



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“EVALUACIÓN PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES
CROMOSÓMICAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. MARTHA ELENA CHÁVEZ REDE

HERMOSILLO, SONORA JULIO, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



HERMOSILLO, SONORA JULIO, 2015



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“EVALUACIÓN PRONÓSTICO DE LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO
DE SONORA”

TESIS

QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARTHA ELENA CHÁVEZ REDE

DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA,
E INVESTIGACION Y CAPACITACION DEL HIES

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DIRECTOR DE TESIS

DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos,

Gracias por su apoyo y comprensión.

*Con especial mención a los Dr. Homero Rendón
y Dr. Gilberto Covarrubias por sus enseñanzas.*

Martha Elena.

ÍNDICE

I	Introducción	5
II	Planteamiento del Problema	7
III	Pregunta de Investigación	8
IV	Marco Teórico	9
V	Objetivos	21
	General	
	Específicos	
VI	Hipótesis	22
VII	Justificación	23
VIII	Metodología	25
IX	Aspectos Éticos	28
X	Resultados	29
XI	Discusión	37
XII	Conclusiones	41
XIII	Bibliografía	42

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda es un problema de Salud Pública considerado dentro de las primeras 5 causas de mortalidad; con un incidencia de 6 casos por 100, 000 habitantes al año en el país.

La leucemia se caracteriza por una proliferación excesiva de células precursoras inmaduras de tipo linfoide o mieloide que se acumulan en la médula ósea, sangre periférica entre otros órganos. Como parte del estudio, el reporte de cariotipo de la población clonal permite la estratificación de riesgo y con ello determinar la terapéutica ideal de manera individualizada. En el caso de la leucemia aguda mieloblástica (LMA) el cariotipo normal confiere un pronóstico intermedio, mientras que las alteraciones del cromosoma 11q23 y cariotipos complejos se les asigna un pronóstico desfavorable, no así en el caso de leucemia linfoblástica aguda, en cuyos pacientes están bien determinadas las alteraciones correspondientes a bajo, intermedio o alto riesgo. Las alteraciones cromosómicas se relacionan con el evento causal de la enfermedad, pero cerca de 40% de los casos con cariotipo anormal presentan cambios adicionales, responsables de las características fenotípicas de la población leucémica y se asocia a progresión de la clon maligna, situación que permite conocer la evolución de la enfermedad y el pronóstico.

El objetivo de este trabajo es determinar las alteraciones citogenéticas en niños con diagnóstico de leucemia aguda que ingresan al servicio de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo comprendido per enero de 2008 a 1 abril de 2015.

RESUMEN

Antecedentes: El análisis citogenético, representa uno de criterios de mayor importancia en los pacientes con leucemia aguda. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta alguna anormalidad.

Objetivo: Determinar el tipo y la frecuencia de las alteraciones cromosómicas por medio de cariotipo con técnica de bandeado GTG en las leucemias agudas, de un grupo de niños del noroeste de México.

Métodos: Análisis trasversal de 105 expedientes de pacientes con Leucemia Aguda. Evaluación de cariotipo y correlación con la sobrevida. Análisis estadístico con NCSS07.

Resultados: El 36.1% cariotipos con algún hallazgo estructural o numérico. Hemos encontrado menor sobrevida a 4 años en aquellos con anormalidad citogenética.

Conclusiones: Las alteraciones descritas en este grupo, difieren a las de la literatura. Existen diferencias significativas en relación al riesgo de menor respuesta al tratamiento de acuerdo a la presencia de anormalidades cromosómicas.

Palabras clave: Cariotipo, sobrevida con alteraciones citogenéticas en pacientes con Leucemia Aguda.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el caso de las leucemias agudas, se estima que en hasta 60% existe una alteración cromosómica, de las principalmente descritas, se encuentran las traslocaciones, inversiones, deleciones, entre otras. Dichas alteraciones, influyen directamente en el pronóstico del paciente, relacionándose con su respuesta al tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las lesiones cromosómicas normales por técnica de bandeado GTG en Leucemia Aguda tienen mejor pronóstico de supervivencia?

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

Las leucemias agudas, son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación desordenada de una clon de células hematopoyéticas. Desde el punto de vista morfológico y de inmunofenotipo se han dividido en Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), en un 80-85% y 15-20% respectivamente. Constituyen la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, siendo responsables del 32% del cáncer en esta población <15 años y el 26% de los menores de 20 años.

La leucemia linfoblástica, en Estados Unidos (EUA) presenta incidencia de 3.4 casos por 100 000 individuos menores de 15 años con un pico máximo de incidencia entre los 2 y 5 años, predominantemente en el género masculino de raza blanca, con una relación de 10:6 casos con raza negra. Por su parte, la LAM ha presentado un incremento en la población menor de 1 año y su riesgo incrementa después de los 50 años.

En México, las leucemias agudas representan alrededor del 40% de todas las neoplasias. con aumento importante en la incidencia de LAL en los años recientes, siendo de 7.75 por millón de niños menores de 15 años durante los años 80's hasta 63.7 casos por millón en el periodo del año 2000. (Mejía-Aranguré JM, Bonilla M, Lorenzana R, et. Al Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: Population-based data. BMC Cancer 2005;5:33-42)

ETIOPATOGENIA

Se desconoce los eventos específicos desencadenantes de los padecimientos malignos hematológicos, sin embargo existen en algunos casos, <5% asociación y predisposición genética con algunos síndromes, como Síndrome de Bloom, Ataxia-Telangiectasia, Síndrome de Becwith-Wiedemann, entre otros, otras asociaciones con la exposición a dosis de radiación ionizante o a fármacos antineoplásicos usados previamente. En hasta el 1% de los pacientes a quienes se les ha estudiado muestras de sangre del cordón umbilical (previo al desarrollo de la enfermedad) se ha revelado un clon leucémico putativo del gen de fusión TEL-AML1 (anteriormente conocido como ETV6-RUNX1) confiriendo un riesgo de 100 veces mayor de presentar la enfermedad respecto a la población general. Existe asociación entre la industrialización de la sociedad moderna y el aumento de la prevalencia de la enfermedad. (Ulrik Lausten-Thomsen, Hans Ole, Madsen, et. Al. Prevalence of t(12;21)(ETV6/RUNX1) positive cells in healthy neonates)

Actualmente, las investigaciones se han centrado en la genética y variabilidad en el metabolismo, reparación de DNA y las funciones de control del ciclo celular que podrían interactuar con el ambiente y así desarrollar LAL.

