



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**Relación entre las translocaciones cromosómicas y el
inmunofenotipo en pacientes pediátricos diagnosticados
con leucemia en el Hospital Infantil de México Federico
Gómez en el periodo de 2015 – 2021.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**Licenciado en Bioquímica
Diagnóstica**

P R E S E N T A

ADDI EUMIR VÁZQUEZ ORTIZ

ASESOR(A) DE TESIS

Dra. en E. Beatriz Lucía González Maldonado

CO-ASESORES DE TESIS

Dra. en C. Carmen T. Gómez de León

M. en C. Israel Parra Ortega

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2024.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARIA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL**

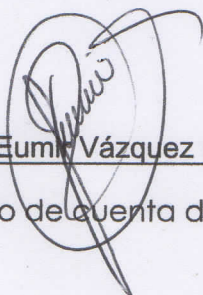
De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado:
Relación entre las translocaciones cromosómicas y el inmunofenotipo en
pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia en el Hospital Infantil
de México Federico Gómez en el periodo de 2015-2021.

_____, que presenté para obtener el
título/grado de: Licenciado en Bioquímica Diagnóstica, es original,
de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi Entidad Académica,
citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas
para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones
reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código
de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del
proceso de titulación/graduación.

Atentamente



Addi Eumil Vázquez Ortiz

Nombre y número de cuenta del egresado(a)



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN C. SERGIO ARTURO OJEDA PIEDRA
Jefe del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y Examen Profesional**

Relación entre las translocaciones cromosómicas y el inmunofenotipo en pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de 2015-2021.

Que presenta la pasante: **Addi Eumir Vázquez Ortiz**

Con número de cuenta: **315101414** para obtener el título de: **Licenciado en Bioquímica Diagnóstica.**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 08 de octubre de 2024.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Idalia Carmen Avila Miyazawa	
VOCAL	Dr. Víctor Manuel Zendejas Buitrón	
SECRETARIO	Dra. en E. Beatriz Lucía González Maldonado	
1er. SUPLENTE	Q.F.B María de Lourdes Galván Ruiz	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Alejandro Gutiérrez García	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

**EL PRESENTE TRABAJO FUE REALIZADO EN EL
LABORATORIO DE CITOMETRÍA DE FLUJO EN
CONJUNTO CON EL LABORATORIO DE
ONCOHEMATOLOGÍA-HLA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

**BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DRA. EN C. CARMEN T.
GÓMEZ DE LEÓN**

**PRESENTADO EN EL LIV CONGRESO NACIONAL
MEXICANO DE PATOLOGÍA CLÍNICA (ANEXO 11.3)**

“Pero lo que mas me gustaba de aquel museo era que todo estaba siempre en el mismo sitio. No cambiaba nada. Podías ir cien mil veces distintas [...] y los pájaros seguían volando hacia el sur, y los ciervos seguían bebiendo en las charcas [...] Nada cambiaba. Lo único que cambiaba era uno mismo. No es que fueras mucho mayor [...] Solo que eras diferente” (Salinger, 1951)

Agradecimientos

En testimonio de gratitud infinita por el apoyo, estímulo y aliento, mismos que posibilitaron la conquista de la madurez en mi formación profesional y personal.

Son inexistentes las palabras que describen los buenos y malos momentos compartidos con las personas que forman parte de este gran paso. Este trabajo representó el inicio de una etapa profesional llena de aprendizajes; mi agradecimiento con el Hospital Infantil de México Federico Gómez es invaluable por acogerme como estudiante y profesional.

A pesar de que el camino fue largo y las circunstancias personales pusieron a prueba la perseverancia en constantes ocasiones, al final la reflexión siempre llega y con ella las ganas de seguir adelante.

Durante mi formación las enseñanzas obtenidas de mis profesores marcaron una diferencia notoria en el constructo de mi persona, dejando una huella imborrable; así como de las personas con las que tuve el placer de coincidir, la Q. Vanessa García y el Q. Carlos García por la confianza, los aprendizajes, el primer acercamiento con el mundo laboral y el crecimiento dentro de la profesión, al Q. Jorge por brindarme su amistad, consejos y conocimiento, la Q. Araceli por su amistad, la Q. Rox por el apoyo y el aprendizaje, la Q. Noemí por la paciencia y las enseñanzas que son parte importante de este trabajo, al M. en C. Israel Parra Ortega por las oportunidades, el aprendizaje, la confianza y el apoyo, a mis compañeros INSABI e INSABI 2.0, a mi asesora la Dra. Beatriz González Maldonado por todos los aprendizajes durante la carrera y por el apoyo en la realización de este trabajo. A mis amigos que aunque el destino nos ha llevado por caminos diferentes, las risas y todos los momentos los atesoro con mucho cariño. A toda mi familia por el apoyo y aliento para seguir adelante pero principalmente a mis hermanos, Yahir y Yael, que hacen la vida mas amena e inolvidable.

Aunque el destino resulta difícil de entender, las casualidades surgen de lo inexplicable para tratar de dar sentido a lo que resulta lógico y hoy doy gracias a esas casualidades que me permitieron conocer a mi tutora, la Dra. Carmen T. Gómez de León, quien hizo posible la realización de este trabajo y ha dejado una huella invaluable y permanente.

Índice

Índice de figuras	III
Índice de tablas	V
Abreviaturas	VI
Introducción	VII
1. Marco Teórico	1
1.1 Transición epidemiológica y cáncer.	1
1.2 Panorama nacional de las enfermedades oncológicas en la niñez y en la adolescencia.	2
1.3 La leucemia como la principal neoplasia maligna en infantes.	3
1.3.1 Definición.	4
1.3.2 Etiología y clasificación clínica de las leucemias.....	5
1.3.3 Hematopoyesis.	7
1.3.4 Ciclo celular y su regulación: progresión de la leucemia como una enfermedad clínicamente detectable.....	15
1.3.5 Aspectos citogenéticos.	20
1.3.6 Translocaciones cromosómicas y los procesos celulares que contribuyen a la leucemogénesis.	23
1.4 Abordaje diagnóstico de las leucemias agudas.	28
1.4.1 Clasificación Franco – Americana – Británica (FAB).	30
1.4.2 Inmunofenotipo y citometría de flujo (Consortio Euro Flow).	33
1.4.3 Clasificación inmunológica: European Group for the Immunological Classification of Leukemia (EGIL).	36
1.4.4 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).	38
1.5 Tratamiento.	42
1.6 Factores pronósticos y clasificación de riesgo.....	43
1.6.1 Grupos de riesgo en LLA.....	44
1.6.2 Grupos de riesgo en LMA.....	44
2. Antecedentes	46
3. Justificación	49
4. Hipótesis.....	50
5. Objetivos	50

5.1 Objetivo general.....	50
5.2 Objetivos particulares	50
6. Materiales y métodos	51
6.1 Criterios de inclusión/exclusión	51
6.2 Definición de variables.....	51
6.3 Tratamiento de datos y análisis estadístico	52
6.4 Limitaciones del estudio	53
7. Resultados	54
7.1. Frecuencia de Translocaciones Cromosómicas en Leucemia Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.	54
7.2. Relación entre tipos de leucemia y translocaciones cromosómicas: entidades presentes en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.	56
7.3 Marcadores aberrantes asociados a infidelidad de linaje en las entidades descritas en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.	64
7.4 Relación entre las entidades y el estado actual de los pacientes: análisis de supervivencia a ocho años.	66
8. Discusión.....	70
9. Conclusiones.....	77
10. Referencias	78
11. Anexos	86
11.1 Paneles de 8 colores	86
11.2 Diagrama de flujo de la caracterización inmunofenotípica de las neoplasias hematopoyéticas según EuroFlow	87
11.3 Constancia de participación en el LIV Congreso Nacional Mexicano de Patología Clínica.....	88

Índice de figuras

FIGURA 1. Clasificación de las leucemias.....	6
FIGURA 2. Compartimientos del proceso hematopoyético.....	9
FIGURA 3. Factores de transcripción y citocinas implicados en la diferenciación de las Células Madre Hematopoyéticas (CMH) durante la hematopoyesis.	11
FIGURA 4. Ontogenia del linfocito T.	12
FIGURA 5. Ontogenia del linfocito B.....	13
FIGURA 6. Ontogenia mieloide.....	15
FIGURA 7. Ciclo celular y su regulación.	17
FIGURA 8. Cariotipos obtenidos con banda G y con la técnica FISH.	21
FIGURA 9. Esquematización de una translocación recíproca a nivel cromosómico.	23
FIGURA 10. Algoritmo de diagnóstico para las leucemias agudas.....	29
FIGURA 11. Esquematización de las variantes morfológicas de los linfoblastos en LLA de acuerdo con la clasificación FAB.	31
FIGURA 12. Esquematización de los subtipos de LMA de acuerdo con la clasificación FAB.	32
FIGURA 13. Escatergrama de la serie blanca.	34
FIGURA 14. Sistema de clasificación del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL).	37
FIGURA 15. Incidencia de las translocaciones cromosómicas y distribución de las leucemias agudas por inmunofenotipo y sexo de los pacientes.	55
FIGURA 16. Incidencia de las translocaciones cromosómicas por año de acuerdo con la edad.....	55
FIGURA 17. Distribución de las entidades de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.	60
FIGURA 18. Incidencia de las translocaciones cromosómicas de acuerdo con el inmunofenotipo: translocaciones en común entre entidades.	61
FIGURA 19. Distribución de las entidades por grupo de edad.	63
FIGURA 20. Marcadores asociados a infidelidad de linaje expresados en Intensidad Media de Fluorescencia (IMF).	64
FIGURA 21. Diagramas de caja en paralelo comparando la extensión de los datos de Intensidad Media de Fluorescencia (IMF) de marcadores aberrantes por entidad.....	65

FIGURA 22. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de leucemias agudas por entidades según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).. 68

Índice de tablas

TABLA 1. Translocaciones cromosómicas en las leucemias agudas.	24
TABLA 2. Clasificación de las leucemias agudas según la OMS	39
TABLA 3. Hallazgos citogenéticos en la clasificación de riesgo para LLA.....	44
TABLA 4. Hallazgos citogenéticos en la clasificación de riesgo del Medical Research Council.	45
TABLA 5. Distribución de las translocaciones cromosómicas por inmunofenotipo.	59
TABLA 6. Supervivencia por tipo de entidad.....	67
TABLA 7. Defunciones.	69

Abreviaturas

LA	Leucemia Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
SMD	Síndrome Mielodisplásico
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
LMMC	Leucemia Mielomonocítica Crónica
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
OMS	Organización Mundial de la Salud
FAB	Clasificación Franco-Americana-Británica
EGIL	<i>European Group for the Immunological Classification of Leukemia</i>
EMR	Enfermedad Medible Residual
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CMH	Células Madre Hematopoyéticas
IL	Interleucina
MAPK	Vía de señalización mediada por cinasas de proteínas activadas por mitógenos
Cdk	Cinasa dependiente de ciclina
Rb	Proteína del retinoblastoma
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutada
LMC	Leucemia Mieloide Crónica
RT-qPCR	<i>Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
FISH	Hibridación Fluorescente <i>in situ</i>
TCR	Receptor de células T
TdT	Desoxinucleotidil transferasa terminal
TORC	<i>Target of rapamycin complex</i>
CBF	<i>Core Binding Factor</i>
MLL1	<i>Mixed Lineage Leukemia protein-1</i>
SCL/TAL1	<i>Stem cell leukemia/T-cell acute lymphoblastic leukemia</i>
TAC	Tomografía axial computarizada
RMN	Resonancia magnética nuclear
RUNX1	Factor de transcripción codificado por el gen runx1
GATA	Factor de transcripción hematopoyético
FOG-1	<i>Friend of GATA1</i>
UFC	Unidad formadora de colonias
Pax5	Factor de transcripción de la maduración de células B
NF-κB	Factor nuclear kappa B

Introducción

A pesar de que en México las tasas de mortalidad en niños y adolescentes han disminuido, el cáncer ha surgido como una prioridad importante después de las causas infecciosas y las muertes producidas por accidentes. De todos los tipos de neoplasias en menores de 15 años las leucemias, los linfomas y los tumores del sistema nervioso central son el patrón de incidencia en este grupo etario.^{17, 19}

Las leucemias comprenden un grupo heterogéneo de trastornos neoplásicos que resultan a partir de la interacción de alteraciones genéticas en una población de células hematopoyéticas progenitoras; caracterizadas por la expansión clonal de una etapa de la hematopoyesis linfoide o mieloide que deriva en el arresto de la diferenciación celular aunado a una proliferación no regulada y maligna de estas células. Se estima que aproximadamente entre el 70 a 75% de las leucemias agudas existen alteraciones genéticas, como las translocaciones, inversiones, deleciones, monosomías y trisomías. Estas alteraciones genéticas afectan los procesos celulares que regulan la diferenciación y proliferación. La inestabilidad genética ocasionada por dichas alteraciones es generada a partir de la activación de protooncogenes o la inactivación de genes supresores de tumor. En la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) las alteraciones cromosómicas que se han reportado con mayor frecuencia son la t(12;21)(p13;q22) (ETV6-RUNX1) que se asocia con un pronóstico favorable, la t(9;22) (q34;q11) (BCR-ABL1) y la t(1;19) (q23;p13) (TCF3-PBX1), la t(4;11)(q21;q23.3) (KMT2A-AFF1) se asocia a leucemia de linaje mixto con fenotipo pro-B y expresiones de marcadores mieloides. En la Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA) las aberraciones más frecuentes son la t(8;21)(q22;q22)(RUNX1-RUNX1T1), la inv(16)(p13;q22) y la t(15;17)(q22;q21)(PML-RARA).^{26, 38, 43, 45}

En la actualidad, los criterios de clasificación diagnóstica de los pacientes con leucemia establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se fundamentan en el estudio morfológico, el inmunofenotipo y las alteraciones genéticas presentes en las células neoplásicas en médula ósea.⁴ Así las entidades categorizadas por esta clasificación permiten un seguimiento individualizado de los

pacientes de acuerdo con la historia clínica^{4, 45} sin embargo, los datos y los criterios indicados provienen de pacientes de todas las nacionalidades y de diferentes grupos de edad y en la actualidad no existen criterios específicos para la población infantil mexicana.

En el presente trabajo se establecieron las entidades de acuerdo con la clasificación de enfermedades basada en evidencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tumores hematolinfoides: neoplasias linfoides y neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas a partir del inmunofenotipo y las translocaciones cromosómicas para 134 casos de leucemia aguda en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de 2015-2021, además se incluyeron datos de marcadores aberrantes asociados a infidelidad de linaje y estado actual de los pacientes.

Se encontró una mayor proporción de entidades pertenecientes a la subclasificación de *Leucemia/linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes* (64.92%), seguida de *LMA con anormalidades genéticas características* (27.61%), la *Leucemia aguda de linaje ambiguo* (5.22%) y *LMA con displasia multilinaje* (0.74%). Se encontró una alta frecuencia de translocaciones de buen pronóstico y, en particular una baja prevalencia de la t(12;21) y una prevalencia alta de la t(1;19) en los casos de *Leucemia/linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes* con un mejor pronóstico en cuanto al estado actual de los pacientes, en *LMA con anormalidades genéticas características* la t(8;21)(q22;q22) presentó el mejor pronóstico sin embargo, fue semejante al desenlace de la LLA-B con t(9;22) que presentó una prevalencia relativamente baja. Las leucemias agudas de linaje ambiguo con expresión de determinadas translocaciones cromosómicas presentaron una semejanza importante con los subtipos de leucemias con dichas translocaciones en común, con respecto al desenlace de la enfermedad.

1. Marco Teórico

1.1 Transición epidemiológica y cáncer.

Durante las últimas décadas, en México se ha producido un descenso en la mortalidad, este cambio se refleja directamente en la esperanza de vida de la población, cuya cifra incrementó 7.5 años entre el periodo de 1980 y 2005 al pasar de 67 a 74.4 años de edad.¹⁷

Con las mejoras en materia de salud se ha podido observar la instauración del fenómeno denominado *transición de riesgos* ya que, con anterioridad, la población sufría los riesgos de un desarrollo social gestado en condiciones deficientes de higiene, esquemas de vacunación incompletos y la cobertura insuficiente de los servicios de salud que con la globalización urbana se han ido modificando y han dado paso a un estilo de vida caracterizado por el sedentarismo, estrés, consumo de tabaco y estupefacientes, hábitos alimentarios caracterizados por alimentos de alta densidad energética, mismos que propician factores de riesgo responsables de gran parte de la carga global en las enfermedades crónico degenerativas.¹⁹ México se encuentra en una transición epidemiológica denominada *modelo polarizado prolongado*, el cual se caracteriza en primera instancia por una proporción incrementada de muertes por enfermedades crónico degenerativas, principalmente el cáncer, en comparación con enfermedades infecciosas. La morbilidad caracteriza el aumento en la prevalencia de las enfermedades crónicas en la población adulta siendo las enfermedades cardiovasculares y los tumores malignos las principales causas de muerte al momento. La situación en los niños mexicanos es similar y, aunque las tasas de mortalidad han disminuido, el cáncer ha surgido como una prioridad importante después de las causas infecciosas y las muertes producidas por accidentes.³²

1.2 Panorama nacional de las enfermedades oncológicas en la niñez y en la adolescencia.

El cáncer en la niñez y en la adolescencia, aunque poco frecuente, se define como un problema de salud pública pues se ha caracterizado como una de las principales causas de mortalidad en este grupo etario con implicaciones importantes a nivel físico, social, psicológico y económico. Se estima que las neoplasias en los menores de 15 años oscilan entre el 1 y el 5% del total de las neoplasias en la población con cáncer en donde las leucemias, seguidas de los linfomas y los tumores del sistema nervioso central caracterizan el patrón de incidencia de los diferentes grupos de neoplasias.²¹ De acuerdo con el Consejo Nacional de Población (CONAPO) en sus proyecciones de la Población de los municipios de México 2010-2030, hasta el año de 2018 la población de niños y adolescentes entre 0 y 19 años fue de 44, 697,145 y, de acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) las tasas de incidencia por millón hasta el año 2017 fueron: 89.6 nacional, 111.4 en niños (0 a 9 años) y 68.1 en adolescentes (10 a 19 años). Por grupo de edad, el grupo de 0 a 4 años presentó la mayor tasa de incidencia con 135.8, mientras que el grupo de adolescentes entre los 15 y los 19 años tuvo la menor incidencia con 52.6. Con respecto a la mortalidad, el RCNA señaló que por cada 100,000 habitantes los adolescentes entre 15 y 19 años de edad tuvieron la mayor tasa de mortalidad con 6.88 mientras que la menor fue para el grupo de edad entre 0 y 4 años con 4.35. Por sexo, 56% de los casos registrados corresponden a varones y el 44% a mujeres siendo la mayor tasa de mortalidad en adolescentes hombres con una incidencia de casos del 48% leucemias, 12% linfomas y 9% tumores del sistema nervioso central.⁶⁷

De acuerdo con los datos registrados en el RCNA la sobrevida nacional es de 57.5% en comparación con la de países con altos ingresos, en donde la probabilidad de supervivencia es del 90%. En este sentido, es importante señalar que la interacción entre genes y las exposiciones ambientales y/o ocupacionales directas o durante la gestación a diversos agentes físicos, químicos e infecciosos pueden desencadenar procesos neoplásicos; con esta premisa el cáncer se sitúa como una enfermedad

susceptible de prevención destacando que esto ha permitido que la sobrevida vaya en incremento.²⁰

1.3 La leucemia como la principal neoplasia maligna en infantes.

A nivel mundial la leucemia es la forma de cáncer que más comúnmente se diagnostica en la infancia y representa alrededor del 25 y el 35% de todos los casos de cáncer que se presentan antes de los 15 años; así, las leucemias son las causantes del mayor número de defunciones en este grupo etario tanto en países desarrollados y en algunos países en desarrollo.⁴⁵

Rivera Luna y colaboradores en el 2014 establecieron una incidencia de leucemias de 78.1/millón/año para la población mexicana de 0 a 18 años de edad con la tasa de incidencia específica por edad más alta entre 0 y 4 años y la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representó el 83.0% de todos los casos.⁶¹

La búsqueda de factores causales se ha centrado en teorías infecciosas, genéticas, físicas y químicas y, aunque se han identificado factores de riesgo epidemiológico tales como síndromes y condiciones inmunes de origen hereditario, un hermano o hermana con leucemia, antecedentes de exposición a altos niveles de radiación o exposición a otras sustancias químicas como el benceno resulta irónico que el aumento en la esperanza de vida en los niños pueda caracterizarse también como un factor en el aumento de las tasas de cáncer infantil.³¹

En el 2022, Flores Lujano y colaboradores estimaron las tasas de incidencia de leucemias agudas (LA) en la Ciudad de México en menores de 15 años durante el periodo 2010-2017 encontrando que, de un total de 3484 casos incidentes, 478 pacientes eran hombres y 425 mujeres, representando el 52.9 y el 47.1% respectivamente. El diagnóstico de LLA se estableció en 754 (83.5%) pacientes, LMA en 137 (15.2%) y otras leucemias en 12 (1.3%); siendo el subtipo más común el de células B con 669 pacientes (88.7%), seguido de las células T (7.0%) y de leucemias agudas de linaje ambiguo (4.3%). Los datos de alteraciones genéticas

estuvieron disponibles en 512 pacientes (56.7%) de los cuales el 22.6%, representado por 116 pacientes, fueron positivos para translocaciones cromosómicas que implican los genes de fusión más comunes; se detectó *ETV6-RUNX1* en 42 pacientes (8.2%) y *TCF3-PBX1* en 13 pacientes (2.5%).²²

Los reordenamientos genéticos más comunes en LLA son *ETV6-RUNX1* (7.4-13.5%), *TCF3-PBX1* (7.1-11.5%), *BCR-ABL1* (1.8-2.7%) y reordenamientos *MLL* (1.4-8.7%) destacando que en la población infantil mexicana se ha observado una baja frecuencia de *ETV6-RUNX1*, un reordenamiento genético que se ha asociado con un buen pronóstico de la enfermedad, en comparación con población caucásica.^{44, 55}

1.3.1 Definición.

Las leucemias comprenden un grupo heterogéneo de trastornos neoplásicos que resultan de un proceso de varios pasos mediante la interacción de varias alteraciones genéticas adquiridas en una población específica de células hematopoyéticas madre o progenitoras.⁴⁵ Definiéndose entonces, como una expansión clonal en una etapa de la hematopoyesis, linfoide o mieloide, cuya manifestación común resulta en la detención de la diferenciación celular con una proliferación no regulada y maligna de las células hematopoyéticas; durante la progresión de la enfermedad se puede hallar en lesiones metastásicas en todo el organismo, como cerebro, hígado, bazo y ganglios linfáticos. Las células hematopoyéticas que proliferan de manera no regulada se caracterizan por reemplazar a la médula normal, interferir con la función normal de la médula, invasión a otros órganos y su supervivencia puede derivar en la muerte del organismo.⁶²

1.3.2 Etiología y clasificación clínica de las leucemias.

Aunque el proceso de leucemogénesis no es claro por completo, se han identificado factores de riesgo que predisponen al padecimiento de estas hemopatías, destacando, entre ellos, los genéticos, las inmunodeficiencias, ciertos factores ambientales y los virus.^{60,61} Un mecanismo fundamental en la leucemogénesis es la alteración de los protooncogenes y genes de supresión tumoral, cuando existe una lesión de estos genes se altera el crecimiento y la diferenciación celular pues participan en la regulación del ciclo celular y la apoptosis, lo que constituye la transformación neoplásica de una clona celular, en este caso de precursores inmaduros de la hematopoyesis.

