



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“CARACTERÍSTICAS CITOGENÉTICAS DE LAS LESIONES REPORTADAS EN EL ESTUDIO DE
CARIOTIPO EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL 2015-2021 HIES”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD DE:
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:
DR. LUIS FERNANDO BARCELÓ CUEVAS**

**Hermosillo, Sonora México
Junio 2021**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“CARACTERÍSTICAS CITOGENÉTICAS DE LAS LESIONES REPORTADAS EN EL ESTUDIO DE
CARIOTIPO EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL 2015-2021 HIES”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD DE:
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:
DR. LUIS FERNANDO BARCELÓ CUEVAS

Dr. José de Jesús Contreras Soto
Director General HIES/HIMES

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel
Director de Enseñanza, Investigación y
Calidad.

Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza
Profesor titular del Curso Universitario
de Oncología Pediátrica

Dr. Homero Rendón García
Director de Tesis

Dr. Adrián Morales Peralta
Asesor de Tesis.

Hermosillo, Sonora México
Junio 2021

DEDICATORIA

A mi hijo.

“No te rindas que la vida es eso,
continuar el viaje,
perseguir tus sueños,
destrabar el tiempo,
correr los escombros,
y destapar el cielo”.

Mario Benedetti.

AGRADECIMIENTO

A mi esposa.

Por su infinita paciencia, por escucharme, por sus sabios consejos.

A mis maestros.

Por creer en mí y mostrarme las bondades de la oncología.

A mis pacientes.

Por todas sus enseñanzas a través de los años.

“Se los agradezco desde el fondo de mi corazón”.

Índice de contenidos

Contenido

Abreviaturas empleadas.....	2
Resumen.....	3
Antecedentes	6
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	22
Justificación.....	23
Pregunta de investigación	24
Objetivo general y específicos.....	25
Objetivo general.....	25
Objetivos específicos.....	25
Materiales y métodos.	26
Generalidades	26
Universo de estudio	26
Sitio de estudio	26
Población de estudio	26
Criterio de selección de la población	26
Tipo y tamaño de muestra	26
Definición de variables y operacionalización de las variables.....	27
Plan de análisis estadístico.....	31
Consideraciones éticas	32
Resultados	33
Discusión.....	35
Limitaciones del estudio	42
Conclusiones y recomendaciones.....	43
Cronograma de actividades.....	44
Referencias bibliográficas	45
Cuadro UNAM	49

Abreviaturas empleadas.

LAL	Leucemia aguda linfoblástica.
HIES	Hospital infantil del estado de Sonora.
SNC	Sistema nervioso central.
CrPh	Cromosoma Philadelphia.
POG	Pediatric Oncology Group.
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster.
LAL-BFM 81	Protocolo BFM para Leucemia aguda linfoblástica de 1981.
LAL-BFM 83	Protocolo BFM para Leucemia aguda linfoblástica de 1983.
LAL-BFM 86	Protocolo BFM para Leucemia aguda linfoblástica de 1986.
LAL-BFM 90	Protocolo BFM para Leucemia aguda linfoblástica de 1990.
RF-BFM	Factor de riesgo BFM.
ALL-BFM	Grupo BFM para el estudio de leucemia aguda linfoblástica.
I-BFM-SG	grupo internacional de estudio BFM.
EMR	Enfermedad mínima residual.
PCR	Reacción en cadena de polimerasa.
FISH	Técnica de fluorescencia e hibridación in situ.
LAM	Leucemia mieloide aguda.
FAB	Clasificación Franco-Americana-Británica.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature.
TPH	trasplante de progenitores hematopoyéticos.
COG	Children's Oncology Group.
SJ XV	Saint Jude, Total Therapy Study XV.

Resumen.

Introducción. Los estudios citogenéticos en LLA han identificado anomalías cromosómicas numéricas y estructurales relacionadas con las características fisiopatológicas de la enfermedad. Estos hallazgos se correlacionan con el pronóstico y la respuesta al tratamiento en todos los pacientes.

Objetivo. Conocer las características genéticas estructurales y numéricas del estudio de cariotipo realizado a casos con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en el HIES del 2015 a 2021.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal, con una muestra por conveniencia no probabilística de 47 casos, todos menores de 17 años. El análisis del estudio cromosómico de médula ósea fue la principal variable del estudio.

Resultados. Únicamente 27 casos (57%) cuentan con resultado de cariotipo, de los cuales 15 casos (32%) son reportados sin alteración y 12 casos (25%) reportan alguna lesión citogenética. Todos los reportes fueron analizados mediante bandas GTG en metafase. Las lesiones estructurales fueron encontradas en 12 casos (25%), de la cual la delección registró 9 casos (19%), un caso (2.1%) con t(9;22). Las lesiones numéricas fueron encontradas en 9 casos, entre los que se encuentran hipodiploidias 6 casos (12%), baja hiperdiploidia 2 casos (4.2%), y alta hiperdiploidia 1 caso (2%). El cariotipo complejo se reportó en 8 casos (17%) y anomalías no especificadas en 6 casos (12.7%).

Conclusión. Las lesiones citogenéticas son indicadores de riesgo y se relacionan con el tratamiento y la supervivencia, el reporte de lesiones estructurales y numéricas fue inespecífico. La realización de técnicas que complementen la citogenética convencional puede complementar a la detección de lesiones genéticas.

Palabras claves.

Citogenética, cariotipo, leucemia linfoblástica aguda, niños.

Introducción.

Las leucemias agudas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica representando el 70 a 80% en este grupo de edad. La incidencia mundial de leucemia aguda linfoblástica (LAL) es de 3 a 4 casos por cada 100,000 mil en los menores de 15 años de edad. Sin embargo, en México, la incidencia es mayor. Se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año. 1, 2.

La LAL es la principal causa de muerte del cáncer infantil en México, representando aproximadamente 50% de las muertes observadas por tumores malignos en dicha población. México aún se encuentra por debajo de los estándares de países desarrollados, donde se espera que el 80% de los pacientes se curen. 3, 4.

El progreso en el tratamiento de la LAL de la infancia, ha sido espectacular a partir de 1960 como resultado de la mejoría en los campos de la farmacología y la hematología. En países desarrollados, la supervivencia a cinco años es del 90%, en contraste con México, con una supervivencia menor del 70%. 5.

Entre 2008-2014 las leucemias ocuparon el primer lugar de prevalencia con (46.8%) y representaron el 50% de las muertes en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES). Cabe resaltar las variables geográficas, socioeconómicas y factores adicionales como la raza que actúan como modificadores epigenéticos de la enfermedad. 5, 6.

Actualmente se cuenta con poca información sobre lo que sucede en países en vías de desarrollo, y la disponible no siempre tiene la calidad suficiente para juzgar críticamente el impacto del tratamiento que reciben los niños con LAL en estas regiones. 1, 6.

La estratificación de los pacientes de acuerdo factores pronósticos, permite que aquellos pacientes catalogados como de bajo riesgo logren una supervivencia arriba del 90%. La mejoría en la supervivencia no ha mostrado la misma magnitud en los países desarrollados que la de países en vías de desarrollo. Si bien los protocolos de quimioterapia se basan en estudios multicéntricos internacionales, existe la dificultad de ofrecer el tratamiento de soporte que se requiere en este tipo

de pacientes. Esto ha impedido que los protocolos puedan llevarse a cabo en forma estricta, por lo que han requerido modificaciones propias en cada país y, más aun, en cada hospital. 2, 3.

Las estrategias utilizadas para mejorar el pronóstico han sido el uso de esquemas de quimioterapia más intensivos y con múltiples drogas, así como una mejor clasificación de los pacientes para definir el riesgo de recaída. Esto ha permitido brindar terapias dirigidas, acordes con el pronóstico de cada paciente, para mejorar su efectividad y disminuir la toxicidad. El concepto de elaborar una terapia adaptada al riesgo es fácil si el tratamiento es intensificado moderadamente, pero no sin inconvenientes si el tratamiento es disminuido.

El estudio cromosómico es una parte importante del abordaje en cualquier leucemia, ya que no solo contribuye al diagnóstico de las mismas, sino que constituye el principal factor pronóstico de la enfermedad. La identificación de anomalías citogenéticas específicas en LAL, actualmente representa un elemento indispensable para la sub clasificación de las leucemias en distintos grupos pronósticos para su tratamiento. 7, 8.