Los estudios cromosómicos de las neoplasias malignas, ha permitido un gran aporte al conocimiento de los cambios genéticos que suceden en estas enfermedades. El análisis citogenético de la población tumoral ha revelado la presencia de alteraciones cromosómicas clonales en más de 30 000 neoplasias del ser humano. Muchas de ellas, se han caracterizado molecularmente, permitiendo la

identificación de nuevos oncogenes y genes superiores de tumores implicados en la génesis tumoral. En el caso específico de las leucemias agudas, se estima, que hasta en el 60% existe alteración cromosómica (70% en las LMA), que influyen directamente en el pronóstico del paciente, relacionándose con la respuesta al tratamiento. (Mitelman F. Catalog of Chromosome Aberrations in Cancer. New York, NY: Wiley-Liss Inc 1998. Y Glassman AB, Chromosomal abnormalities in acute leukemias. Clinics in laboratory medicina 2000;20(1):39). Se han realizado estudios en pacientes afectos de dicha patología demostrando en el año 2000, en un grupo de 153 pacientes, por Schneider que el 36% presentaba cariotipo normal y el 47% con alguna alteración; Forestier por su parte, reportó una población con 29% cariotipo normal y 39% anormal, en los previamente mencionados se encontró similitud con los hallazgos reportados por otras series, en donde las traslocaciones ocupan el primer lugar en cuanto a alteración cromosómica estructural.

En general, la alteración cromosómica, en especial las traslocaciones, permiten la activación de genes y factores de transcripción; que en muchos casos pueden dar lugar a codificar el resto de proteínas que activan la cascada de transcripción, estos oncogenes, pueden ejercer un control positivo y negativo sobre genes de respuesta y expresar en forma aberrante en las células leucémicas como un producto génico o protegían de fusión que combine elementos de transcripción. Alrededor del 25% de la totalidad de los casos de LAL de precursores B presenta la traslocación del gen de fusión TEL-AML1 producto de la t(12;21)(p13;q22) que conduce al desarrollo de linfocitos B de linaje temprano. En el caso de las leucemias de linaje T, existen mutaciones del NOTCH1, gen que codifica un receptor transmembrana que regula la

normalidad de las células T receptoras y se activan cuando los ligandos de las proteínas se unen a la porción extracelular de la molécula transmembrana. Esta interacción inicia una cascada proteolítica, que termina en la generación de una secretada intracelular (NOTCH1), que se transloca al núcleo y regula la transcripción de un conjunto de genes, incluyendo el oncogen MYC.

Dentro de las alteraciones de pronóstico favorable en la LMA se incluyen: t(8;21), t(15;17) e inv(16), mientras que el cariotipo normal confiere un pronóstico intermedio, mientras que las alteraciones del cromosoma 11q23 y cariotipos complejos se les asigna un pronóstico desfavorable.

Aunque las anomalías son parte característica de las leucemias agudas, la evidencia demuestra que deben existir otras lesiones genéticas involucradas en el desarrollo de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se relacionan directamente con la infiltración de los blastos en la médula ósea, el sistema linfático y/o sitios extramedulares, como el sistema nervioso central, en relación directa con la naturaleza del clon leucémico y el patrón de crecimiento que se ha tenido hasta el momento que se realiza el diagnóstico. La mayoría, se presenta con datos de falla medular con trombocitopenia, anemia y/o neutropenia, con un conteo total de leucocitos que varía de bajo, normal o elevado. Dado lo anterior, son frecuentes las linfadenopatías y hepatoesplenomegalia con dolor óseo.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración de >25% de bastos en médula ósea; el estudio morfológico óptico, citoquímico, inmunológico y de citogenética detallada es fundamental para la categorización de la Leucemia.

MORFOLOGÍA

La clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) propuesta en 1976, de acuerdo a citomorfología determina 3 grupos para la LAL (L1-L3) de acuerdo a sus características nucleares, índice núcleo/citoplasma, de basofilia, presencia de nucléolos y/o vacuolas citoplasmáticas y se considera LMA cuando al empleo de técnicas histoquímicas permite asignar a los casos con >3% de células blásticas positivas para mieloperoxidasa, se clasifican en 8 subtipos (M0-M7) además de ser un factor pronóstico puesto que evalúa la duración de la remisión, respuesta a tratamiento y supervivencia.

INMUNOLOGÍA

La clasificación inmunológica se basa en la tipificación mediante la identificación del linaje celular específico, a través de anticuerpos monoclonales así como el estadio de diferenciación. De acuerdo a la clasificación por inmunofenotipo se consideran los siguientes: pre B temprana (60.4%), pre B transicional y pre B, de la misma forma catalogadas para las del subgrupo de células T.

CITOGENÉTICA

El análisis citogenético convencional consiste en el estudio de las alteraciones cromosómicas en las metafases de las células de médula ósea, sangre periférica, etc, obtenidas tras el cultivo in vitro y la adición de un mitógeno específico para los linfocitos T, la fitohemaglutinina. En las células obtenidas se puede estudiar la morfología de los cromosomas pudiendo detectar tanto alteraciones numéricas como estructurales presentes en todo el genoma.

RESEÑA HISTÓRICA DE LA CITOGENÉTICA

Las bases genéticas del cáncer fueron obtenidas en las décadas de 1950 y 1960, cuando se mejoraron las técnicas de cultivo celular y fue posible establecer, en 1956 por Tijio y Levan, el número de cromosomas humanos en 46. El análisis cromosómico usualmente se lleva a cabo en células en mitosis, cuando los cromosomas se hacen visibles como entidades independientes, al microscopio óptico. Tras identificar cada cromosoma por su forma, tamaño y propiedades de tinción características, se puede realizar el cariotipo.