Los protooncogenes desempeñan funciones fisiológicas fundamentales para la homeostasis, regulando los procesos de crecimiento, proliferación y supervivencia, procesos que una célula neoplásica puede adoptar como ventajas sobre una célula no neoplásica. El paso de un protooncogen a un oncogen se puede producir por alteraciones en su estructura, por cambios en la secuencia de ácidos nucleicos (mutaciones), por la pérdida de segmentos del cromosoma (deleciones) o bien, por la ruptura de segmentos cromosómicos, generalmente 2, con la consecuente adición de estos fuera de sitio a cromosomas diferentes (translocaciones).³³ Ejemplos de esto son las alteraciones estructurales que pueden sufrir los protooncogenes de la familia RAS, esta familia de genes da lugar a proteínas que participan en vías de señalización celular que controlan la proliferación y la apoptosis y sus mutaciones puntuales se asocian con la proliferación en casos de leucemia mielomonocítica crónica y en síndromes mielodisplásicos; el gen supresor más conocido es el que codifica para p53, un tipo de gen supresor de tumores, que regula la división y la apoptosis celular y cuyas alteraciones se asocian a una disminución en la apoptosis en casos de leucemias y otras neoplasias.⁴¹

Los diversos mecanismos que inducen la leucemogénesis dan como resultado la proliferación y acumulación de precursores inmaduros de la hematopoyesis (blastos) con la consecuente desaparición de prácticamente todas las células

hematopoyéticas normales, generando citopenias. La anemia normocítica normocrómica, la trombocitopenia y neutropenia son características distintivas de las leucemias agudas. Estas se caracterizan por su evolución relativamente rápida y los pacientes cursan con síndromes hemorrágicos debido a la trombocitopenia, con síndrome anémico por la disminución de los eritrocitos o con infecciones particularmente severas debidas a la neutropenia, además, se puede observar dolor óseo por expansión de la médula.⁶²

Por su parte, las leucemias crónicas se caracterizan por su curso indolente, su larga evolución y por la ausencia de células indiferenciadas. Los pacientes muestran signos de palidez, hepatomegalia, esplenomegalia y pérdida de peso. En estas, los recuentos leucocitarios pueden ser normales, disminuidos o aumentados, los recuentos de plaquetas son normales, pero progresivamente tienden a la trombocitopenia y la anemia. Las leucemias crónicas se producen en la edad adulta, sin embargo, hay formas juveniles de leucemia mieloide crónica.^{30, 62}

En resumen, las leucemias pueden clasificarse en enfermedades agudas o crónicas con base en los signos y síntomas de presentación, así como por el estadio de maduración en el que se encuentra la población celular afectada y en linfoblásticas o mieloides con base en el tipo celular involucrado.

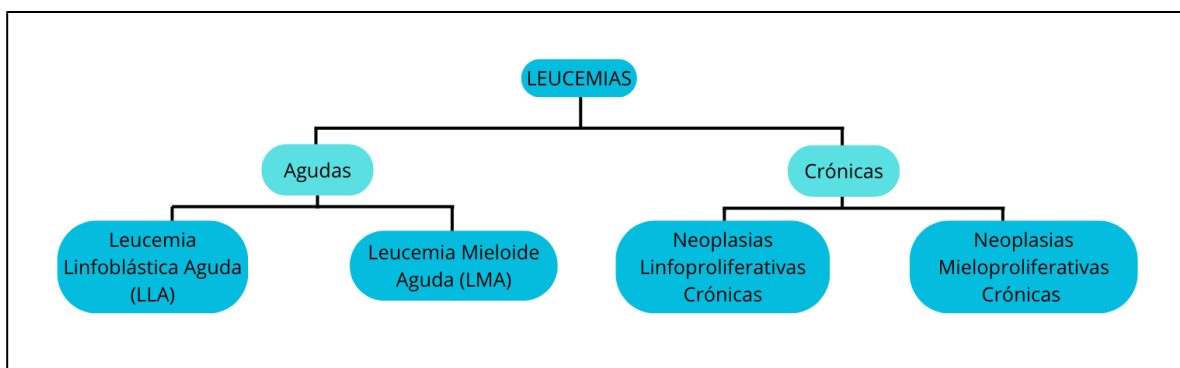


FIGURA 1. Clasificación de las leucemias.

Imagen de elaboración propia.

1.3.3 Hematopoyesis.

La hematopoyesis es un proceso altamente regulado mediante el cual se originan, de manera jerárquica, las células de la sangre a partir de una pequeña población de células madre hematopoyéticas (CMH). Este proceso ocurre en diferentes órganos durante el desarrollo prenatal, comenzando en el saco vitelino, posteriormente a nivel hepático, bazo y médula ósea. La médula ósea es el lugar de la hematopoyesis primaria desde el nacimiento y es el órgano en donde se desarrolla más del 95% de la actividad hematopoyética postnatal.^{58, 62}

En la médula ósea se encuentran las células madre hematopoyéticas que dan lugar a las células progenitoras hematopoyéticas (CPH), las cuáles, progresivamente son más restringidas en linaje y dan lugar a los precursores hematopoyéticos para finalmente llegar a las células sanguíneas maduras que, después de procesos de proliferación, diferenciación, maduración y apoptosis se encuentran en circulación (Figura 2). A medida que el sistema hematopoyético reponen las células que se pierden en circulación por acción de las células madre hematopoyéticas, estas deben autorrenovarse mediante una división de tipo simétrica o asimétrica.^{47, 57}

En una división simétrica la célula madre hematopoyética se divide en dos células indiferenciadas que continuarán como células madre; mientras que en una división asimétrica, una de las células obtenidas se mantendrá como célula madre y la otra se diferenciará a un destino no celular madre para su posterior compromiso hacia precursores más maduros. La capacidad de autorrenovación de la población de células madre hematopoyéticas es heterogénea, siendo la población de células madre hematopoyéticas a largo plazo (CMH-LP) capaces de reconstituir todo el sistema hematopoyético a partir de la generación de progenitores y dar lugar a todos los tipos de células sanguíneas maduras; mientras que, las células madre hematopoyéticas a corto plazo (CMH-CP), se encargan de generar células progenitoras comprometidas con el linaje mieloide o linfoide. Existe un compromiso secuencial en la generación de las CMH-CP a partir de las CMH-LP y de progenitores multipotentes a partir de las CMH-CP en los cuales el proceso de

maduración es caracterizado por cambios funcionales irreversibles; conforme las células madre hematopoyéticas maduran pierden el potencial de autorrenovación pero son mitóticamente más activas, en el compartimiento de células progenitoras hematopoyéticas hay una alta actividad mitótica y poca capacidad de autorrenovación (Figura 2). Tanto las divisiones celulares asimétricas como ciertas señales extrínsecas propiciadas por los nichos de las células madre hematopoyéticas participan en la homeostasis de la hematopoyesis y su desregulación puede estar involucrada en los procesos de leucemogénesis.^{25, 47}

En las células madre hematopoyéticas la proliferación se relaciona con la capacidad de autorrenovación y con la generación de un linaje celular por división clonal, la necesidad fisiológica es el factor determinante para controlar las tasas de producción de células, destacando que el proceso de autorrenovación es fundamental para que las CMH persistan durante toda la vida de un individuo. El microambiente hematopoyético de la médula ósea, en donde residen las CMH, está compuesto por células del estroma de origen mesenquimal (fibroblastos, adipocitos y osteoblastos) y no mesenquimal (células dendríticas y macrófagos) que se encargan de producir citocinas locales que tienen la capacidad de llevar a las CMH a diferentes destinos: quiescencia, apoptosis, autorrenovación, proliferación, diferenciación y migración. En el proceso de diferenciación, el microambiente medular y algunas vías de señalización celular juegan un papel importante debido a que la expresión de diversos factores de transcripción regula el desarrollo, la función y la diferenciación de un linaje específico.^{16, 47, 71}

En el proceso de autorrenovación intervienen inhibidores del ciclo celular, genes implicados en rearreglos cromosómicos, proteínas esenciales para el desarrollo y factores específicos como el Notch 1, Sonic hedgehog, factor de transcripción Hox B4, el inhibidor de la cinasa dependiente de la ciclina P21/waf 1, proteínas Wnt, entre otros.² En células madre neoplásicas la activación aberrante de vías implicadas en la autorrenovación como Notch provocan la persistencia de CHM neoplásicas.⁵⁹

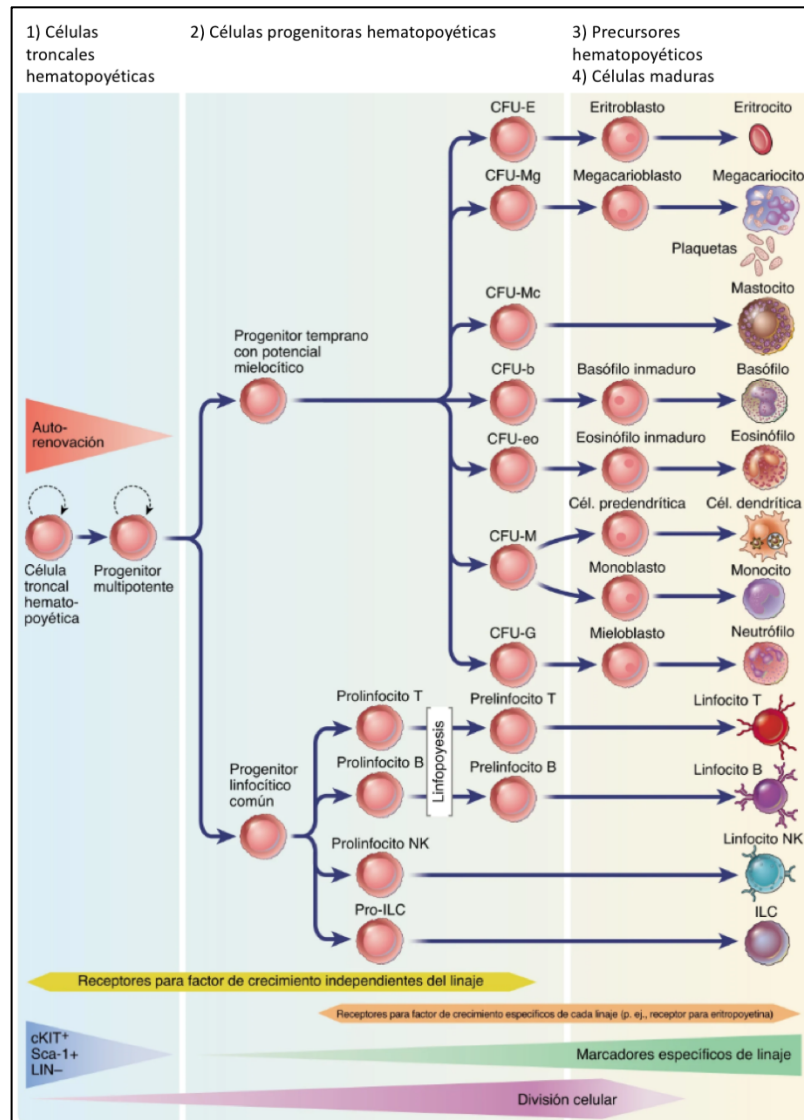


FIGURA 2. Compartimientos del proceso hematopoyético.

1) Las células troncales hematopoyéticas tienen la capacidad de autorrenovarse y representan menos del 2% de toda la celularidad de la médula ósea. 2) Las células progenitoras hematopoyéticas (progenitor temprano con potencial mielocítico y progenitor linfocítico común) son una población heterogénea de entre el 0.1 – 0.5% de toda la celularidad de la médula ósea con células positivas y negativas a los diferentes linajes de las células sanguíneas. 3) Los precusores hematopoyéticos son células reconocibles morfológicamente y representan más del 95% de la celularidad de la médula ósea. 4) Las células maduras se encuentran en circulación.⁴⁷ Abreviaturas: CFU-E, Unidades Formadoras de Colonias de eritrocitos; CFU-Mg, Unidades Formadoras de Colonias de megacariocitos; CFU-Mc, Unidades Formadoras de Colonias de mastocitos; CFU-b, Unidades Formadoras de Colonias de basófilos; CFU-eo, Unidades Formadoras de Colonias de eosinófilos; CFU-M, Unidades Formadoras de Colonias de monocitos; CFU-G, Unidades Formadoras de Colonias de granulocitos. *Imagen:* (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2022)

En el proceso de diferenciación hacia la línea linfóide o mieloide se pierden y se adquieren, de manera gradual, potenciales de diferenciación múltiple y funciones especializadas del linaje, estos marcadores individuales (*cluster of differentiation*, CD) permiten establecer grupos celulares de diferenciación.^{45, 62}

El factor SCL-tal-1 es esencial para el desarrollo de la hematopoyesis primitiva y definitiva, así mismo el factor RUNX1 y su cofactor de unión CBF- β son necesarios en la hematopoyesis definitiva implicado en la transición de las CMH, también se ha sugerido que la interacción de este factor junto con el factor MLL1 es necesaria para la hematopoyesis. Por otro lado, la ausencia de GATA 2 afecta el compromiso de las CMH hacia los diferentes linajes hematopoyéticos, este factor interactúa con RUNX1 en etapas tempranas de la hematopoyesis.^{14, 48}

Para el linaje linfóide, Pax5 es fundamental en el desarrollo del linfocito B y los factores de transcripción E2A y EBP activan genes específicos de los linfocitos B, sin embargo, la expresión elevada de PU.1 tiene un efecto negativo sobre la expresión de Pax5 bloqueando el desarrollo del linfocito B; en el desarrollo de los linfocitos T, Notch 1 es un factor de compromiso y GATA 3 es un factor específico de células T que puede cambiar el fenotipo TH1 a TH2. En la vía de señalización de mTOR la activación de TORC1 tiene diferentes implicaciones en la homeostasis celular, siendo su principal blanco la regulación del crecimiento y la diferenciación celular. mTORC1 y mTORC2 controlan la diferenciación, la maduración y la función de células presentadoras de antígenos y de los linfocitos B y T a través del factor de transcripción NF- κ B y GATA3, respectivamente. Otro regulador importante de los linfocitos es Ikaros cuya ausencia se relaciona a la supresión en el desarrollo de los linfocitos B.^{14, 58, 65} (Figura 3)

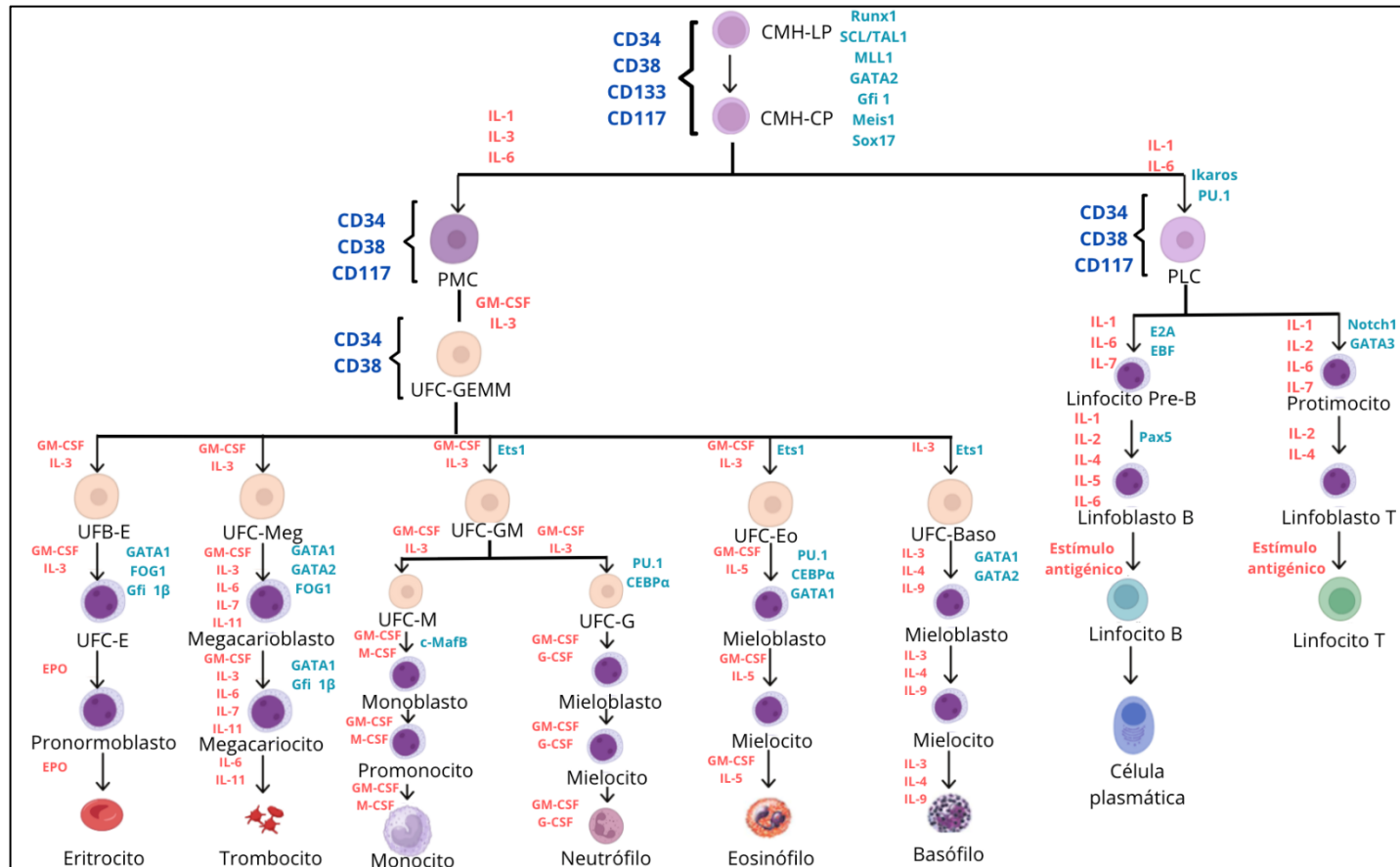


FIGURA 3. Factores de transcripción y citocinas implicados en la diferenciación de las Células Madre Hematopoyéticas (CMH) durante la hematopoyesis.

En azul fuerte aparecen los CD, en azul claro los factores de transcripción y en rojo los factores de crecimiento. Abreviaturas: CMH-LP, Células Madre Hematopoyéticas a Largo Plazo; CMH-CP, Células Madre Hematopoyéticas a Corto Plazo; PMC, Precursor Mieloide Común; PLC, Precursor Linfóide Común; UFC-GEMM, Unidad Formadora de Colonias de Granulocitos, Eritrocitos, Megacariocitos y Monocitos; UFB-E, Unidad Formadora de Brotes Eritroides; UFC-E, Unidad Formadora de Colonias de Eritrocitos; UFC-Meg, Unidad Formadora de Colonias de Megacariocitos; UFC-GM, Unidad Formadora de Colonias de Granulocitos/Monocitos; UFC-Eo, Unidad Formadora de Colonias de Eosinófilos; UFC-Baso, Unidad Formadora de Colonias de Basófilos; CSF, Factor estimulante de Colonias; EPO, eritropoyetina; IL, interleucina; CD, Cluster of differentiation. *Imagen de elaboración propia.*

Los linfocitos T en desarrollo (timocitos) surgen de los precursores linfoides tempranos multipotentes CD4⁻CD8⁻ que expresan CD45 débil, HLA-DR, CD34 y TdT, estos migran desde la médula ósea al timo en donde las señales de Notch los comprometen con el linaje de linfocitos T. En un primer estadio de diferenciación las células T expresan CD7, CD2, TdT y CD3 citoplasmática; en estadios posteriores las células T inmaduras proliferan, regulan el alza de CD4 y CD8 y experimentan generadores aleatorios de marcadores T adicionales (CD3, CD5, CD1 y CD38), generando un grupo grande y diverso de timocitos dobles positivos (DP) con una expresión distinta de TCR. La afinidad de este TCR con los complejos de autopéptidos/MHC, en la corteza y médula del timo, dicta el destino de un timocito DP.^{58, 62} (Figura 4)

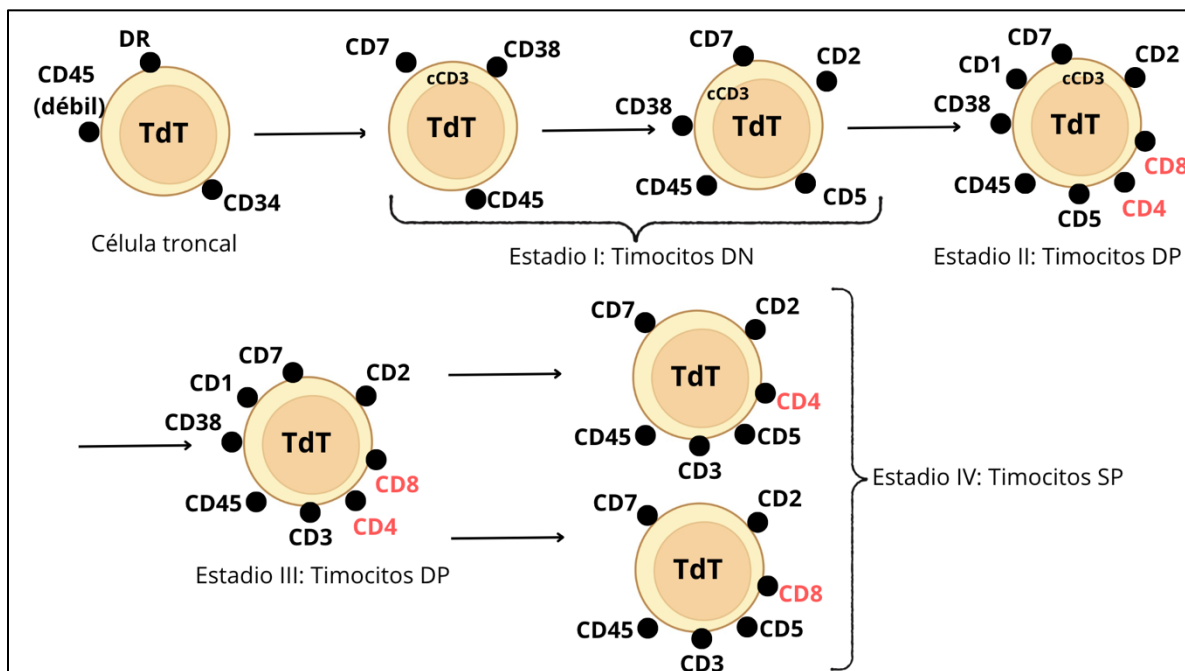


FIGURA 4. Ontogenia del linfocito T.