En el caso de las leucemias agudas, se estima que hasta el 60% existe una alteración cromosómica, principalmente translocaciones, inversiones, deleciones, monosomias y trisomías. Estas alteraciones influyen directamente en el pronóstico del paciente, ya que se relaciona con la respuesta al tratamiento. 7, 9.

Los estudios cromosómicos de las leucemias humanas durante las últimas décadas, han dado un gran aporte al conocimiento de los cambios genéticos que ocurren en estas enfermedades. El análisis citogenético de las células tumorales ha revelado la presencia de alteraciones cromosómicas clónales en más de 30,000 neoplasias humanas. 3, 7.

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en neoplasias hematológicas son los re-arreglos y puntos de ruptura (translocaciones e inversiones cromosómicas), deleciones y aberraciones numéricas cromosómicas (monosomias, trisomías, etc.). Estas alteraciones se identifican con el cariotipo o por estudios de biología molecular. Hoy sabemos que las alteraciones genéticas de las neoplasias son, generalmente, los agentes causales de la patología y definen distintos

comportamientos biológicos, que se traducen obviamente en distintos comportamientos clínicos y finalmente en pronósticos muy variables. 6, 9.

Antecedentes.

La primera descripción de leucemia fue realizada por Velpeau en 1827. En ese mismo siglo los patólogos alemanes observaban anomalías mitóticas graves en secciones de tejido de diferentes tumores humanos y sugirieron que estas podrían tener un papel importante en el inicio y desarrollo de los tumores humanos y en 1856 el término de leucemia fue acuñado por Virchow. 8, 9, 10.

En 1914, el biólogo Theodore Boveri formuló la hipótesis en donde los tumores de mamíferos podrían ser iniciados por anomalías mitóticas, resultado de cambios en la cantidad de cromosomas en las células. En 1940 los niños con leucemia sobrevivían solo algunos meses después del diagnóstico. En 1947 Sidney Farber, adquirió antagonistas del ácido fólico, y los administró a niños con leucemia observando remisión temporal de la enfermedad.

El desarrollo de la quimioterapia combinada y de mantenimiento continuo se llevó a cabo en los años 50's y 60's; mientras la introducción de profilaxis al sistema nervioso central (SNC) ocurrió a finales de los 60's. 11.

Con la mejoría en la calidad de las preparaciones de cromosomas se examinó una pequeña cantidad de tumores humanos, la mayoría de los cuales eran leucemias, sin lograr identificar alteraciones cromosómicas específicas, por lo que Bayreuther, concluyó en 1960 que el complemento cromosómico de la mayoría de los tumores humanos era normal. 9, 10.

En ese mismo año cuando se hicieron preparaciones cromosómicas a partir de linfocitos normales aislados de individuos con trastornos clínicos heredados, observando un gran número de roturas cromosómicas espontáneas, asociados con un mayor riesgo de leucemia y otras neoplasias malignas como el síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia y anemia de Fanconi. Esta asociación entre un mayor riesgo de desarrollar tumores y una mayor rotura cromosómica llevó a la sugerencia de que la rotura cromosómica podría ser un factor tumorigénico importante.

En 1960, Peter C. Nowell, junto con David Hungerford, describieron un cromosoma pequeño inusual presente en leucocitos de pacientes con leucemia mieloide crónica. El cromosoma Filadelfia (CrPh), fue la primera documentación de

una firma genética auténtica de malignidad, en ese momento se realizó la hipótesis de que esa alteración genética podría de alguna manera proporcionar una ventaja de crecimiento a las células anormales.

Debido a que ninguna anomalía cromosómica constante, aparte del CrPh, se había asociado con un tipo específico de tumor, se pensó que las alteraciones cromosómicas eran probablemente el resultado, más que la causa, de la neoplasia.

Los 70's se caracterizaron por la introducción de programas terapéuticos con intento curativo y en la década de los 80's la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA era de alrededor de 60%. Posteriormente, para incrementar la supervivencia los protocolos de quimioterapia se enfocaron en el aumento de las dosis de los medicamentos y en la combinación de los mismos, para disminuir la resistencia. Dos décadas después, la supervivencia reportada por grupos multicéntricos de países desarrollados, como el Pediatric-Oncology-Group (POG) y el Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), entre otros, incrementó hasta alrededor de 80%, esto se atribuyó al uso de esquemas más intensivos de quimioterapia, a la aparición de nuevos medicamentos y a la mejoría en el tratamiento de soporte.¹¹ El protocolo del grupo de estudio ALL-BFM 81, utilizó un sistema de estratificación basado en la carga tumoral en sangre periférica, hígado y bazo al diagnóstico llamado índice BFM (RF-BFM). En el estudio ALL-BFM 83, se trató a los pacientes de riesgo estándar con reducción del tratamiento quimioterapéutico. El estudio ALL-BFM 86, tomó en cuenta la respuesta al uso de la prednisona y el estudio de ALL-BFM 90 fue más dirigido a la reducción del tratamiento quimioterapéutico para la mayoría de los pacientes, mientras se seleccionaban los grupos con riesgo incrementado para presentar falla al tratamiento. 11.

En colaboración con el grupo internacional de estudio (I-BFM-SG), el pronóstico de la enfermedad mínima residual (EMR) fue evaluada prospectivamente durante el curso del ensayo ALL-BFM 90 y en el ensayo ALL-BFM 95 el RF-BFM fue remplazado por un nuevo sistema de clasificación basado en la edad, la cuenta leucocitaria al diagnóstico, la respuesta al esteroide, el inmunofenotipo y la citogenética (presencia o ausencia de t(9;22) o t(4;11)). 11.

En 2001 se realizó un estudio en México donde se encontró que 77.1% de 150 pacientes estudiados presentaban cariotipos con alteraciones, de los cuales 20 tuvieron tanto alteraciones numéricas como estructurales. De los pacientes con alteraciones numéricas, las más frecuentes fueron las hiperdiploidias de 51-65 cromosomas y de 47- 50 cromosomas, siendo los cromosomas 4, 6, 18 y 21 los más implicados; para las hipodiploidias los más frecuentes fueron el cromosoma 6, 17. 18 y 21. En cuanto a las anomalías estructurales, la más frecuente fue la t(9;22), seguido de la t(1;19). Un segundo estudio realizado en el 2008 obtuvo que el 30% fueron positivos para translocaciones, de estos el 13.5% fueron positivos a la t(12;21), el 3.8% a la t(9;22), el 11.5% a la t(1;19) y solo un 1.8% fueron positivos a las últimas dos. 12.

En 2015 un estudio realizado por Barbosa y cols., (2015) en 247 pacientes pediátricos con LAL, observo que el 83% tuvieron al menos una alteración cromosómica, de los cuales, 226 presentaron la t(12;21), 215 con la t(1;19), 229 con la translocación de los genes BCR/ABL y 155 presentaron hipodiploidía.

Venegas y su grupo, en otro estudio efectuado en el mismo hospital en 177 niños con LAL de precursores B, observaron distribución entre cariotipos normales y aquéllos con anormalidades cromosómicas de 29 y 71%, respectivamente. El 71% de las anormalidades encontradas se distribuyó de la siguiente manera: t(4;11) en 3%, t(9;22) en 3%, t(1;19) en 5%, hiperdiploides en 39% y otras aberraciones cromosómicas en 21%. 13.

En México, Sierra-Martínez y colaboradores realizaron algunos estudios, pero no limitados a la población pediátrica, (1999-2000); las metafases se analizaron por técnica de bandas GTG. El intervalo de edad de la población fue de 1 a 77 años. Se obtuvo el estudio citogenético de los pacientes en 58%, el cariotipo no fue informativo en 26.5% y 15.5% mostró hipocelularidad. De los resultados obtenidos, 28% fue cariotipo normal, 22% tuvieron una alteración numérica y 50% una alteración estructural. 14

Como se ha descrito, la utilización de la citogenética convencional por cariotipo detecta alteraciones en un porcentaje mínimo de pacientes por las características técnicas de la metodología, ya que es limitada en la cantidad de alteraciones

genéticas que se identifican en las muestras de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Asimismo, el análisis de las alteraciones moleculares con otras técnicas, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), hibridación in situ con fluorescencia (FISH), búsqueda de microarreglos y cariotipo de alta resolución; incrementa el número de alteraciones detectadas, disminuye el tiempo de procesamiento y podría clasificarse con mayor precisión a los pacientes. 13, 14, 15.

