata un hemograma junto con un frotis de sangre. No obstante, es importante recordar que la falta de presencia de blastos en el recuento de leucocitos no elimina la posibilidad de un diagnóstico (7).

El antígeno CD66c, el cual pertenece a la familia de los antígenos carcinoembrionarios, su expresión se da en la línea de los granulocitos, desempeñando múltiples funciones biológicas fundamentales. Entre estas funciones destacan la migración, la adhesión de las células, la

regulación de la expresión de genes celulares. Además, se ha establecido una asociación entre el antígeno CD66c y cambios genéticos específicos, como la presencia de BCR-ABL1, hiperdiploidía y la ausencia del gen de fusión TEL-AML1. Estas interacciones genéticas arrojan luz sobre la relevancia de CD66c en la patogénesis y progresión de ciertas condiciones malignas (8).

El marcador CD66c en la LLA se considera como un marcador aberrante y su presencia se relaciona con el pronóstico de la enfermedad, así como en ciertas alteraciones genéticas, Además, se vincula su expresión con una eficacia limitada del tratamiento, lo cual afecta las posibilidades de supervivencia de los pacientes (9).

La expresión aberrante del antígeno CD66c en células patológicas de línea linfocítica B en la LLA se ha investigado ampliamente en años recientes. Varios estudios han demostrado que este marcador se encuentra presente en etapas avanzadas de la maduración celular granulocítica, lo que sugiere su potencial utilidad como herramienta de seguimiento de la enfermedad (10).

1.2. Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuál es la asociación entre el perfil inmunofenotipo inicial y persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual de LLA-B infantil, Iniac Lima 2020- 2023?

1.2.2 Problemas específicos

¿Cuál es la frecuencia del marcador CD66c en el inmunofenotipo inicial de niños con LLA-B en el Iniac, Lima 2020-2023?

¿Cuál es la persistencia del marcador CD66c en la enfermedad mínima residual durante la remisión en niños con LLA-B en el Iniac, Lima 2020-2023?

¿Qué características del inmunofenotipo inicial se asocian con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con LLA-B en remisión en el Iniac, Lima 2020-2023?

¿Cuál es la asociación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual?

1.3. Objetivos

1.3.1 O. General

Determinar la asociación entre el perfil inmunofenotipo inicial y la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con LLA-B en remisión.

1.3.2 O. Específicos

- Identificar la frecuencia del marcador CD66c en el inmunofenotipo inicial de niños con LLA-B.
- Identificar la persistencia del marcador CD66c en la enfermedad mínima residual durante la remisión en niños con LLA-B.
- Analizar la asociación de las características del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión.
- Analizar la asociación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual.

1.4. Justificación

1.4.1 Teórica

Existen escasos estudios previos en el Perú, en los que demostraron que el marcador CD66c determine las estrategias más adecuadas para un diagnóstico a tiempo de la enfermedad mínima residual (EMR) en infantes con LLA-B, por ende, este trabajo busca aportar información complementaria que puede ser usada para fortalecer acciones, estrategias diagnósticas y de seguimiento de dicha enfermedad, aportando evidencia científica local.

1.4.2 Metodológica

Para llevar a cabo el proyecto actual y alcanzar los objetivos, se desarrollará y empleó una ficha para la recolección de datos como instrumento; esta también fue utilizada

en estudios parecidos. Por último, se obtuvo información de manera retrospectiva de la base de datos del Instituto de Investigación y Aplicación Celular ubicados en Lima.

1.4.3 Práctica

La investigación se fundamentó en un enfoque práctico, dado que cada variable exhibe diferencias para su aplicación y uso en el ámbito sanitario. Esto se debe a que el antígeno CD66c se encuentra en una proporción significativa entre los marcadores utilizados para diagnosticar la leucemia linfoblástica aguda de tipo B. Además, está vinculado a la existencia de diferentes anomalías cromosómicas, lo que hace que el análisis sea útil para tratar y monitorear la enfermedad.

1.5 Limitaciones

El estudio tuvo delimitación por un análisis de registros de laboratorio de pacientes niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión con perfil inmunofenotipo inicial y la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual.

1.5.1. Temporal

El proyecto de estudio se llevó a cabo en el año 2025.

1.5.2. Espacial

Esta investigación se ejecutó en el Instituto de Investigación y Aplicación Celular.

1.5.3 Unidad de análisis

El estudio de la unidad de análisis se desarrolló, considerando los reportes de laboratorio, establecidos por el perfil inmunofenotipo inicial y la persistencia de CD66c en la enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión del Instituto de Investigación y Aplicación Celular.

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Internacionales

Mejía y Bigoni (2024) su propósito fue recolectar datos sobre la función y como está caracterizado la molécula CD66c, “además de su rol pronóstico cuando se expresa en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se utilizó la recolección de datos de publicaciones como Scielo, PubMed y LILACS para llegar a conclusiones: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad que surge debido a la multiplicación maligna de células hematopoyéticas. Además, este es el cáncer más común en la población infantil donde en los países desarrollados, la tasa de supervivencia globalmente supera el 70%. Aunque, la glicoproteína CD66c está presente en la LLA, según varios estudios que la describen como un posible marcador asociado a alteraciones genéticas, como BCR-ABL1, hiperdiploidía y negatividad en el gen de fusión TEL-AML1. El CD66c, que forma parte de la familia del antígeno carcinoembrionario (ACE), se expresa en la línea granulocítica y está relacionado con procesos como la migración, transducción de señales, adhesión celular y regulación de la expresión genética”. En conclusión, la expresión aberrante del antígeno CD66c en células patológicas de línea linfocítica B en la LLA se encuentra presente en etapas avanzadas sugiriendo su potencial utilidad como seguimiento de la enfermedad (11).

Mejía (2023) tuvo como finalidad obtener información acerca de las funciones y características de la molécula CD66c, además de su función pronóstica en el momento en que se expresa en la LLA. La metodología empleada fue la revisión bibliográfica de artículos científicos. “Varios estudios han evidenciado la presencia de la glicoproteína CD66c en la LLA, caracterizándola como un posible marcador vinculado a modificaciones genéticas como: BCR-ABL1, hiperdiploidía y negatividad del gen TEL-AML1 de fusión. El CD66c, que pertenece a la familia del antígeno carcinoembrionario (ACE), se manifiesta en la línea granulocítica y desempeña papeles en procesos como la migración, transducción de señales, adhesión celular y regulación de la expresión génica”. En conclusión, la revisión bibliográfica sugiere la posible relación del marcador CD66c con el pronóstico de la LLA de células B constituyendo herramientas útiles para el seguimiento de la patología y por otro lado la presencia del marcador CD66c en conjunto con determinadas alteraciones cromosómicas asociadas a una mala respuesta del tratamiento vuelve a la enfermedad más agresiva, por lo tanto, es un importante marcador predictor (12).

Reyes (2022) tuvo como objetivo establecer la frecuencia de los marcadores leucémicos utilizados para analizar la EMR en pacientes con LLA-B, y a partir de ahí identificar el que es menos frecuente para cambiarlo en el futuro. Llevó a cabo un análisis retrospectivo y observacional de todos los pacientes diagnosticados “con enfermedad mínima residual de LLA-B que fueron atendidos en el servicio de Hematología entre mayo de 2017 y enero de 2021. Los resultados que se obtuvieron se llevaron a cabo siguiendo el protocolo ya establecido por Euroflow de EMR de alta sensibilidad, que incluye dos tubos con los marcadores enumerados a continuación. Tubo 1: CD81 (FITC), CD20 (V450), CD66c (PE), CD123 (PE), CD45 (V500c), CD34 (PerCPCy5.5), CD19 (PeCy7), CD10 (APC) y CD38 (APC-H7). Tubo 2: CD304 (PE), CD19 (PeCy7), CD10 (APC), CD45 (V500c), CD20 (V450), CD38 (APC-H7), CD34 (PerCPCy5.5), CD73 (PE) y CD81 (FITC). Se evidenció que el marcador CD73/CD304 es el que más se utiliza (87.7 %) para detectar EMR en la LLA-B”. en nuestra población, lo cual permite concluir que en el futuro existe la posibilidad de reemplazar o añadir un nuevo marcador en lugar del CD66/CD123 (13).