Abreviaturas: DN, doble negativos; DP, doble positivos; SP, positivos simples. *Imagen de elaboración propia.*

Cuando un timocito DP no se une a los complejos con afinidad suficiente muere por abandono (>90%); si se une con afinidad alta se somete a una selección negativa y si se une con afinidad intermedia se somete a una selección positiva para completar la maduración a un linaje CD4⁺ (células cooperadoras) o CD8⁺ (células citotóxicas).

Los timocitos que sobreviven a la selección positiva y negativa migran hacia el torrente sanguíneo para completar su maduración, para este punto expresan diversos antígenos como CD7, CD2, CD3 y CD5.^{58, 62}

El desarrollo de los linfocitos B ocurre en la médula ósea a partir de los precursores linfoides tempranos multipotentes que expresan la enzima TdT, HLA-DR, CD34 y CD45 débil y pasa por etapas de célula progenitora progresivamente más delimitada hasta que llegan a la etapa de célula pro-B. En este punto, la célula precursora está comprometida irreversiblemente a la línea de células B; la célula B madura expresa, secuencialmente HLA-DR, TdT nuclear, CD19, CD10, CD20, CD22 citoplasmático y de superficie. Las células B que expresan una combinación de estos antígenos se denominan células B inmaduras o precursoras, posteriormente comienza la recombinación de los genes que codifican para inmunoglobulina. Con la aparición de CD20 la expresión de TdT nuclear se debilita y la porción mu (μ) de la cadena pesada de la molécula de inmunoglobulina M puede ser detectada a nivel citoplasmático, denominándose ahora célula pre-B. Una vez que la inmunoglobulina completada es expresada en la superficie celular, la célula B inmadura se convierte en una célula B transicional que sale de la médula ósea para completar su maduración en el bazo.^{6, 62} (Figura 5).

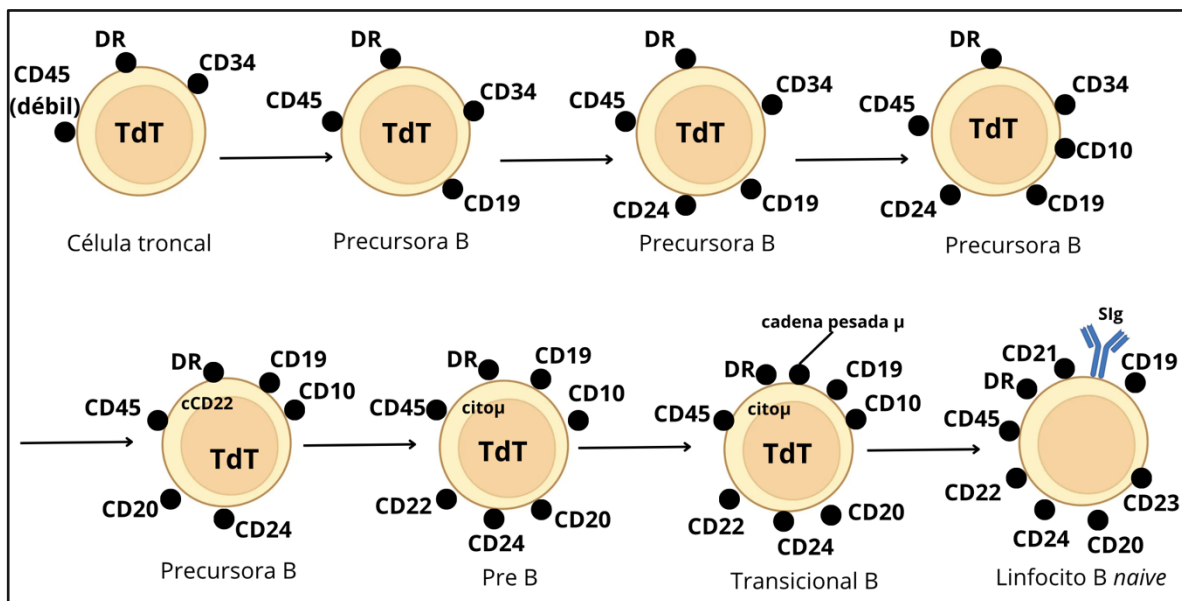


FIGURA 5. Ontogenia del linfocito B.

Imagen de elaboración propia.

Al final de la diferenciación celular, las células B *naïve* expresan las moléculas de las inmunoglobulinas enteras como IgG, IgM e IgD en su superficie. Los marcadores como CD19, CD20 y CD22 persisten, pero ya no se conservan la cadena pesada μ citoplasmática, TdT nuclear, CD10 ni CD34. Al estar interactuando con antígenos extraños, las células B *naïve*, se convierten en plasmocitos productores de inmunoglobulinas, pero dejan de expresar inmunoglobulina de superficie, CD10, CD19, CD20 y CD22, aunque son positivos para el marcador de activación CD38.⁶

62

La diferenciación de la línea mieloide ocurre en la médula ósea a partir de los precursores mieloides comunes que dan lugar a las UFC-GEMM (Unidad Formadora de colonias de Granulocitos, Eritrocitos, Megacariocitos y Monocitos). Para el compromiso hacia un linaje megacariocítico/eritrocítico están implicados los factores de transcripción GATA1 y FOG y, por otro lado, el factor de transcripción PU.1 promueve la diferenciación hacia un linaje granulocítico. El antagonismo entre los factores c-MafB (sobreexpresado en monocitos) y Ets1 también dicta la elección del linaje mieloide y eritroide. La proteína EBP α es necesaria para el desarrollo de granulocitos, C/EBP y FOG participan hacia la diferenciación de eosinófilos y Gfi1/PU.1 favorece la diferenciación hacia neutrófilos y monocitos, en ausencia de Gfi1 los precursores de neutrófilos no maduran y la expresión de los genes de monocitos/macrófagos es silenciada.¹⁴ (Figura 3)

Característicamente los blastos de origen mieloide expresan HLA-DR, CD33 y CD34. Los antígenos CD33, CD13, CD11b y CD11c están presentes en los precursores de neutrófilos y monocitos pues una sola línea celular precursora da lugar a la serie monocítica y granulocítica (Figura 6). La expresión de CD33 y de HLA-DR está ausente en los granulocitos maduros, pero CD33 en conjunto con CD13 y CD14 son marcadores asociados con la serie monocítica.⁶² (Figura 6. b.)

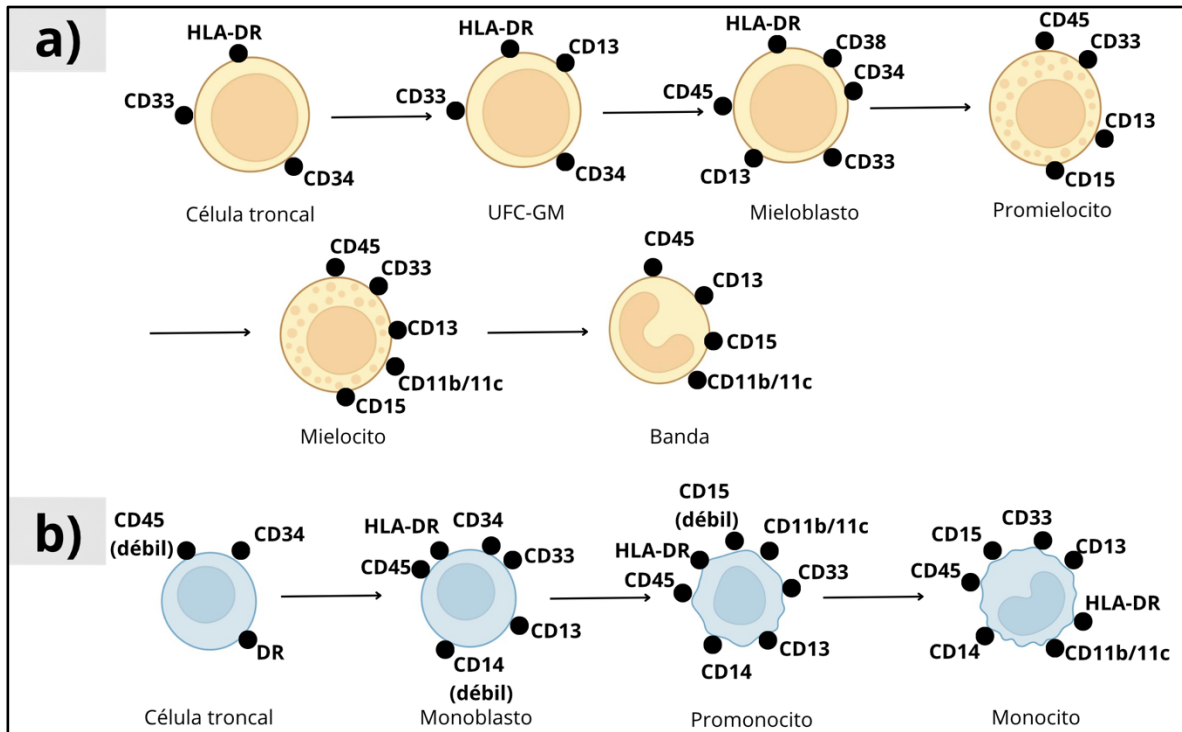


FIGURA 6. Ontogenia mielóide.

a) Diferenciación del antígeno mielóide en la serie granulocítica. b) Ontogenia del monocito. *Imagen de elaboración propia.*

1.3.4 Ciclo celular y su regulación: progresión de la leucemia como una enfermedad clínicamente detectable.

La actividad del ciclo celular de las CMH se caracteriza por un estado predominante en fase G0 (Inactivo) con el fin de mantener la estabilidad de estas contra agotamiento funcional por estrés oxidativo y replicativo; la autorrenovación y el compromiso con la diferenciación ocurre cuando las CMH están en ciclo activo.⁷¹

El ciclo celular tiene dos fases principales: la interfase (fase G1, fase S y fase G2) y la fase M (mitosis); las células que se dividen entran en una fase de crecimiento (G1) que suele ser la más larga y variable del ciclo celular, en esta la célula reúne sustancias nutritivas y sintetiza ARN y las proteínas necesarias para la síntesis del ADN y la duplicación cromosómica a partir de la estimulación por parte de mitógenos extracelulares y factores de crecimiento. Posteriormente, el inicio de la síntesis de

ADN marca el comienzo de la fase S y durante la fase G2 la célula examina el ADN duplicado, este último es un periodo de crecimiento celular y de reorganización de organelos previo a la mitosis.^{5, 53}

La progresión del ciclo celular a través de estas fases está regulada por señalización celular impulsada por la actividad del complejo formado entre proteínas ciclina específicas y cinasas dependientes de ciclina (CDK). Estos complejos actúan en diferentes fases del ciclo celular y sobre diferentes proteínas para el control de funciones dependientes del ciclo celular; la actividad de estos complejos es regulada por la actividad de proteínas inhibidoras de cinasas (Ink, Kip).^{28, 53}

Existen diferentes vías de señalización involucradas en la proliferación que conducen a las células mediante la activación de los primeros eventos en G1, estos sistemas de comunicación dinámicos están constituidos por una serie de elementos positivos y negativos que actúan en respuesta a estímulos intra y extracelulares cuya activación ocurre en cascada. Los elementos negativos son supresores de tumores y se encuentran inactivados en muchas células tumorales, muchos de los elementos positivos son protooncogenes que a menudo están mutados para convertirse en genes activos (oncogenes); entre las vías de señalización se encuentra la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), la vía JAK-STAT, mTOR, Wnt, etc.³⁵

La vía de señalización de MAPK está formada por tres proteínas cinasas: la cinasa cinasa de MAPK (MAPKKK), la cinasa de MAPK (MAPKK) y la MAPK que son activadas secuencialmente de forma dependiente de Ras. La cascada Ras-MAPK está implicada en la expresión de ciclina D así como en la regulación postranscripcional de las CDK, interviniendo en su ensamblaje y actividades catalíticas, en donde p21 y p27, además de ejercer su función inhibitoria participan en el ensamblaje de los complejos ciclina D-Cdk4 y ciclina D-Cdk6 en G1 temprana; el complejo ciclina D-CDK4/6 y ciclina E-CDK2 fosforilan proteínas de la familia Rb para liberar E2F y permitir la transcripción de genes diana de E2F con la finalidad de promover la transición de la fase G1 a S.^{5, 28} (Figura 7)

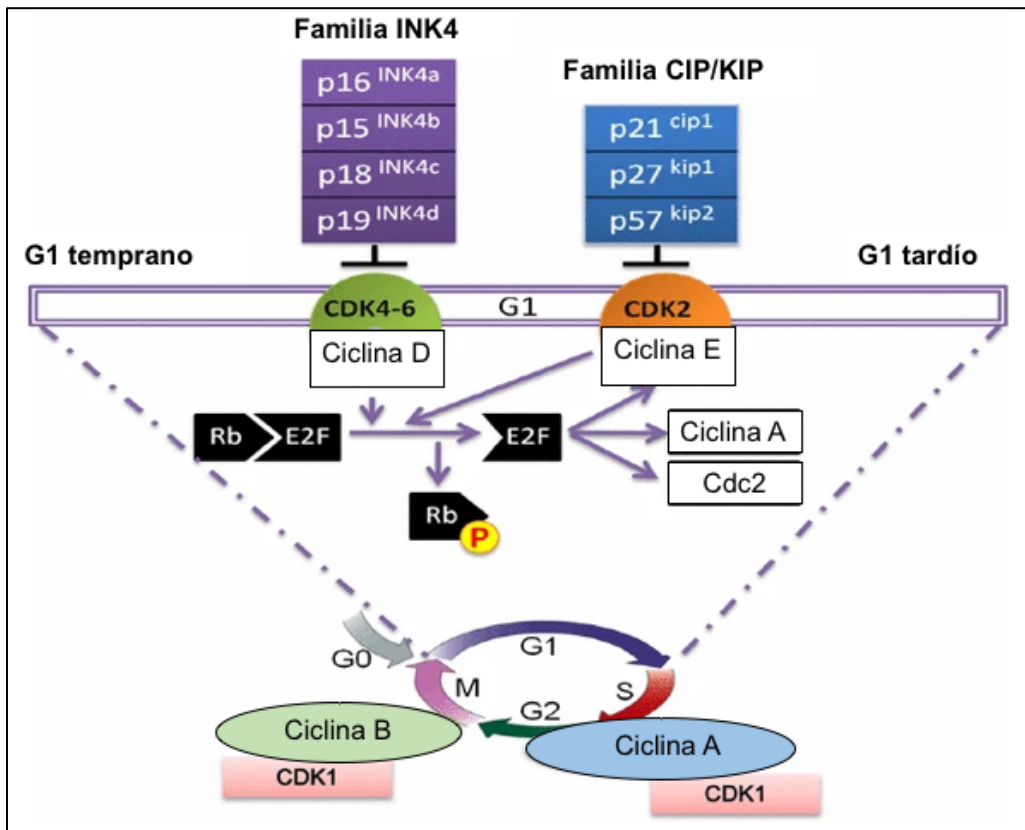


FIGURA 7. Ciclo celular y su regulación.

Conforme la célula avanza a través de G1, esta se prepara para la activación de genes de desarrollo, los complejos ciclina-CDK son regulados por proteínas inhibidoras de cinasas de la familia INK4 o CIP/KIP y su función es detener el ciclo celular ante diversos estímulos. En las CMH, p18 tiene el mayor efecto inhibitor sobre la autorrenovación mientras que la presencia de p21 previene el agotamiento de estas y p57 contribuye a su inactividad; la ausencia de p27 tiene influencia sobre el compromiso pues su ausencia genera un aumento en la población del compartimiento de progenitores. *Modificado de:* (Hao, Chen, & Cheng, 2016)

Así mismo, la internalización de la MAPK fosforilada al núcleo fosforila a *Jun & Fos* que es un factor transcripcional de *Myc*, este a su vez es un factor transcripcional para E2F, cuya activación total depende de la hiperfosforilación de Rb, que induce la expresión de genes de fase S implicados en la replicación del ADN, entre los cuales se encuentra la ciclina A que forma complejos activos con CDK2 para el correcto paso a través de la fase S. En G2 los complejos ciclina A-CDK2 son reemplazados por complejos ciclina A-CDK1 y, finalmente, durante la fase M se

activan los complejos ciclina B- CDK1 para regular el proceso de separación de las dos células hijas (Figura 7). La vía de señalización Wnt actúa a través de β -catenina para aumentar los niveles de *Myc*.⁶⁸

Diferentes puntos de control verifican la progresión de las células a través del ciclo celular. El funcionamiento inadecuado de alguno de los puntos de control del daño al ADN pueden ocasionar una falla en el freno del ciclo celular; en células normales estos mecanismos se encargan de controlar la acumulación de mutaciones a partir de la detención del ciclo celular, la reparación del ADN y la destrucción de la célula por apoptosis; sin embargo, las células que no llevan a cabo la apoptosis como respuesta al daño del ADN tienen la posibilidad de entrar en una división de tipo asimétrica que ocasiona la generación de células aneuploides (con cantidad anómala de cromosomas).^{35, 68}

Durante la fase G1 la célula censa condiciones de pH, nutrición y temperatura para la síntesis de ARN y proteínas que participan en la duplicación del ADN. El progreso celular en esta fase se verifica por dos puntos de control, en el punto de control de restricción se evalúa el potencial de replicación; si las condiciones no son óptimas, el complejo ciclina D-CDK4 es bloqueado por p16, lo que deriva en que este complejo no pueda fosforilar a Rb, y en la consecuente liberación de E2F. El punto de control de daño al ADN en G1 verifica la integridad del ADN y si hay mutaciones en este, se produce ataxia telangiectasia mutada (ATM) que activa, mediante fosforilación, a p53 que a su vez produce p21 y bloquea el complejo ciclina D-CDK4 y ciclina E-CDK2 impidiendo la liberación de E2F; la reparación del ADN en este punto es inducido por p53 a partir de los factores reparadores, pero si esto no se logra, se producen proteínas proapoptóticas como BAX y BAK. La síntesis de ADN marca el comienzo de la fase S, en donde la presencia del punto de control de daño al ADN monitoriza la calidad de la duplicación del ADN. En la transición de S a G2 la cantidad de E2F no es suficiente para disparar la replicación del ADN a partir de la ciclina A, por lo que estimula su propia producción y la producción de ciclina E que fosforila el exceso de Rb; el complejo ciclina A-CDK1 es inhibido por p27 que al haber condiciones óptimas es degradado por SCF (ubiquitin quinasa para p27

transcrito por *Myc*) y, al liberarse este complejo se realiza otro escaneo de las posibles mutaciones en dos puntos de control, el punto de control del daño del ADN en G2 y el punto de control del ADN no duplicado.^{28, 54}

El cáncer es un proceso de microevolución, la interacción entre la genética y los elementos del microambiente impulsados por perfiles proinflamatorios en médula ósea está presente antes de que exista un desplazamiento de la hematopoyesis normal por una hematopoyesis maligna que modifica la proliferación y diferenciación de las CMH. En un proceso neoplásico coexisten CMH normales y con mutaciones, en donde las células mutadas tienen una ventaja al tener mayor capacidad proliferativa y menor apoptosis; la proliferación descontrolada de precursores de la línea linfóide y mieloide ocasiona un ambiente crítico en la oxigenación normal, la reparación de tejidos y en la inmunovigilancia.⁷⁶

Las mutaciones ocurren en genes que codifican para proteínas específicas que determinan proliferación, anti proliferación, apoptosis, supervivencia y maduración; las mutaciones en esta última resultan importantes pues deriva en la acumulación de células en los compartimientos de CMH, CPH (CFU-GEMM y precursores linfoides tempranos) y de células maduras (linfocitos B o T). Estas mutaciones llevan a que las neoplasias resulten clínicamente detectables a partir de las características descritas en la sección 1.3.2. *“Etiología y clasificación clínica de las leucemias”*.