Marco Teórico.

Epidemiología

Las leucemias agudas, son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen la proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas. Desde el punto de vista morfológico y de inmunofenotipo se han dividido en leucemia aguda linfoblástica (LAL) y leucemia aguda mieloblástica (LMA). Constituyen la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, siendo responsables del 32% del cáncer en esta población <15 años. 16.

De las leucemias agudas, la LAL constituye la más frecuente en la edad pediátrica, representando el 70 a 80%. La incidencia mundial de LAL es 3–4 casos por cada 100,000 mil en los menores de 15 años de edad. Sin embargo, en México, la incidencia es mayor. Se estima que ocurren 49.5 casos nuevos por millón de habitantes al año. 1, 17.

El tipo de cáncer con mayor número de casos fue la LAL, al ser la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años de edad, con 5,537 casos, de los cuales 45.3% son mujeres y 54.7% hombres. México aún se encuentra por debajo de los estándares encontrados en países desarrollados, donde se espera que el 80% de los pacientes se curen. 4.

El tratamiento de la LAL de la infancia constituye un gran logro de la farmacología y la hematología por igual, pues el progreso en la tasa de curación ha sido espectacular a partir del decenio de 1960 como resultado de la mejoría significativa en estos campos. Lo anterior ha conducido a que la LAL haya cambiado de ser una enfermedad uniformemente mortal a una con la mayor tasa de curación, más notablemente en países desarrollados, en los que la supervivencia a cinco años llega a 90%, en contraste con menos de 70% en México. 6.

Aun cuando, en los diferentes reportes, se observa el incremento en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad, estos datos provienen principalmente de países desarrollados. Actualmente se cuenta con poca información sobre lo que sucede en países en vías de desarrollo, y la

disponible no siempre tiene la calidad suficiente para juzgar críticamente el impacto del tratamiento que reciben los niños con LAL en estas regiones. 1. 6.

Resulta interesante que la enfermedad tenga características variables de acuerdo con la región geográfica, raza, condiciones socioeconómicas y factores adicionales de la población que actúan como modificadores epigenéticos, lo anterior sobre un trasfondo conocido de mayor riesgo y difícil evolución en los niños de raza hispana. 6.

Etiopatogenia

La LAL, es una transformación maligna de las células hematopoyéticas pluripotenciales o de sus progenitoras linfoides que han perdido la capacidad de diferenciarse, que presentan una proliferación y crecimiento descontrolado dando lugar a una clona maligna. 19.

La LAL tiene una incidencia entre 2 y 5 años, con leve predominio en hombres. El riesgo de LAL es significativamente más alto entre niños cuyos padres tienen mayor edad (madres mayores de 35 años, padres mayores de 40 años). El rol de un factor infeccioso también se ha estudiado dando origen a hipótesis como la "infección retrasada" que sugiere que la LAL es causada por una falta de exposición a agentes infecciosos y una falla de la modulación del sistema inmunológico. Más tarde, una respuesta inmunológica anormal ocurre hacia una o más infecciones virales o bacterianas comunes la cual desencadena los eventos que conducen al desarrollo de LAL. 16, 20, 19.

Aunque la etiología se desconoce, se han descrito algunos factores predisponentes genéticos y ambientales. Pudiendo detectarse anomalías genéticas primarias en más del 75% de las LAL de pacientes pediátricos. Los modelos experimentales han permitido conocer que son necesarias varias alteraciones genéticas, para el desarrollo de leucemia. 16.

Los eventos específicos desencadenan el proceso de malignización, lo que es favorecido en el <5% por predisposición genética con algunos síndromes, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, síndrome de Becwith-Wiedemann. 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 en 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 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. 8.

Actualmente, las investigaciones se han centrado en la genética y variabilidad en el metabolismo, reparación de DNA y las funciones de control de ciclo celular que podrían interactuar con el ambiente así desarrollar LAL. 1, 8.

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 de más de 30 000 muestras de neoplasias del ser humano, permitiendo la identificación de nuevos oncogenes y genes supresores 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 LMA), que influyen directamente en el pronóstico del paciente. Relacionándose con la respuesta al tratamiento. 8.

En el año 2000, Schneider estudio 153 pacientes, encontrando 36% de la población cariotipo normal y en 47% anormal; en el 2001, Forestier reportó una población 29% con cariotipo normal y 39% anormal. Se encontró similitud con los hallazgos reportados por otras series, en donde las translocaciones ocupan el primer lugar en cuanto alteración cromosómica estructural. 8, 2, 20.

En general, la alteración cromosómica, en especial las translocaciones, permiten la activación de genes y factores de transcripción; que en muchos casos pueden dar 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 expresarse de forma aberrante en las células leucémicas como un producto génico o protegía de fusión que combine elementos de transcripción. 2.

Alrededor del 25% de la totalidad de los casos de LAL de precursores B, presentan translocación 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 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 trasloca al núcleo y regula la transcripción de un conjunto de genes, incluyendo el gen MYC.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la infiltración de los blastos en la médula ósea, el sistema linfático y/o sitios extramedulares, como el SNC. Estas manifestaciones dependen no solo de la naturaleza del clon leucémico sino del crecimiento que ha tenido hasta el momento en que los síntomas son reconocidos, se hace el diagnóstico correcto y se inicia el tratamiento.¹⁷.

La presentación de signos y síntomas tienen un tiempo de evolución corto, con un intervalo aproximado de cuatro a seis semanas. La presencia de síntomas y signos se relaciona con el grado de las citopenias por la falla medular y de infiltración extramedular. Es posible identificar diferentes cuadros clínicos como síndrome anémico, síndrome infeccioso, síndrome purpúrico, síndrome infiltrativo y presencia de alteraciones metabólicas. ^{16, 19}.

En LAL las manifestaciones de infiltración más frecuentes son: hepatomegalia 68%, esplenomegalia 63%, linfadenopatía 50%, masa mediastinal en LAL estirpe T 25%, dolor óseo 23%, infiltración a testículo 3%. La infiltración a SNC al diagnóstico en LAL de precursores de células B es <5% y en LAL de estirpe T y B madura es del 10 al 15%. La presentación clínica de infiltración a SNC puede ser asintomática o en casos avanzados presentar; cefalea, náuseas, vómito, letargo, irritabilidad, rigidez de nuca, papiledema, parálisis del 3er, 4to, 6to y 7mo par craneal e incremento de presión intracraneana. ¹⁹.

El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante la demostración de una blastosis medular que iguale o supere el 25% de la totalidad celular; el estudio morfológico óptico, cito químico, inmunológico y citogenética detallada es fundamental para etiquetar el tipo de leucemia aguda y confirmar el diagnóstico. 16, 18, 20.

Según el estadio madurativo de los blastos existen distintas formas de clasificar la LAL, por morfológica, inmunofenotipo y citogenética. Según su morfológica se pueden clasificar de acuerdo a la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB), propuesta en 1976, describe 3 subtipos: L1, L2 y L3 para la LAL. 16, 19, 20.

La clasificación por inmunofenotipo se define por los marcadores del citoplasma, permite asignar los casos con 3% o más de células blásticas peroxidasa positivo a la categoría mieloblástica y los peroxidasa negativo a la categoría linfoblástica, que permiten establecer a que estirpe celular pertenecen, CD79a corresponde a estirpe B y CD3 corresponde a estirpe T. Por su parte los marcadores de superficie permiten establecer el grado de maduración de la célula leucémica.

La clasificación por citogenética se establece por alteraciones numéricas y alteraciones estructurales. Dentro de las alteraciones numéricas se incluyen, hiperdiploidia >46 cromosomas, hipodiploidia <46 cromosomas, diploide 46 cromosomas, así mismo dentro de las alteraciones estructurales se encuentran, t (12:21), t (1:19), t (9:22), t (4:11). De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las translocaciones son las más frecuentes.16, 19.