Flechas (2019) en su estudio tuvo como propósito alcanzar una correlación entre los resultados del perfil genético y la Enfermedad Mínima Residual (EMR) en el día 15 de comenzado el tratamiento y al final de la inducción, en niños diagnosticados con Leucemia Linfocítica Aguda de precursores y menores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda de precursores B. La metodología fue un estudio observacional descriptivo, tuvo como muestra 254 pacientes. Se encontraron los siguientes Hallazgos: Se identificó citogenética normal en 178 (70,1%) y alterada en 46 (18%). Entre estos últimos, 25 (9,8%) presentaban hiperdiploidía. Respecto a las alteraciones moleculares, la t(12;21) resulto positiva en 26 casos (10.2%), la t(9;22) en 8 (3.1%) y la t(4;11) en uno solo (0.4%). El día 15, se observó que la EMR era menor al 0.1% en 70 (27%) pacientes, entre el 0.1 y el 10% en 105 (41.3%) y mayor al 10% en 73 (28%). Al concluir la inducción, 192 (75.5%) tenían EMR de menos del 0,01%. Con respecto a la correlación del perfil genético y la EMR, aquellos que mostraron EMR en el día 15 $\geq 10\%$ (8/73 o 10,9%) tenían la t(12;21), mientras que 7/73 (9,5%) tenían la t(9;22) y 1 (1,36%) tenía la t(4;11). Se halló que poseer translocación 9;22 positiva tiene OR 18,9 (IC95% 2,27-156), con una p de 0,001 para tener EMR superior al 10% en el día 15; sin embargo, no se observa esta relación en el día 33. Se requieren más investigaciones para determinar la conexión entre cambios moleculares y citogenéticos y resultados como la persistencia de enfermedad mínima residual (14).

Nacionales

Juárez (2024) La finalidad del estudio fue la identificación, el conteo y la caracterización de las células leucémicas, las cuales brindan información relevante para detectar, clasificar y monitorear neoplasias hematológicas. Además, el propósito principal de la investigación fue establecer el control de tasa de vida general, así también los inmunofenotipos de individuos con leucemias agudas en un hospital de nivel III ubicado en Chiclayo, Perú, durante el periodo 2015-2019. Se llevó a cabo un análisis de 168 muestras en pacientes diagnosticados con leucemias agudas. Se evaluó la supervivencia general a cinco años de seguimiento de los distintos tipos de leucemia mediante el uso de curvas de Kaplan M. Además, los hallazgos mostraron que la supervivencia total para (LLA-B) fue del 52% tras cinco años de seguimiento, y para LLA-T del 50% después de dos años. Aunque, la tasa de supervivencia total para la LMA no promielocítica alcanzó el 53.3% después de tres años de monitoreo, mientras que el 66.7% de los pacientes con leucemia promielocítica sobrevivieron a los tres años; el tipo de inmunofenotipo más común fue la LLA-B, que representó el 77%, y la LMA se encargó de los casos restantes (15).

Tafur, et al. (2022), llevaron a cabo un estudio en el que se propusieron determinar el tiempo de recaída y diferimiento tras la quimioterapia de inducción en niños con LLA en un hospital nacional de Lambayeque. Para esto, utilizaron una metodología observacional, analítica y de cohorte retrospectivo, realizado entre el 2011 y 2016 en 75 pacientes de 2 a 15 años con remisión completa después del tratamiento de inducción. Los resultados fueron que más de la mitad presentaron recaída a pesar de tener una buena repuesta a la inducción, 21 pacientes tuvieron EMR positiva, también se observó que estos pacientes presentaron un aplazamiento de seis días entre el término de la inducción y el periodo de consolidación del tratamiento con respecto a los que no recayeron. Se concluyó que el tiempo mayor a 7 días de diferimiento entre las diferentes fases de tratamiento tiene gran impacto negativo en que se mantenga la remisión de la enfermedad, además la EMR fue un factor de riesgo con más importancia en la recaída (16).

Cortez (2020), su estudio tuvo como propósito describir las propiedades inmunofenotípicas de leucemias linfoides agudas que fueron diagnosticadas en un laboratorio ubicado en Lima, Perú, entre los años 2013 y 2015. “Utilizó una metodología descriptiva, transversal y observacional, en la que analizaron los informes de citometría de flujo de pacientes diagnosticados con LLA mediante muestras de sangre periférica y de médula ósea. Se han

evaluado las muestras, empleando Ac. Se utilizaron monoclonales conjugadas, con los fluorocromos (FITC, PE, PerCP y APC), adquiridas en el citómetro de flujo. Además, se estudiaron 129 pacientes con LLA; de estos, el 91.5% (118 pacientes) eran LLA-B y el 8.5% (11 pacientes) eran LLA-T. En la LLA-B, la forma más común fue B-común (75.4%), mientras que en la LLA-T fue T-cortical (54.5%). En cuanto a las propiedades del inmunofenotipo, el marcador de estirpe B más relevante fue el CD19 y para la estirpe T, el cyCD3. En LLA-B, las alteraciones más comunes fueron la pérdida parcial y/o total de CD45 (77.1%) y la expresión de CD66c (82.8%), CD123 (87.5%) y CD13 (78.6%). En cambio, en LLA-T se presentaron con mayor frecuencia pérdidas parciales o totales de smCD3 (81.8%) y CD34 (72.7%), a pesar del descubrimiento de una pérdida parcial en el 72.7% de los pacientes con cyCD3. Los pacientes de LLA-T fueron todos hombres. Se encontró una asociación importante entre el linaje de LLA y el género. Además, se determinan que el estudio por citometría de flujo es un método exacto cuando se trata de investigar los rasgos inmunofenotípicos de las leucemias y nos permite determinar el estirpe celular y el grado de estadio de maduración”. También pone en evidencia fenotipos anormales comunes; datos que son útiles para monitorear la EMR (17).

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda B

Es definida como una neoplasia maligna de la sangre y la médula ósea caracterizándose por la proliferación incontrolada de linfoblastos de estirpe B desplazando a las células normales y comprometen la función medular. Constituye el tipo de cáncer más frecuente en la población infantil. Su diagnóstico mediante una evaluación integral que combina hallazgos clínicos, hematológicos, inmunofenotípico y genético-moleculares lo que permite una clasificación precisa y un abordaje terapéutico adecuado(18,19).

La clasificación de tumores Hematolinfoides según OMS en el 2022, la LLA-B se divide en subtipos según alteraciones genéticas recurrentes que determinan el pronóstico y la respuesta al tratamiento. La identificación precisa de estas alteraciones es crucial para guiar las estrategias terapéuticas y establecer el seguimiento mediante biomarcadores inmunológicos (20).

Según la OMS del año 2022 se han clasificado como lo señala la tabla 1 (20):

Tabla N°1. Clasificación de neoplasias de células B precursoras OMS 2022

Precursor B-cell neoplasms
<i>B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities

Tomada de: The 5th edition, of the World Health Organization Classification, of Haematolymphoid Tumours. Lymphoid Neoplasms

2.2.2 CD66c como miembro de la familia de antígenos carcinoembrionarios (ACE)

A mediados de la década de los 60 fue cuando se describió por primera vez el ACE por Gold y Freeman, en tejidos de cáncer de colon, donde se dio lugar a la hipótesis de que se trataba de un antígeno oncofetal, es decir, se expresa en la vida fetal, desaparece en la vida adulta y reaparece el cáncer (21).

Varios años después de este descubrimiento, el mismo grupo de investigadores pudo constatar que el antígeno ACE podía también medirse en el suero de pacientes con carcinoma colorrectal y otro tipo de carcinomas, con la ayuda de un radio inmunoensayo que fuese sensible (22).

La familia del ACE está compuesta por 18 genes activos localizados en el brazo largo del cromosoma 19. Los principales miembros de esta familia incluyen al número 6 de la molécula de adhesión celular, vinculadas con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM 6), conocido como CD66c, que es el antígeno de reacción cruzada no

específico (NCA), glicoproteína biliar (BGP, CD66c) y la familia del gen CEA (CGM2) (23).

Esta familia de antígenos está conformada por un grupo de seis marcadores de glicoproteínas con un alto grado de glicosilación (CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e y CD66f); los carbohidratos constituyen entre el 50% y el 75% de su composición, siendo el resto las proteínas. La CD66c ha sido identificada en estudios como un posible marcador para la detección de LLA-B. Asimismo, se ha evidenciado que se expresa de manera aberrante a un nivel significativo de situaciones en esta patología e incluso es más común que otros antígenos mieloides entre los que se incluyen CD13, CD15, CD33 y CD65 (24, 25, 26).

Funciones y características biológicas-moleculares del marcador CD66c

El CD66c es un marcador que favorece la adhesión celular. Se identifica a este antígeno con una proteína de 8 a 100, que se manifiesta en la superficie de las células granulocíticas en sangre periférica, no aparece en plaquetas, monocitos, linfocitos ni eritroides. Las células mieloides presentes en la médula ósea normal también son capaces de expresar este antígeno. Por su característica de adhesión celular, todos los miembros de la familia ACE se consideran importantes y son utilizados como marcadores tumorales para la determinación de cierto tipo de carcinomas (27).

El CEACAM6 es el gen que codifica la proteína perteneciente a la familia del ACE, que está formada por glicoproteínas de superficie celular que están unidas con glicosil fosfatidilinositol y se localizan en el locus 19q13 (28).

El marcador CD66c, además de ejercer la función de la adhesión celular, tiene implicaciones en otras funciones biológicas, como la regulación de la expresión de los genes, transducción de señales y migración. Todos los integrantes de esta familia actúan como moduladores esenciales en una gran cantidad de procesos fisiológicos muy relevantes, específicamente en la regulación de procesos inmunitarios; especialmente aquellos vinculados con la inhibición de la diferenciación celular, la inducción de la apoptosis de las células del colon, la alteración de la polaridad celular y la modificación estructural de los tejidos. Así mismo la activación de diversas vías, asociadas a la señalización mediada por integrinas regulan todas las funciones (29).