Así mismo, la infiltración a tejidos extramedulares y reordenamientos aberrantes como CRLF2 o ABL, deleciones de IKZF1, fusiones TCF3-PBX1 y Wnt5a o ROR1 aumentan la posibilidad del fracaso del tratamiento y recaída.⁷⁶

1.3.5 Aspectos citogenéticos.

Las hemopatías malignas presentan heterogeneidad genética debida a alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales (deleciones, inversiones, duplicaciones o amplificaciones y translocaciones). La inestabilidad genética ocasionada por estas alteraciones es generada a partir de la activación de protooncogenes o la inactivación de genes supresores de tumor. El análisis citogenético es fundamental para el manejo clínico de estas neoplasias desde el diagnóstico, progresión y seguimiento de la enfermedad pues muchas de estas aberraciones cromosómicas son biomarcadores útiles en el pronóstico o la predicción de la respuesta al tratamiento.^{26, 77}

Durante la división celular las moléculas de ADN se duplican, quedando constituidas por dos cromátides hermanas con el fin de que al formarse las dos células hijas, cada una reciba la misma cantidad de información genética al concluir la mitosis. El complemento cromosómico diploide es de 23 pares (los autosomas, del 1 al 22 en orden decreciente de longitud , y los cromosomas sexuales X y Y); cada cromosoma está conformado por dos brazos, un brazo corto o “p” y un brazo largo o “q” unidos por el centrómero y, según la localización de este, se pueden clasificar en metacéntrico (cuando ambos brazos se visualizan semejantes en tamaño), submetacéntrico (fácilmente se diferencia el brazo corto del brazo largo) y acrocéntrico (sólo se observa una pequeña porción del brazo corto).^{18, 77}

Un mal funcionamiento en los puntos de control del ciclo celular en células que no llevan a cabo la apoptosis como respuesta del daño al ADN o del huso mitótico conduce a la generación de células aneuploides (células con número anómalo de cromosomas), contribuyendo a la oncogenia.⁵³

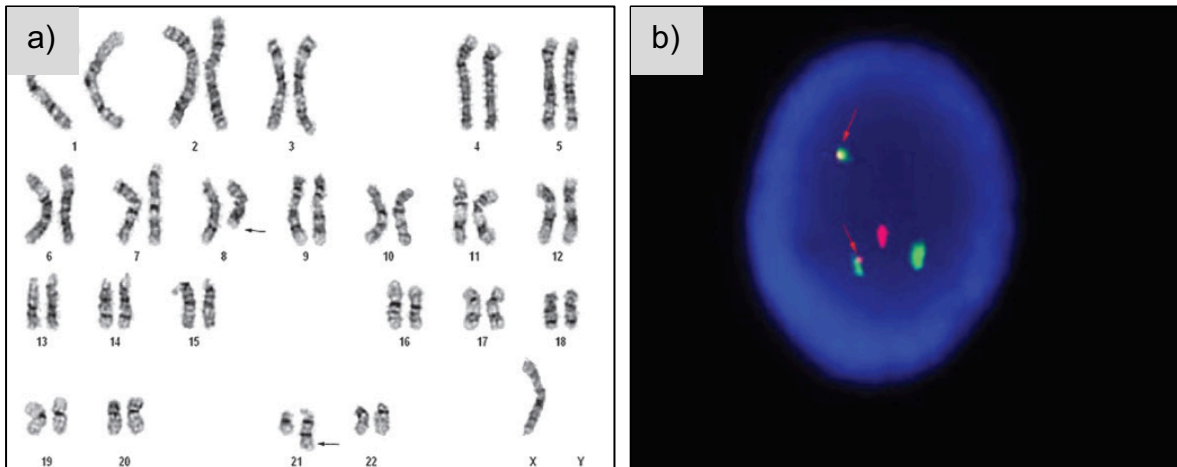


FIGURA 8. Cariotipos obtenidos con banda G y con la técnica FISH.

a) Cariotipo con banda G que muestra t(8;21) y la pérdida del cromosoma Y. b) FISH con sonda roja que hibrida en q22 del cromosoma 8 y sonda verde que hibrida en q22 del cromosoma 21, se nota la fusión *RUNX1/RUNX1T1* en interfase (mezcla de ambas sondas señaladas con flecha roja).
 Imagen: (Morrissette, Roth, Luger, & Stadtmauer, 2023)

El estudio citogenético revela información sobre la constitución genética ya que cada cromosoma presenta un tamaño y morfología constante que se puede diferenciar por la tinción de bandas en donde el patrón de bandas obtenido después de una tinción permite identificar cada cromosoma y regiones particulares dentro de los brazos de este.⁷⁷ Las técnicas de rutina empleadas para detectar anomalías cromosómicas incluyen el análisis citogenético de bandas G convencionales, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) estándar y multicolor, ensayos basados en PCR y secuenciación estándar para la detección clínica de mutaciones y se realizan en un aspirado de médula ósea; sin embargo, la citogenética convencional requiere cultivo celular y metafases de calidad, dependiendo de la disponibilidad de metafases analizables por lo cual las técnicas de FISH y PCR con transcriptasa inversa son necesarias como herramientas de detección. En la técnica FISH una sonda de ADN fluorescente produce una señal cuando esta se hibrida a una parte específica de un cromosoma particular; para obtener la imagen completa del cariotipo se emplea una mezcla de diferentes sondas para producir diferentes colores en cada cromosoma, esto permite identificar los cambios en la cantidad de cromosomas y de anomalías cromosómicas.⁴⁵ (Figura 8)

De acuerdo con las alteraciones numéricas se pueden encontrar cariotipos con hiperdiploidía (mas de 46 cromosomas),seudodiploidía (46 cromosomas con alteraciones estructurales), diploidía normal (46 cromosomas normales) e hipodiploidía (menos de 46 cromosomas). Los casos con hiperdiploidía presentan un buen pronóstico con un porcentaje de remisión que oscila entre el 75 y 80%. Por otro lado, la hipodiploidía se asocia a una supervivencia corta a pesar de tratamientos intensivos.^{37, 43}

La detección de anomalías cromosómicas adquiridas en células leucémicas permite la identificación de genes ubicados en los puntos de ruptura que, al sufrir una reorganización inician o contribuyen a la progresión del proceso leucémico. En las translocaciones pueden estar implicados dos o más cromosomas, estos eventos interrumpen genes localizados en los puntos de ruptura de los cromosomas involucrados y la yuxtaposición de estas porciones produce genes quiméricos que generan proteínas quiméricas con funciones alteradas⁴³ (Figura 9).

Debido a que los genes quiméricos obtenidos en una translocación son transcripcionalmente activos es posible identificar los puntos de fusión en el ARNm quimérico, esto ha permitido la caracterización de las translocaciones cromosómicas a partir de técnicas moleculares como la RT-qPCR (Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction).^{23, 66}

En la actualidad existen kits comerciales que incluyen paneles para la detección de las translocaciones de importancia clínica, tal es el caso de HemaVision®-28Q que es un ensayo basado en RT-qPCR que detecta transcritos provenientes de la fusión de genes en ARN proveniente de muestras de sangre entera o médula ósea. Este kit comercial incluye ADN complementario y qPCR máster mixes, el ADN complementario se sintetiza cuando se adiciona ARN purificado a la mezcla de reacción HemaVision®-28Q. En el laboratorio de Oncohematología-HLA del Hospital Infantil de México Federico Gómez se utiliza esta técnica desde el año 2015.

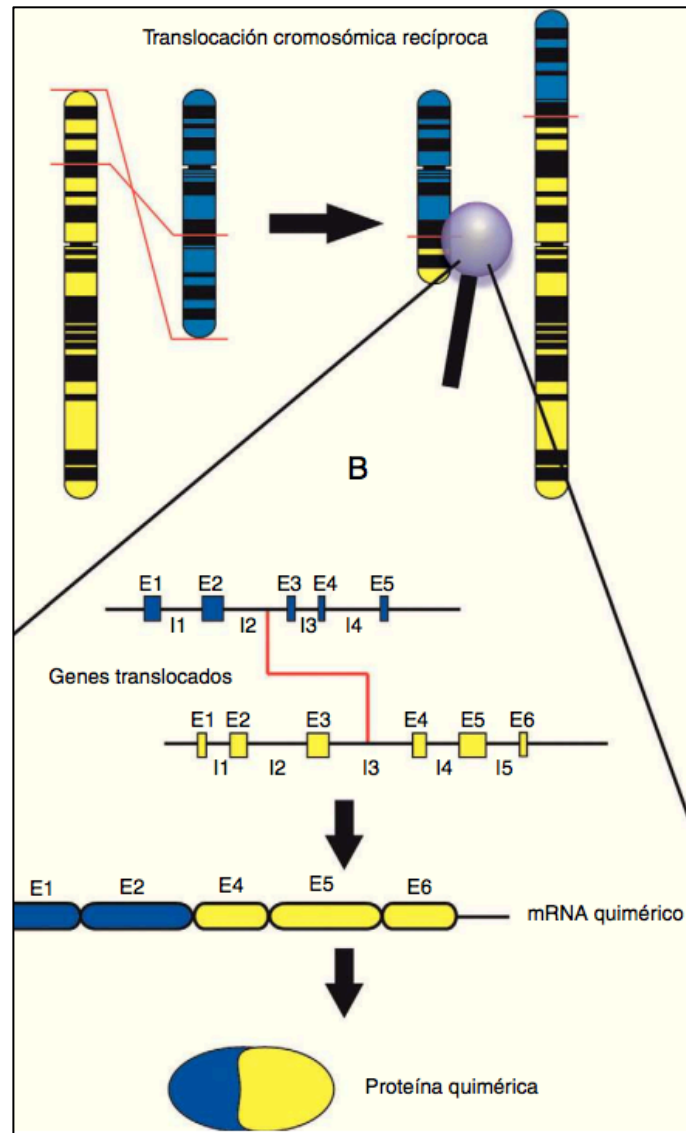


FIGURA 9. Esquematización de una translocación recíproca a nivel cromosómico.

Imagen: (Roma, y otros, 2012)

1.3.6 Translocaciones cromosómicas y los procesos celulares que contribuyen a la leucemogénesis.

Se estima que hasta en un 70-75% de los casos de leucemias agudas existen alteraciones cromosómicas, tales como translocaciones , inversiones, deleciones, monosomías y trisomías. Mismas que afectan procesos celulares relacionados con el control de la diferenciación y proliferación, además, se ha reportado que

interfieren de manera directa con el pronóstico de los pacientes debido a que se relacionan con la respuesta al tratamiento.^{45, 74}

TABLA 1. Translocaciones cromosómicas en las leucemias agudas.

Translocación	Gen de fusión	Tipo de leucemia	Incidencia en población pediátrica	Referencia
t(12;21)(p13;q22)	TEL/AML1 o ETV6/RUNX1	LLA-B	7-13% de los casos de LLA-B.	(Bekker Mendez, y otros, 2014); (Mata Rocha, y otros, 2022)
t(1;19)(q23;p13)	TCF3/PBX1	LLA-B	3.0% de los casos de LLA-B.	(Bekker Mendez, y otros, 2014)
t(8;21)(q22;q22)	AML1/ETO o RUNX1/CBFA2T1	LMA	Aproximadamente representan el 25% de los casos de LMA.	(Braoudaki & Tzortzatou-Stathopoulou, 2012)
inv(16)(p13;q22)	CBFB/MYH11	LMA		
t(15;17)(q24;q21)	PML/RARA	LMA	No especificada para este grupo etario.	(Braoudaki & Tzortzatou-Stathopoulou, 2012)
t(9;22)(q34;p13)	BCR/ABL1	LLA-B, LLA-T, LMC, LMA	<5% de los casos de leucemias agudas.	(Bekker Mendez, y otros, 2014)
t(4;11)(q21;q23)	MLL/AF4	LLA-B	A nivel global se ha reportado que conjunto representan aproximadamente el 40-50% de los casos y en <1% de las LLA-B.	(Bekker Mendez, y otros, 2014); (Braoudaki & Tzortzatou-Stathopoulou, 2012)
t(11;19)(q23.3;p13.3)	MLL/ENL	LLA-B, LMA		
t(9;11)(p21.3;q23.3)	MLL/AF19	LLA-B, LMA		
t(10;11)(p12;q23.3)	MLL/AF10	LLA-B, LMA		

Se ha reportado que aproximadamente el 20% de los casos de leucemia aguda se encuentran asociados a una translocación, siendo las más frecuentes para LLA pediátrica, la t(12;21)(p13;q22) (ETV6-RUNX1) que representa la translocación más común, presente en aproximadamente el 25% de los casos de las LLA pre-B y se asocia con un pronóstico favorable; esta translocación da como resultado la dimerización del dominio ETV6 con casi todas las regiones de unión y activación del ADN de RUNX1, llevando a la generación de un factor de transcripción aberrante que constituye una mutación iniciadora pero insuficiente para el desarrollo de la leucemia, ya que requiere mutaciones somáticas adicionales.^{27, 45}

La translocación t(9;22) (q34;q11) (BCR-ABL1) también denominado cromosoma Filadelfia ocurre en 1-3% de los casos de LLA en niños e identifica un subgrupo caracterizado por edad alta (>10 años) e hiperleucocitosis, con un fenotipo pre-B; esta translocación genera una proteína quimérica con actividad tirosin cinasa aumentada que lleva a la activación de numerosas vías de señalización celular que contribuyen a la transformación de células hematopoyéticas.^{26, 43}

La translocación t(1;19) (q23;p13) (TCF3-PBX1) presente en aproximadamente el 1-6% de los pacientes, es asociada a un fenotipo pre-B y se encuentra con mayor frecuencia en niños afroamericanos. La oncoproteína quimérica TCF3-PBX1 es un activador transcripcional que interfiere en vías y funciones reguladoras en el proceso de leucemogénesis como la vía Wnt, control de la apoptosis y ciclo celular, por lo que se ha caracterizado como un componente esencial para la propagación y el mantenimiento del proceso leucémico por lo que es considerada de gran importancia pronóstica como predictor de recaídas aisladas a Sistema Nervioso Central.^{26, 45}

La translocación t(4;11)(q21;q23.3) (KMT2A-AFF1) se asocia con leucemia de linaje mixto (MLL) en aproximadamente el 5% de los pacientes. El fenotipo de las células leucémicas que presentan esta translocación es pro-B con expresiones frecuentes de marcadores mieloides (63%); el pronóstico de los pacientes es malo con recaídas precoces asociadas a SNC por lo que el trasplante alogénico es el tratamiento de elección tras la primera remisión.^{43, 63}

Las alteraciones cromosómicas recurrentes en LLA-T incluyen translocaciones recíprocas en las que están involucrados factores de transcripción importantes para el desarrollo y el resultado de reordenamientos de los loci de los genes del receptor de células T (TCR). Los genes TCR se translocan frecuentemente a genes *basic helix-loop-helix* (bHLH) (*MYC*, *TAL1*, *TAL2*, *LYL1*, *bHLHB1*), genes ricos en cisteína (*LMO1*, *LMO2*) o genes del tipo homeobox (*HOX1/TLX1*, *HOX1 1L2/TLX3*); algunos de ellos no son puntos de ruptura asociados a una translocación sino que se definen como mutaciones o sobreexpresión de genes distintos.⁴⁵

Los datos sobre la distribución de los cambios cromosómicos en la leucemia mieloide aguda pediátrica son escasos y provienen principalmente de lo observado en adultos pues esta presenta una mayor incidencia en este grupo etario en comparación con la población infantil. Las aberraciones más frecuentes son la t(8;21)(q22;q22) y la inv(16)(p13;q22) que, en conjunto, se denomina *Core Binding Factor AML* (CBF-AML), la t(15;17)(q22;q21) y los reordenamientos del cromosoma 11 en la banda q23 (11q23/MLL).³⁸

La translocación t(8;21) (q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1) es la anomalía citogenética detectada con mayor frecuencia en LMA y está asociada con el subtipo M2, esta involucra la fusión del gen RUNX1 (AML1, CBFA2) con el gen ETO (MTG8, RUNX1T1). RUNX1 es miembro de la familia *Core Binding Factor* de factores de transcripción necesarios para la homeostasis y la expansión de las CMH y CPH, ETO es miembro de la familia E-box de factores de transcripción. La proteína quimérica resultante funciona a partir de la transactivación o represión de genes diana RUNX1, incluidos los reguladores críticos de la expansión de progenitores mieloides o de genes que favorecen la supervivencia celular, como BCL-2.⁴⁵

Los puntos de ruptura en la inv(16)(p13;q22) generan la proteína quimérica CBFB-MYH11 que se encuentra frecuentemente en los pacientes con el subtipo M4 con eosinofilia; esta proteína bloquea la diferenciación celular en células leucémicas mieloides.³⁹

En la leucemia promielocítica aguda la translocación t(15;17)(q22;q21)(PML-RARA) conduce a la fusión del receptor α del ácido retinoico (RARA) con el gen de la

leucemia promielocítica (PML); la proteína quimérica obtenida bloquea la diferenciación de las células madre mieloides en el estadio de promielocito así mismo, esta proteína prolonga la supervivencia de las células leucémicas conduciendo a una expansión clonal de estas por efecto de la inhibición de la apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral alfa. Aunque esta translocación esta presente hasta en un 95% de los casos, se han identificado otras translocaciones variantes como la $t(11;17)(q23;q21)(KMT2A-MLLT6)$ que es descrita en el 1% de los casos de leucemia promielocítica aguda.⁴⁶

Entre el 15% y el 20% de todos los pacientes pediátricos con LMA albergan translocaciones que involucran el gen MLL; las translocaciones más comunes en la LMA infantil incluyen $t(9;11)(p21.3;q23.3)(KMT2A-MLLT3)$, $t(11;19)(q23.3;p13.3)(KMT2A-MLLT1)$, $t(10;11)(p12;q23.3)(KMT2A-MLLT10)$.³⁸

1.4 Abordaje diagnóstico de las leucemias agudas.

Los pacientes con sospecha clínica de leucemia aguda presentan cuadros clínicos característicos, en la sección 1.3.2. *Etiología y clasificación clínica de las leucemias* se discutieron las características que hacen que estas neoplasias resulten clínicamente detectables. El algoritmo de diagnóstico que dicta el seguimiento de los pacientes incluye exámenes de laboratorio y de gabinete. Los exámenes de laboratorio incluyen citometría hemática completa, análisis morfológico en frotis de médula ósea en donde se pueden utilizar tinciones citoquímicas como mieloperoxidasa (MPO), Sudán negro, esterasa combinada y tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS); para el diagnóstico de la enfermedad se requiere la presencia de al menos el 20% de blastos en médula ósea. Las pruebas de función hepática, pruebas de función renal y electrolitos séricos también forman parte de los estudios de rutina y, en pacientes con sospecha de leucemia promielocítica aguda (LPA) los tiempos de coagulación, el fibrinógeno y el dímero D son fundamentales pues cursan, además, con alteraciones hemorrágicas secundarias al consumo de plaquetas, factores de coagulación y actividad fibrinolítica.⁷⁸

El inmunofenotipo por citometría de flujo en aspirado de médula ósea es fundamental para determinar el linaje y el estadio de maduración de la clona leucémica; así mismo, la citogenética convencional, la prueba de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y los estudios de genética molecular son obligados para todos los pacientes con sospecha de leucemia aguda con el propósito de realizar una adecuada clasificación de las entidades. La figura 10 muestra el algoritmo de diagnóstico confirmatorio de leucemias agudas.

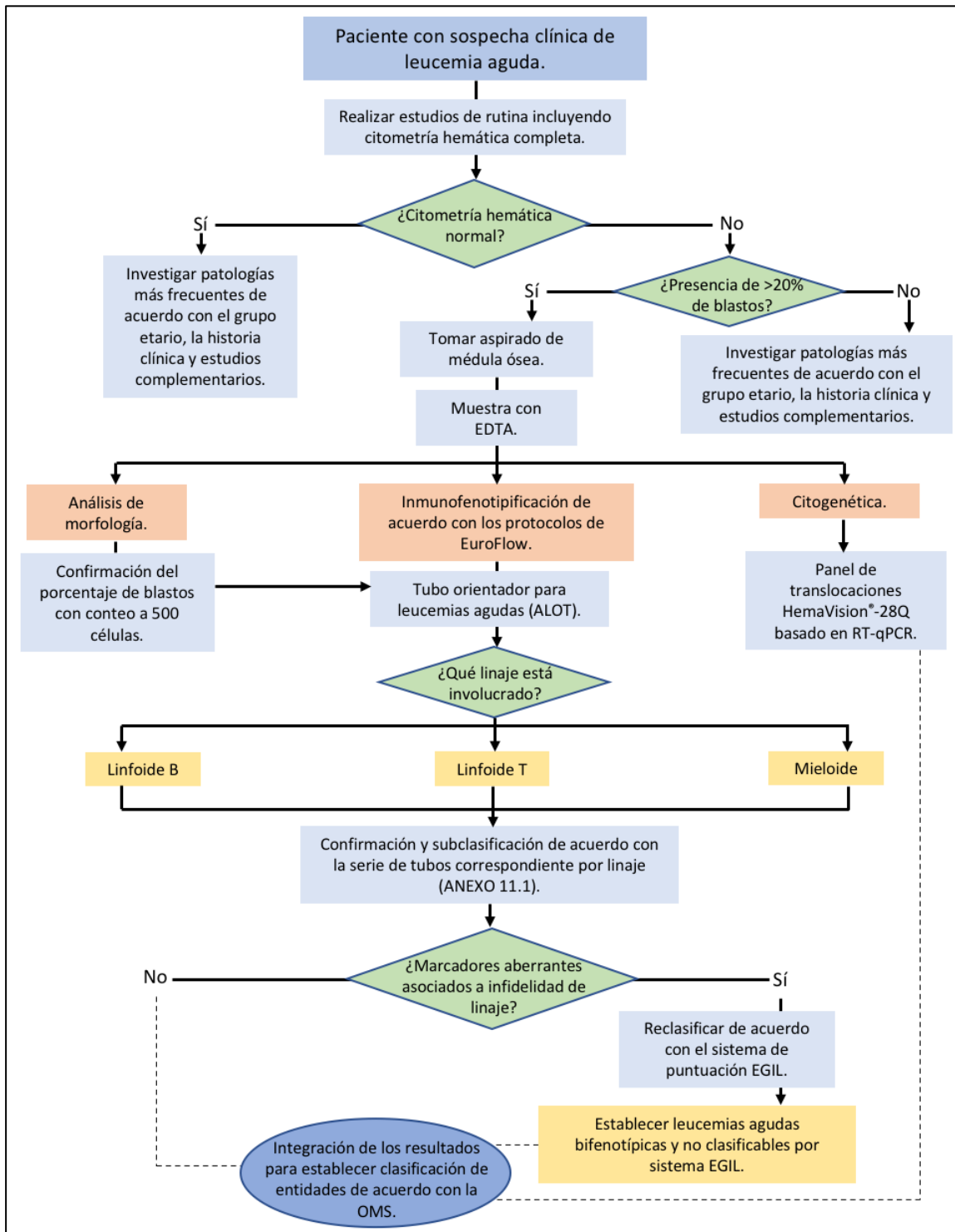


FIGURA 10. Algoritmo de diagnóstico para las leucemias agudas.