Citogenética

El análisis citogenético convencional consiste en el estudio de las alteraciones cromosómicas en las metafases de las células de medula ósea, sangre periférica, etc., obtenidas tras el cultivo *in vitro* y la adición de un mitogeno específico para los linfocitos T, la fitohemaglutinina. En las células obtenidas, se puede estudiar la morfológica de los cromosomas pudiendo detectar tanto alteraciones numéricas como estructurales presentes en todo el genoma. 17.

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 Tijo y Levan, el número de cromosomas humanos. 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 cariotipo.

La primera alteración cromosómica observada en el humano fue en Philadelphia en 1960, por Nowell y Hungerford, quienes encontraron un cromosoma inusualmente pequeño en células de pacientes con leucemia mieloide crónica. Se nombró como CrPh a dicho hallazgo, mismo que incremento el interés en la citogenética del cáncer y brindó la primera evidencia directa de la asociación consistente de cambio del ADN 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 cromosomas. Con este patrón de bandas, cada cromosoma puede ser identificado y los cambios estructurales se pueden categorizar 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).

Bandeo cromosómico

Con la técnica convencional de tinción con Giemsa los cromosomas se tiñen intensamente y de manera homogénea, se pueden contar y agrupar por su aspecto general. La identificación de cada cromosoma se realizó posteriormente con las técnicas de bandeo, que generan bandas transversales que permiten definir cada cromosoma y estudiar su estructura. Cada cromosoma tiene un patrón de bandas y existen varias técnicas de tinción con fines específicos. Actualmente, el bandeo G es el más utilizado en citogenética clínica.

Nomenclatura cromosómica internacional

La terminología básica para el bandeo cromosómico se estableció en París en 1971 y se 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 se han realizado múltiples avances y desarrollo de tecnologías que han permitido las continuas actualizaciones.

Otras técnicas de citogenética.

La PCR, es un método enzimático in-vitro altamente específico y sensible que permite la detección y amplificación de una secuencia específica de ADN. Esta técnica implica la desnaturalización del ADN, el apareamiento de los oligonucleótidos y la síntesis del nuevo fragmento de ADN a partir de la reacción de síntesis catalizada por una ADN Polimerasa termoestable, lo que resulta en un crecimiento exponencial de millones de copias del fragmento seleccionado y en la detección de cambios genéticos y cromosómicos particulares. 16, 17, 18.

La prueba de FISH constituye otra forma de examinar los cromosomas y los genes. Utiliza tintes fluorescentes especiales que sólo se adhieren a genes específicos o partes de cromosomas particulares. La prueba FISH puede encontrar la mayoría de los cambios cromosómicos que son visibles en un microscopio en las pruebas citogenéticas convencionales, así como algunos cambios que son demasiado pequeños como para observarlos con la prueba citogenética usual.

La búsqueda de microarreglos, es una técnica de hibridación genómica comparativa permite visualizar ganancias y pérdidas o cambios en el número de copias de un gen particular involucrado en determinada patología. Para conocer el comportamiento de las leucemias se recomienda el uso de los microarreglos de alta densidad, ya que se ha observado que se tienen mayor detección, debido a que se pueden llegar a detectar hasta alteraciones <5 Mb, en comparación con el cariotipo, estas alteraciones están relacionadas clínicamente con genes como: CDKN2A/ B, ETV6, PAX5 y IKZF1, los cuales están asociados con la expresión y regulación de genes que contribuyen a una transformación neoplásica en la hematopoyesis y se localizan en células de linaje tipo B. En función del número de

copias, la tasa de detección es del 90%, mientras que en el cariotipo es de 61% de alteraciones.

El cariotipo de alta resolución, consiste en obtener cromosomas con una mayor longitud. Al aplicar bandeado G, se observan un mayor número de bandas, permitiendo evaluar microarreglos cromosómicos (>4-5 Mb). El uso de técnicas de sincronización, en conjunto con agentes que se intercalan en el ADN y evitan la contracción cromosómica, resulta en un incremento del índice mitótico, la morfología cromosómica y fundamentalmente del nivel de resolución de las bandas. El nivel de resolución de bandas sobre estos cromosomas es mayor a 550 bandas por complemento haploide llegando incluso a cromosomas de 800 a 1000 bandas, mientras que en el cariotipo convencional en el rango de 400-550 bandas. El cariotipo de alta resolución es útil para detectar alteraciones cromosómicas que resultan con frecuencia indetectables en el nivel de resolución del análisis cromosómico de rutina, como lo son microdeleciones, microduplicaciones y translocaciones sutiles.

Alteraciones citogenéticas

Se clasifican en numéricas y en estructurales. De las numéricas se subdividen en aneuploidias (perdida o ganancia de un set haploide) y las estructurales; consisten en re-arreglos 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, translocaciones y pseudodiploidias. 17.

El tratamiento de los pacientes con LAL está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico, es decir el estudio de los factores pronóstico de los pacientes pediátricos con LAL determina el tipo de tratamiento, a fin de brindar una terapia más agresiva cuando se identifican características que los definen como de alto riesgo. El tratamiento consta de tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento. 16, 18.

El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal y un buen estado de salud. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del

paciente, y la medula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos. La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Con la mejoría de los tratamientos de soporte y de los agentes quimioterapicos, la tasa de remisión completa alcanzada se aproxima al 96-99%. La mortalidad en la fase de inducción a la remisión en países desarrollados es de alrededor de 3%, mientras que en países en vías de desarrollo es de hasta 25%. 1, 16.

La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. 16.

Los pacientes con LAL requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados. Se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos con una EMR. Es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen al menos durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas.

Para la profilaxis del SNC, se utilizan desde el inicio del tratamiento, administración de quimioterapia intratecal en repetidas ocasiones, ya que el SNC actúa como “santuario” para las células leucémicas al encontrarse protegidas por la barrera hemato-encefálica que no permite a los agentes quimioterápicos alcanzar concentraciones adecuadas.

En el tratamiento de los pacientes con LAL los pacientes con criterios de muy alto riesgo al diagnóstico, así como aquellos que sufren una recaída tienen, en general, una mala evolución si se les trata solo con quimioterapia convencional. Es en estos pacientes en los que el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) ha conseguido aumentar su supervivencia. Actualmente, las indicaciones de TPH en la LLA se resumen en: 1) pacientes que no alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción; 2) persistencia de EMR tras la consolidación; 3) hipodiploidia extrema al diagnóstico (<44 cromosomas); 4) menores de 6 meses con reordenamiento MLL e hiperleucocitosis; 5) pacientes con recaída medular

precoz (previa a 6 meses tras finalización del tratamiento); y 6) recaída combinada o extramedular en los 18 primeros meses desde el diagnóstico.

Sin embargo, la identificación de los pacientes que van a recaer según los grupos de riesgo, resulta un criterio insuficiente en el momento actual. Aún todavía acontecen numerosas recaídas en pacientes sin factores pronósticos conocidos de riesgo y clasificados en grupos de bajo o intermedio riesgo de tratamiento. 21

Dado que la supervivencia de los pacientes que recaen oscila entre el 14 y el 40 %, resulta indispensable reconocer las futuras recaídas antes de que acontezcan y diseñar protocolos de tratamiento dirigidos a evitar que ésta ocurra.

A diferencia de los resultados que dan cuenta de una mejora constante en la evolución de los pacientes con LAL de reciente diagnóstico, han sido pocos los progresos en el tratamiento de la LAL en recidiva. La mayoría de estos eventos ocurren en los primeros 2 años de completado el tratamiento, aunque se pueden observar recaídas tardías, incluso más allá de los 10 años. La recaída temprana es definida por el *Children's-Oncology-Group* (COG) como aquella que ocurre entre los primeros 36 meses luego del diagnóstico inicial. La mayoría de las recaídas ocurren en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con sitios extramedulares como pueden ser los testículos o el SNC. 22, 23

Los índices de supervivencia han mejorado en los últimos 15 años de manera progresiva, alcanzando cifras superiores al 80 %, especialmente en grupos de buen pronóstico. Uno de los factores más determinantes en alcanzar estos resultados ha sido las modificaciones de la terapia basada en la identificación de factores pronóstico, la terapia adaptada al riesgo, y la mejoría en el tratamiento de soporte. Al mejorar la supervivencia, las preocupaciones son la toxicidad a largo plazo y el desarrollo de segundas neoplasias. 1, 2, 21

La modificación de los esquemas de tratamiento basada en la clasificación de los pacientes en riesgo bajo o alto de morir, ha permitido disminuir la mortalidad de los pacientes pediátricos con LAL. Los esquemas de tratamiento se basan principalmente en la edad, el número de leucocitos al momento del diagnóstico y el inmunofenotipo. Los factores del paciente al momento del diagnóstico que se relacionan con una mejor sobrevida son la edad (de 1 a 9 años), el sexo femenino

y no presentar infiltración a SNC al diagnóstico; cabe mencionar que la mortalidad continúa siendo más alta en los países en vías de desarrollo. Por este motivo, se han realizado estudios para identificar qué otros factores influyen en la respuesta al tratamiento, como pudieran ser la desnutrición o el retraso del inicio del tratamiento. 18.