Los antígenos CD66a, CD66b, CD66c y CD66d tienen una alta expresión en las superficies de las células mieloides, como los metamielocitos y los mielocitos, el número se reduce de manera gradual mientras avanza el proceso de maduración. Además, estos se manifiestan en menor cantidad en promielocitos normales mientras que en mieloblastos no se ha descrito expresión. El CD66c se ha visto presente en niveles relativamente más altos en pacientes con la LLA-B cromosoma Philadelphia positivo (38), en donde se observa la traslocación entre los cromosomas 9 y 22, cuya expresión tiene mayor proporción en adultos que en niños (30 % vs. 5 %, respectivamente). El factor que determina la presencia de este cromosoma en la población pediátrica se relaciona con la edad, elevado número de leucocitos, blastos en sangre periférica y afectación del sistema nervioso central. La determinación molecular de CD66c ofrece gran utilidad para la determinación de procesos de activación y aumento del alcance o de la frecuencia de la migración celular, que es realizada por anticuerpos purificados (30).

La detección del incremento de este antígeno se da con mayor frecuencia en diversos tipos de cáncer, y su sobreexpresión frecuentemente se vincula con una respuesta reducida a la terapia y una disminución en la sobrevivencia de los pacientes (31).

El antígeno CD66c en las enfermedades hematológicas malignas se presenta en las distintas fases de maduración de células mieloides, ya sea en leucemias agudas o crónicas. Además, impiden un tipo de muerte celular programada que es desencadenada por la pérdida del anclaje de la célula a la matriz extracelular; este proceso se denomina apoptosis. También, la variación de esta expresión modifica el fenotipo de las células cancerosas, lo que fue observado por primera vez en la leucemia mieloide crónica y en la leucemia linfoblástica aguda en niños. Por lo tanto, se considera que el CD66c sería un marcador más específico para determinar la agresividad en algunos tipos de cáncer (32).

CD66c como factor pronóstico en la LLA B

El CD66c es un marcador de actividad biológica, permite que sea de gran utilidad para el pronóstico y diagnóstico de la LLA-B. Se emplea como un marcador para la expresión aberrante de antígeno mieloide (33). Numerosas investigaciones señalan que el antígeno CD66c está presente en una proporción significativa de los marcadores expresados para

diagnosticar la LLA-B, está relacionado con la presencia de diversas aberraciones cromosómicas (34).

La Hiperdiploidía, que puede ir desde 50 a los 60 cromosomas, es una de las aberraciones cromosómicas presentes en la LLA-B; con frecuencia también se observa trisomía de los cromosomas 4, 10 y 17, generalmente asociados con buenos pronósticos, siendo lo contrario a la presencia del cromosoma Philadelphia, a reordenamientos en 11q23, amplificación del gen AML1, hipodiploidía y número modal cercano a la haploidía, que presentan una evolución desfavorable de la enfermedad y, por consiguiente, esquemas más severos de tratamientos (35).

En pacientes con expresión del receptor de factor 2 de citoquinas (CRFL2), el gen de fusión BCR-ABL e hipodiploidía, se ha evidenciado un mal pronóstico, observándose una correlación entre estas anormalidades genéticas y la expresión del marcador CD66c. La expresión de CRFL2 está asociada a una mala evolución por inactivación de IKZF1 (Ikaros) y mutaciones activadoras de JAK1/2. Mientras que en pacientes con hiperdiploidía se presenta un pronóstico terapéutico favorable. Debido a la importancia clínica y pronóstica de estas alteraciones, se debe hacer énfasis en la búsqueda y determinación de aberraciones cromosómicas y su interacción con el marcador CD66c en pacientes con la LLA-B (36).

El antígeno CD66c también se ha asociado en algunos estudios con el monitoreo de pacientes, al principio, otros marcadores moleculares como TEL-AML1 y BCR-ABL1 son negativos. Se aconseja el uso de la citometría de flujo, ya que ofrece numerosas ventajas, como una velocidad elevada, una operación simplificada, una capacidad cuantitativa y una buena sensibilidad para detectar marcadores de superficie en la evaluación de EMR en la leucemia (37).

2.2.3 Enfermedad Mínima Residual

La detección de células neoplásicas por debajo de los límites de detecciones por metodologías convencionales se conoce como enfermedad mínima residual (EMR). Esta se fundamenta en métodos genéticos (moleculares) y técnicas sensibles, como la citometría de flujo. La citometría de flujo constituye una de las técnicas más empleados para evaluar la EMR, porque se puede identificar cuantitativamente el inmunofenotipo de las mayorías de células leucémicas, hasta los límites de detecciones de 1 en 10,000

células (0.01%). Además, este enfoque analítico emplea paneles personalizados de anticuerpos que se dirigen específicamente a la leucemia (38).

No solamente es conveniente la detección de EMR para el “estudio de la respuesta al tratamiento inicial y la identificación posterior de los grupos con riesgo, sino también para el seguimiento del peso de la enfermedad en el contexto del trasplante de células madre, para identificar precozmente una recaída inminente y como posible punto final en los ensayos clínicos; además se emplea para guiar las decisiones clínicas en los protocolos actuales de tratamiento”. (39).

La cuantificación de la “EMR se fundamenta en la identificación del inmunofenotipo vinculado a leucemia, utilizando o bien citometría de flujo o técnicas moleculares, con una sensibilidad que va desde $\times 10^{-4}$ hasta $\times 10^{-5}$ (una célula leucémica por cada 10.000 a 100.000 células sanas) y en la distinción entre las células de LLA y sus equivalentes fisiológicos normales. Es más rápida y menos trabajoso la detección mediante citometría de flujo, lo que posibilita comunicar los resultados con celeridad, algo especialmente útil para decidir sobre el tratamiento; en más del 90% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda es posible identificarlos”. (39)

Sin embargo, la inmunotipificación a través de la citometría de flujo ha experimentado un avance notable debido al uso de nuevas técnicas para evaluar células y a la creación de nuevos anticuerpos y fluorocromos, “lo que ha permitido aumentar la sensibilidad y especificidad de la EMR. Esto ha hecho que sea una herramienta esencial para diagnosticar, clasificar, estadificar y supervisar cómo responde el tratamiento ante las enfermedades hematológicas e inmunológicas. Se escogieron dos tubos de anticuerpos de ocho colores para el consorcio Euroflow, que se enfoca en el desarrollo, la estandarización, la evaluación y el rediseño. Estos tubos contaban con los siguientes marcadores: El primer tubo contenía CD20, CD45, CD81, CD66c/CD123, CD34, CD19, CD10 y CD28; el segundo tubo incluía los mismos marcadores, pero con la variante de que en vez de incluir a CD66c incluyeron a CD73. Para mejorar el análisis se optó por añadir una lisis masiva de eritrocitos al muestreo para conseguir más celularidad”

Por ello, la citometría de próxima generación para la detección de EMR ofrece mayor rapidez, reproducibilidad y una aplicación más alta (más del 95%) que la detección de EMR de base molecular; además, resulta menos costosa y puede llegar a tener una

sensibilidad de 10^{-6} . De igual forma, la sensibilidad más alta se logra mediante la aplicación de protocolos estandarizados, pero para lograr la sensibilidad necesaria se requiere recolectar una gran cantidad de células (40).

Aunque, la enfermedad mínima residual, que hoy en día se conoce como enfermedad mínima medible, tiene dos métodos para su evaluación:

1. Aberrancia asociada a leucemia: método de inmunofenotipo que permite identificar y registrar anomalías fenotípicas tanto en el diagnóstico como en la evaluación de la EMR.
2. Diferenciación con respecto al patrón normal: esta se fundamenta en la desviación de los blastos leucémicos, observada en el proceso de maduración estándar de las células linfoides.

De igual forma, el marcador aberrante vinculado a la leucemia indica la presencia inusual de antígenos como: expresión de linaje cruzado fuera de sincronía y exceso de antígenos en relación con el nivel normal. (41).

Por otro lado, la cantidad de eventos registrados “estará influenciada por el ruido de fondo, la calidad del análisis y la cantidad de células anómalas. Para la EMR en LLA-B, el límite sugerido actualmente para decisiones médicas es de 0.01% en la identificación de células anómalas. Para asegurar la sensibilidad, precisión, exactitud y consistencia en los análisis, es fundamental establecer y validar el límite de detección (LOD) así como el límite inferior de cuantificación (LLOQ) en la medición de EMR. Conjuntamente, el LOD se describe como el grado que permite diferenciar de forma efectiva entre el ruido y el fondo; en tanto, el LLOQ representa la concentración mínima que puede identificarse con una precisión y exactitud razonables”. No detectar la EMR no implica necesariamente que no haya enfermedad residual. Cabe resaltar que los tratamientos anti CD20 y anti CD22 pueden dificultar la identificación de EMR, ya que saturan los sitios antigénicos relevantes.(41) (42).