El diagrama fue diseñado con base en el flujo de trabajo que se realiza actualmente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Imagen de elaboración propia.*

Por otro lado, entre los estudios de gabinete se encuentra la radiografía de tórax, la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN) y el centelleograma óseo que pueden exponer lesiones con compromiso articular como osteopenia, lesiones osteolíticas, periostitis, osteosclerosis y bandas metafisiarias radiolucientes que describen el dolor articular como consecuencia de la expansión de la médula ósea y la infiltración blástica de la cavidad sinovial. Así mismo el ultrasonido abdominal se realiza para la búsqueda de hepatoesplenomegalia y el ultrasonido testicular en niños que cursan con crecimiento o aumento de consistencia en testículos por la posibilidad de infiltración testicular.⁴⁵

La integración de las características morfológicas de las células leucémicas, el inmunofenotipo y las características citogenéticas y/o moleculares dicta el curso de la clasificación de las leucemias agudas que con anterioridad era complejo pues se basaba en sistemas de clasificación aislados que utilizaban un solo criterio por ejemplo, la morfología. Esta integración ha permitido la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad llevando a establecer sistemas mas complejos de clasificación de enfermedades basada en evidencia que es fundamental para el tratamiento de pacientes individuales.

1.4.1 Clasificación Franco – Americana – Británica (FAB).

El primer sistema de clasificación de leucemias agudas que fue aceptado internacionalmente consistió en una clasificación morfológica propuesta por el grupo cooperativo Franco Americano Británico (FAB) en el año de 1976 y, posteriormente revisada en 1985. Este sistema se basa en la revisión de extendidos de sangre periférica y de médula ósea, así como de conteos diferenciales. Para el diagnóstico de una leucemia aguda, se requiere que los blastos (precursores de origen mieloide o linfoide) constituyan el 30% de todas las células nucleadas de la médula ósea en donde de manera normal se pueden observar hasta un 5% de células inmaduras.⁴⁵

En esta clasificación se distinguen, dentro de las leucemias agudas linfoblásticas (LLA) tres tipos (L1 a L3) y dentro de las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) ocho tipos (M0 a M7); estas se diferencian en función de características morfológicas, citoquímicas o de microscopía electrónica. El panel de estudios citoquímicos incluye mieloperoxidasa (MPO), Sudán negro B, cloroacetato esterasa, alfa naftil acetato esterasa y ácido peryódico de Schiff (PAS).⁶²

En la LLA se identifican tres subtipos morfológicos de blastos (linfoblastos), aunque el sistema brinda poca información pronóstica en cuanto a inmunofenotipo, anomalías genéticas y el comportamiento clínico, es útil para establecer la variación de la morfología de los linfoblastos que se pueden hallar en la LLA. Los subtipos de linfoblastos se distinguen entre sí por el tamaño de la célula, la forma del núcleo, la presencia de nucléolos y la apariencia del citoplasma.^{8, 29} (Figura 11)

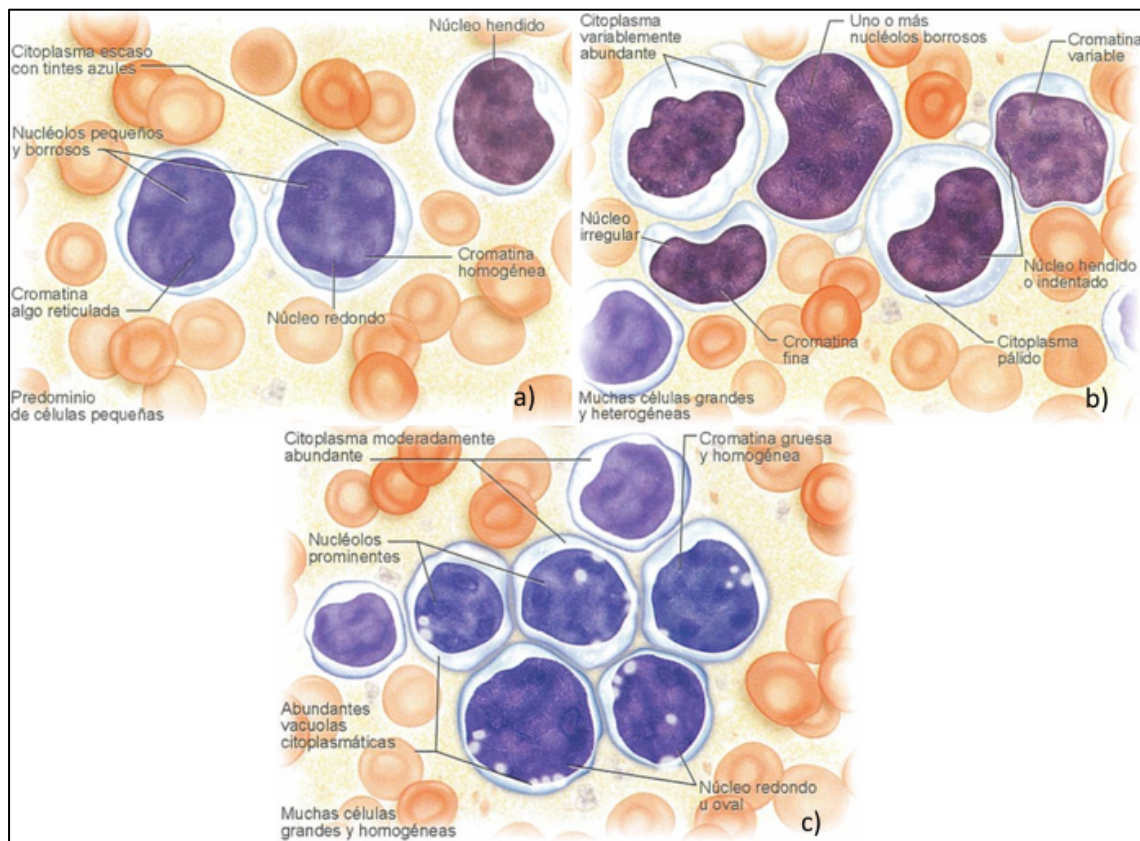


FIGURA 11. Esquematización de las variantes morfológicas de los linfoblastos en LLA de acuerdo con la clasificación FAB.

a) Blastos tipo L1. b) Blastos tipo L2. c) Blastos tipo L3 que a menudo se asemejan al linfocito maligno en el linfoma de Burkitt. *Imagen:* (Ortega Seoane & Garcia Monsreal, 2002)

Por otro lado, en la LMA los subtipos M0 (LMA mínimamente diferenciada) y M7 (leucemia megacariocítica aguda) sólo pueden identificarse con precisión por medio de inmunorreactivos o de microscopía electrónica; en el subtipo M0 los blastos no desarrollan características mieloides y menos del 3% son positivos para Mieloperoxidasa y Sudán negro B, con respecto al subtipo M7 los blastos deben de identificarse con la actividad de peroxidasa de las plaquetas detectada por microscopía electrónica.^{29, 45, 62} (Figura 12)

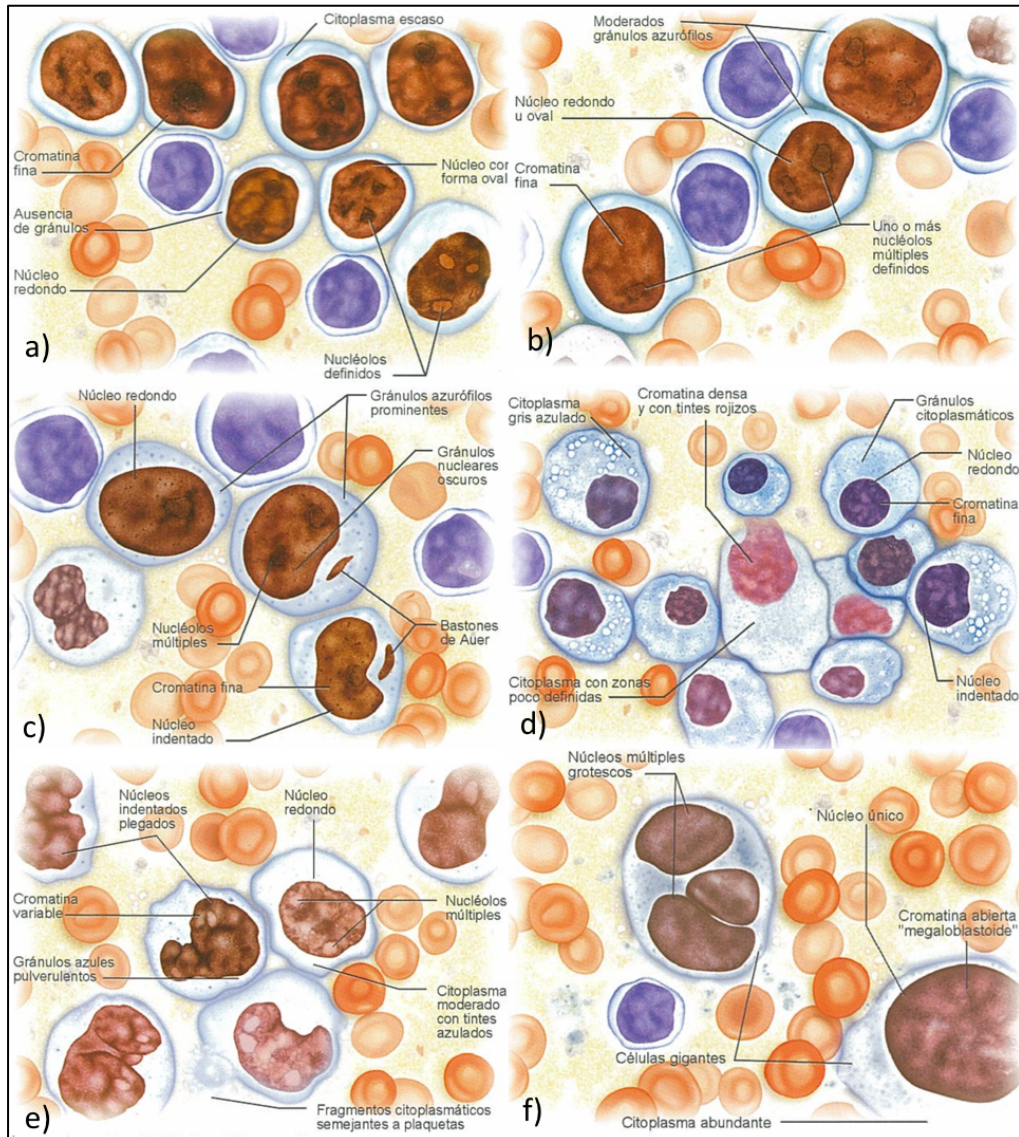


FIGURA 12. Esquematización de los subtipos de LMA de acuerdo con la clasificación FAB.

a) LMA- M1: leucemia mieloblástica aguda sin maduración, b) LMA-M2: leucemia mieloblástica aguda con maduración, c) LMA-M3: leucemia promielocítica aguda, d) LMA-M4: leucemia mielomonocítica aguda, e) LMA-M5: leucemia monocítica aguda, f) LMA-M6: eritroleucemia aguda. *Imagen:* (Ortega Seoane & Garcia Monsreal, 2002)

La evaluación morfológica para el diagnóstico y la clasificación de las diferentes neoplasias hematopoyéticas tiende a ser complicada y con una variación importante entre los microscopistas.

1.4.2 Inmunofenotipo y citometría de flujo (Consortio Euro Flow).

La determinación de las características antigénicas de las células se denomina inmunofenotipificación y sus aplicaciones son establecer el diagnóstico, clasificar el pronóstico y evaluar la efectividad del tratamiento; la inmunofenotipificación por citometría de flujo multiparamétrica utiliza un panel de anticuerpos monoclonales dirigidos a moléculas intra o extracelulares, en donde si más del 20% de las células en estudio reaccionan con alguno de los anticuerpos monoclonales utilizados se consideran positivas para el antígeno.^{3, 45, 72}

En la citometría de flujo, una suspensión con células, previamente marcadas con anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromos dirigidos a determinados componentes celulares, es hidrodinámicamente enfocada a pasar a través de una celda que se sitúa de forma perpendicular con respecto de uno o más rayos láser. Cuando el rayo láser incide sobre cada una de las células, provoca una respuesta generada por la desviación de luz según las características físicas de la célula (tamaño y granularidad) o bien, con la emisión de luz por los fluorocromos presentes en estas; en este caso la intensidad de la fluorescencia es proporcional a la cantidad de antígenos presentes en la célula.^{3, 29, 73} La dispersión frontal (FSC) constituye el tamaño de la célula mientras que la dispersión lateral (SSC) es referida a la granularidad y la complejidad interna de la célula. (Figura 13)

Las similitudes inmunofenotípicas entre una población celular sospechosa y las poblaciones celulares normales permiten la asignación de linajes celulares hematopoyéticos y de una etapa de maduración; así mismo permiten la identificación de fenotipos aberrantes. Para llegar a estos resultados se requiere de una selección cuidadosa de combinaciones únicas de marcadores individuales en función de su grado de especificidad para la identificación de las características en

cuestión, así como de la selección de clones de anticuerpos y conjugados de fluorocromo con el fin de que proporcionen patrones de tinción únicos para cada población de células normales o aberrantes en una determinada muestra.^{64, 73}

La citometría de flujo fue considerada como una técnica con una reproducibilidad limitada en estudios multicéntricos debido a la complejidad de los análisis multivariados de las poblaciones celulares aunado a la estandarización limitada de los procedimientos e instrumentos de laboratorio destacando como los puntos más débiles de la citometría de flujo, anteriormente, el diseño de paneles de marcadores, la evaluación de marcadores nuevos frente a los clásicos, el análisis de los datos obtenidos a partir de las mediciones y la interpretación de los resultados.⁷²

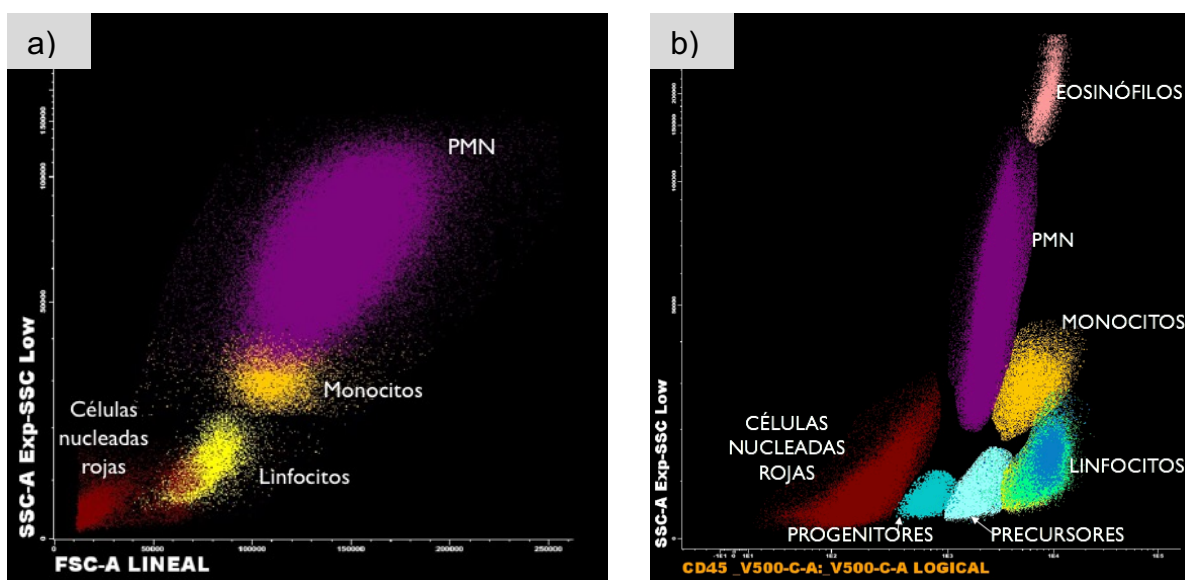


FIGURA 13. Escatergrama de la serie blanca.

a) separación celular con base en la dispersión frontal (FSC) vs. la dispersión lateral (SSC). En este se generan las principales alertas relacionadas a la presencia de poblaciones anormales tales como bandas, granulocitos inmaduros, blastos, variantes linfoides, etc. b) El uso de anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromos puede incorporarse para determinar el grado de expresión de un determinado marcador (CD), por ejemplo CD45 que se asocia con progenitores hematopoyéticos. *Imagen:* Laboratorio de Citometría de Flujo del Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2024.

Con el fin de estandarizar el inmunofenotipado por citometría de flujo para progresar en el diagnóstico oportuno de los pacientes, en el año 2005, se formó el Consorcio EuroFlow cuyos objetivos se basaron en enfoques rápidos, precisos y altamente

sensibles para el diagnóstico y la subclasificación de neoplasias malignas hematológicas, así como para la evaluación de la eficacia del tratamiento durante el seguimiento. Se desarrollaron protocolos de anticuerpos de 8 colores que consisten en una combinación secuencial de tubos de detección adaptados para abordar las distintas preguntas clínicas e indicaciones médicas específicas de inmunofenotipado y paneles de múltiples tubos para el diagnóstico y clasificación por categoría de enfermedad (Anexo 11.1 y 11.2). La comparación de las características inmunofenotípicas de los blastos con respecto a los precursores hematopoyéticos normales y las células inmaduras contribuye a la definición de la etapa de detención de la maduración dentro de los linajes linfoides B, T y mieloides. De acuerdo con el perfil clínico asociado con la muestra sospechosa de contener blastos, los paneles de leucemias agudas en los protocolos de EuroFlow se aplican en dos pasos consecutivos. El primer paso incluye un tubo único de 8 colores, el ALOT (Acute Leukemia Orientation Tube) que fue diseñado para una evaluación inicial de la naturaleza de poblaciones inmaduras de células hematopoyéticas con el fin de permitir una orientación adecuada para los paneles complementarios LLA-B, LLA-T y LMA/SMD (síndrome mielodisplásico); los anticuerpos monoclonales incluidos en el tubo ALOT son CD45 y CD34 como marcadores de inmadurez; CD3 citoplasmática, CD3 de superficie y CD7 para LLA-T; CD79a citoplasmática y CD19 para LLA-B y MPO citoplasmática para LMA.⁷³ Así mismo, en este paso a partir de la selección de la población celular sospechosa se establece si el porcentaje de blastos es el indicado (>20%) para establecer el diagnóstico de leucemia aguda.

En un segundo paso, la elección del siguiente panel depende del resultado obtenido con el tubo ALOT y consiste en la confirmación y sub-clasificación basada en el estadio de maduración de la población celular leucémica. La combinación de anticuerpos para el análisis de la diferenciación y maduración de células de los diferentes linajes se organizan en una serie de tubos, para el linaje linfóide B y el linfóide T los marcadores se disponen en 4 tubos y para el linaje mielóide en 7 tubos (Anexo 11.1).^{64, 73}

El uso de los protocolos de EuroFlow tiene la ventaja de utilizar paneles altamente informativos en el diagnóstico, procedimientos estandarizados de tinción y de configuración de instrumentos, preparación de muestras que permiten comparaciones completas en interlaboratorios, herramientas de software para análisis multivariados confiables y reproducibles de patrones inmunofenotípicos complejos de poblaciones de células normales y aberrantes, además de que los paneles contienen todos los marcadores clásicos y recomendados por la OMS.⁷²

En el laboratorio de citometría de flujo adjunto al departamento de Laboratorio Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez se utilizan los protocolos estandarizados por EuroFlow para el diagnóstico y seguimiento de leucemias agudas.

1.4.3 Clasificación inmunológica: European Group for the Immunological Classification of Leukemia (EGIL).

Con el fin de clasificar de manera reproducible y consecuentemente llevar al diagnóstico y al tratamiento oportunos se estudian las características antigénicas de las células hematopoyéticas leucémicas mediante la citometría de flujo.⁶² De acuerdo con el linaje primario, las leucemias agudas pueden ser mieloides o linfoides, estas últimas a su vez se subdividen en linaje precursor de células B o T sin embargo, la evaluación morfológica no logra diferenciar de manera uniforme estas categorías. Por lo que, en 1995 el Grupo Europeo para la Caracterización Inmunológica de las Leucemias (EGIL) propuso un sistema basado en puntajes que dan grados de especificidad a los linajes hematopoyéticos linfoide y mieloide con base en la expresión de marcadores individuales de grupos de diferenciación (*cluster of differentiation*, CD).^{15, 45}

Los marcadores (antígenos) establecidos para el linaje linfoide B fueron el CD79a que es una proteína transmembranal que forma parte del receptor para el reconocimiento de los linfocitos B, CD22, IgM, CD19, CD10 y TdT; para el linaje linfoide T el CD3 que se une al receptor de células T y que es expresado a nivel citoplasmático en el desarrollo temprano del linaje T, CD2, CD5, TdT, CD7 y para el

linaje mieloide la mieloperoxidasa (MPO), CD13, CD33, CD14, CD15, CD11b, CD11c. Así mismo se puede realizar una subclasificación de la LLA-B con base en el estadio de maduración, se denomina LLA pro-B cuando solo hay expresión de CD22, CD34 y TdT; se denomina LLA-B pre-B común cuando hay expresión de CD10, CD19, CD22, CD34, CD38 y TdT; en la LLA-B pre-B hay expresión de CD10, CD19, CD22, CD38, CD22 y TdT son variables y comienza la expresión a nivel de citoplasma de la porción mu (μ) de la cadena pesada de la molécula de inmunoglobulina M. Es importante destacar que no todos los casos de leucemias agudas expresan antígenos característicos de un solo linaje, los casos en los que ocurren expresiones aberrantes de antígenos (infidelidad de linaje) incluyen casos de LLA que expresan antígenos mieloides asociados (LLA ag My⁺) y casos de LMA con expresiones de antígenos linfoides asociados (LMA ag Ly⁺) que se tratan con un protocolo para el fenotipo predominante pues no existen diferencias significativas en el pronóstico de la enfermedad.⁴²

Escala EGIL			
Puntos	Linajes		
	Linfoide B	Linfoide T	Mieloide
2	CD79a CD22 IgM cyt	CD3	MPO*
1	CD19 CD10	CD2 CD5	CD13 CD33
0.5	TdT	TdT CD7	CD14, CD15 CD11b, CD11c

* MPO (mieloperoxidasa) demostrada por métodos citoquímicos o inmunológicos. Bifenotipia se presenta cuando el valor del puntaje es mayor de 2 para el linaje mieloide y uno para el linaje linfoide.