La valoración pronóstica en el protocolo *Total-Therapy-Study-XV*, de *Saint-Jude-Children's-Research-Hospital*, divide el riesgo en tres grupos; el riesgo estándar, edad mayor de 1 y menos de 10 años, menos de 50.000 leucocitos al diagnóstico, hiperdiploidia con índice de ADN mayor de 1.16, respuesta al tratamiento con menos de 5% de blastos en médula ósea en el día 19 o 26, respuesta al tratamiento con menos de 0.01% EMR al día 46; riesgo alto, edad 10 años o más, más de 50.000 leucocitos al diagnóstico, infiltración al SNC con cuenta mayor de 5 células por microlitro de LCR, infiltración a testículo, hipodiploidia (menos de 45 cromosomas), leucemia de células T, t(1:19) y fusión E2A-PBX1, reordenamiento MLL [a menudo t (4; 11)] y muy alto riesgo, CrPh, fracaso de inducción (5% de blastos en médula ósea después de la inducción en el día 19 o 26 de tratamiento), mayor de 1% de blastos en médula ósea en el día 46, mayor de 0.1% blastos en la semana 7 de tratamiento de continuo. 24.

Planteamiento del problema.

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

En el HIES, resulta frecuente la realización de estudios de citogenética en el paciente pediátrico con neoplasias hematológicas para la clasificación genética, sin embargo, se desconoce si las alteraciones más frecuentes descritas en la literatura, corresponden de igual manera, así como la prevalencia de lesiones numéricas y estructurales.

El reporte de cariotipo convencional de los pacientes con LAL, se presenta alterado un (36.1%), pero con relativa frecuencia el resultado no es concluyente, es de considerar factores de la toma de muestra, así como, en algunos casos, al traslado y procesamiento de la muestra, los cuales son dependientes de servicios subrogados y de costo elevado.

Es necesario evaluar si los estudios basados en métodos de citogenética y genética molecular como la desnaturalización del ADN mediante polimerasas termoestables, técnica de hibridación in situ e hibridación genómica comparativa mediante técnica de microarreglos y el bandeado cromosómico de alta resolución, proporcionan un resultado adecuado al paciente identificando las alteraciones cromosómicas.

Justificación.

El estudio de cariotipo es parte de la estratificación pronóstica de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, se incluye en el proceso de diagnóstico, pronóstico y asigna tratamiento de quimioterapia acorde al riesgo de la enfermedad. La dificultad de servicios subrogados hace necesario la evaluación de los reportes de estas pruebas diagnósticas y observar la consistencia de los resultados con lo descrito en la literatura por su relevancia para el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda. El reporte de cariotipo emite la posibilidad de mejorar el resultado de tratamiento para evitar la recaída al asignar un grupo pronóstico de riesgo.

Se considera estudio factible dado que se analizarán reportes de laboratorios de oncología subrogados y emitidos para cada caso.

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características genéticas numéricas y estructurales del estudio de cariotipo realizado a casos con leucemia aguda linfoblástica en 5 años?

Objetivo general y específicos.

Objetivo general

Conocer las características genéticas estructurales y numéricas del estudio de cariotipo realizado a casos con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en el HIES del 2015 a 2021

Objetivos específicos

1. Determinar los pacientes de leucemia aguda linfoblástica por grupo de riesgo
2. Categorizarlos reportes de cariotipo de acuerdo a las lesiones cromosómicas numéricas y estructurales.

Materiales y métodos.

Generalidades

Transversal

Universo de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda durante el periodo enero 2015 a enero 2021.

Sitio de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica atendidos en la unidad de oncología del HIES durante el periodo enero 2015 a enero 2021.

Población de estudio

Criterio de selección de la población

INCLUSION	EXCLUSION
Con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda*, entre 2015 y 2020	Expediente incompleto
Que haya terminado la inducción a la remisión	
Asignado a protocolo de tratamiento de 1ª línea	

*Mediante el estudio de medula ósea e inmunofenotipo de medula ósea o sangre periférica

Tipo y tamaño de muestra

Una muestra por conveniencia no probabilística de 47 casos.

Definición de variables y operacionalización de las variables

VARIABLE	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Sexo	Cualitativo	Nominal	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Masculino, Femenino
Edad	Cuantitativa	Continuas	Se refiere al tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Fecha de nacimiento
Cuenta leucocitaria al diagnostico	Cuantitativa	Discretas	Presencia de leucocitos en hemograma, con toma de muestra de acuerdo a la edad.	Grupo 1: <50,000 Grupo 2: 50,000-100,000 grupo 3: >100,000
Infiltración Testículos al diagnostico	Cualitativo	Nominal	Presencia de infiltración leucémica a testículo al diagnostico	Positiva y negativa
Infiltración al SNC al diagnostico	Cualitativo	Nominal	presencia de blastos en LCR y/o afección de pares craneales o síndrome hipotalámico al diagnostico	SNC 1: sin blastos, sin afección de pares craneales y/o síndrome hipotalámico SNC 2: 1 a 5

				blastos SNC 3: más de 5 blastos en LCR, afección de pares craneales y/o síndrome hipotalámico
Masa mediastinal	Cualitativo	Nominal	presencia de masa mediastinal al diagnostico	Positiva y negativa
Morfología	Cualitativo	Nominal	describe los subtipos de LA con base en morfología y heterogeneidad de los linfoblastos	L1, L2 y L3.
Inmunofenotipo	Cualitativo	Ordinal	Es la clasificación otorgada a la leucemia en cuestión de la inmunofenotipificación de acuerdo al estudio de las proteínas de membrana expresadas por los leucocitos,	Pre B, B Madura, T
Respuesta al esteroide	Cualitativo	Nominal	Biometría hemática con mala respuesta con presencia de más de 1000 blastos totales o buena respuesta con menos de 1000 blastos totales	Mala o buena respuesta a la ventana de esteroide
Respuesta	Cualitativo	Nominal	Presencia de medula	M1, menor a 5%

medular del día 14			ósea en M1, M2, M3	blastos M2, de 5 a 25% de blastos M3, más de 25% en medula ósea
Respuesta medular al final de la inducción	Cualitativo	Nominal	Presencia de medula ósea en M1, M2, M3	M1, menor a 5% blastos M2, de 5 a 25% de blastos M3, más de 25% en medula ósea
EMR al final de la inducción	Cuantitativa	Continuas	La detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa.	EMR positiva mayor de 0.01 %. EMR negativa menor de 0.01 %.
Índice DNA al diagnóstico	Cuantitativa	Continua	El índice de ADN es un parámetro que evalúa indirectamente la cantidad cromosómica	Hiperdiploide ≥ 1.16 Diploide 1- 1.15 Hipodiploide < 0.9
Respuesta al tratamiento.	Cuantitativo	Continua	Descripción de respuesta al tratamiento según ventana de esteroide, MO del día 14, MO al final de la inducción y EMR al término de la inducción	Buen respondedor Mal respondedor Blastos < 1000 Blastos > 1000 Día 14 $> 5\%$ Día 14 $< 5\%$ Día 30 $> 5\%$ Día 30 $< 5\%$ EMR positiva EMR negativa

Cariotipo	Cuantitativo	Nominal Dicotómica	Descripción de anormalidades en estudio de citogenética	1.-Alteración estructural 2.-Alteración numérica Categorizadas en: 1. "HIGH" HD > 50 Cr. 2. "LOW" HD 47 a 49 Cr. 3. Diploide 46 Cr. 4. Hipodiploide 30 a 45 Cr. 5. Haploide 29 Cr. 1. Translocación 2. Deleciones 3. Inversiones 5. Deleciones aleatorias 4. Isocromosoma 6. Ganancia 7. Sin alteración estructural
Grupo de riesgo LAL	Cualitativo	Nominal	De acuerdo a factores de riesgo establecidos por el COG	Muy alto riesgo Alto riesgo Riesgo habitual

Plan de análisis estadístico

Se utilizaron expedientes clínicos de la muestra de pacientes con LAL menores de 17 años atendidos en el HIES, los cuales se vaciaron en una base de datos en el sistema EXCEL, de donde se obtuvo la información y se procedió a la realización de cuadros concentrados de información, con la finalidad de realizar gráficas y tablas.