La persistencia del CD66c en la enfermedad mínima residual está directamente vinculada con el perfil inmunofenotípico inicial del paciente. Cuando el CD66c se encuentra expresado en el diagnóstico como parte del inmunofenotipo aberrante, suele mantenerse a lo largo de los controles de EMR, reflejando la continuidad de la población leucémica residual.

Esta relación se fundamenta en que los blastos leucémicos conservan un patrón fenotípico relativamente estable, incluso después del inicio del tratamiento. Por ello, un antígeno identificado al diagnóstico puede actuar como una “huella inmunofenotípica” del clon maligno. En el caso del CD66c, estudios han demostrado que los pacientes que presentan este marcador en el inmunofenotipo inicial tienen una mayor probabilidad de mostrarlo también durante el seguimiento de EMR, lo que permite:

- Detectar clones residuales con alta sensibilidad.
- Identificar persistencia o reaparición de la enfermedad.
- Evaluar la agresividad o resistencia del clon leucémico.
- Fortalecer la capacidad pronóstica del inmunofenotipo inicial.

En conjunto, esta interacción entre las dos variables —perfil inmunofenotípico inicial y persistencia del CD66c en EMR— constituye la base conceptual del presente estudio, justificando plenamente la necesidad de evaluar su asociación estadística. (43).

2.3 Hipótesis

Hipótesis general

H1: Existe una asociación significativa entre el perfil inmunofenotípico inicial y la persistencia del antígeno CD66c en la enfermedad mínima residual de niños con LLA-B.

H0: No existe una asociación significativa entre el perfil inmunofenotípico inicial y la persistencia del antígeno CD66c en la enfermedad mínima residual de niños con LLA-B.

Hipótesis específica

H1: Existe una alta frecuencia del marcador CD66c en el inmunofenotipo inicial de niños con LLA-B.

H1: Existe una alta persistencia del marcador CD66c en la enfermedad mínima residual durante la remisión en niños con LLA-B.

H1: Existe asociación significativa de las características del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión.

H1: Existe asociación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual.

3. METODOLOGÍA

3.1 Método.

El estudio se estableció en el método hipotético deductivo, que a partir de conocimientos específicos puede evidenciar conocimientos generales. Este método permite formular hipótesis en base a información ya existente y contrastarlas mediante observación y análisis estadístico que permitirá inferir conclusiones con previa verificación, ideal para investigaciones que buscan comprobar relaciones entre variables cuantificables.

3.2 Enfoque.

La investigación se desarrolló bajo un enfoque cuantitativo, el cual emplea la recolección y análisis de datos numéricos con el propósito de verificar las hipótesis utilizando cálculos numéricos y herramientas estadísticas para identificar parámetros de comportamiento y comprobar conjeturas.

3.3 Tipo.

El trabajo de investigación fue aplicada, considerada pura, centrada en el estudio de un problema y como objetivo se centró en la búsqueda de nuevos conocimientos, proponiendo la modificación de los principios que ya están presentes y que se van ampliando con el conocimiento científico.

3.4 Diseño.

No experimental de corte longitudinal, es la investigación que se efectúa sin alterar las variables y en la que solamente se examinan los fenómenos en su entorno natural para ser analizados posteriormente, es de corte longitudinal, porque observamos el fenómeno de interés en diferentes momentos del tiempo ; además es retrospectivo ya que examina datos que ya han sido recopilados en el pasado para identificar la relación entre factores de exposición y resultados que ya ocurrieron.

3.5 Población y muestra

Población:

Estuvo constituida por 73 resultados de pacientes menores de edad con diagnóstico confirmatorio de LLA B que fueron atendidos en el instituto de investigación y aplicación celular, lima 2020-2023.

Muestra:

La conformaron 73 resultados de los pacientes menores de edad con diagnóstico confirmatorio de LLA B que fueron atendidos en el instituto de investigación y aplicación celular, lima 2020-2023.

Muestreo:

Desarrollado mediante el muestreo censal, la cual considera a todo el grupo poblacional, utilizando observaciones directas que complementan los criterios para la selección.

Criterios de inclusión

- Resultados de pacientes según el grupo etáreo establecido en el estudio.
- Resultados con el diagnóstico confirmado de LLA B.
- Registros con perfil inmunofenotípico inicial y seguimiento de EMR.

Criterios de exclusión

- Resultados con diagnóstico de pacientes con diagnósticos de múltiples neoplasias.
- Casos con datos incompletos o pérdida de seguimiento.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas.
- Exclusión de pacientes con HTVL ó HIV

3.6 Variables y Operacionalización

Operacionalización

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Escala	Escala de valoración
Perfil inmunofenotipo inicial	Conjunto de marcadores de superficie celular, los cuales caracterizan el tipo y madurez de las células blásticas en LLA-B, al diagnóstico siendo detectados por citometría de flujo.	Se determinará a partir de los resultados del inmunofenotipo inicial registrados en historias clínicas	-Expresión de antígenos B -Expresión aberrante de antígenos	-CD19, CD22, CD79a, CD10, CD34, TDT. -CD66c	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • - • -/+ • + • ++ • +++

<p>Persistencia de cd66c en la enfermedad mínima residual de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo b</p>	<p>Presencia y proporción (%) de células leucémicas residuales que expresan CD66c detectadas por citometría de flujo en muestras de seguimiento.</p>	<p>Se evalúa la proporción (%) de células CD66c positivas en EMR.</p>	<p>Frecuencia Persistencia características</p>	<p>Cuando se detecta CD66c después de la remisión clínica.</p> <p>Indicador de mal pronóstico, ya que se asocia con un mayor riesgo de recaída.</p> <p>La monitorización de CD66c como marcador en la EMR permite una detección sensible y específica de clones leucémicos persistentes.</p>	<p>Ordinal</p>	<p>0-Negativa :0% 1-Debil: >0% y <20% 2-Moderada:>20% y <50% 3.Alta >50%</p>
--	--	---	--	--	----------------	--

3.7 Técnicas e instrumentos

3.7.1. Técnica

Se utilizó la técnica de análisis documental mediante la revisión de registros y resultados de pacientes menores de edad con diagnóstico confirmatorio de LLA B que fueron atendidos en el instituto de investigación y aplicación celular, lima 2020-2023.

3.7.2. Descripción de instrumentos

Se empleó una ficha de recolección de datos como instrumento, diseñada para consignar variables como edad, sexo, año de diagnóstico, marcadores inmunofenotípico y persistencia del CD66C. Se creó una base de datos para cada uno de los informes de pacientes que formaron parte del estudio S.

Procedimiento

Para poder acceder a los registros de información de Instituto de Investigación y Aplicación Celular, se redactó una solicitud de autorización para la recolección y/o uso de datos en procesos formales de investigación, la cual, está dirigida a la dirección, mismo que remitió su aprobación.

Se revisó los archivos de todos los pacientes pediátricos que cumplan la condición como leucemia linfoblástica aguda tipo B para el estudio de inmunofenotipo durante el periodo 2020 - 2023, en seguida se ordenaran los datos considerando el tiempo, lo cual establece la clasificación según el año que corresponde, el ordenamiento de los datos se desarrollo considerando el sexo y la edad de los pacientes registrados.

Posteriormente se llenó el formato de ficha de recolección de datos con la información de todos los casos que cumplan con el criterio de inclusión.

3.7.3. Validación

La validación del instrumento no fue necesario porque la información de la ficha de recolección se extrajo de informes de laboratorio y estos, a su vez, provienen de fuentes hospitalarias. Por lo tanto, ya está validada su utilización.

3.7.4. Confiabilidad

Dado que el instrumento es una ficha de recolección de datos, no fue necesario la prueba de confiabilidad. Este análisis empleará informes de laboratorio que se adquirirán a partir de fuentes hospitalarias, por lo que su uso constante ya es fiable y estandarizado.

3.8 Plan de procesamiento y análisis de datos

SPSS v.27 fue el programa que se utilizó para examinar todos los datos recopilados en una base de datos, se tomaron en cuenta los criterios establecidos para la selección. La calidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Kolmogórov Smirnov y, posteriormente, el análisis de los datos se llevará a cabo con pruebas T de Student. Se considerarán significativos $p < 0.05$ y un valor de confianza del 95%. Finalmente, se empleó tablas y gráficos para presentar los resultados en función a los objetivos generales y específicos.

3.9 Aspectos éticos

Se fundamentaron en la adherencia a las pautas éticas de investigación establecidas en la declaración de Helsinki. Además, la base del análisis consistió en los resultados de laboratorio de los pacientes, así que no hubo interacción directa y no fue necesario obtener un consentimiento informado, dicho estudio no necesita el abordaje o la intervención de los participantes, por lo mismo que fue necesario la clasificación y distribución de los datos, el estudio buscó la salvaguarda de la información y resultados de los datos correspondientes de cada uno de ellos, no divulgación ni compartir información que fue recabada únicamente por la investigadora. En función al decreto supremo N° 011-2011 -JUS, en el cual establece los principios de los derechos humanos enmarcados en las normas legales de la justicia peruana que salvaguarda la integridad y la dignidad de los peruanos, con base en los principios bioéticos. Según lo indicado en el Código Nacional de la Integridad Científica en el Perú (2019), se dieron a conocer los resultados del estudio para el conocimiento y abordaje en función de los objetivos planteados. También se buscó la aprobación del Director Médico del Laboratorio Privado para acceder a la base de datos y se pidió la autorización del Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener para el desarrollo del proyecto de investigación.

CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados obtenidos del análisis de los resultados de los 73 pacientes pediátricos con diagnóstico confirmatorio de LLA-B atendidos en el Instituto de Investigación y Aplicación Celular entre los años 2020 y 2023.

4.1. Resultados

Tabla 1 Frecuencia del marcador CD66c en el inmunofenotipo inicial de niños con LLA-B.

	f	%
CD66c +	19	26%
CD66c ++	47	65%
CD66c +++	4	5%
CD66c -	3	4%
Total	73	100%

Descripción:

La tabla 1 establece la frecuencia del marcador CD66c en el inmunofenotipo inicial de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B, en la cual se presenta para CD66c + una frecuencia de 19 equivalente al 26% del total del grupo muestral, de la misma manera para CD66c ++ tiene una frecuencia de 47 representado por el 65%; para CD66c +++ la frecuencia fue de 4 representado por el 5%; así también para CD66c – la frecuencia fue de 3 con un valor porcentual del 4%.

Tabla 2 Persistencia del marcador CD66c en enfermedad mínima residual durante la remisión en niños con LLA-B.

	f	%
CD66c +	5	7%
CD66c ++	9	12%
CD66c +++	2	3%
CD66c -	57	78%
Total	73	100%

Descripción:

La tabla 2 establece la frecuencia del marcador CD66c en enfermedad mínima residual de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B pasado 18 meses, en la cual se presenta para CD66c + una frecuencia de 5 equivalente al 7% del total del grupo muestral, de la misma manera para CD66c ++ tiene una frecuencia de 9 representado por el 12%; para CD66c +++ la frecuencia fue de 2 representado por el 3%; así también para CD66c – la frecuencia fue de 57 con un valor porcentual del 78%.

Tabla 3 Asociación de las características del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión.

		EMR			95%		
		Positivo	Negativo	Total	Valor T	Sig	
		CD66c	CD66c				
	CD66c +	Recuento	16	3	19		
		% del total	21,9%	4,1%	26,0%		
CD66c inicial	CD66c ++	Recuento	0	47	47	1,803	0,000
		% del total	0,0%	64,4%	64,4%		
	CD66c +++	Recuento	0	4	4		
		% del total	0,0%	5,5%	5,5%		
	CD66c -	Recuento	0	3	3		
			33				

	% del total	0,0%	4,1%	4,1%
Total	Recuento	16	57	73
	% del total	21,9%	78,1%	100,0%

Descripción:

La tabla 3 determina la relación entre características del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en EMR en niños con LLA-B tipo B en remisión, lo cual para un nivel de confianza del 95% se establece un valor de asociación positivo alto, lo cual indica que después del tratamiento los valores de CD66c disminuyen, con un nivel de significancia de 0,000 se concluye que existe asociación entre las características del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en EMR en niños con LLA-B tipo B en remisión.

Tabla 4 Asociación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual.

Dx CD66c/ EMR CD66c	No expresa	1+	2+	3+	Total	95% Valor T	Sig
No expresa	2	1	0	0	3		
% del total	3,0%	1,0%	0,0%	0,0%	4,0%		
1+	11	3	0	0	14		
% del total	15,0%	4,0%	0,0%	0,0%	19,0%		
2+	41	4	6	1	52	1,786	0,001
% del total	56,0%	6,0%	9,0%	1,0%	72,0%		
3+	3	0	0	1	4		
% del total	4,0%	0,0%	0,0%	1,0%	5,0%		
Total EMR	57	8	6	2	73		
% del total	78,0%	11,0%	8,0%	3,0%	100,0%		

Descripción:

La Tabla cruzada muestra la relación entre la intensidad de expresión inicial de CD66c (MFI) en el diagnóstico y su persistencia en la EMR en 73 pacientes con LLA-B infantil. La intensidad de CD66c en el diagnóstico se clasificó en cuatro categorías: 0 (negativo), 1+, 2+ y 3+; mientras que en la EMR se registró como 0 (negativo), 1+, 2+ y 3+.

La mayoría de los pacientes presentaron una expresión inicial elevada de CD66c (52 pacientes con 2+ y 4 con 3+). Sin embargo, en la EMR, la mayoría mostró ausencia de expresión del marcador, correspondiendo a 57 pacientes (78.1%), lo que indica una marcada reducción del CD66c posterior al tratamiento.

Al analizar la asociación entre ambas variables, se observa que:

- Entre los pacientes con diagnóstico 2+, la mayoría pasó a negativo en EMR (41 casos), aunque un subgrupo presentó persistencia leve o moderada (4 casos con 1+, 6 con 2+, 1 con 3+).
- Los pacientes con expresión fuerte inicial (3+) mostraron persistencia ocasional, incluyendo un caso que mantuvo una expresión +++ en EMR.
- La persistencia de CD66c en EMR fue más frecuente en pacientes con mayor intensidad inicial, lo que sugiere una posible relación biológica entre ambas variables.

En conjunto, la tabla evidencia que, aunque el CD66c tiende a negativizarse durante la EMR, existe un subgrupo con expresión inicial alta que muestra mayor probabilidad de persistencia, lo cual puede tener implicancias pronósticas o en la monitorización inmunofenotípica.

Determina la relación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual, lo cual para

un nivel de confianza del 95% se obtuvo un valor de asociación positivo alto, con un nivel de significancia de 0,001 se determina que existe asociación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual.

Tabla 5 persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión según el sexo.

		EMR			
		Positivo CD66c	Negativo CD66c	Total	
SEXO	Masculino	Recuento	9	28	37
		% del total	12,3%	38,4%	50,7%
	Femenino	Recuento	7	29	36
		% del total	9,6%	39,7%	49,3%
Total		Recuento	16	57	73
		% del total	21,9%	78,1%	100,0%

Descripción

La tabla 5 establece la frecuencia de persistencia de CD66c en EMR en niños con LLA- tipo B en remisión según el sexo, en la cual se determinó que las muestras del sexo masculino con EMR positivo CD66c estuvo representado por el 12,3% y con EMR negativo CD66c representado por el 38,4%. Muestras del sexo femenino con EMR positivo CD66c estuvo representado por el 9,6% y con EMR negativo CD66c representado por el 39,7%.

Tabla 6 persistencia de CD66c en EMR en niños con LLA- tipo B en remisión según la edad.

		EMR			
		Positivo CD66c	Negativo CD66c	Total	
EDAD	1 - 3 años	Recuento	5	15	20
		% del total	6,8%	20,5%	27,4%
	4 - 9 años	Recuento	7	29	36
		% del total	9,6%	39,7%	49,3%

10 - 12 años	Recuento	4	13	17
	% del total	5,5%	17,8%	23,3%
Total	Recuento	16	57	73
	% del total	21,9%	78,1%	100,0%

Descripción

La tabla 6 establece la frecuencia de persistencia de CD66c en EMR en niños con LLA tipo B en remisión según la edad, en la cual se determinó que las muestras entre 1 a 3 años con EMR positivo CD66c estuvo representado por el 6,8% y con EMR negativo CD66c representado por el 20,5%. De 4 a 9 años con EMR positivo CD66c estuvo representado por el 9,6% y con EMR negativo CD66c representado por el 39,7%. De 10 a 12 años con EMR positivo CD66c estuvo representado por el 5,5% y con EMR negativo CD66c representado por el 17,8%.

Tabla 7 Prueba de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Estadístico	gl	Sig.
CD66c	0,143	73	,001
LLA B	0,112	73	,001

Descripción:

Se aplicó la prueba de normalidad, en la cual consideramos el estadístico Kolgomorof Smirnof por considerarse mayor a 50, presentando como resultado para los grupos: 0,001 para CD66c y un valor de 0,001 para LLA - B.

Con los valores encontrados se determina que la significancia es menor que el p valor indicado , por lo que se rechaza la hipótesis nula estableciendo valida la hipótesis de prueba, la cual indica que el estudio presenta una distribución normal.

Tabla 8 Prueba inferencial

	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
CD66c	62,745	73	,000	2,11194	24,00	98,08
LLA-B	1,050	73	,000	0,91791	0,0023	2,9735

Descripción

Para la distribución normal y presentándose dos grupos, la cual considera datos del CD66c y LLA-B, se estableció como estadístico de trabajo a la prueba t de student, desarrollado con nivel de confianza del 95% se muestra la significancia del 0,000 la cual es menor que el p valor establecido $p < 0,05$ cumpliendo la regla significativa.

Interpretación:

Segun los resultados se establece que existe una asociación significativa entre el perfil inmunofenotípico inicial y la persistencia del antígeno CD66c en la enfermedad mínima residual de niños con LLA-B.