FIGURA 14. Sistema de clasificación del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL).

Imagen: (Dorantes Acosta, Medina Sanson, Davila Ornelas, & Lopez Martinez, 2013)

La clasificación EGIL asigna una puntuación de 2, 1 o 0.5 en función de la especificidad para el linaje mieloide o linfoide (figura 14); en este sentido, una leucemia aguda es considerada linfoide cuando expresa marcadores de este tipo en un valor superior a 1 y mieloide cuando expresa marcadores de este tipo en un valor superior a 2. Este sistema de clasificación permite distinguir leucemias agudas

con expresiones aberrantes asociadas a infidelidad de linaje de las leucemias agudas bifenotípicas que son leucemias en las cuales la población de blastos expresa simultáneamente marcadores de linaje linfoide (B o T) y mieloide; una leucemia es considerada bifenotípica cuando expresa marcadores mieloides con un valor total superior a 2 y marcadores linfoides con un valor total superior a 1.^{15, 79}

1.4.4 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud para tumores hematolinfoides: neoplasias linfoides y neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas contribuyó a mejorar las entidades previamente definidas mediante los esquemas de clasificación propuestos con anterioridad; esta clasificación de enfermedades basada en evidencia es fundamental para el tratamiento de pacientes individuales, el seguimiento de la incidencia global y la investigación de todos los aspectos de la causa, la prevención y la terapia. Esta clasificación sigue los criterios morfológicos, citoquímicos e inmunofenotípicos pero requiere también del análisis citogenético de los blastos leucémicos.^{34, 42}

En este sistema de clasificación el umbral de diagnóstico para LMA se redujo del 30% al 20% de blastos en médula ósea y en aquellos pacientes con anomalías cariotípicas recurrentes como $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13;q22)$ o $t(16;16)(p13;q22)$ y $t(15;17)(q22;q12)$ se consideran con la enfermedad independientemente del porcentaje de blastos. En LLA no existe un límite inferior para el porcentaje de blastos sin embargo, es recomendable evitar el diagnóstico cuando el porcentaje de blastos en médula ósea es menor al 20%.²⁷

La tabla 1 resume la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las neoplasias hematopoyéticas de origen linfoide y mieloide y los criterios para definir la leucemia de linaje ambiguo o bifenotípica.

TABLA 2. Clasificación de las leucemias agudas según la OMS

SUBTIPO	DESCRIPCIÓN
<i>Neoplasias de precursores linfoides</i>	
Leucemia/linfoma linfoblástico B no especificado de otra manera.	Los linfoblastos B por lo general son positivos para los marcadores de células B, CD19, CD79a citoplasmático, CD22 citoplasmático, CD10, CD22 de superficie, CD24, PAX5 y TdT en donde CD20 y CD34 son variables; CD13 y CD33 pueden ser expresados.
Leucemia/linfoma linfoblástico B con anomalías genéticas recurrentes.	Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
	Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23); MLL reorganizado
	Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22); TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
	Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
	Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
	Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
	Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;q13.3): E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
Leucemia/linfoma linfoblástico T.	Los linfoblastos T usualmente son positivos para TdT y variablemente expresan CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8; CD10 puede ser positivo
<i>Leucemia mieloide aguda</i>	
LMA con anomalías genéticas características.	LMA con translocaciones entre los cromosomas 8 y 21, t(8;21)
	LMA con inversión del cromosoma 16
	LMA con translocaciones entre el cromosoma 15 y 17, t(15;17)
	<i>Por lo general estos pacientes tienen una mayor tasa de remisión y un mejor pronóstico en comparación con otros tipos de LMA.</i>
LMA con displasia multilineal.	Se incluyen pacientes que previamente han tenido un síndrome mielodisplásico (SMD) que se transforma en LMA. Esto ocurre con frecuencia en pacientes de edad avanzada y, por lo general, tiene un peor pronóstico. Con ausencia de historia previa de terapia mutagénica.
	LMA con t(11;16)(q23.3;p13.3)
	LMA con t(3;21)(q26.2;q22.2)
	LMA con t(1;3)(p36.3;q21.2)
	LMA con t(2;11)(p21;q23.3)
	LMA con t(5;12)(q32;p13.2)
	LMA con t(5;7)(q32;q11.2)

	LMA con t(5;17)(q32;p13.2)
	LMA con t(5;10)(q32;q21.2)
	LMA con t(3;5)(q25.3;q35.1)
LMA y SMD relacionados con la terapia.	Se incluyen pacientes que han recibido quimioterapia y/o radiación y posteriormente desarrollan LMA o SMD. Estos pueden tener anomalías cromosómicas específicas y conllevan un peor pronóstico.
LMA no especificada de otra manera.	Incluye otros subtipos de LMA que no encajan en las categorías anteriores: LMA con diferenciación mínima, LMA con y sin maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monoblástica y monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia basófila aguda y panmielosis aguda con mielofibrosis.
<i>Leucemia aguda de linaje ambiguo</i>	
Leucemia aguda indiferenciada.	Los blastos carecen de marcadores específicos del linaje mieloide o T, MPO y cCD3, no expresan marcadores específicos de células B como cCD22, cCD79a o CD19 fuerte.
Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1	Por lo general los blastos cumplen los criterios de linaje B y mieloide, aunque algunos casos tienen blastos T y mieloides. También se ha informado de leucemia trifenotípica. En todos los casos esta presente la translocación t(9;22) o el reordenamiento BCR-ABL1.
Leucemia aguda de fenotipo mixto con t(v;11q23); MLL reorganizado.	Hay presencia de linfoblastos CD19 positivos, CD10 negativos, inmunofenotipo precursor B (pro-B), frecuentemente positivo para CD15; CD22 y CD79a suelen ser débiles. Los casos también cumplen los criterios para el linaje mieloide y comúnmente se encuentra una población separada de células leucémicas mieloides, generalmente monoblásticas. Todos los casos presentan reordenamientos del gen MLL.
Leucemia aguda de fenotipo mixto, B/mieloide no especificado de otra manera.	Los blastos cumplen los criterios para la asignación de linaje B y mieloide. Los mieloblastos o monoblastos son MPO positivos y comúnmente expresan CD13, CD33 o CD117. Puede producirse la expresión de marcadores de células B mas maduras como CD20.
Leucemia aguda de fenotipo mixto,	Los blastos cumplen los criterios para la asignación de linaje T y mieloide. Los mieloblastos o monoblastos son MPO positivos y

T/mieloide no especificado de otra manera.	comúnmente expresan CD13, CD33 o CD117. Además de CD3, el componente de células T comúnmente expresa otros marcadores de este linaje, incluidos CD7, CD5 y CD2.
Leucemia aguda de fenotipo mixto, tipos raros NOS (no especificados de otra manera)	En algunos casos los blastos leucémicos exhiben compromiso hacia linajes B y T. También existe evidencia de pocos casos con asignación de trilineaje.
Otras leucemias de linaje ambiguo.	Se pueden expresar combinaciones de marcadores que no permiten la clasificación como leucemia aguda indiferenciada o leucemia aguda de fenotipo mixto. Los ejemplos pueden incluir casos con marcadores asociados a células T, como CD7 y CD5 sin cCD3 junto con antígenos asociados a linaje mieloide (CD13 o CD33) sin MPO.

Modificado de: (Mejia Arangure, 2016)

1.5 Tratamiento.

El tratamiento quimioterápico para las leucemias agudas se divide en tres fases: inducción a la remisión y consolidación-intensificación que son comunes en todas las leucemias agudas, el mantenimiento forma parte del tratamiento en algunas leucemias agudas.¹³

En la fase de inducción a la remisión se busca reducir la carga tumoral por debajo del umbral de detección de blastos tanto en médula ósea (<5%) y en sangre periférica (ausencia) permitiendo la recuperación de la hematopoyesis normal (Remisión Completa). La remisión completa en LMA se establece mediante la administración de citarabina y antraciclina (daunorrubicina, idarubicina, mitoxantrone), en una LMA promielocítica con t(15;17) la remisión completa es establecida por dosis bajas de citarabina y antraciclina en conjunto con ácido transretinoico. En el caso de las LLA, la quimioterapia de inducción consiste en la administración de prednisona, vincristina y L-asparaginasa en conjunto con una antraciclina en pacientes de alto riesgo.¹¹

El objetivo en la fase de consolidación-intensificación es erradicar la Enfermedad Medible Residual (EMR) que corresponde a la porción de células leucémicas no detectadas mediante técnicas morfológicas y que son responsables de recaídas. En LMA consiste en la administración de esquemas similares a la inducción, además, en esta fase se establece si el paciente es candidato a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos como consolidación a partir del riesgo de mortalidad asociado al trasplante y el riesgo de recaída. En las LLA la consolidación incluye ciclofosfamida, citarabina y metotrexato así mismo, es esencial determinar qué pacientes son candidatos para recibir un trasplante alogénico.²⁴

La fase de mantenimiento se extiende hasta 120 semanas en niñas y 146 semanas en niños y consiste en la administración prolongada del tratamiento quimioterápico en menor intensidad, se realiza en pacientes con LLA que no han recibido un trasplante alogénico y en LMA con t(15;17) en donde se incluyen, por lo general, metotrexate y 6-mercaptopurina.^{13, 24}

1.6 Factores pronósticos y clasificación de riesgo.

En niños con LLA o LMA el pronóstico se basa en factores derivados del paciente (edad al momento del diagnóstico, sexo y ploidía) que determinan la intensidad del tratamiento y en factores derivados de las características de la enfermedad que dependen de su extensión, como mutaciones específicas y cambios cromosómicos (translocaciones), subtipos, y recuento inicial de leucocitos principalmente. El amplio espectro de factores que definen a la leucemia infantil como una enfermedad biológica y genéticamente heterogénea juegan un papel importante en la epidemiología, clasificación de riesgo y en el aspecto terapéutico. La presencia o ausencia de aberraciones cromosómicas (numéricas y estructurales) puede ser un factor pronóstico significativo tanto para LLA como para LMA.²⁴

Los criterios del National Cancer Institute (NCI)/Rome estratifican a los pacientes en subconjuntos de acuerdo con la edad de 1 a 9 años y leucocitos $<50,000/\mu\text{L}$ (riesgo estándar), o edad ≥ 10 años y/o leucocitos $\geq 50,000/\mu\text{L}$ (riesgo alto). Los leucocitos reflejan la carga tumoral, otros aspectos que se asocian, además, con un mayor riesgo de recaída son la hepatoesplenomegalia y la masa mediastínica; el consorcio Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) incorpora el recuento de blastos periféricos y el tamaño del bazo y del hígado en una única variable, la estratificación de LLA considera la respuesta a la prednisona y las mediciones de Enfermedad Medible Residual (EMR) en dos momentos: al final de la inducción y al final de la consolidación. Se incluyen tres grupos de riesgo: (1) riesgo estándar para pacientes con EMR negativa ($<10^{-4}$) en ambos momentos, (2) riesgo intermedio para pacientes con EMR positiva al final de la inducción y EMR baja ($<10^{-3}$) en la consolidación, y (3) alto riesgo para pacientes con EMR alta ($\geq 10^{-3}$) en la consolidación junto con los pacientes con mala respuesta a la profase de la prednisona y los pacientes con translocaciones $t(9;22)$ o $t(4;11)$.^{11, 45}

1.6.1 Grupos de riesgo en LLA.

Las características citogenéticas/moleculares y la EMR se han convertido en los principales criterios para estratificar a los pacientes con LLA. Durante más de 20 años se han utilizado los criterios de riesgo del NCI/Rome con la respuesta citomorfológica para la definición del riesgo, estos en conjunto con la prednisona y la respuesta temprana de la médula, el inmunofenotipo y la citogenética permiten la estratificación en dos o tres grupos de riesgo.⁴⁵

TABLA 3. Hallazgos citogenéticos en la clasificación de riesgo para LLA.

GRUPO DE RIESGO	HALLAZGOS
Riesgo bajo	t(11;19)(q23;p13.3), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p12;q23), t(12;21)(p13;q22), 11q23
Riesgo intermedio	Del(6q)
Riesgo alto	t(9;22)(q43;q11), t(4;11)(q21;q23), t(4;11)(q21;p15.5), t(5;14)(q35;q32), 9p, 9q

Modificado de: (Braoudaki & Tzortzatou-Stathopoulou, 2012)

1.6.2 Grupos de riesgo en LMA.

Los criterios actuales para la estratificación de riesgo se basan en características citogenéticas o moleculares junto con la evaluación de EMR. El Medical Research Council (MCR) estratifica a los pacientes con LMA en tres grupos de riesgo de acuerdo con la respuesta morfológica después del primer ciclo y la citogenética: (1) riesgo bajo para pacientes con cariotipo favorable o M3, independientemente de la respuesta o de anomalías adicionales, (2) riesgo intermedio y (3) riesgo alto para pacientes con cariotipo adverso o enfermedad resistente y sin características del grupo de riesgo bajo.⁴⁵

TABLA 4. Hallazgos citogenéticos en la clasificación de riesgo del Medical Research Council.

GRUPO DE RIESGO	HALLAZGOS
Riesgo bajo	Inv(16)(p13q22)/t(16;16), t(15;17)(q24;q21), t(8;21)(q22;q22) con aberraciones secundarias o sin ellas.
Riesgo intermedio	Aberraciones no clasificadas como de riesgo alto o bajo.
Riesgo alto	Aberraciones del 3q [excluyendo la t(3;5)(q21-q25;q31-q35)], inv(3)(q21;q26)/t(3;3)(q21;q26), add(5q), del(5q), add(7q)/del(7q), t(6;11)(q27;q23), t(10;11), t(p11-13;q23), t(11q23) [con excepción de t(9;11)(p21-22;q23) y t(11;19)(q23;p13)], t(9;22)(q34;q11), aberraciones del 17p, cariotipo complejo (≥ 4 aberraciones no relacionadas).

Modificado de: (Limpe, 2021)

2. Antecedentes

La actual clasificación de medicina basada en evidencia de la OMS para tumores hematolinfoides: neoplasias linfoides y neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas sigue los principios de la medicina personalizada con base en las características y necesidades de cada paciente (variabilidad genética, ambiental, estilo de vida, lugar de residencia) para establecer, en primer instancia, estratos de acuerdo con las etapas clínicas de la enfermedad y tratamientos dirigidos a expresiones biológicas específicas de entidades específicas; por ejemplo, la t(9;22)(q34;p13) y el uso de inhibidores de tirosin cinasa.

La comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad ha permitido establecer tratamientos dirigidos hacia determinadas dianas moleculares de células leucémicas sin embargo, aun quedan por establecer dianas moleculares que contribuyen en el proceso de leucemogénesis. En este sentido, la implementación de tecnologías de alto rendimiento como proteómica, genómica y metabolómica en áreas de investigación de los laboratorios clínicos es fundamental para la obtención de información detallada sobre las neoplasias hematopoyéticas para identificar expresiones moleculares implicadas y así, orientar en el tratamiento más adecuado para el tipo de entidad y paciente resaltando que el laboratorio clínico es una parte esencial en la toma de decisiones clínicas que van desde el diagnóstico hasta la valoración pronóstica y la monitorización.

En la población pediátrica mexicana el cáncer ha surgido como una prioridad importante sin embargo, la segmentación de esta de acuerdo con factores como la etnia (asociada a la carga genética), lugar de residencia (por ejemplo, zonas cercanas a ríos contaminados con metales pesados) y grupos de edad en relación con bajas incidencias ha provocado que los datos epidemiológicos provengan muchas veces de una población en la que se incluyen también adultos.^{17, 19}

Flores Lujano, *et al* en el 2022 reportaron que durante el periodo de 2010-2017 de un total de 903 pacientes residentes de la Ciudad de México, 754 (83.5%) fueron diagnosticados con LLA, 137 (15.2%) fueron diagnosticados con LMA y 12 (1.3%)

con otras leucemias; el subtipo mas común de LLA fue el de células B (88.7%) seguido del de células T (7.0%) y Leucemia Aguda de Linaje Ambiguo (4.3%). Los datos de reordenamientos genéticos estuvieron disponibles en 56.7% de los pacientes de los cuales, el 77.4% fueron negativos a los genes de fusión mas comunes; se detectó ETV6-RUNX1 en 8.2% de los casos y TCF3-PBX1 en 2.5%.²²

Chargoy Vivaldo, E. *et al*, en el 2018, realizaron un estudio de supervivencia en niños con translocaciones en LLA en el estado de Oaxaca; de 135 pacientes solo el 20% (n=27) mostró alteraciones cromosómicas, de las que el 55.5% fueron del tipo estructural (translocaciones) y el resto del tipo numérico. Las alteraciones estructurales encontradas asociadas con LLA-B fueron la t(9;22) en 4%, la t(1;19) en 4%, la t(12;21) en 1.6% y la t(6;11) en 2.4%; el caso de leucemia con bifenotipo no mostró alteraciones cromosómicas y la LLA-T presentó alteraciones del tipo numérico en 14.3% de los casos.¹²

Limpe, Y., en el 2021, estableció grupos de riesgo citogenético de LMA en pacientes pediátricos a partir del análisis de supervivencia en Perú; en este estudio se incluyeron 130 pacientes con una edad promedio de 7.7 años (rango de edad de 0 a 15 años) de los cuales el 60.8% presentó alguna aberración cromosómica estructural o numérica. Con respecto a las aberraciones cromosómicas estructurales, la aberración adquirida con mayor frecuencia fue la t(8;21)(q22;q22) en 35.4% de los casos, seguida de la t(15;17)(q24;q21) en 3.1%, la t(9;11)(p22;q23) en 1.5%, la inv(16)(q22) en 0.8%, la t(6;8)(q25;q22) en 0.8%, la t(6;9)(p23;q34) en 0.8% y la t(9;22)(q34;q11) en 0.8%.³⁸

En el 2013, Milena Quijano *et al* identificaron patrones inmunofenotípicos de expresión asociados a translocaciones en 44 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de precursores B; este análisis mostró que la presencia de t(12;21)(p13;q22) con TEL-AML1 y t(9;22)(q34;q11) con BCR-ABL en células tumorales se asocia de manera significativa con fenotipos aberrantes que incluyen asíncronismos en la maduración, infidelidad de linaje y sobreexpresión o infraexpresión antigénica con alteración en tamaño y granularidad destacando que, las células tumorales con t(12;21)(p13;q22) mostraron sobreexpresión de CD20,

CD13 y CD33 con una infraexpresión de CD34, CD38, CD45 y TdT; en los casos con t(9;22)(q34;q11) se mostró sobreexpresión de CD19, cyCD79a, CD13 y CD33 con disminución significativa de CD38; ambas con respecto a células pre-pre-B obtenidas de médula ósea normal.⁴⁹

En LMA algunas alteraciones citogenéticas presentan un inmunofenotipo establecido en la literatura; Pessoa FMCP *et al* en el 2023 describieron, en una revisión de estudios de los últimos 10 años, que en pacientes con t(15;17)(q24;q21) se identificó la sobreexpresión de CD33, CD13 y CD19, la ausencia en la expresión de HLA-DR con infraexpresión de CD7, CD11b y CD14; así mismo describieron antígenos de superficie aberrantes como CD2 y CD34 en leucemia promielocítica aguda. Los inmunofenotipos comunes de la t(8;21)(q22;q22) fueron CD34, CD117, CD13, CD33, CD19, CD56, CD38, HLA-DR y MPO; para la inv(16)(p13;q22) se informó una sobreexpresión de CD33, CD34, CD117, HLA-DR, CD15, CD64 y CD14.⁵⁶

3. Justificación

La leucemia en la infancia y en la adolescencia es una enfermedad con heterogeneidad biológica y genética asociada a una diversidad de factores que influyen en la epidemiología, en la estratificación de riesgo y en el tratamiento. La descripción de las translocaciones cromosómicas en conjunto con el inmunofenotipo resulta de gran importancia pues se ha reportado que estas aberraciones afectan genes de regulación celular, ciclo celular y otras vías de señalización; la incidencia de las entidades que integran estos dos aspectos son de interés pues, en conjunto con la información de la evolución de la enfermedad, permite identificar la diversidad de entidades presentes en la población infantil mexicana que concentra la atención médica de un hospital de tercer nivel como lo es el Hospital Infantil de México Federico Gómez y, en proyección puede apoyar en el seguimiento individualizado en cuanto a estratificación de riesgo.

4. Hipótesis

La asociación entre las translocaciones cromosómicas y el perfil inmunofenotípico es altamente predictiva en el pronóstico y seguimiento de la carga global de la enfermedad. Por lo que se espera que, el desenlace de los pacientes esté directamente relacionado con la entidad asignada con base en el inmunofenotipo y la presencia de alguna translocación específica.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Analizar la incidencia de las distintas translocaciones cromosómicas identificadas en pacientes pediátricos con leucemias agudas durante el periodo 2015-2021 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y su relación con el inmunofenotipo con el propósito de establecer asociaciones entre expresiones aberrantes, alteraciones genéticas y otras variables clínicas y biológicas que pueden afectar el desarrollo y evolución de la enfermedad tomando en consideración el estado actual de los pacientes.

5.2 Objetivos particulares

1. Complementar la base de datos principal existente, la cual contiene la identificación de cada paciente y el inmunofenotipo obtenido mediante la clasificación EGIL en el área de citometría de flujo del HIMFG en el periodo 2011-2021, con los resultados de las translocaciones obtenidos en el laboratorio de Oncohematología-HLA en el periodo 2015-2021.
2. Clasificar el tipo de leucemia de acuerdo con el resultado de translocaciones según lo establecido por la OMS.
3. Realizar un análisis estadístico descriptivo de los datos obtenidos en el punto dos.

4. Correlacionar los diferentes tipos de leucemia con respecto al inmunofenotipo y a la translocación.
5. Realizar un análisis de supervivencia de las entidades a partir del estado actual de los pacientes.

6. Materiales y métodos

El presente estudio es retrospectivo, observacional descriptivo y analítico. Se incluyeron 134 expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez del periodo 2015-2021.