El análisis estadístico se llevó a cabo con medidas descriptivas, en búsqueda de relación estadística entre variables y el cariotipo del paciente.

El análisis del estudio cromosómico de médula ósea fue la principal variable del estudio.

Consideraciones éticas

En el presente estudio no se realizó consentimiento informado, ya que no se practicó algún estudio o prueba a los pacientes, obteniendo la información de los expedientes clínicos para ser utilizado con fines académicos y de capacitación, Los resultados se conservaron como confidenciales y por ningún motivo se publicarán los nombres de los sujetos ni referencias personales que pueden hacer alusión a ellos. No se divulgó nombres ni características de los pacientes o de sus padecimientos.

El estudio cumplió con el principio de no maleficencia ya que no se pone en riesgo la integridad física ni moral de los pacientes y busca el mayor beneficio para la población infantil. El presente estudio contempla lo dispuesto en la Ley General de Salud 2013 de la Secretaria de Salud; y en las normas internacionales del código de Núremberg de bioética para la investigación humana y en la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

Resultados

Dentro de las características demográficas incluidas en la revisión de la Tabla 1, se registró una edad media de $\mu 7.2 \pm 5.05$, una distribución por género del 66% masculino y 34% femenino. Los criterios de riesgo incluyeron 78% de casos con riesgo Alto y Muy Alto los que presentaron las siguientes características clínicas, en la biometría hemática 23% tenían leucocitosis $> 50,000 \text{ mm}^3$ e infiltración al momento de su diagnóstico, al mediastino en 12.7% de casos y 5.5% de infiltración al SNC, la infiltración testicular no fue presentada en ningún caso.

La revisión inmunológica por citometria de flujo de los casos determino 87% de linaje B y 13% de casos de linaje T. El índice de DNA prevalente fue 1-1.15 con 60% de casos.

El estudio de medula ósea mostró blastos al diagnóstico en un conteo de 77.4% y una cuenta leucocitaria al diagnostico de 45,558 en promedio. De acuerdo a la clasificación de la FAB se encontró el 61% L1, 29% L2, 6% L3, y solo un caso resultado indeterminado representando el 2% datos no mostrados en tabla.

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICO-BIOLÓGICAS E INMUNOMOLECULARES AL DIAGNÓSTICO, HIES 2022.		
SEXO	n.	%
FEM	16	34.04
MAS	31	65.96
GRUPO RIESGO	n.	%
HABITUAL	10	21.28
ALTO RIESGO	21	44.68
MUY ALTO RIESGO	16	34.04
LEUCOCITOS AL DX	n.	%
< 49,000	36	76.6
50,000-100,000	8	17.02
>100,000	3	6.38
INFILTRACION A TESTICULO AL DX	n.	%
SIN	47	100
INFILTRACION A SNC AL DX	n.	%
SI	4	8.51
NO	43	91.49
MASA MEDIASTINAL AL DX	n.	%
SI	6	12.77
NO	41	87.23
FAB	n.	%
L1	29	61.7
L2	14	29.79
L3	3	6.38
INDETERMINADO	1	2.13
INDICE DNA	n.	%
> 1.16	9	19.15
1- 1.15	28	59.57
< 0.9	3	6.38
NO SE REALIZO	7	14.89
INMUNOFENOTIPO	n.	%
PREB	40	85.11
B MADURA	1	2.13
T	6	12.77
FISH	n.	%
SI	1	2.13
NO	46	97.87
Análisis de proporciones por test Chi2 con $p < 0.05$		

La Tabla 2, muestra la respuesta al tratamiento, se encontró 87.23% de buenos respondedores a la ventana de esteroide. El aspirado de medula ósea del día 14 se encontró medulas óseas en M1 en 74%, la evaluación de EMR al final de la inducción, se reportó en 61.7% negativa.

TABLA 2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO, HIES 2022.		
RESPUESTA ESTEROIDE	n.	%
BUENA	41	87.23
MALA	3	6.38
NO SE REALIZO	3	6.38
MEDULA OSEA DIA 14	n.	%
M1	35	74.47
M2	5	10.64
M3	2	4.26
NO SE REALIZO	5	10.64
MO FINAL DE INDUCCION	n.	%
M1	43	91.4
M2	1	2.13
NO SE REALIZO	3	6.38
EMR FINAL DE LA INDUCCION	n.	%
NEGATIVO	29	61.7
POSITIVO	14	29.79
NO SE REALIZO	4	8.51
Análisis de proporciones por test Chi2 con $p < 0.05$		
*M1, <5% de blastos en MO		
*M2, 5 - 25% de blastos en MO		
*M3, >25% de blastos en MO		

Durante la revisión se analizaron en total 27 reportes de cariotipos, equivalente al 57% de pacientes estudiados, 12 pacientes no contaban con resultado de cariotipo y en 8 pacientes se realizó prueba sin poder concluir resultado, todos los reportes estudiados se realizaron mediante bandas GTG, así mismo el resultado del nivel de bandeado y el número de cariogramas estudiado resulto heterogéneo. Tabla 3.

TABLA 3. REPORTE DE RESULTADOS DE CARIOTIPOS ESTUDIADOS, HIES 2022.		
CARIOTIPO	n.	%
SI SE REALIZO	27	57.45
NO SE REALIZO	8	17.02
NO VALORABLE	12	25.53
METODO DE MUESTREO	n.	%
GTG	27	57.45
NIVEL DE BANDEO	n.	%
300	2	4.26
250-300	1	2.13
250-350	2	4.26
250-400	1	2.13
250-450	1	2.13
250-550	2	4.26
<250	1	2.13
<300	1	2.13
<350	1	2.13
BANDEO NO REPORTADO	15	31.91
NO. CARIOGRAMAS	n.	%
0	1	2.13
1	6	12.77
2	5	10.64
SIN REPORTE DEL NO. DE CARIOGRAMAS	15	31.91
Análisis de proporciones por test Chi2 con $p < 0.05$		

Con respecto a los reportes de cariotipo por bandeado GTG se encontró 27 casos de los cuales la citogenética reportó 15 casos (32%) como cariotipo normal 46 XX, 46 XY; en 12 casos (25%) hubo alguna alteración citogenética. Las alteraciones estructurales encontradas en 12 casos (25%), se reportaron deleciones en 9 casos (19%), ganancia 1 caso (2.1%), deleciones e isocromosoma 1 caso (2.1%) y solo un caso (2.1%) con t(9;22) y numéricas fueron reportadas en 9 casos (19%), reportando hipodiploidias en 6 casos (12%), baja hiperdiploidia 2 casos (4.2%), diploidia 18 casos (38.3%) y alta hiperdiploidia en 1 casos (2%). El cariotipo fue complejo en 17% de los casos. Tablas 4 y 5.