La primera alteración cromosómica específica observada en un tumor humano fue en Philadelphia en 1960, por Norwell y Hungerford quienes encontraron un cromosoma inusualmente pequeño en células de pacientes con leucemia mieloide crónica. Se nombró como cromosoma Philadelphia (CrPh) a dicho hallazgo, mismo que incrementó el interés en la citogenética del cáncer y brindó la primera evidencia directa de la asociación consistente de cambio del DNA en un tumor. Otro hecho

importante en citogenética fue el desarrollo de técnicas de tinción microscópicas, generando así patrones de bandas a lo largo de los cromosomas. Con este patrón de bandas, cada cromosoma puede ser identificado y los cambios estructurales se pueden caracterizar con mayor detalle.

Las células somáticas del ser humano poseen en el núcleo 46 cromosomas (23 pares): una dotación de 22 autosomas procedentes de cada progenitor y un par de cromosomas sexuales. Los gametos poseen una dotación haploide de 23 cromosomas. El cromosoma está formado por 2 cromátides unidas por un centrómero. Se divide en 2 brazos, el corto o petite (p) y el brazo largo (q).

Los cromosomas se clasifican de acuerdo a la posición del centrómero en 4:

- Metacéntricos, centrómero ubicado más o menos en el centro, es decir, los brazos p y q son aproximadamente de la misma longitud.
- Submetacéntricos, el centrómero se encuentra desplazado del centro.
- Acrocéntricos, centrómero cercano a un extremo
- Telocéntricos, con el centrómero en un extremo, este cromosoma sólo tiene el brazo largo.

BANDEO CROMOSÓMICO

Con la técnica convencional de tinción con Giemsa los cromosomas se tiñen intensamente y de manera homogénea, se les puede contar y agrupar por su aspecto general, proceso que era el único al inicio del procesamiento de cariotipos. La identificación de cada cromosoma se realizó posteriormente con las técnicas de

bandeo, que generan bandas transversales que permiten definir a cada cromosoma y estudiar su estructura. Cada cromosoma tiene un patrón de bandas específico y existen varias técnicas de tintinó con fines específicos. Actualmente, el bandeo G es el más utilizado en citogenética clínica.

TÉCNICAS DE BANDEO

BANDEO G

La técnica descrita como GTG (ISCN 1985), previamente sugerida por McKay en 1973 y Schuh et al en 1975. Es la técnica rutinaria a nivel mundial. Se logra con un tratamiento controlado con tripsina antes de la coloración con Giemsa y produce bandas claras y oscuras en los cromosomas. Las bandas oscuras (G+) contienen DNA rico en bases A-T que repican tardíamente y son pobres en genes constitutivos. Las bandas claras (G-) contienen DNA rico en G-C que replica tempranamente y posee muchos genes constitutivos.

Los cromosomas en la mitad de la metafase muestran un nivel de resolución de 400 bandas mientras que los de alta resolución alcanzan niveles de 550 hasta 850, realizándose en el momento previo a que los cromosomas alcancen su compactación máxima, es decir durante profase o pro-metafase.

BANDEO R

Denominado bandeo reverso. Tinción con Giemsa previo tratamiento con calor. El bandeo R es el reverso del bandeo G.

BANDEO Q

Técnica de Caspersson et al (1972). Tinción con mostaza de quinacrina o acridina. Se examina con microscopio de luz fluorescente y se ven bandas brillantes en distintas intensidades. Las bandas más brillantes se corresponden con las G+.

BANDEO C

Descrito en 1972 por Sumner. A diferencia de los previos, colorea las zonas específicas del cromosoma ricas en heterocromatina con Tinción con Giemsa o fluorocromos (actinomicina D o cromomicina) y tratamiento previo con calor o álcalis. Muestra las regiones cromosómicas que contienen heterocromatina que son las centroméricas de todos los cromosomas y las secciones en 1q, 9q, 16q y distal de Yq pericentroméricas, los cuales son morfológicamente variables, denominados regiones polimórficas.

NOMENCLATURA CROMOSÓMICA INTERNACIONAL

La terminología usada para el bandeo cromosómico se estableció en París en 1971 y diseñó el primer ideograma con las bandas típicas de cada cromosoma a distintos niveles de resolución. En sucesivas reuniones internacionales se fueron actualizando los criterios de la nomenclatura cromosómica. La última fue en 2009 y el informe se conoce como *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN). Gracias a la unificación del sistema de identificación de cromosomas humanos se han realizado múltiples avances y desarrollo de tecnologías que han permitido las continuas actualizaciones.

El mosaicismo se define cuando un individuo tiene dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética. Debido a un error en la división celular muy temprano en el desarrollo fetal, o durante procesos de leucemogénesis, en Oncología es el resultado de la evolución clonal en el tejido afectado.

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS

Se clasifican en numéricas y estructurales. De las numéricas se subdividen en aneuploidías (pérdida o ganancia de un set haploide) y las estructurales; consisten en rearrreglos en uno o más cromosomas sin alterar el número total, ej. translocación, deleción, inserción, duplicación, inversión, entre otras.

Se consideran varios grupos de relevancia clínica y pronóstica, entre ellos, hipodiploides, hiperdiploides, traslaciones y pseudodiploidías.

Actualmente, se catalogan por riesgo la presencia de ciertas alteraciones específicas, en:

Grupo de Buen Pronóstico:

- Hiperdiploidía Baja (51-65 Cromosomas), correspondiente a IDNA por citometría de flujo (CF) de 1.16-1.6.

- t(12;21)(p12;q22), resultado de la fusión del gene TEL en 12p13 con el gen del factor codifican de transcripción AML1 en 21q22. Se detecta en 20-25% de precursores B y ocasionalmente en células T. Principalmente en niños entre 2 y 9 años. Es de destacar que los niños hispanos presentan incidencia más baja de dicha traslocación.

Grupo de Mal Pronóstico:

- t(9;22) Cromosoma Philadelphia, en el 3-5% de los niños y conduce a la proteínas de fusión BCR-ABL1 con actividad tirocina cinasa. Se relaciona con cuentas altas leucocitarias y respuesta lenta al tratamiento.

- t(4;11) con fusión de MLL en 11q23 que codifica una proteína putativa que liga DNA y AF4 en 4q21, en hasta 2% de los casos, con aumento de riesgo de fracaso al tratamiento.

- 11q23, en aproximadamente 5% de los pacientes. El gen puede estar fusionado a otros genes y asociado al desarrollo de leucemias secundarias a quimioterapia del tipo etopósido.