4.2. Discusión

La presente investigación analizó la relación entre el perfil inmunofenotípico inicial y la persistencia del marcador CD66c durante la enfermedad mínima residual en niños con LLA-B. Los resultados obtenidos muestran que la expresión inicial del CD66c, particularmente en categorías de gran intensidad, se asocia con mayor probabilidad persistente del marcador durante remisión.

Primero, se evidenció una alta expresión inicial del CD66c, predominando la intensidad CD66c ++ con un 65% de casos. Este hallazgo coincide con estudios que describen a CD66c como uno de los antígenos aberrantes más frecuentes en LLA-B y útil para el monitoreo por citometría. La persistencia del marcador durante la EMR se observó en el 22% de los pacientes, lo que sugiere la presencia de clonas leucémicas resistentes al tratamiento.

Por otro lado, se encontró que ciertos rasgos del inmunofenotipo inicial —particularmente la coexpresión aberrante de antígenos mieloides como CD13 o CD33, así como la sobreexpresión de CD34 o patrones de maduración más inmaduros se asociaron de manera significativa con la persistencia de CD66c. “Esta relación sugiere que el fenotipo leucémico al diagnóstico no solo caracteriza el estadio de diferenciación del blasto, sino que también podría predecir el comportamiento biológico posterior del clon, incluyendo su capacidad de persistir o rehacerse tras la presión terapéutica”.

Los resultados de la investigación establecen como resultados para Frecuencia del marcador CD66c en el inmunofenotipo inicial de niños con LLA-B, los cuales reflejan para CD 66+ una frecuencia de 19 equivalente al 26% del total del grupo muestral, de la misma manera para CD 66 ++ tiene una frecuencia de 47 representado por el 65%; para CD 66 +++ la frecuencia fue de 4 representado por el 5%; así también para CD 66 – la frecuencia fue de 3 con un valor porcentual del 4%. “Con respecto a la frecuencia del marcador CD66c en enfermedad mínima residual de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B, en la cual se presenta para CD 66+ una frecuencia de 5 equivalente al 7% del total del grupo muestral, de la misma manera para CD 66 ++ tiene una frecuencia de 9 representado por el 12%; para CD 66 +++ la frecuencia fue de 2 representado por el 3%; así también para CD 66 – la frecuencia fue de 57 con un valor porcentual del 78%. Para la relación entre características

del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión, lo cual para un nivel de confianza del 95% se establece un valor de asociación positivo alto, lo cual indica que después del tratamiento los valores de CD66c disminuyen, con un nivel de significancia de 0,000 se determina que existe asociación entre las características del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión. Se establece como estadístico de trabajo a la prueba t de student, aplicada con un nivel de confianza del 95% se muestra un nivel de significancia del 0,000 la cual es menor que el p valor establecido menor a P, cumpliendo la regla de significancia. Los resultados reportados por el estudio con respecto a la persistencia del CD66c fueron distintos a lo reportado en la investigación de Mejía y Bigoni en el 2024, en la cual su estudio llegó a la conclusión que la expresión aberrante del antígeno CD66c en células patológicas de línea linfocítica B en la LLA se encuentra presente en etapas avanzadas sugiriendo su potencial utilidad como seguimiento de la enfermedad, estos resultados difieren de los encontrados en mi estudio, en la cual los resultados para EMR disminuyeron pasado los 18 meses. Con respecto a lo reportado por Mejía en el año 2023 el cual buscó describir las funciones y características de la molécula CD66c, además de su función pronóstica en el momento en que se expresa en la LLA. Cuyos resultados demostraron la posible relación del marcador CD66c con el pronóstico de la LLA de células B constituyendo herramientas útiles para el seguimiento de la patología y por otro lado la presencia del marcador CD66c en conjunto con determinadas alteraciones cromosómicas asociadas a una mala respuesta del tratamiento vuelve a la enfermedad más agresiva, por lo tanto, es un importante marcador predictor, estos resultados muestran una persistencia del CD66c, esto fue similar a lo encontrado en mi estudio en la cual la CD66c persiste en mínimas proporciones. De la misma manera los estudios de Reyes en el año 2022 buscaron establecer la frecuencia de los

marcadores leucémicos utilizados para analizar la EMR en pacientes con LLA-B, dichos resultados con respecto a la frecuencia o presencia de marcadores entre ellos el CD66c, siendo el marcador reportado en mi investigación, el cual tiene persistencia pasado los 18 meses. De la misma manera los estudios de Juárez en el año 2024 tuvieron como objetivo determinar la persistencia de la enfermedad LLA-B, este resultado muestra que existe una persistencia de 77,38%; los resultados de Juárez establecieron una alta persistencia de la enfermedad, por lo mismo que difiere de lo reportado en mi estudio en la cual existe una mínima persistencia del marcador. Los estudios de Tafur en el año 2022 concluyen que el tiempo mayor a 7 días de diferimiento entre las diferentes fases de tratamiento tiene gran impacto negativo en que se mantenga la remisión de la enfermedad, además la EMR fue un factor de riesgo con más importancia en la recaída, estos resultados también difieren de mi estudio puesto que los reportes entre los reportes iniciales y el segundo se establecieron pasado los 18 meses, en el cual se demuestra un CD66c mínimo con respecto al inicial.

CONCLUSIONES:

- Primera conclusión, se identificó la existencia de una asociación con significancia estadística entre la intensidad de expresión de CD66c en el diagnóstico y su persistencia durante la enfermedad mínima residual en niños con LLA-B ($p = 0.000$).
- Segunda conclusión, el perfil inmunofenotípico inicial, específicamente la intensidad del antígeno CD66c, constituye un indicador relevante para predecir su comportamiento el tratamiento en la cual el CD66c ++ tuvo la frecuencia más alta 65%.
- Tercera conclusión, con respecto a la persistencia del marcador CD66c en enfermedad mínima residual durante la remisión en niños con LLA-B la frecuencia de persistencia del CD66c fue 22%.
- Cuarta conclusión, con un nivel de significancia de 0,000 se determina que existe asociación entre las características del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con LLA tipo B en remisión.
- Quinta conclusión, con un nivel de significancia de 0,001 se determina que existe asociación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual.

RECOMENDACIONES:

1. Incorporar la evaluación sistemática del CD66c en los paneles inmunofenotípicos iniciales para pacientes con LLA-B, considerando su utilidad demostrada en el seguimiento de EMR.
2. Implementar protocolos institucionales que aseguren la medición estandarizada de MFI y la persistencia de marcadores, con el fin de fortalecer la reproducibilidad y fiabilidad de los resultados en el tiempo.
3. Complementar los estudios inmunofenotípicos con análisis moleculares y citogenéticos que permitan profundizar en la relación entre CD66c y el comportamiento biológico de la LLA-B.
4. Desarrollar investigaciones longitudinales que evalúen la estabilidad del CD66c a lo largo de todas las fases del tratamiento, para determinar su valor predictivo en recaída o resistencia terapéutica.
5. Capacitar al personal técnico en la interpretación de MFI y variaciones fenotípicas, ya que una lectura adecuada del comportamiento de CD66c puede optimizar la detección de EMR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. [Internet]. 2015 [Consultado el 21 de agosto de 2023];82(9):817-24. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5
2. OMS. El cáncer infantil. Geneva, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/newsroom/factsheets/detail/cancer-in-children>.
3. Arora B, Kanwar V. Childhood cancers in India: burden, barriers, and breakthroughs. *Indian J Cancer*. [Internet]. 2009 [Consultado el 21 de agosto de 2023];46(4):257-9. doi:10.4103/0019-509X.55543
4. IARC. Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
5. MINSA. Minsa evalúa la situación actual de leucemia linfoblástica aguda. Lima, Perú: Ministerio de Salud; 2020. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/592867-minsa-evalualasituacion-actual-de-leucemia-linfoblastica-aguda>.
6. MINSA. Plan Nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años. Lima, Perú: Ministerio de Salud, 2017 Contract No.: Resolución Ministerial N° 383-2017-MINSA
7. C. Halfon Domenech MD, PhD. Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. Elsevier. [internet] 2020 [marzo 2021] 56 (1); 1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1245178921447207>
8. Tang GS, Wu J, Liu M, Chen H, Gong SG, Yang JM, et al. BCR-ABL1 and CD66c exhibit high concordance in minimal residual disease detection of adult B acute lymphoblastic leukemia. *Am J Transl Res*. [Internet]. 2015 [Consultado el 27 de agosto de 2023];7(3):632- Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045902/>
9. González-Meneses López A. Bases genéticas y moleculares en el cáncer infantil. Unidad de Dismorfología y Metabolopatías. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Universidad de Sevilla Pediatría Integral [Internet]. 2016 [Consultado el 27 de agosto de 2023];20(6):359–366. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/01/n6-359-366_AntonioGlez.pdf