TABLA 4. LESIONES REPORTADAS EN LOS CARIOTIPOS ESTUDIADOS, HIES 2022.		
CARIOTIPO	n.	%
CON ALTERACION	12	25.53
SIN ALTERACION	15	31.91
SIN CARIOTIPO	20	42.55
1 CARIOTIPO SIN ALTERACION	n.	%
46 XX	4	8.51
46 XY	11	23.4
2 ALTERACION ESTRUCTURAL	n.	%
SI	12	25.53
NO	15	31.91
2.1 TIPO DE ALTERACION ESTRCUTURAL	n.	%
TRASLOCACION	1	2.13
DELECCION	6	12.78
DELECCIONES ALEATORIAS	3	6.38
GANANCIA	1	2.13
SIN ALTERACION	15	31.91
DELECCIONES E ISOCROMOSOMA	1	2.13
3.1 ALTERACION NUMERICA	n.	%
SI	9	19.15
NO	18	38.3
3.2 TIPO DE ALTERACION NUMERICA	n.	%
DIPLOIDE 46 CROMOSOMAS	18	38.3
HIPODIPLOIDE 30 A 45 CR	6	12.76
LOW HIPERDIPLOIDE(47-49)	2	4.26
HIGH HIPERDIPLOIDE(50)	1	2.13
4 CARIOTIPO COMPLEJO	n.	%
SI	8	17.02
NO	19	40.43
Análisis de proporciones por test Chi2 con $p < 0.05$		

TABLA 5. TOTAL DE CARIOTIPOS REPORTADOS, HIES 2022.		
CARIOTIPO	n.	%
31-45XY,-4,-6,-7,-12,-13,-16,-17,-19 y -20 y i(9)(q10)	1	2.13
34-46XY	1	2.13
37-46XY	1	2.13
40-46XY	1	2.13
41-46XY	1	2.13
44-54XY	1	2.13
45XY,-17	1	2.13
45XX,-17	1	2.13
46XX	4	8.51
46XY	11	23.4
46XY y 45XY -15	1	2.13
46XY,+8(2)/46XY(15)	1	2.13
46XY,-4, add(5)(p15),+7,+9,-10,-15,-16,+17,-18,+19,-20,+21,+22.	1	2.13
46XY,t(9;22)	1	2.13
SIN CARIOTIPO	20	42.55
TOTAL	47	100%
Análisis de proporciones por test Chi2 con $p < 0.05$		

La Tabla 6, presenta las diferentes lesiones genéticas estructurales y numéricas reportados en el estudio de cariotipo por bandeo GTG asociadas al grupo de riesgo clínico asignado para tratamiento oncológico de acuerdo a los criterios moleculares del protocolo *Total-Therapy-Study-XV*.

TABLA 6. LESIONES GENETICAS EN LAL CATALOGADOS POR GRUPO DE RIESGO CLINICODE ACUERDO A SJ XV.		
RIESGO HABITUAL		
RESULTADO	n.	%
46 XY	6	60
46 XY y 45 XY -15	1	10
46 XX	1	10
SIN CARIOTIPO	2	20
ALTO RIESGO		
RESULTADO	n.	%
31-45XY,-4,-6,-7,-12,-13,-16,-17,-19 y -20 y i(9)(q10)	1	4.76
34-46XY	1	4.76
37-46XY	1	4.76
40-46XY	1	4.76
45XX,-17	1	4.76
46XX	4	19.04
46XY	1	4.76
SIN CARIOTIPO	11	52.38
MUY ALTO RIESGO		
RESULTADO	n.	%
41-46XY	1	6.25
44-54XY	1	6.25
45XY,-17	1	6.25
46XY,+8(2)/46XY(15)	1	6.25
46XY,-4, add(5)(p15),+7,+9,-10,-15,-16,+17,-18,+19,-20,+21,+22.	1	6.25
46XY,t(9;22)	1	6.25
46XX	2	12.5
46XY	1	6.25
SIN CARIOTIPO	7	43.75
Análisis de proporciones por test Chi2 con $p < 0.05$		

Discusión

La LAL representa la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. Sus índices de supervivencia se han reportado mayores a 80% en países de primer mundo. El estudio citogenético en la LAL tiene implicaciones pronósticas, por lo que es indispensable su realización. Los estudios a realizar incluyen técnicas como, PCR, FISH, búsqueda de microarreglos y cariotipo de alta resolución, estos estudios son básicos para la asignación de tratamiento de quimioterapia y determinar el riesgo clínico. El presente estudio evaluó 47 expedientes de niños con LAL encontrando reporte de cariotipo con bandeo GTG en 27 casos (57%) con reporte de crecimiento. Las alteraciones registradas se presentaron en 12 casos (45%), un nivel de bandeo por debajo de 400 bandas y el número de metafases estudiadas promedio fue de 15 eventos. En relación a lesiones estructurales encontradas en 12 casos (25%), se reportaron deleciones en 9 casos (19%), y la traslocación t(9;22) confirmada por FISH solo en uno de los casos (2.1%), dentro de lo esperado, menor a 3-5%. No se encontraron otras traslocaciones como t(12;21), t(1;19), t(4;11), t(8;14), como lo reportado en la literatura. Las lesiones citogenéticas publicadas en series mayores se reportan por técnica de PCR siendo las traslocaciones t(12;21) / ETV6- RUNX1, la más frecuentemente observada en un 25% de los pacientes; t(9;22) / E2A-PBX1 con lesión y rearrreglo BCR-ABL como genes de fusión que se asocian con un pronóstico adverso en los pacientes. 12, 24, 25, 26, 27, 28

Con respecto a las lesiones numéricas se encontraron solo en 9 casos (19.15%), 12% de hipodiploidias y 6% de hiperdiploidias, el componente cromosómico diploide se reportó en 18 casos, correspondiente a 38%, muy por arriba de lo reportado por Perez Vera quien encontró 22.5% de casos con componente diploide en pacientes mexicanos. Pizzo y Poplack's reporto lesiones numéricas con una frecuencia de baja hiperdiploidia 15.5% y alta hiperdiploidia 27%; hipodiploidia en 6%, y diploidia en 8% de los casos. 26.

La Tabla 5, identifica deleciones y ganancias genéticas no recurrentes identificadas en 6 pacientes (12%), en algunas publicaciones se describen como cambios cromosómicos no establecidos esto fue reportado por Heim y Mitelman

quienes encontraron un 40% de cambios estructurales cromosómicos muy heterogéneos que constituyen alteraciones de citogenética secundarias, no específicas para la LAL con valor pronóstico no bien definido. Lesiones inespecíficas de cromosoma 6 y 9 fueron reportadas en forma aislada en dos casos. 24, 27, 28.

A pesar de los esfuerzos para realizar la evaluación citogenética en los casos de LAL continúan siendo una limitante para la evaluación pronóstica. En el estudio de tesis de la Dra. Chávez en 2015, evidenció las dificultades técnicas de realización de este procedimiento, lo cual reportó cariotipos anormales en 32%; en esta serie registramos un 25% de resultados con alguna alteración; lo cual está por debajo de los estándares internacionales de reportes de cariotipo y sus alteraciones registradas en otros estudios van de 60 a 77%. 15, 25, 28.

Es necesario, para mejorar la detección de lesiones genéticas y mejorar la clasificación genética de LAL en grupos de riesgo; que en la actualidad es deficiente, agregar a la evaluación citogenética convencional, estudios con técnica de FISH, para aumentar la sensibilidad y especificidad para las traslocaciones t(12;21), t(1;19), t(4;11). Con una incidencia de ETV6-RUNX1 con un amplio rango de 2 a 39% en todos los casos de LAL en pacientes pediátricos. Las diferencias en los resultados se explican quizás por diferencia raciales. 14, 15, 26, 27, 28.

Habrá que realizar propuestas para la mejora de los análisis de citogenética convencional por bandeo GTG en el estudio de LAL ya que en la actualidad no es posible la correcta asignación de riesgo clínico. En este trabajo se observa una deficiente evaluación citogenética por esta técnica indispensable para los casos de leucemia aguda. 12, 24, 25, 26, 27, 28.

Limitaciones del estudio.

En algunos casos no se realizó muestreo de cariotipo por falta de recursos.

Debe considerarse la dificultad para el análisis de datos que al tener un 42% de cariotipos sin reporte a pesar de haberse muestreado el caso para identificar la situación genética, esto desfavorece la correcta categorización de riesgo y genera un costo elevado no justificado por el reporte emitido

El costo del estudio genético limita la protocolización de los estudios y quizás haya casos en los que registramos una deficiente evaluación.

Conclusiones y recomendaciones.

Los casos en los que no se le realizó muestreo de cariotipo por falta de recursos continúa siendo una limitante para la correcta protocolización, esto conlleva a una evaluación deficiente del paciente con LAL.