- t(1;19), presente en 6.5%, fusiona el gen que codifica el factor de transcripción E2A en 19p13.3 con PBX en 1q23. Se presenta como traslación equilibrada o desequilibrada, se relaciona con LAL Pre-B con mayor incidencia en raza negra.

- Hipodiploidía

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y TRATAMIENTO

Tanto en la leucemia mieloblástica como linfoblástica aguda se determina el grupo de riesgo de cada paciente para determinar el tratamiento óptimo y mejorar la sobrevivencia global. Depende de características clínicas, inmunológicas y citogenéticas.

Con los protocolos de tratamiento actuales, se consiguen eventos libres de enfermedad en hasta 80-90% dependiendo del grupo de riesgo. Este éxito ha sido alcanzado en parte gracias al tratamiento adaptado al riesgo que implica la adaptación de la intensidad del tratamiento con el riesgo de recaída de cada paciente. Este enfoque fue desarrollado después de la realización de la LAL pediátrica es una enfermedad heterogénea que consta de varios subtipos de leucemia que difieren marcadamente en su respuesta a la quimioterapia. Al adaptar la intensidad del tratamiento para el riesgo relativo de un paciente de recaída, los pacientes se evita que sea sub o sobretrotados y por lo tanto gozan de la mayor probabilidad de curación.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este estudio es determinar la supervivencia de las alteraciones cromosómicas por medio de cariotipo con técnica de bandeo GTG en las leucemia aguda, de niños en tratamiento oncológico en HIES.

OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Describir el tipo y frecuencia de cariotipos anormales en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, linfoblástica o mieloblástica.
2. Determinar el número de cariotipos realizados de manera adecuada y su valor pronóstico en la población estudiada.
3. Describir la sobrevida a largo plazo de alteraciones estructurales y numéricas específicas de los pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

HIPÓTESIS

“Las alteraciones cromosómicas anormales condicionan un peor pronóstico en el tratamiento de niños con Leucemia Aguda”

JUSTIFICACIÓN

En México, en algunos de los centros especializados en el tratamiento del paciente pediátrico con neoplasias hematológicas, no es frecuente la realización de estudios citogenéticos altamente sensibles para la detección de anomalías genéticas, debido a las condiciones socio-económicas, motivo por el cual alteraciones frecuentes como la t(12;21) con el producto de fusión TAL, a pesar de su alta frecuencia en la literatura internacional, de alrededor del 21%, no se identifica con la misma asiduidad.

En nuestro hospital, desconocemos las principales alteraciones por cariotipo de los pacientes en tratamiento y consideramos que, a pesar de encontrar variaciones genéticas distintas a las universalmente descritas como de mal pronóstico, dichos hallazgos confieren por sí mismo, impacto pronóstico.

La incidencia de casos nuevos de leucemia, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, es de 25 casos/año. De acuerdo a los estudios previamente realizados en esta Institución, se documenta que hasta el 24% de ellos, presentará durante el transcurso de la enfermedad, datos de recaída, documentada mixta (médula ósea y SNC) y el 10% de manera aislada a SNC. Dicha situación puede ser prevenida con anticipación si de manera adecuada y con los instrumentos y herramientas de estudio propios de este Hospital, se agrupa por riesgos, como se describe en la literatura internacional, mejorando las técnicas de análisis citogenético y valorar con mayor precisión el mayor riesgo de recaída.

Un mejor conocimiento de la citogenética propia de la población del Nor-Oeste del país, que acude a este centro de referencia, permitirá la re-clasificación por grupo de riesgo de los pacientes y se disminuirá de manera considerable la morbi-mortalidad de la enfermedad de base misma, del tratamiento administrado y los costos globales de la patología para el sistema de salud.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio y diseño general: Se realizó un análisis tipo descriptivo transversal, observaciones de 160 expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda, diagnosticados y tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en el periodo de 1 enero de 2008 al 1 Abril de 2015, de los cuales, finalmente se incluyeron 104 pacientes. Con margen de error de 5%, Nivel de Confidencialidad de 95% y un ajuste de pérdidas de 15% al tamaño de la muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Inclusión	Exclusión	Eliminación
Con diagnóstico confirmado* de Leucemia Aguda	Ausencia de reporte de cariotipo en Médula Ósea al momento del diagnóstico	Pacientes cuyo cariotipo no se realizó bajo las normas establecidas y no se considera confiable para su interpretación
Diagnóstico y Tratamiento/Seguimiento en HIES		
Presencia de análisis citogenético en Médula Ósea al diagnóstico		
Consentimiento informado.		

* Mediante Inmunofenotipo en Médula Ósea o Sangre Periférica

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó la selección de pacientes registrados en la base de datos del Servicio de Oncología Pediátrica, con diagnóstico de Leucemia Aguda y se solicitaron los expedientes clínicos en el área de bioestadística del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Se utiliza el Sistema Internacional de Nomenclatura para Citogenética Humana (ISCN 2009), originado para uniformar el sistema de identificación de cromosomas humanos, de ahí, múltiples avances y desarrollos tecnológicos permitieron sus continuas actualizaciones.

. Se revisaron variables como: **G** , **edad al momento de** , **mes y año del diagnóstico, cuenta leucocitaria periférica y porcentaje de blastos en médula ósea al diagnóstico. Características de la enfermedad** como: Linaje, morfología de la FAB, inmunofenotipo, respuesta medular al día 14, expresión de fenotipo aberrante. A su vez del análisis del cariotipo: presencia o ausencia de reporte, número de metafases analizadas, condición de valorable o no, presencia de lesión numérica, estructural o mixta, hallazgo específico. Se buscaron **otros factores pronóstico** como: índice de DNA, situación de la Enfermedad Mínima Residual al final de la inducción. Se incluyó el estado y la condición actual del paciente. Estas variables se recolectaron en hojas de la base de datos de Excel para su posterior análisis en NCSS 2007.

Posteriormente la información fue transcrita a una base de d

de *Excel XP* lisis descriptivo de media, desviación estándar y analítico por Chi² y Kappan Mier en el paquete estadístico *NCSS2007*.

Al final se realizaron las Tablas de estadística descriptiva y gráficos para cada variable. Con el programa *Numbers*, de *Apple Inc.*

Con estos resultados se realizaron comparaciones con la literatura nacional y extranjera; finalmente se llevó a cabo la triangulación de la información teórica y empírica analizada.