6.1 Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron expedientes de pacientes con LLA, LMA, leucemia aguda bifenotípica y leucemia aguda no clasificable por EGIL con diagnóstico de primera vez, con resultados de inmunofenotipo y resultado positivo para alguna translocación cromosómica en médula ósea; se excluyeron los pacientes con datos incompletos en la base de datos, con resultados de translocaciones con fines de seguimiento terapéutico y aquellos referidos de otros hospitales.

6.2 Definición de variables

Variable dependiente

- Estado actual de los pacientes: defunción, remisión (vivo con enfermedad y vivo sin enfermedad).
- Translocaciones cromosómicas: del(p32)(STIL-TAL1),
t(1;19)(q23;p13)(TCF3-PBX1), t(3;21)(q26;q22)(RUNX1-MECOM),
t(4;11)(q21;q23.3)(KMT2A-AFF1), t(6;9)(p23;q34)(DEK-NUP214),
t(8;21)(q22;q22)(RUNX1;RUNX1T1), t(9;11)(p21.3;q23.3)(KMT2A-MLLT3),

t(9;12)(q34;p13)(ETV6-ABL1), t(9;22)(q34;p13)(BCR-ABL1),
t(10;11)(p12;q23.3)(KMT2A-MLLT10), t(11;17)(q23.3;q21)(KMT2A-MLLT6),
t(11;19)(q23.3;p13.3)(KMT2A-MLLT1), t(12;21)(p13;q22)(ETV6;RUNX1),
t(15;17)(q24;q21)(PML-RARA), inv(16)(p13;q22)(CBFB-MYH11),
t(16;21)(p11;q22)(FUS-ERG).

Variables independientes

- Inmunofenotipo: LLA-T, LLA-B (LLA-B1/Pro-B, LLA-B2/Pre-B común, LLA-B3/Pre-B), LMA, leucemia aguda bifenotípica (B/T, B/M), leucemia aguda no clasificable por EGIL.
- Marcadores aberrantes
- Sexo del paciente: Masculino o femenino.
- Grupo de edad: <1 año, 1-4 años, 5-9 años y 10-18 años.

6.3 Tratamiento de datos y análisis estadístico

Los datos del inmunofenotipo estuvieron disponibles en la bitácora del laboratorio de citometría de flujo y se determinaron mediante los protocolos estandarizados del consorcio Euro Flow, los resultados positivos fueron clasificados según el sistema EGIL; los datos de las translocaciones cromosómicas se tomaron de la bitácora del laboratorio de oncohematología-HLA, los resultados de estos fueron determinados mediante la técnica de RT-qPCR del panel HemaVision®-28Q. Se determinaron frecuencias y porcentajes, y se estableció la clasificación de los casos en entidades de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se realizó una correlación de Pearson para las entidades mediante el programa estadístico Graph Pad Prism 8.

Se obtuvo la Intensidad Media de Fluorescencia (IMF) de los casos que presentaron marcadores aberrantes mediante el programa Infinicyt™ 2.0 y el análisis comprendió un boxplot mediante el paquete estadístico de Microsoft Excel.

Los datos del estado actual de los pacientes estuvieron disponibles en los expedientes clínicos electrónicos del programa *HarmoniMD™ Health Informatics System* y en el departamento de archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez; a partir de estos datos se realizó el cálculo y trazo de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el análisis de correlación de Mantel-Cox en el programa estadístico Graph Pad Prism 8.

6.4 Limitaciones del estudio

Los datos del estado actual de los pacientes estuvieron disponibles únicamente en el 81.61% de los casos.

7. Resultados

7.1. Frecuencia de Translocaciones Cromosómicas en Leucemia Aguda en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Durante el periodo de 7 años (2015-2021), de 634 expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda, 134 (21.13%) presentaron alguna de las translocaciones asociadas de acuerdo con la clasificación de la OMS (Figura 15 A); encontramos que el 18.39% de los casos de LLA-B fueron positivos para translocaciones cromosómicas principalmente la t(12;21), seguida de t(1;19) con una prevalencia global de 5.36% y 4.57% (Tabla 5), respectivamente. Para las LMA se encontró el 44.7% en las cuales la t(15;17) y la t(8;21) fueron las mas frecuentes con una prevalencia de 2.36% y 2.05% (Tabla 5), respectivamente. Los casos excluidos se determinaron de acuerdo con los criterios planteados en la sección *Materiales y métodos*.

Los casos incluidos fueron clasificados de acuerdo con los criterios establecidos por el grupo EGIL (sección 1.4.3), el tipo de leucemia aguda que predominó fue la LLA-B en 64.92% (n=87), seguido de la LMA en 28.35% (n=38), bifenotípica B/T en 3.73% (n=5), LLA-T en 1.49% (n=2), no clasificable por EGIL en 0.74% (n=1) y bifenotípica B/M en 0.74% (n=1). (Figura 15 B).

La distribución por sexo fue de 46.3% femenino (n= 62) y de 53.7% masculino (n=72) (Figura 15 B). La edad promedio fue de 7.23 años y, de acuerdo con la distribución de casos, la menor incidencia fue para pacientes menores de 1 año (n=5), en el resto de los grupos etarios la distribución de casos fue semejante, siendo de entre 1 y 4 años (n=41), entre 5 y 9 años (n=46) y entre 10 y 18 años (n=42). Además, la incidencia de translocaciones por año para el grupo de 1-4 años fue variable con un ligero aumento en el 2021, para el grupo de 5-9 años los picos de mayor incidencia se situaron en los años 2016 y 2020 y el grupo de 10-18 años tuvo el pico de mayor incidencia en el 2016 (Figura 16).

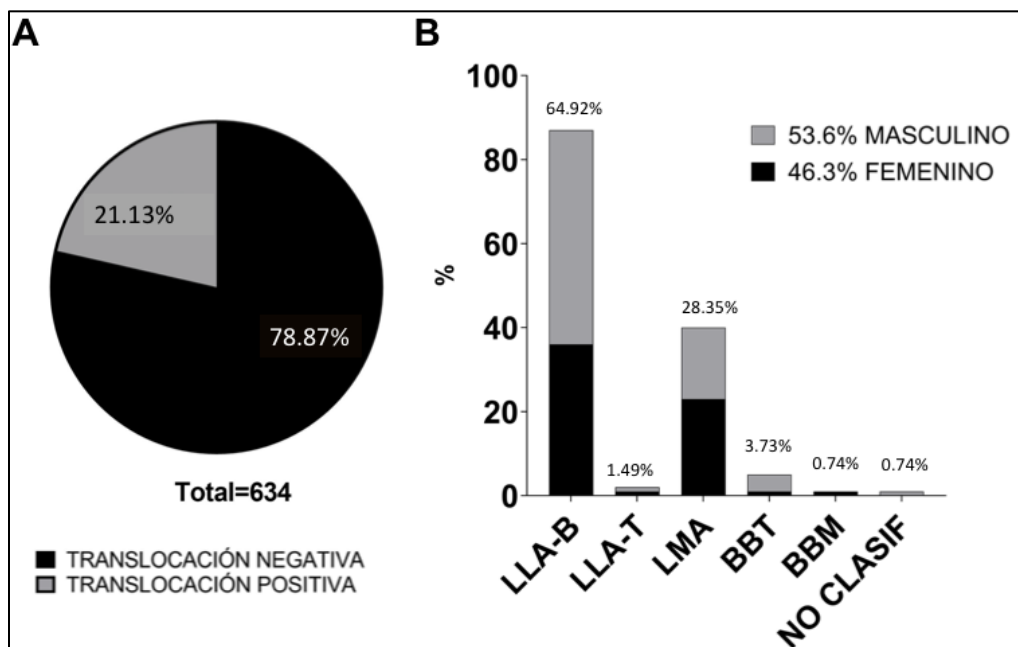


FIGURA 15. Incidencia de las translocaciones cromosómicas y distribución de las leucemias agudas por inmunofenotipo y sexo de los pacientes.

A. Translocaciones cromosómicas positivas. B. Frecuencias de los subtipos de leucemia en los pacientes con translocaciones cromosómicas positivas e incidencias de acuerdo con el sexo de los pacientes. Abreviaturas: LLA-B, leucemia linfobástica aguda de células B; LLA-T, leucemia linfoblástica aguda de células T; LMA, leucemia mieloblástica aguda; BBT, leucemia aguda bifenotípica B/T; NO CLASIF, leucemia aguda no clasificable por sistema EGIL.

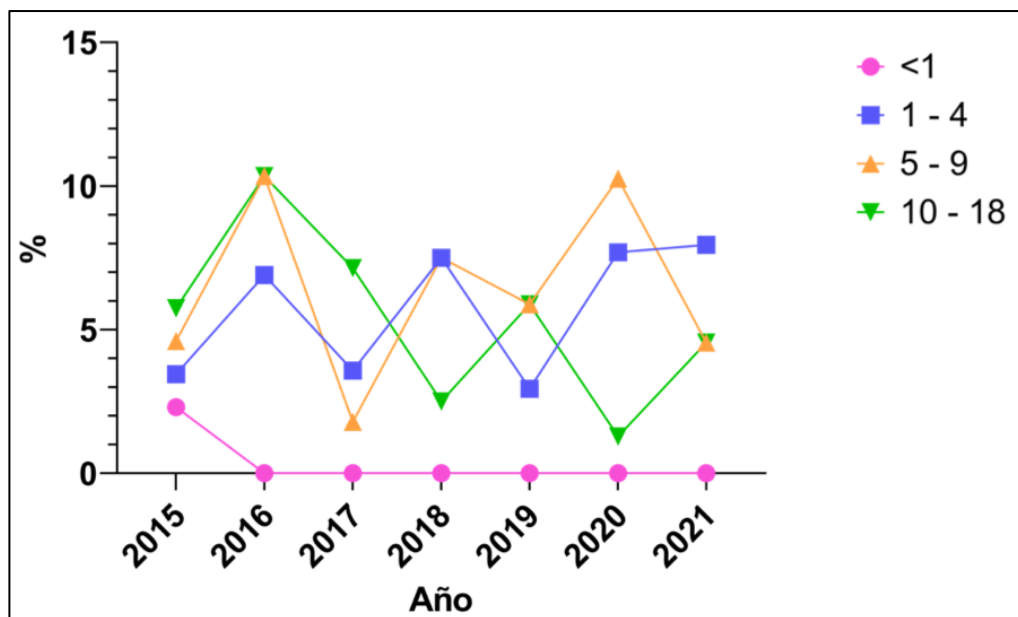


FIGURA 16. Incidencia de las translocaciones cromosómicas por año de acuerdo con la edad.

7.2. Relación entre tipos de leucemia y translocaciones cromosómicas: entidades presentes en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Con la finalidad de establecer la relación entre los tipos de leucemia y las translocaciones encontradas en la población de estudio, se realizó un análisis estadístico descriptivo a partir del cual se establecieron las entidades de acuerdo con la clasificación de la OMS (sección 1.4.4).

La translocación cromosómica con mayor frecuencia en las LLA-B fue la t(12;21) que se encontró en 39.04% de los pacientes, seguida de t(1;19) en 32.16%, la t(9;22) en 11.49%, la t(4;11) en 6.89%, la t(11;19) en 3.44%, la t(8;21) en 3.44%, la t(16;21), la t(9;11) y la t(9;12) en 1.14% cada una. En las LMA la mas frecuente fue la t(15;17) que se encontró en 39.47%, seguida de la t(8;21) en 34.21%, la inv(16) en 7.89%, la t(10;11) en 5.26%, la t(11;19), la t(16;21), la t(9;11), la t(3;21) y la t(6;9) en 2.63% cada una. En las leucemias bifenotípicas la t(12;21) y la t(9;22) fueron las mas frecuentes con 28.57% cada una, la t(1;19), la t(8;21) y la t(15;17) en 14.28% cada una. En las LLA-T solo se presentó la del(p32)(STIL-TAL). (Tabla 5)

Los fenotipos compatibles con LMA estuvieron caracterizados por la expresión de CD13 en el 90% de los casos, CD33, CD117 y MPO en el 82.5%. Tres casos de las LMA (7.89%) presentaron fenotipo mielomonoblástico con expresión de CD14 y CD64, positivos para la inv(16)(p13;q22). Quince casos (37.5%) presentaron fenotipo asociado a leucemia promielocítica aguda con la expresión de CD33 y CD13, el 93.3% de estas expresaron CD117, el 73.3% fueron negativas para la expresión de CD15 y el 80% para HLA-DR y todos los casos fueron positivos para la t(15;17)(q24;q21).

Los dos casos de LLA-T se caracterizaron por la expresión de CD5 y CD7, un caso fue positivo para CD2 y CD3 mientras que el otro para CD8 y CD3Cy; ambos fueron positivos para la del(p32)(STIL-TAL1).

En las LLA-B, los fenotipos se caracterizaron por la expresión de CD19 en el 97.70% de los casos, CD79a fue expresado en el 64.36%, CD22 en el 91.95%, CD10 en el 74.0%, TdT en el 33.0% y CD20 fue expresado solo en el 25.28%. Con respecto a la subclasificación EGIL de la LLA-B, predominó la Pre-B común (n=68, 78.16 %), seguida de la Pre-B (n=12, 13.79%) y la Pro-B (n=7, 8.04%).

Se presentaron 5 casos de leucemia aguda bifenotípica B/T con fenotipos caracterizados por un puntaje para el linaje linfóide B superior a 2 puntos de acuerdo con la escala EGIL que es descrito por la expresión de CD10, CD19, CD20 y CD22 principalmente, IgM Cyt y TdT se expresaron en 2 casos cada una y CD79a solo en un caso; el puntaje para el linaje linfóide T fue, de igual manera, superior a 2 puntos y se caracterizó por la expresión de CD3, CD7 y TdT. De estos casos 2 fueron positivos para la t(12;21)(p13;q22), 2 para la t(9;22)(q34;p13) y 1 para la t(1;19)(q23;p13). Así mismo un caso se clasificó como leucemia aguda bifenotípica B/M cuyo fenotipo estuvo descrito por un puntaje de 5.5, de acuerdo con la escala EGIL, para linaje linfóide B (CD19, CD22, TdT, IgM Cyt e IgM Sup) y un puntaje de 2.5 para el linaje mieloide (CD13, CD15, CD33 y CD117); este caso fue positivo para la t(8;21)(q22;q22).

Solo un caso fue no clasificable por la escala EGIL cuyo fenotipo fue descrito por un puntaje para el linaje linfóide T de 2 puntos (CD3 Cy) y un puntaje de 4.5 puntos para el linaje mieloide (CD13, CD15, CD33, CD117, MPO y HLA/DR); este caso fue positivo para la t(15;17)(q24;q21).

De acuerdo con la clasificación de leucemias agudas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las entidades que se presentaron con mayor frecuencia para las *Neoplasias de precursores linfoides* (n=87, 64.92%) fueron la LLA-B con t(12;21)(p13;q22) en 39.08%, seguida de LLA-B con t(1;19)(q23;p13) en 32.16% y LLA-B con t(9;22)(q34;p13) en 11.49%; así mismo se presentaron 11.49% de entidades que involucran al gen MLL por alteraciones del cromosoma 11 en la banda q23, la LLA-B con t(4;11)(q21;q23.3) en 6.89% seguida de la LLA-B con t(11;19)(q23.3;p13.3) en 3.44% y la LLA-B con t(9;11)(p21.3;q23.3) en 1.14%. Estas

entidades forman parte de la subclasificación *Leucemia/linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes*. (Figura 17 A)

Para *Leucemia mieloide aguda* (n=38, 28.35%), las entidades fueron LMA con t(15;17)(q24;q21) en 39.47% seguida de LMA con t(8;21)(q22;q22) en 34.21% y LMA con inv(16)(p13;q22) en 7.89%, estas entidades forman parte de la subclasificación *LMA con anormalidades genéticas características*. Se presentaron 10.52% de entidades que involucran al gen MLL, la LMA con t(10;11)(p12;q23.3) en 5.26%, la LMA con t(11;19)(q23.3;p13.3) y LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3) en 2.63% cada una. Solo una entidad (2.63%) fue positiva para la t(3;21)(q26;q22) que forma parte de la subclasificación *LMA con displasia multilineaje*. (Figura 17 B)

Para *Leucemias agudas de linaje ambiguo* (n=7, 5.22%), se presentaron dos casos de Leucemia aguda bifenotípica B/T con t(9;22)(q34;p13) (28.57%) que pertenecen a la subclasificación *Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1*. Así mismo hubo dos casos (28.57%) de leucemia aguda bifenotípica B/T con t(12;21)(p13;q22), un caso (14.28%) de leucemia aguda bifenotípica B/T con t(1;19)(q23;p13), un caso (14.28%) de leucemia aguda bifenotípica B/M con t(8;21)(q22;q22) y un caso (14.28%) fue no clasificable por EGIL con t(15;17)(q24;q21); estas entidades forman parte de la subclasificación *Otras leucemias de linaje ambiguo*. (Figura 17 C).

TABLA 5. Distribución de las translocaciones cromosómicas por inmunofenotipo.

Translocación	LLA-B (Núm/%)			LLA-T (Núm/%)	LMA (Núm/%)	BBT (Núm/%)	BBM (Núm/%)	NO CLASIF (Núm/%)	Prevalencia global
	Pro-B	Pre-B común	Pre-B						
t(12;21)(p13;q22)	2/2.29%	29/33.3%	3/3.44%	-	-	2/28.57%	-	-	5.36%
t(1;19)(q23;p13)	2/2.29%	22/25.28%	4/4.59%	-	-	1/14.28%	-	-	4.57%
t(8;21)(q22;q22)	-	2/2.29%	1/1.14%	-	13/34.21%	-	1/14.28%	-	2.68%
t(15;17)(q24;q21)	-	-	-	-	15/39.47%	-	-	1/14.28%	2.52%
t(9;22)(q34;p13)	1/1.14%	9/10.34%	-	-	-	2/28.57%	-	-	1.89%
inv(16)(p13;q22)	-	-	-	-	3/7.89%	-	-	-	0.47%
t(16;21)(p11;q22)	-	1/1.14%	-	-	1/2.63%	-	-	-	0.31%
del(p32)(STIL-TAL1)	-	-	-	2/100%	-	-	-	-	0.31%
t(4;11)(q21;q23.3)	1/1.14%	2/2.29%	3/3.44%	-	-	-	-	-	2.20%
t(11;19)(q23.3;p13.3)	1/1.14%	1/1.14%	1/1.14%	-	1/2.63%	-	-	-	
t(9;11)(p21.3;q23.3)	-	1/1.14%	-	-	1/2.63%	-	-	-	
t(10;11)(p12;q23.3)	-	-	-	-	2/5.26%	-	-	-	
t(3;21)(q26;q22)	-	-	-	-	1/2.63%	-	-	-	0.15%
t(9;12)(q34;p13)	-	1/1.14%	-	-	-	-	-	-	0.15%
t(6;9)(p23;q34)	-	-	-	-	1/2.63%	-	-	-	0.15%
TOTAL	7/8.04%	68/78.16%	12/13.79%	2/100%	38/100%	5/71.42%	1/14.28%	1/14.28%	21.13%
	87/100%					7/100%			

La tabla muestra la distribución de las translocaciones cromosómicas de acuerdo con los tipos de leucemia aguda (n=134) así como la prevalencia de cada translocación con respecto a 634 casos presentados en el periodo 2015-2021. Abreviaturas: LLA-B, leucemia linfobástica aguda de células B; LLA-T, leucemia linfoblástica aguda de células T; LMA, leucemia mieloblástica aguda; BBT, leucemia aguda bifenotípica B/T; BBM, leucemia aguda bifenotípica B/M; NO CLASIF, leucemia aguda no clasificable por sistema EGIL.

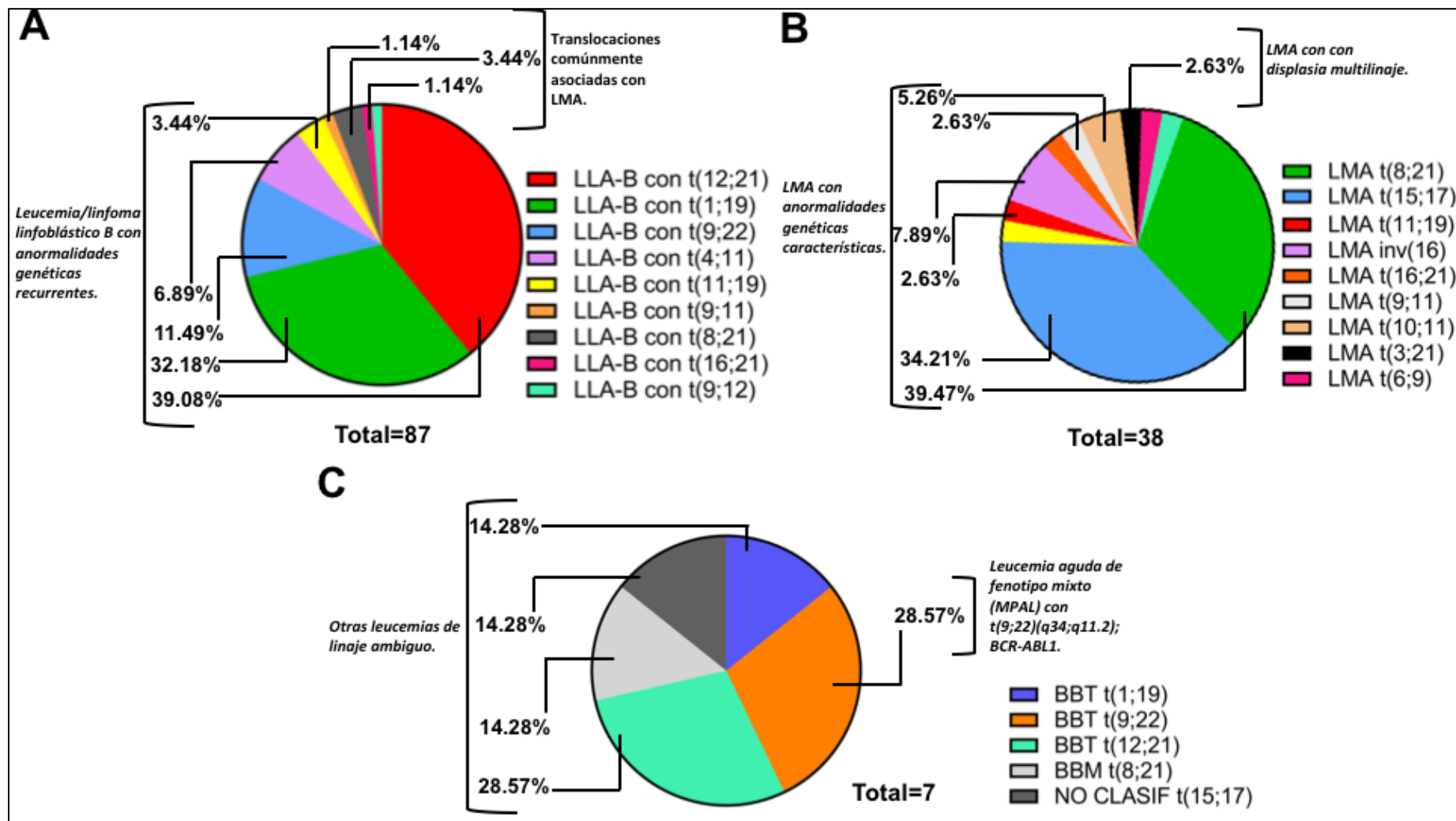


FIGURA 17. Distribución de las entidades de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.