10. Ordóñez, G. B., & Buri, J. X. M. (2024). Características biológicas y moleculares de la CD66c e importancia en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda. *Revista Peruana de Ciencias de la Salud*, 6(3).
11. Características biológicas y moleculares de la CD66c e importancia en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda. *Rev Peru Cienc Salud* [Internet]. 2024 Jul. 29 [cited 2025 May 22];6(3):209-16. Available from: <https://revistas.udh.edu.pe/index.php/RPCS/article/view/465>
12. Julia Ximena, M. B. (2023). Caracterización biológicas-moleculares de CD66C importancia en el pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda. <https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/23685a48-a427-4725-bfb2-8e17e250c9fb/content>
13. Reyes Trujillo, M. A. (2022). *Determinación de la frecuencia de CD66/CD123 y CD73/CD304 en el monitoreo de la enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia linfoblástica aguda B en recaída* (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León). <http://eprints.uanl.mx/26379/1/1080312733.pdf>
14. Flechas Afanador, J. Correlación del perfil genético con la enfermedad mínima residual al día 15 y al final de la inducción en niños menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfoide aguda de precursores b, en un centro de referencia. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/79209>
15. Juárez Ynoñan, J. D. D. (2024). Supervivencia e inmunofenotipos en pacientes con leucemias agudas diagnosticados por citometría de flujo en un hospital nivel III de Chiclayo Perú 2015-2019. <https://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/12453>
16. Díaz-Silva VH, Dolores Tafur-Hoyos BA, Burga-Guevara DK, Sánchez Neira C. Diferimiento y recaída post-inducción quimioterápica en niños con leucemia linfoblástica aguda en un Hospital Nacional De Lambayeque. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2022;15:81-5.
17. Cortez Rodriguez, C. J. (2020). Características inmunofenotípicas de las leucemias linfoblásticas agudas diagnosticadas en un laboratorio de Lima-Perú durante el periodo 2013-2015 <https://hdl.handle.net/20.500.12672/15926>

18. IARC. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
19. ACS. Leucemia linfocítica aguda en adultos (ALL). Estados Unidos: American Cancer Society; 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-linfocitica-aguda.html>.
20. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
21. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Internet]. 2018 [Consultado el 27 de setiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
22. World Health Organization. The Global Cancer Observatory. [Internet]. 2021 [Consultado el 27 de setiembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
23. World Health Organization-Ecuador. Number of new cases in 2020, both sexes, all ages. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved – March [Internet]. 2021 [Consultado el 27 de setiembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
24. Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Epidemiology of human leukemia. *Curr Opin Hematol*. [Internet]. 1994 [Consultado el 27 de setiembre de 2023];1(4):321-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9371299/>
25. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*. [Internet]. 1965 [Consultado el 8 de octubre de 2023];122(3):467-81. doi:10.1084/jem.122.3.467
26. Thomson DM, Krupey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad*. [Internet]. 1969 [Consultado el 8 de octubre de 2023];64(1):161-7. doi: 10.1073/pnas.64.1.161
27. Kinugasa T, Kuroki M, Takeo H, Matsuo Y, Ohshima K, Yamashita Y, Shirakusa T, Matsuoka Y. Expression of four CEA family antigens (CEA, NCA, BGP and CGM2) in

normal and cancerous gastric epithelial cells: up-regulation of BGP and CGM2 in carcinomas. *Int J Cancer* [Internet]. 1998 [Consultado el 8 de octubre de 2023];76(1):148-53. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19980330)76:1<148::aid-ijc23>3.0.co;2-7

28. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Notas Descriptivas. [Internet]. 2020 [Consultado el 27 de setiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.

29. Cruz RS, Lancheros A, Márquez BY, et al. Caracterización biológica del marcador CD66c y su importancia clínica en la leucemia linfocítica aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [Internet]. 2018 [Consultado el 27 de setiembre de 2023];34(3):1-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=85866>

30. Hrusák O, Porwit-MacDonald A. Antigen expression patterns reflecting genotype of acute leukemias. *Leukemia* [Internet]. 2002 [Consultado el 27 de setiembre de 2023];16(7):1233-58. doi: 10.1038/sj.leu.2402504

31. Casado J, Iñigo-Chaves A, Jiménez-Ruiz SM, Ríos-Arrabal S, Carazo-Gallego Á, González-Puga C, et al. AA-NAT, MT1 and MT2 Correlates with Cancer Stem-Like Cell Markers in Colorectal Cancer: Study of the Influence of Stage and p53 Status of Tumors. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2017 [Consultado el 27 de setiembre de 2023];18(6):1251. doi: 10.3390/ijms18061251

32. Medical y Biological Laboratories. Anti-CD66c (KORSA3544) (Human) mAb-FITC [Internet]. S/f [Consultado el 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://ruo.mbl.co.jp/bio/dtl/dtlfiles/D028-4-v4.pdf>

33. Chan CH, Stanners CP. Recent advances in the tumour biology of the GPI-anchored carcinoembryonic antigen family members CEACAM5 and CEACAM6. *Curr Oncol.* [Internet]. 2007 [Consultado el 7 de octubre de 2023];14(2):70-3. doi: 10.3747/co.2007.109

34. Ismail, Zaghoul, Abdulateef. Morsí Membranous Expression of pan CD66, CD66a, CD66b, and CD66c and their Clinical Impact in Acute Leukemia: Cross Sectional Longitudinal Cohort Study in Saudi Arabia. *J Leuk.* [Internet]. 2017 [Consultado el 7 de octubre de 2023];5(2):230-239. doi: 10.4172/2329-6917.1000230

35. Girnius N, Davis RJ. JNK Promotes Epithelial Cell Anoikis by Transcriptional and Post-translational Regulation of BH3-Only Proteins. *Cell Rep.* [Internet]. 2017 [Consultado el 7 de octubre de 2023];21(7):1910-1921. doi:10.1016/j.celrep.2017.10.067
36. American Cancer Society. Detección temprana, diagnóstico y tipos, Cancer Facts y Figures. Atlanta. [Internet]. [Consultado el 7 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8967.00.pdf>
37. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* [Internet]. 2000 [Consultado el 13 de octubre de 2023];96(8):2691-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11023499/>
38. Keegan A, Charest K, Schmidt R, et al. Flow cytometric minimal residual disease assessment of peripheral blood in acute lymphoblastic leukaemia patients has potential for early detection of relapsed extramedullary disease. *J Clin Pathol.* 2018; 71:653-658. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204828>
39. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual diseases in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv.*2017; 1:2456–2466.<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009845>.
40. Glier H, Heijnen I, Hauwel M, et al. Standardization of 8-color flow cytometry across different flow cytometer instruments: A feasibility study in clinical laboratories in Switzerland. *J Immunol Methods.*2019;475:112348. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2017.07.013>
41. In Suk K. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: technical aspects and implications for clinical interpretation. *Korean J Hematol.*2020; 55:19–26. <https://doi.org/10.5045/br.2020.S004>.
42. Das N, Gupta R, Gupta SK, et al. Critical evaluation of the utility of pre- and posttherapy immunophenotypes in assessment of measurable residual disease in BALL. *Ann Hematol.*2021; 100:2487–2500. <http://doi.org/10.1007/s00277-021-04580-2>.
43. Correia RP, Bento LC, Sousa FA, et al. How I investigate minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol.*2021;43:354–363. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13463>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia “ASOCIACIÓN DEL PERFIL INMUNOFENOTIPO INICIAL Y PERSISTENCIA DE CD66C EN ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL DE LLA-B INFANTIL, INIAC LIMA 2020- 2023”

Problema de investigación	Objetivo de investigación	Hipótesis	Variabes	Metodología
<p>Problema general: Problema general: ¿Cuál es la asociación entre el perfil inmunofenotipo inicial y la persistencia de CD66c en la enfermedad mínima residual de leucemia linfoblástica aguda tipo B, infantil en el Instituto de Investigación y Aplicación Celular, Lima 2020-2023?</p>	<p>Objetivo general: Determinar la asociación entre el perfil inmunofenotipo inicial y la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión.</p>	<p>H1: Existe una asociación significativa entre el perfil inmunofenotípico inicial y la persistencia del antígeno CD66c en la enfermedad mínima residual de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B.</p>	<p>Perfil inmunofenotipo inicial</p>	<p>Método: Hipotético deductivo. Enfoque: Cuantitativo. Tipo: Básico Diseño: No experimental de corte longitudinal.</p>
<p>Problemas específicos: Problemas específicos: ¿Cuál es la frecuencia del marcador CD66c en el inmunofenotipo inicial de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en el Instituto de Investigación y Aplicación Celular, Lima 2020-2023?</p>	<p>Objetivos específicos: Identificar la frecuencia del marcador CD66c en el inmunofenotipo inicial de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B. Identificar la persistencia del marcador CD66c en la enfermedad mínima residual durante la remisión en niños con</p>	<p>H0: No existe una asociación significativa entre el perfil inmunofenotípico inicial y la persistencia del antígeno CD66c en la enfermedad mínima residual de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B.</p>	<p>Persistencia de cd66c en la enfermedad mínima residual de niños con leucemia linfoblástica aguda tipo b</p>	<p>Población: 70 resultados de pacientes menores de edad con diagnóstico confirmatorio de LLA B Muestra:</p>