La frecuencia y tipo de anomalías cromosómicas encontradas en el presente estudio difieren con las reportadas en la literatura; lo que puede sugerir la realización de una técnica deficiente de muestreo y/o procesamiento de las pruebas de citogenética realizadas en esta unidad.

Estos pacientes se pueden ver beneficiados de la realización de técnicas como PCR, FISH, búsqueda de microarreglos y cariotipo de alta resolución, como complemento en la búsqueda de lesiones citogenéticas no detectables, mediante cariotipo convencional

Se debe de evaluar la realización de un estudio prospectivo con financiamiento externo, con un mayor número de casos y técnicas con mayor sensibilidad en busca de anomalías cromosómicas comparables con las descritas en la literatura e iniciar la creación de una base de datos, para la correlación clínica y pronóstica de alteraciones citogenéticas en búsqueda de posibles aplicaciones terapéuticas.

En conclusión, las lesiones citogenéticas son indicadores de riesgo y se relacionan estrechamente con la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes, en vista del valor pronóstico, y los objetivos con valor terapéutico que estos representan, llevar a cabo una mejor evaluación citogenética, permitirá una mayor comprensión del papel de los cambios cromosómicos en la génesis del tumor.

Cronograma de actividades.

"CARACTERISTICAS CITOGENETICAS DE LAS LESIONES REPORTADAS EN EL ESTUDIO DE CARIOTIPO EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL 2015-2021 HIES"														
ACTIVIDADES	01/01/2021	01/02/2021	01/03/2021	01/04/2021	01/05/2021	01/06/2021	01/07/2021	01/08/2021	01/09/2021	01/10/2021	01/11/2021	01/12/2021	01/01/2022	01/02/2022
DISEÑO DE PROTOCOLO														
ACEPTACION DE PROTOCOLO														
CAPTACION DE DATOS														
ANALISIS DE DATOS														
DISCUSION														
CONCLUSIONES														
PROYECTO DE TESIS														
ACEPTACION DE TESIS														
EDICION DE TESIS														
ELABORACION DE ARTICULO														
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA														

Referencias bibliográficas.

1. Mario Enrique Rendón-Macías, Nancy Carolina Reyes-Zepeda, Miguel Ángel Villasís-Keever, Jacobo Serrano Meneses, Alberto Escamilla Núñez, Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas, *Bol MedHospInfantMex* 2012;69(3):153-163
2. Daniel WillianLustosa de Sousaa, Francisco Valdeci de Almeida Ferreiraa, Francisco HelderCavalcante Félix b, Marcos Vinicios de Oliveira Lopesa, Acutelymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognosticfactors and analysis of survival, *revbrashematolhemoter* 2015; 37(4):223–229.
3. Secretaría de Salud: Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018. Programa Sectorial (1ra edición) 2014
4. INEGI. *Estadísticas de Mortalidad. Cubos dinámicos.*, MedlinePlus. (2017c). *Cáncer en niños*. Recuperado el 3 de noviembre de 2017, de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_Nal.pdf, COMUNICADO DE PRENSA NÚM. 61/18 2 DE FEBRERO DE 2018.
5. José Carlos Jaime-Pérez, El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la Infancia, *RevHematolMex*. 2017 ene;18 (1):1-3.
6. Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años, México 2008-2014, *Centró nacional para la salud de la infancia y la adolescencia*
7. C. Layton-Tovar, Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares, *Medicina e Investigación* 2015; 3(1):85-91
8. Ortiz Hidalgo C, Notas sobre la historia de la leucemia, *Patología Revista latinoamericana* Volumen 51, núm. 1, enero-marzo, 2013
9. Peter C Nowell, Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective, *J Clin Invest*. 2007;117(8):2033-2035.
10. Koretzky GA. The legacy of the Philadelphia chromosome. *J Clin Invest*. 2007 Aug;117(8):2030-2. doi: 10.1172/JCI33032. PMID: 17671635; PMCID: PMC1934583.

11. A Moöricke, M Zimmermann, A Reiter, et al, Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000, *Leukemia* (2010) 24, 265–284
12. S. Jimenez-Morales ^{a,b}, E. Miranda-Peralta ^c, Y. Saldana-Alvarez ^{~ a}, P. Perez-Vera ^d, R. Paredes-Aguilera ^e, R. Rivera-Luna ^e, R. Velazquez-Cruz ^{´ a}, J. Ramírez-Bello ^a, A. Carnevale ^f, L. Orozco, BCR-ABL, ETV6-RUNX1 and E2A-PBX1: Prevalence of the most common acute lymphoblastic leukemia fusion genes in Mexican patients, *Leukemia Research* 32 (2008) 1518–1522
13. Venegas P, Rivera J. Estudios citogenéticos en niños con leucemia linfocítica aguda-B en Costa Rica. *Revista de Biología Tropical* 2004;52(3): 551. 19.
14. Sierra-Martínez M, Aguilar F, Cruz R. J, García M, Vergara D. Frecuencia de los hallazgos citogenéticos en pacientes con enfermedades hematológicas que acuden al Hospital Juárez de México. *Rev Sal Pub y Nut* 2000;2. 20.
15. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañó-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(1):46-51.
16. Miguel Angel Villasís-Keever, Jesús Arias Gómez, Alberto Escamilla Núñez, Jesús Bonilla Rojas, Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):175-189.
17. Silvia J Benasayag, María I. Gallino, Bases citogenéticas para la práctica hematológica De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética, *HEMATOLOGIA*, Vol. 14 N° 2: 58-68 Mayo-Agosto, 2010
18. A. Pérez Martínez, A. Alonso Ojembarrena, M. Ramírez Orellana, et al, Veinte años de experiencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, *An Pediatr (Barc)*. 2006;65(3):198-204

- 19.A. LassalettaAtienza, Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda, *Pediatr Integral* 2012; XVI(6): 453-462
20. *Diagnóstico oportuno de la Leucemia Aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención. Guía de evidencia y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica México, CENETEC, 2017, (citado 8 abril 2019). Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-061-08/ER.pdf>*
21. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012; 120:2807-16.
22. Bhojwani D, Kang H, Moskowitz NP, et al. Biologic pathways associated with relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2006; 108:711-7.
23. The German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group, Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90, *Blood* 1 June 2000; 95 (11)
24. Pui CH, Relling MV, Sandlund JT, Downing JR, et al, Rationale and design of Total Therapy Study XV for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia, *Ann Hematol*. 2004 83 Suppl1:S124-6
25. Chávez Rede, Martha Elena. (2015). "Evaluación pronóstico de las alteraciones cromosómicas en pacientes con leucemia aguda en el Hospital Infantil del Estado de Sonora". (Trabajo de grado de especialización). Universidad Nacional Autónoma de México, Coordinación General de Estudios de Posgrado, UNAM. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/3513028>
26. Pizzo Phipil A, Poplack David G. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott, seven edition, 2006.
27. M.L. Martín Ramos, F.J. Fernández Martínez y E. Barreiro Miranda, Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda, *Anales españoles de pediatría*, 2001, 551.
28. Patricia Pérez-Vera, Marisa Mújica-Sánchez, Alessandra Carnevale, Roberto Rivera-Luna, Rogelio Paredes, Angélica Martínez, Sara Frías,

Cytogenetics in Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Children: An Institutional Experience, Archives of Medical Research, Volume 32, Issue 3, 2001, Pages 202-207.

Cuadro UNAM

DATOS DEL ALUMNO	
Autor:	DR. LUIS FERNANDO BARCELÓ CUEVAS
Teléfono:	6623076919
Universidad:	UNIVERSIDAD AUTONOMA NACIONAL DE MEXICO
Facultad:	MEDICINA
Número de cuenta:	517210529
Datos del Director y/o asesores de Tesis:	DR. HOMERO RENDON GARCIA DR. ADRIAN MORALES PERALTA
DATOS DE LA TESIS	
Título:	“CARACTERISTICAS CITOGENETICAS DE LAS LESIONES REPORTADAS EN EL ESTUDIO DE CARIOTIPO EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL 2015- 2021 HIES”
Palabras clave:	CITOGENETICA, CARIOTIPO, LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
Número de páginas:	48.