ASPECTOS ÉTICOS

Por ser un estudio de *tipo transversal*, se consideró sin riesgo de acuerdo al *Artículo 17 al 23 de la Ley General de Salud* en materia de investigación científica.

Se solicitó autorización a la dirección de enseñanza e investigación del Hospital Infantil del Estado de Sonora para la revisión de los expedientes clínicos, mismos que se utilizaran para conocimiento científico, política clínica sanitaria y para futuras líneas de investigación, siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos asentados en *la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*, Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada posteriormente en Asambleas consecutivas. El trabajo fue registrado en el comité de enseñanza e investigación.

RESULTADOS

En este estudio epidemiológico se registraron 160 expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda, diagnosticados y tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (corroborado el diagnóstico a través de inmunofenotipo) de los cuales, finalmente se incluyeron 104 pacientes al excluir o eliminar a aquellos que no cumplían los criterios del protocolo. Comprendidos en el periodo del periodo de enero de 2008 al 1 abril del 2015.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La evaluación incluyó características demográficas, entre ellas la edad que se registró en promedio de 8.4 años, siendo de 7.1 años para pacientes con LAL y de 9.7 años para LMA al momento del diagnóstico, con predilección por el sexo masculino de 1.5 veces en relación al femenino, con una cuenta leucocitaria promedio de 37 518 cel/mm³ y de 49 346 cel/mm³, respectivamente para LMA y LAL, y una media de blastos en médula ósea de 63.27% para Leucemia Mieloide y significativamente mayor, en 81.73% para los casos de Leucemia Linfoblástica. Es de destacar que de acuerdo a la morfología en el caso de LAL encontramos un predominio de linfoblastos L2 en el 57.47% de los casos, difiriendo considerablemente de los reportes publicados en donde constituye el 14% global.

De acuerdo a lo descrito en la literatura universal, en nuestro grupo de estudio se identificó el subtipo LMA M2 de la FAB como el subtipo más frecuente con un 23-25% de los casos, sin encontrar diferencias significativas respecto a su

distribución, se desglosa el resto de las características clínico biológicas de los pacientes en la *Tabla 1* y *2*. (Datos tomados de expedientes clínicos del departamento de bioestadística, HIES).

En el resto de la evaluación durante el inicio del tratamiento se documentaba el 64% de los pacientes con respuesta favorable en función de la EMR.

Tabla 1. Características Clínico-Demográficas de pacientes con Leucemia Aguda HIES 2015

Característica	n		%		p	
	LAL	LMA	LAL	LMA	LAL	LMA
Sexo						
Femenino	33	11	38	65	0.02	0.01
Masculino	55	6	63	35	0.02	0.01
Cuenta Leucocitaria						
≤ 100 000/mm ³	76	14	87	87	< 0.05	< 0.05
≥ 100 000/mm ³	11	2	13	13	< 0.05	< 0.05
EMR						
Positiva	16	3	18	17	< 0.05	0.39
Negativa	61	7	70	41	< 0.05	0.39
Sin Reporte	10	7	12	41	< 0.05	0.39

Tabla 2. Características Clínico-Biológicas de pacientes con LAL. HIES 2015

	n	%	p
Morfología			
L1	33	38	< 0.05
L2	50	57	< 0.05
L3	4	5	< 0.05
Linaje			
B	76	88	< 0.05
T	7	8	< 0.05
Respuesta Medular día 14			
Buena	78	90	< 0.05
Mala	6	7	< 0.05
Sin Reporte	3	3	< 0.05

FRECUENCIA DE CRITERIOS CITOGENÉTICOS

De acuerdo a los criterios citogenéticas internacionales de riesgo para estratificar el tratamiento de los pacientes, como es el objetivo de nuestro estudio, se evalúa el cariotipo de la población clonal y el índice de DNA en cada caso. Hemos encontrado cariotipos normales para LAL Y LMA en 53% y 32% respectivamente, los hallazgos estructurales como cariotipo complejo y tras locaciones registraron para LAL 11% y LMA un 29% en tres cuartas partes para LAL fueron normales y un 6% para LMA. Alteraciones numéricas no reportadas fueron en 65% para LMA y 80% de casos no presentaron alteración para LAL. Los índices de DNA < 1 para LAL 7% y LMA 24% en relación a incidencias de DNA >1.0 se registro para LAL 26% y LMA 24%. Las variables registraron significancia estadística para el tipo de lesión genética encontrada con $p = <0.05$, no así para el índice de DNA. *Tablas 3 y 4* los resultados.

Tabla 3. Índice de DNA en pacientes con Leucemia Aguda. HIES 2015

IDNA	n		%		p	
	LAL	LMA	LAL	LMA	LAL	LMA
≤ 1	6	4	7	24	<0.05	0.77
1	50	6	58	35	<0.05	0.77
≥ 1	22	4	26	24	<0.05	0.77
Sin Reporte	8	3	7	18	<0.05	0.77

Tabla 4. Alteraciones de Cariotipo en pacientes con Leucemia Aguda. HIES 2015						
Característica	n		%		p	
	LAL	LMA	LAL	LMA	LAL	LMA
Cariotipo						
Normal	46	6	53	12	<0.05	<0.05
Anormal	28	10	32	63	<0.05	<0.05
Sin Reporte	13	0	15	0	<0.05	
Alteración Estructural						
Sin alteración	68	1	77	6	<0.05	<0.05
Cariotipo Complejo	4	3	5	18	<0.05	<0.05
Traslocación	6	2	7	11	<0.05	<0.05
Sin Reporte	10	11	11	64	<0.05	<0.05
Alteración Numérica						
Sin alteración	70	3	80		<0.05	<0.05
Hipodiploide	8	3	9		<0.05	<0.05
Hiperdiploide	7	-	8	-	<0.05	
Ambas	3	-	3	-	<0.05	
Sin Reporte	0	11	0	65	<0.05	<0.05

ALTERACIONES PRESENTES EN LOS CARIOTIPO

Es de destacar, la frecuencia con la que se encontró un cariotipo con los requisitos para ser vaporable de acuerdo a los criterios establecidos que terminan 20 metafases como la medida estándar. Encontramos un promedio de metafases analizadas de 20 en hasta el 53% y menos de éstas en el 35.2%, situación importante para determinar el riesgo de cada paciente, siendo estadísticamente significativo con una $p < 0.05$. En la *Tabla 5* y *6* se muestran la frecuencia de lesiones registradas en cariotipo y otros hallazgos reportados como anormales.