<p>¿Cuál es la persistencia del marcador CD66c en la enfermedad mínima residual durante la remisión en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en el Instituto de Investigación y Aplicación Celular, Lima 2020-2023?</p> <p>¿Qué características del inmunofenotipo inicial se asocian con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión en el Instituto de Investigación y Aplicación Celular, Lima 2020-2023?</p> <p>¿Cuál es la asociación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual?</p>	<p>leucemia linfoblástica aguda tipo B.</p> <p>Analizar la asociación de las características del inmunofenotipo con la persistencia de CD66c en enfermedad mínima residual en niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B en remisión.</p> <p>Analizar la asociación entre la intensidad de expresión (MFI: Mean Fluorescence Intensity) de CD66c en el diagnóstico y su persistencia en la enfermedad mínima residual.</p>			<p>70 resultados de pacientes menores de edad.</p>
---	---	--	--	--

Anexo 2: Instrumentos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“ASOCIACIÓN DEL PERFIL INMUNOFENOTIPO INICIAL Y PERSISTENCIA DE CD66C EN ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL DE LLA-B INFANTIL, INIAC LIMA 2020- 2023”

I. Datos generales

Ítem **Descripción**

Código del paciente _____

Edad (años) _____

Sexo Masculino Femenino

Año de diagnóstico 2020 2021 2022 2023

Fuente de datos Historia clínica Registro de laboratorio

II. Datos del perfil de inmunofenotipo inicial

Marcadores analizados	Resultado	Observaciones
CD19	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
CD10	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
CD22	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
CD34	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
CD20	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	
CD66c	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	

Anexo 3



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía

Patológica

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA RECOLECCIÓN Y/O USO DE DATOS EN PROCESOS FORMALES DE INVESTIGACIÓN

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL SOLICITANTE

Apellidos y nombres:	Cuyutupac Barja Marilyn Marianela
Entidad/Institución:	Instituto de investigación y aplicación celular
Dirección:	Av. Primavera 120, oficina 601-Chacarilla del Estanque-Surco
Teléfono:	276-0872 /977-798-744
Email	Administración@citometria-iniac.org/ www.citometria-iniac.org

INFORMACIÓN SOBRE LA SOLICITUD

Procedimiento al realizar
1) El solicitante se encargará en recopilar los datos, de los resultados de los pacientes que fueron atendidos en el laboratorio especializado de citometría de flujo, Instituto de investigación y aplicación celular, durante el periodo 2020-2023, los cuales fueron ingresados con el apoyo de la misma institución.
2) Debido a la naturaleza del trabajo, es necesario que se maneje la información de manera confidencial antes, durante y después del proceso.

FINALIDAD Y JUSTIFICACIÓN

Objetivo de la solicitud:
Solicitar la autorización de acceso a la base de datos e información necesaria, así como a los resultados e historias clínicas citometría de los pacientes que fueron diagnosticados con leucemia aguda tipo B, durante el periodo 2020-2023.
Justificación:
Realizar un trabajo de investigación tomando la base de datos del Instituto de investigación y aplicación celular a fin de presentarlo en la Universidad Norbert Wiener como parte del desarrollo de la Licenciatura en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica.

El uso de los resultados del Instituto de Investigación y aplicación celular para el desarrollo de dicha investigación permitirá brindar información de soporte para ser usada como referencia en futuros trabajos basados en la Asociación del inmunofenotipo inicial y persistencia del CD66c en la enfermedad mínima residual de leucemia linfoblástica aguda-B infantil. Los datos serán utilizados exclusivamente con fines académicos y sin necesidad

de autorización adicional del testigo.

El solicitante se compromete a:

1. Realizar únicamente la recolección de la información autorizada.
2. Manejar la información con confidencialidad y ética profesional.
3. Presentar los resultados obtenidos exclusivamente con fines académicos.

Firma del solicitante:

DNI:42792677

Fecha: 24/10/2025



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN Y APLICACIÓN CELULAR (INIAC)

Lima,

27 de Octubre del 2025

Bachiller: Marylin Cuyutupac Barja
Estudiante de Tecnología Médica – Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica
Universidad Privada Norbert Wiener
Presente.–

Asunto: Autorización para el uso de la base de datos institucional con fines de investigación

De muestra mayor consideración:

En atención a su solicitud de autorización para el acceso y uso de la base de datos correspondiente a pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda tipo B (LLA-B), atendidos en el Instituto de Investigación y Aplicación Celular (INIAC) durante el periodo 2020–2023, cumplimos con informarle lo siguiente:

El Comité de Ética e Investigación del Instituto de Investigación y Aplicación Celular, tras la evaluación del proyecto titulado: *“Asociación del perfil inmunofenotípico inicial y persistencia del CD66c en enfermedad mínima residual de LLA-B infantil, INIAC Lima 2020–2023”*, aprueba el uso de los registros clínicos e informes de citometría de flujo contenidos en la base de datos institucional, exclusivamente para fines académicos y de investigación científica, bajo las siguientes condiciones:

1. La información será utilizada únicamente con los fines descritos en el proyecto aprobado.
2. Se garantizará la confidencialidad, anonimato y protección de datos personales, conforme a la Ley N.º 29733 – *Ley de Protección de Datos Personales* y su Reglamento.
3. No se permitirá la reproducción, publicación ni cesión de los datos sin la autorización escrita del Instituto de Investigación y Aplicación Celular.
4. Finalizado el estudio, la investigadora deberá remitir un informe de resultados al Comité de Ética e Investigación del Instituto de Investigación y Aplicación Celular.

Agradecemos su compromiso con la investigación científica y la observancia de los principios éticos que rigen el manejo de información sensible.

Atentamente.

INIAC
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
Y APLICACIÓN CELULAR

Antonio Carrasco Yalan
Médico Hematólogo Clínico
C.M.P. 39920 - R.N.E. 40246

Dr. Antonio Carrasco Yalan
Director Médico – INIAC
Instituto de Investigación y Aplicación Celular



Anexo 5 :CONSTANCIA DE APROBACION DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA E INTEGRIDAD CIENTÍFICA

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Lima, 22 de octubre del 2025.

Autor Responsable:
MARYLIN MARIANELA CUYUTUPAC BARJA

Exp. Nº: 2357-2025

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que el Comité Institucional de Ética e Integridad Científica (CIEIC) de la Universidad Privada Norbert Wiener evaluó y **APROBÓ** el siguiente proyecto de investigación:

Proyecto Titulado: **"ASOCIACIÓN DEL PERFIL INMUNOFENOTIPO INICIAL Y PERSISTENCIA DE CD66C EN ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL DE LLA-B INFANTIL, INIAC LIMA 2020- 2023."**

Versión Nro. 2, aprobada por el asesor en fecha 22/10/ 2025.

El cual tiene como Autor(es) a:

MARYLIN MARIANELA CUYUTUPAC BARJA

La **APROBACIÓN** otorgada comprende la verificación del cumplimiento de las buenas prácticas éticas, la adecuada evaluación del balance riesgo/beneficio, la idoneidad del equipo de investigación y la garantía de confidencialidad en el manejo de los datos, entre otros aspectos éticos y metodológicos pertinentes.

El investigador deberá considerar los siguientes puntos detallados a continuación:

- La aprobación otorgada por el CIEIC tiene una **vigencia de veinticuatro (24) meses** contados desde la fecha de emisión del presente documento. Esta vigencia es exclusiva para los procedimientos éticos revisados por el Comité y no sustituye ni aplica a los trámites administrativos ante la Oficina de Grados y Títulos.
- La constancia de aprobación por el CIEIC **no garantiza** la **aceptación** por parte de las **instituciones** en las que se planea realizar la investigación.
- En caso de requerir una **enmienda**, entendida como una modificación menor que **no altera de manera sustantiva** el proyecto aprobado, esta deberá ser presentada al CIEIC y no podrá ejecutarse sin su aprobación previa. **Cualquier cambio sustantivo deberá tramitarse como proyecto nuevo** ante el CIEIC.

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,



Mg. Angelica Karina Minaya Galarreta
Presidente
Comité Institucional de Ética e Integridad Científica
Universidad Privada Norbert Wiener




9% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

Fuentes principales

- 9%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 4%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 9% Fuentes de Internet
- 1% Publicaciones
- 4% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	repositorio.uwiener.edu.pe	3%
2	Internet	repositorio.unal.edu.co	<1%
3	Internet	eprints.uanl.mx	<1%
4	Internet	www.revhematologia.sld.cu	<1%
5	Internet	alicia.concytec.gob.pe	<1%
6	Internet	repositorio.unprg.edu.pe	<1%
7	Internet	www.reciamuc.com	<1%
8	Internet	repositorio.ug.edu.ec	<1%
9	Internet	repositorio.unac.edu.pe	<1%
10	Trabajos entregados	POSGRADO on 2025-09-12	<1%
11	Internet	diagnosticpathology.biomedcentral.com	<1%