Tabla 5. Alteraciones de Cariotipo en pacientes con LMA. HIES 2015			
Hallazgo	n	%	p
46 XX	4	23	0.371
46 XY	7	41	0.371
46 XX 55-57, 46 XX	1	6	0.371
46 XX, 46 XXt(8;21)(q24;q12)	1	6	0.371
45 Xt(8;21)(q22;q22), 46 XXt(8;21)(q22;q22) y 46 i(X)(q10) t(8;21)(q22;q22)	1	6	0.371
46 XY, 43 XYdel(17)(p13) -21,-22 y 43 XY(+22,+14,-3)	1	6	0.371
46 XYt(8;21)(q22;q2), 46XY	1	6	0.371
43 X-Yt(8;21)(q22;q22)-19,-20	1	6	0.371

Tabla 6. Alteraciones de Cariotipo de pacientes con LAL. HIES 2015

Hallazgo	n	%	p
44 XY -11,-16	1	1.19	0
45 XX -8, 46 XX	1	1.19	0
45 XX -19, 43 XY -2-10-15	1	1.19	0
45 XY -21, 45 XY-10, 45 XY -21, 46 XY	1	1.19	0
45 XXt(11;17)(p14;p11)	1	1.19	0
45 XY -1 -3 -9	1	1.19	0
45 XY -19	1	1.19	0
45 XY -5 -19 -22 46 XY	1	1.19	0
46 XX, 45 XX-10, 47 XX+15, 47 XX+21+48+11	1	1.19	0
46 XX, 46 XXdel(5)(q34)	1	1.19	0
46 XXt(9;22)(q34;q11) 46 XX	1	1.19	0
46 XX y 42-44(del5,16,17,19)	1	1.19	0
46 XX y 50 XX(trisomía 2,3,18,19,22)	1	1.19	0
46 XYt(9;22)	2	2.38	0
46 XY, 46 XYt(6;14)(p21;q24)	1	1.19	0
46 XYt(10;X)(p22;p13), 47 XY+22	1	1.19	0
46 XYder(3q)	1	1.19	0
46 XYt(8;11) y 47+22	1	1.19	0
46 XYt(1;12)(q25q14)porque+1(17)(q11;q23), 46 XY9q+1	1	1.19	0
46 XYt(p23;2), 47 XY+21, 46 XY	1	1.19	0
46 XYdel(6)q23 y 46 XY	1	1.19	0
47 XX+21	1	1.19	0
47 XY+17	1	1.19	0
47 XY(19) y 52 XY(16, 16, 16, 17, 17, 18)	1	1.19	0
47 XY+21	1	1.19	0
47 XY y 43 X-5 -21	1	1.19	0

DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE LEUCEMIA

El 66.6% de los pacientes, al momento del estudio se encuentran vivos, en tratamiento y remisión continua el 60.9% con registro de recaídas de 9.5%. La frecuencia de distribución de condición de los pacientes por subgrupo de Leucemia Aguda se presenta en las *Tablas 7 y 8*.

Tabla 7. Condición Vivo/Muerto de pacientes con Leucemia Aguda 2008-2015.

Condición	HIES 2015		%		p	
	n					
	LAL	LMA	LAL	LMA	LAL	LMA
Vivo	62	8	71	47	<0.05	0.327
Muerto	24	9	28	53	<0.05	0.327
Se desconoce	1	-	1.15	-	<0.05	-

Tabla 8. Estado Actual de pacientes con Leucemia Aguda. HIES 2015

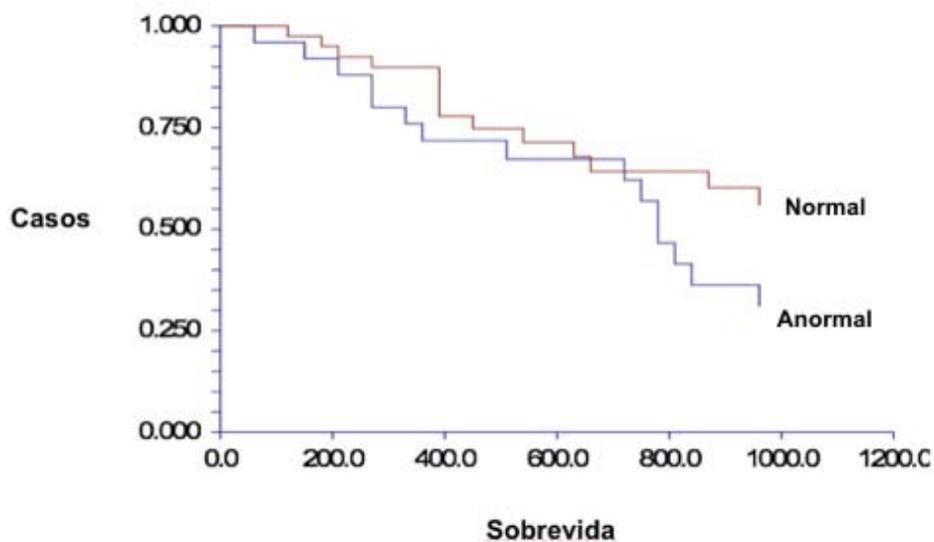
Estado Actual	n		%		p	
	LAL	LMA	LAL	LMA	LAL	LMA
Remisión Completa	57	7	65	41	<0.05	<0.05
Recaída	9	1	10	6	<0.05	<0.05
Abandono	2	3	3	12	<0.05	<0.05
Defunción	19	6	23	35	<0.05	<0.05

Dentro del grupo de pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda, de los 8 reportados como vivos, cabe hacer mención que 5 de ellos, actualmente continúan en tratamiento y 3 han pasado a fase de vigilancia, de los cuales, 2 corresponden a Leucemia Promielocítica (LMA M3) y uno a Leucemia Monoblástica Aguda (LMA M5).

SOBREVIDA GLOBAL EN RELACIÓN A REPORTE DE CARIOTIPO

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 4 años de acuerdo al hallazgo del cariotipo con la presencia o ausencia de anomalías reportadas, en este estudio se realizó por Kaplan Meier, reportando para los pacientes con cariotipo normal SLE de 58% y aquellos con anomalía registrada SLE 33%. Se muestran los datos en los *Gráficos 3*.

Gráfico 3. SLE de acuerdo a Cariotipo en Leucemia Aguda



DISCUSIÓN

El estudio de cariotipo por bandeado GTG es un estudio con el cual se inicia la clasificación de riesgo molecular de las leucemias agudas, en la actualidad pertenece a los estudios que asignación de riesgo clínico pronóstico, la gran diversidad de lesiones por cariotipo fueron estudiadas como lesión cromosómica normal y anormal observamos una diferencia significativa en la supervivencia cuando existe la presencia de una lesión cromosómica con una SLE de 33%, a pesar de no corresponder con las descritas ya como factor citogenético de mal pronóstico como lo es la presencia de traslocaciones que involucren en 11q23, t(1;19) o t(9;22), que como se ha demostrado en múltiples series, condicionan menor respuesta al tratamiento y más índices de recaída, así como asociación a otros factores de mal pronóstico, confiriendo al paciente pronóstico sombrío, como se cita en los resultados de "Impact of cytogenetic and molecular alterations in risk stratification of 318 patients with the novo non-M3 acute myeloid leukemia", en donde refieren que pacientes con fenotipos de bajo riesgo presentan pronóstico favorable, similares a aquellos con citogenética de bajo riesgo,, mientras que aquellos con genotipos de riesgo alto tenían un pronóstico desfavorable (SG 10 meses) similares a los que tienen mala citogenética (SG 13.5 meses) y el resto de pacientes con otros genotipos, catalogados en su estudio como de riesgo intermedio se presentaron con SG de 25 meses. Entonces, la integración de los perfiles de citogenética y moleculares mejora la estratificación pronóstica de los pacientes con LMA de riesgo intermedio que previamente constituían un 75% a únicamente 25%, especialmente

en aquellos con citogenética de riesgo intermedio que permita influir sobre la decisión de una adecuada estrategia terapéutica (H-A Hou, C-C Ling, W-C Chou et al. "Frequency of cytogenetic and molecular alterations in risk stratification of 318 patients with the novel non-M3 acute myeloid leukemia". *Leukemia* 2014;28:50-58.

A pesar de haber un 35% de casos con cariotipos no valorables por tener un conteo de metafases menor a lo necesario para una buena interpretación como lo recomienda ISCN 2010, en el presente trabajo descriptivo se observaron un 36% de los cariotipos anormales, el 10.4% correspondía a alteraciones de tipo numéricas-hipodiploides y el 7.6% con criterios de cariotipo complejo. Estos datos difiere con los reportes internacionales, donde se ha reportado cariotipos normales de 29 - 43.2% y cariotipos anormales de 60-70% encontrando en esta población, es evidente que registramos prevalencia muy bajas de lesiones estructurales y numéricas, como se describe en una gran cantidad de estudios internacionales y nacionales, como el de Sierra Martínez en "Frecuencia de hallazgos citogenéticos en pacientes con enfermedades hematológicas que acuden al Hospital Juárez de México" (*Rev Sal Pub y Nut* 2000) en nuestro país o lo que refiere Schneider NR en *Blood* 2000 en donde encontraron que la mejor supervivencia se asocia sólo con cariotipos anormales y la t(10;14) y peor pronóstico con cualquier cromosoma derivado. Encontraron así mismo nuevas alteraciones recurrentes en leucemia de células T, previamente no reportadas del(1)(p22) y t(8;12)(q13;p13), también encontraron 10 aberraciones que se habían informado únicamente en una ocasión en LAL-T pueden ser ahora consideradas anomalías recurrentes, todas ellas son

objeto de descubrimiento y caracterización de nuevos genes que son parte clave para el conocimiento de la leucemogénesis y/o el desarrollo normal de las células T. Se registraron 8 casos con Hipodiploidia en Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) y 2 casos en Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) los cuales deberán ser analizados en un seguimiento para confirmar la evolución y pronóstico adverso en forma independiente ya que la literatura reporta pronóstico adverso y sobrevida corta en estos pacientes por presencia de otras alteraciones genéticas de tipo involucro TP53. En el caso de cariotipos con número normal Ejemplo 46XY /46XX para LAL encontramos 16 casos y 6 para LMA por criterio numérico fueron catalogados como normales; pero a pesar de esto registran alguna otra lesión estructural, numérica e incluso, un 5% de LAL y 18% de estos fueron determinadas como cariotipo complejo, estos hallazgos; nos permiten evidenciar la presencia de lesiones inconstantemente presentadas por lo que salen de las clasificaciones habituales de registro genéticos de casos con LAL y LMA un ejemplo de esto es no encontrar en ningún caso lesiones como t (12;21) que ocupa hasta un 25% de las lesiones de riesgo habitual con lo que se confiere un pronóstico favorable, situación que no se aprecia en este presente casuística.

En el caso de cromosoma filadelfia t(9;22) se registro una prevalencia de 1.9% (2 casos) en la presente serie, esta es una lesión que se cataloga como de mal pronóstico como bien hemos comentado previamente, evidenciándose en <3% de la población pediátrica, con biología molecular muy específica y tratamiento dirigido.

Cinco casos registraron un cariotipo hiperdiploide lo que indirectamente favorece el pronóstico, puesto que se encontraban en el rango de hiperdiploidía baja, cuyos

pacientes presentan mayor sensibilidad al tratamiento antineoplásico; sin embargo la supervivencia global no permite definir si existe este beneficio de esta lesión genética en el pronóstico, nuevos estudios tendrían que ser evaluados para clarificar este punto.

Todos los comentarios previamente expuestos, en relación a cariotipo, probablemente sean secundarios a las técnicas de procesamiento de muestras, pues en general es posible no existan técnicas estandarizadas en la reproducción de estas técnicas genéticas. Además, será recomendable rastreo de lesiones ampliamente conocidas en leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica con mayor sensibilidad y especificidad como la prueba FISH para la detección de variantes genéticas.

Ante todo lo expuesto, podemos esperar entonces que existan todavía por determinar otras alteraciones que confieran, de manera independiente, riesgo de recaída y pronóstico pobre en poblaciones determinadas por el medio y la raza.

CONCLUSIONES

La supervivencia de casos de leucemia aguda evaluadas por cariotipo por bandeado GTG normal fue de 58%; sin embargo; hallazgos de lesiones estructurales y numéricas fueron raramente registradas

Recomendaciones

- El estudio completo y detallado de cada paciente es primordial para su adecuado manejo y éxito terapéutico.
- Los avances científicos permiten mejorar los métodos diagnósticos y realizar de una manera más fina y dirigida el tratamiento de las leucemias en este caso.
- Es importante invertir en Salud, hemos visto con los resultados de este estudio la gran cantidad de pacientes con cariotipos reportados como normales y sin criterios de alto riesgo que evolucionan poco favorablemente, hemos comentado que una de las posibilidades que expliquen esta situación es la falta de sensibilidad y especificidad del cariotipo por bandeado GTG que podría ser evaluado en otros estudios.
- Proponemos considerar e intensificar el tratamiento en los pacientes que presentes cualquier hallazgo no descrito como de buen pronóstico en el cariotipo, pues podemos ver en este grupo que los reportes no coinciden con los ya descritos y la sobrevida global a 4 años se ve disminuida.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Greenlee R, Murray T, Bolden S, Wingo PA, Simpson J et al. Cancer statistics. *Cancer Journal Clinical*. 2010;50:7-34.
2. Mastrangelo R., Poplack, D. & Bleyer, A. Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic basis for staging, stratification and treatment. *Medical Pediatric Oncology*. 1986;14:191-194.
3. Mitelman F. *Catalog of chromosoma aberraciones in cancer*. New York, NY: Wiley-Liss Incc 1998;8:10-18
4. Glassman AB. Chromosomal abnormalities in acute leukemias. *Clinics in laboratory medicine*. 2000;20(1):39.
5. Schneider NR, Carroll AJ, Shuster JJ, Pullen DJ, Link MP, Borowitz BM, et al. New recurring cytogenetic abnormalities and association of blast cell karyotypes with prognosis in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report of 343 cases. *Blood* 2000; 96(7): 2543-2549.
6. Mitelman F. ISCN. Guidelines for cancer cytogenetics. Supplement An International System for Human Genetics Nomenclature 1995; 44:118-125
7. Rowley JD. The role of cromosoma translocations in leukemogenesis. *Semin Hematol* 1999;36 suppl. 7:59-72.

8. Vásquez-Palacio G, Ramírez Castro JL, et al. Leucemia linfocítica aguda: estudio citogenético en niños atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl Medellín en el periodo 1998-2001. *JATREIA* 2002;15(4):217-225
9. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993;81:2237-2250
10. Tijio TH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956;42:1-6
11. Caspersson T, Zech L, Johansson C. Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. *Exp Cell Res* 1970;60:315-19
12. Naeim F, Nagesh Rao P, Gridy W W. Haemopathology, morphology, immunophenotype, cytogenetic and molecular approaches. Academic Press, 2008;14:123-138.
13. Verma R S. and Babu A. Human Chromosomes, principles and techniques, second edition, de. Mc Graw Hill, 1995;7:15-26.
14. ISCN 2009. An international system for human cytogenetic nomenclature, 2009, editor(s): Shaffer, L.G., Slovak, M.L.; Campbell, L.J. 2009;11:88-96.
15. Greenberg P et al. International Prognostic Scoring System IPSS, *Blood* 1997; 89:2079-2088.
16. Venegas, Patricia, Rivera, julio. Estudios citogenéticos en niños con leucemia linfocítica aguda B en Costa Rica. *Rev. biol. trop*, set. 2004;52:551-558.
17. HTLV-1 (Human T-cell lymphotropic virus), algo que decir? *Rev Chil Infect* 2003; 20(Supl 1):S34-S37
18. Campana D, Coustan-Smith E. Minimal Residual Disease Studies by Flow Cytometry in Acute Leukemia. *Acta Hematol* 2004;112:8-15

19. Finn LS, Hawkins DS, Rutledge JC, Patterson K. Evaluation of early marrow response in childhood aneuploid acute lymphoblastic leukemia: flow cytometric DNA analysis versus standard morphology. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 39-47
20. Pérez-Vera P, Frias S, Carnevale A, Betancourt M, Mujica M, Rivera-Luna R, et al. A strategy to detect chromosomal abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:294-300
21. Pui CH, Scrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;100:118-45
22. Silverman LB, Sallan SE. Newly Diagnosed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: update on prognostic factors and treatment. *Curr Opin Hematol* 2006; 10:290-296
23. Chen C, et al. Next generation sequencing of recurrent childhood high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia reveals mutations typically associated with high risk patients. *Leuk Res.* 2015;(5):145-170
24. Zhang J, et al. Key pathways are frequently mutated in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2011; Sept 15;118(11):2935-2936
25. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;8:89-102.
26. Paulsson K, et al. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer.* 2009;Supl(4):189-199.

27. Shikano T, et al. Hyperdiploidy (greater than 50 chromosomes) has the most favorable prognosis among the major karyotypic subgroups of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Rinsho Ketsueki* 1990;(8):3706:3710
28. Olah E, et al. Diagnostic and prognostic significance of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;824:8-27
29. Vargas-Vallejo, Marcela del O.; Covarrubias-Zapata, Daniela; Gómez-Valencia, Luis; Borbolla-Sala Manuel E. et al. Alteraciones citogenéticas en niños con leucemia aguda linfoblástica en Tabasco. *Salud en Tabasco* 2011; 17(1-2):22-29
30. Eng-Juh Yeoh, Mary E. Ross, Sheila A. Shurtle. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002;1: 133-143
31. Anthony V. Moorman, Amir Enshaei, Claire Schwab, et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 14(9):1434-1443
32. Christine J. Harrison. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Haematology* 2008; 144: 147-156

1. Datos del Alumno	
Autor	Martha Elena Chávez Rede
Teléfono	662 179 35 56
Universidad	Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad	Universidad Autónoma de Chihuahua
Número de Cuenta	514232719
2. Datos del Director	Dr. Homero Rendón García
3. Asesor de Tesis	
4. Datos de Tesis	
Título	Evaluación Pronóstico de las alteraciones cromosómicas en pacientes con Leucemia Aguda en el Hospital Infantil del Estado de Sonora
Número de Páginas	45