A. Entidades que forman parte de las Neoplasias de Precursores Linfoides (64.92%). B. Entidades que forman parte de las Leucemias Mieloides Agudas (28.35%). C. Entidades que forman parte de las Leucemias Agudas de Linaje Ambiguo (5.22%). El 1.49% es representado por LLA-T.

De manera interesante, encontramos que, algunas entidades comparten translocaciones, por lo que se realizó un análisis de Pearson para establecer si existe correlación entre el inmunofenotipo (representado por el tipo de leucemia) y la translocación asociada a un mismo grupo de pacientes (Figura 18). La t(15;17), presente en el 38.46% (n=15) de los casos de LMA y en el 100% (n=1) de los casos de leucemias agudas no clasificables por EGIL, presentó un valor r de Pearson de 0.73 por lo que, con un nivel de confianza del 95%, podemos afirmar que existe una correlación alta entre estas 2 entidades.

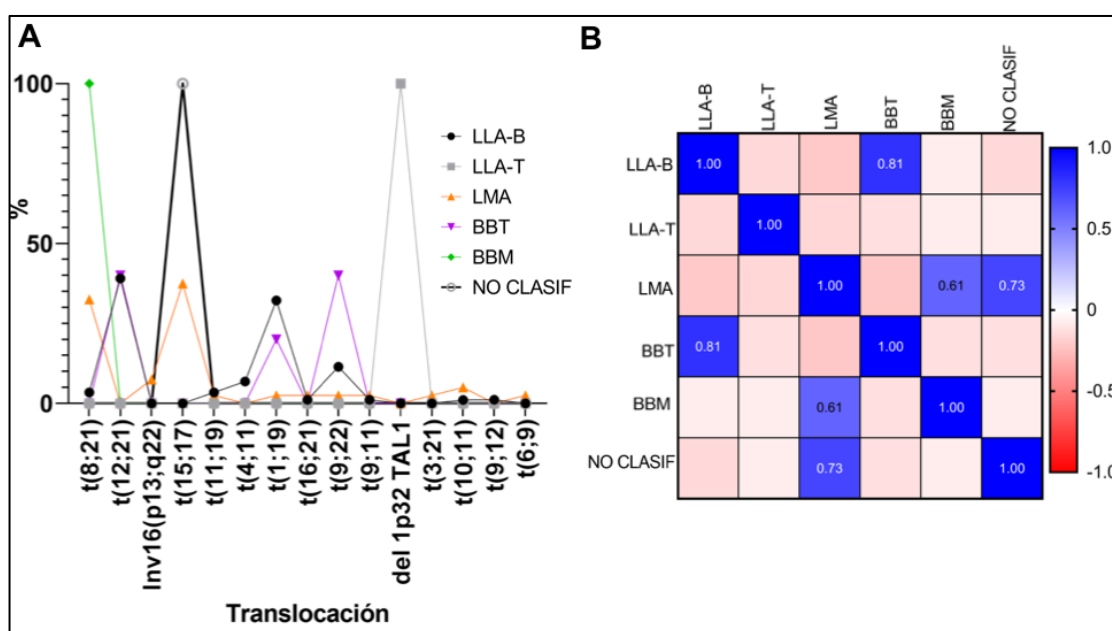


FIGURA 18. Incidencia de las translocaciones cromosómicas de acuerdo con el inmunofenotipo: translocaciones en común entre entidades.

A. La LLA-B y la leucemia aguda bifenotípica B/T comparten las t(12;21), t(1;19) y t(9;22); La LMA y la leucemia aguda bifenotípica B/M comparten la t(8;21); la LMA y la leucemia aguda no clasificable por EGIL comparten la t(15;17). B. El análisis de correlación de Pearson entre entidades con translocaciones en común mostró valores significativos del coeficiente de Pearson ($p \leq 0.05$).

Por su parte, la t(9;22), presente en el 11.36% (n=10) de los casos de LLA-B y, en el 40% (n=2) de los casos de leucemias agudas bifenotípicas B/T; así como la t(12;21), presente en el 38.63% (n=34) de los casos de LLA-B y, en el 40% (n=2) de los casos de leucemias agudas bifenotípicas B/T; y la t(1;19), presente en el 31.84% de los casos de LLA-B y, en el 20% (n=1) de los casos de leucemias agudas

bifenotípicas B/T. Presentan un valor r de Pearson de 0.81 por lo que, con un nivel de confianza del 95%, podemos afirmar que existe una correlación alta entre las entidades que involucran a la LLA-B y a la leucemia aguda bifenotípica B/T.

Con respecto a la $t(8;21)$, la cual se encuentra presente en el 3.40% ($n=3$) de los casos de LLA-B, en el 32.5% ($n=13$) de los casos de LMA y en el 100% ($n=1$) de los casos de leucemias agudas bifenotípicas B/M. Presenta un valor r de Pearson de 0.61 por lo que, con un nivel de confianza del 95%, podemos afirmar que existe cierta correlación entre las entidades que involucran a la LMA y a la leucemia aguda bifenotípica B/M.

En la figura 19 se muestra la distribución de entidades con respecto a los diferentes grupos de edad. Se puede observar que en menores de 1 año, la LLA-B con $t(4;11)$ y la LLA-B con $t(11;19)$ se encuentran presentes en el 40%, cada una, y la LLA-B con $t(9;11)$ en el 20% de los pacientes de este grupo ($n=5$).

En el grupo de 1-4 años la LLA-B con $t(12;21)$ está presente en el 39.02% de los pacientes de este grupo ($n=41$), seguido de la LLA-B con $t(1;19)$ en el 21.95%, la LMA con $t(8;21)$ en el 9.75%, la LLA-T con del 1p32 TAL1 en el 4.87%, la LLA-B con $t(4;11)$ en el 4.87%, la LMA con $t(10;11)$ en el 4.87%, y el resto de entidades se presentaron en el 2.43% cada una.

En el grupo de 5-9 años la LLA-B con $t(12;21)$ se encuentra presente en el 30.43% de los pacientes de este grupo ($n=46$), la LMA con $t(15;17)$ en el 19.56%, la LLA-B con $t(1;19)$ en el 17.39%, la LLA-B con $t(9;22)$ en el 10.86%, la LMA con $t(8;21)$ en el 8.69%, la LLA-B con $t(8;21)$ y la LLA-B con $t(4;11)$ en el 4.34% cada una, el resto de entidades por 2.17% cada una.

En el grupo de 10-18 años la LLA-B con $t(1;19)$ está presente en el 26.19%, la LMA con $t(15;17)$, la LLA-B con $t(12;21)$ y la LMA con $t(8;21)$ en el 11.90% cada una, la LLA-B con $t(9;22)$ en el 9.52%, la LMA con $inv(16)$ y la leucemia aguda bifenotípica B/T con $t(9;22)$ en el 4.76% cada una, el resto de las entidades en el 2.38% de los pacientes de este grupo ($n=42$).

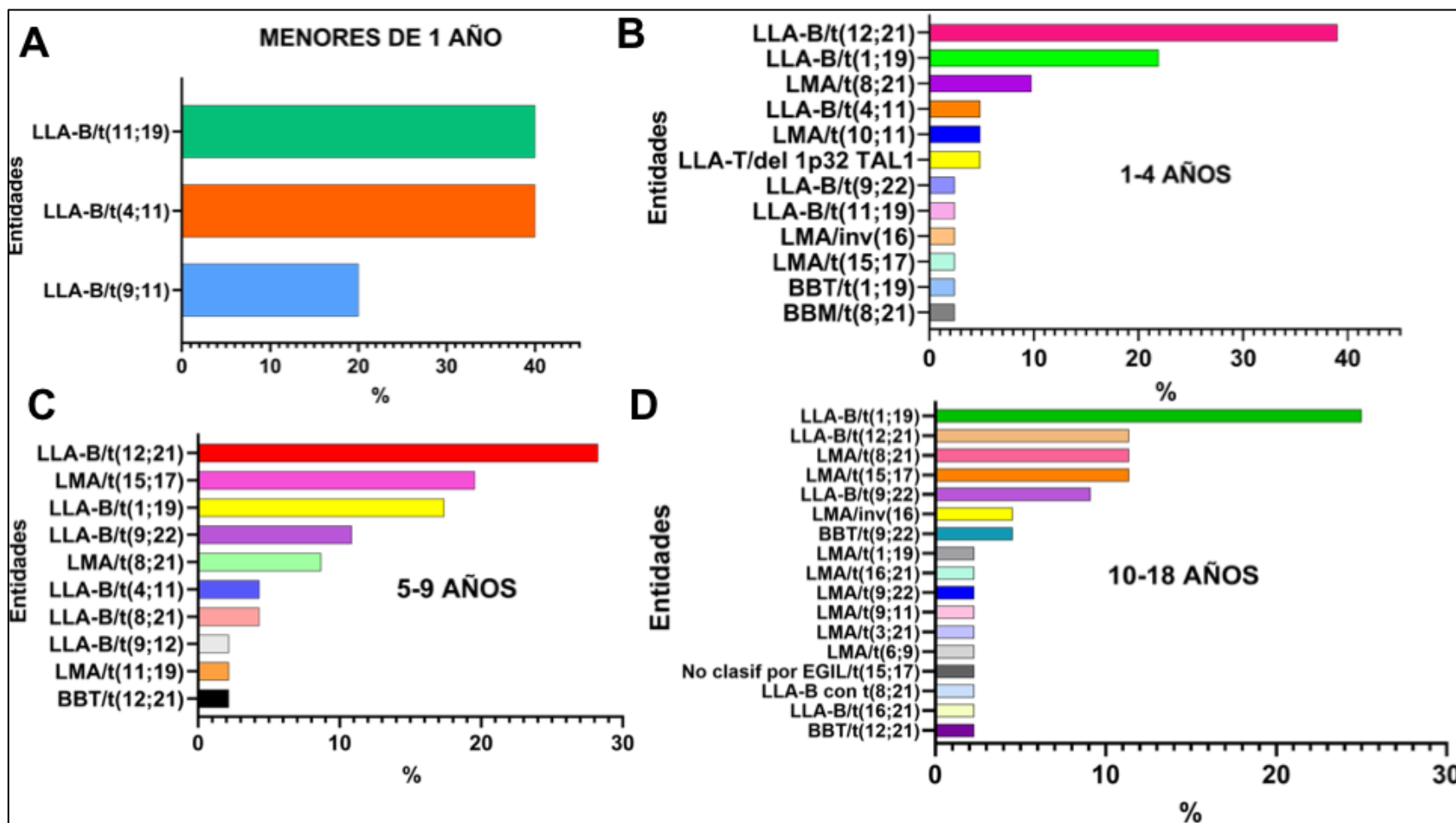


FIGURA 19. Distribución de las entidades por grupo de edad.

7.3 Marcadores aberrantes asociados a infidelidad de linaje en las entidades descritas en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

De los 134 casos estudiados, únicamente el 11.19% (n=15) presentó expresión de marcadores aberrantes, de los cuales, se identificó más de una expresión aberrante en el 13.33% (n=2). De estos casos, el 66.6% (n=10) correspondieron a LMA con infidelidad de linaje por la expresión de los antígenos linfoides CD19 (60%), CD10 (30%) y CD19 junto con CD10 (10%). El 26.66% (n=4) de los casos con marcadores aberrantes correspondió a LLA-B que presentaron infidelidad de linaje por la expresión del antígeno mieloide CD13 (100%); el 6.66% (n=1) correspondió a LLA-T con infidelidad de linaje por la expresión del antígeno de linaje específico de linfocitos B CD10 y el marcador de linaje mieloide CD14. El 13.3% (n=2) de leucemia promielocítica aguda presentaron infidelidad de linaje con la coexpresión de CD10 y CD19. La figura 20 muestra la coexpresión de marcadores asociados a infidelidad de linaje por entidades, expresándose en intensidad media de fluorescencia (IMF).

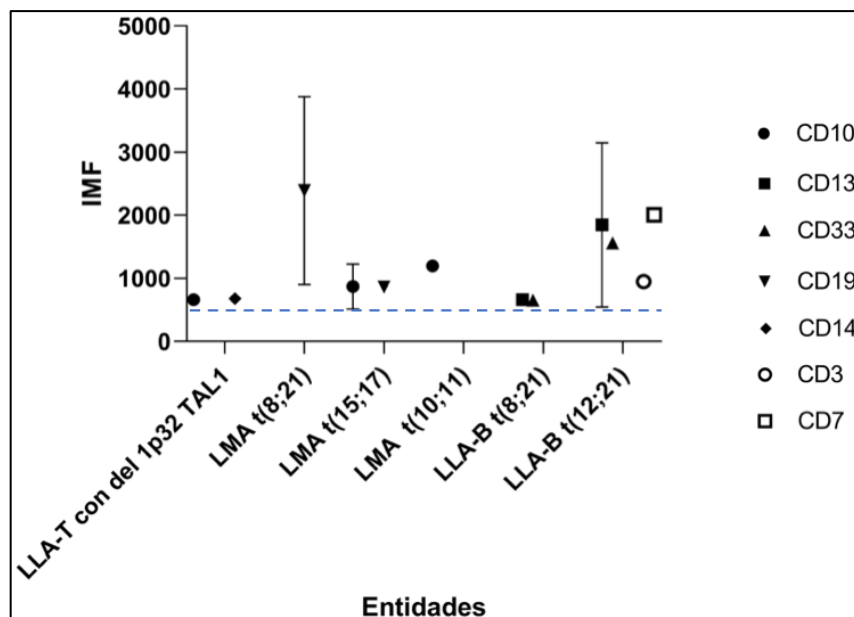


FIGURA 20. Marcadores asociados a infidelidad de linaje expresados en Intensidad Media de Fluorescencia (IMF).

La línea punteada azul indica una IMF de 500. Para todos los casos la media de las expresiones es mayor a 500.

Los marcadores con mayor frecuencia fueron CD10 para LMA con t(15;17), CD19 para LMA con t(8;21) y CD13 para LLA-B con t(12;21). En la figura 21 se puede observar que la expresión de CD10 en LMA con t(15;17) tiene una mediana de Intensidad Media de Fluorescencia (IMF) mas baja con respecto a los otros marcadores; así mismo se puede observar que los intervalos de expresión en Intensidad Media de Fluorescencia (IMF) se superponen con CD13 y CD19 de manera homogénea y CD10 débil. Tanto CD13 como CD19 tienen un sesgo superior que CD10 y en ningún caso existieron valores atípicos.

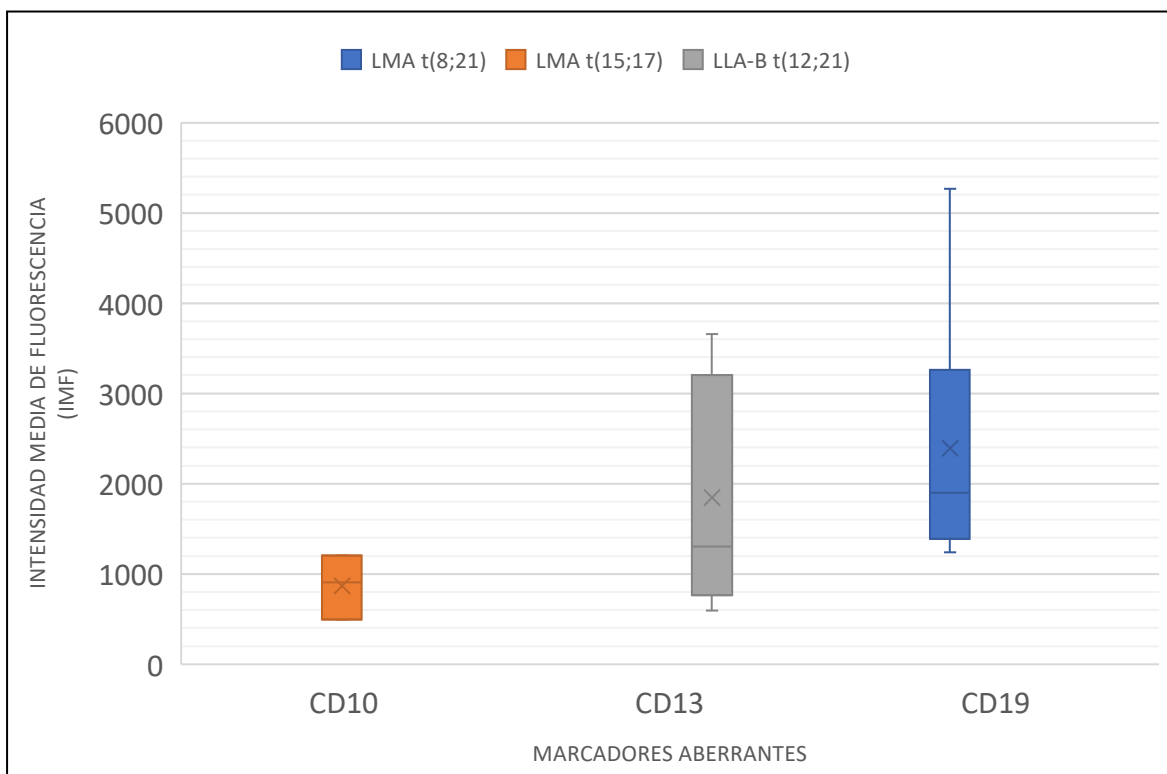


FIGURA 21. Diagramas de caja en paralelo comparando la extensión de los datos de Intensidad Media de Fluorescencia (IMF) de marcadores aberrantes por entidad.

7.4 Relación entre las entidades y el estado actual de los pacientes: análisis de supervivencia a ocho años.

Los datos del estado actual de los pacientes estuvieron disponibles para el 81.61% (n=111) de los casos, el tiempo de seguimiento promedio fue de 3.63 años; a partir de este porcentaje de la población, la supervivencia global de los pacientes fue de 88.28% (n=98) y el 11.71% (n=13) de los pacientes falleció. Las causas de defunción fueron de tipo infeccioso en el 46.15%, el resto de defunciones se englobaron en otras causas que incluyeron progresión de la enfermedad, recaída a médula ósea y a sistema nervioso central, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia pulmonar e intracerebral.

De acuerdo con el sexo la supervivencia a ocho años fue mayor en hombres con una supervivencia global del 90% en comparación con las mujeres que obtuvieron una supervivencia global del 86.27%. Así mismo, el incremento de la edad se relacionó con una disminución de la supervivencia global, siendo para el grupo de 1-4 años de 94.28%, para el grupo de 5-9 años de 89.74% y para el grupo de 10-18 años de 85.71%; los pacientes menores de 1 año (n=2) fallecieron.

Con respecto a las entidades, de las que se encuentran dentro de la subclasificación *Leucemia/linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes*, la LLA-B con t(1;19) mostró una supervivencia del 100% seguida de la LLA-B con t(12;21) con una supervivencia del 96.66%, la LLA-B con t(9;22) del 80% y LLA-B con t(4;11) del 60%; el resto de las entidades mostraron una supervivencia alta sin embargo el comportamiento de estas es descrito por un solo caso. (Tabla 6)

Para las entidades que forman parte de la subclasificación *LMA con anormalidades genéticas características*, la LMA con t(8;21) y la LMA con t(15;17) presentaron una supervivencia del 80%. La LMA con inv(16), descrita en dos pacientes, presentó una supervivencia del 50% y el resto de entidades mostraron una supervivencia alta cuyo comportamiento fue descrito en un solo caso. (Tabla 6)

La leucemia aguda bifenotípica B/T con t(9;22) (n=2), incluida en la subclasificación *Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1*,

presentó una supervivencia del 50%. El resto de entidades que se incluyeron en la subclasificación *Otras leucemias de linaje ambiguo* presentaron una supervivencia alta (100%) y fueron descritas por un caso cada una (Tabla 6).

La figura 22 muestra la curva de supervivencia de Kaplan-Meier de las entidades en donde se observa que la mayor tasa de supervivencia fue para la LLA-B con t(1;19) con un valor igual a 1. Así mismo se puede observar que este modelo de supervivencia pronostica la probabilidad de que ocurra el desenlace de la enfermedad (remisión o defunción), riesgo que se ve influenciado por la presencia de algunas translocaciones cromosómicas ($p \leq 0.0001$)

TABLA 6. Supervivencia por tipo de entidad.

	Remisión completa (Núm/%)	Vivo con enfermedad (Núm/%)	Supervivencia (Núm/%)
LLA-B con t(12;21)	27/90%	2/6.66%	29/96.66%
LLA-B con t(1;19)	16/64.0%	9/36.0%	25/100%
LLA-B con t(4;11)	3/60%	-	3/60%
LLA-B con t(16;21)	1/100%	-	1/100%
LLA-B con t(9;22)	6/60%	2/20%	8/80%
LLA-B con t(8;21)	3/100%	-	3/100%
LLA-B con t(10;11)	-	1/100%	1/100%
LLA-B con t(9;12)	1/100%	-	1/100%
LLA-T con del 1p32 TAL-1	2/100%	-	2/100%
LMA con inv(16)	-	1/50%	1/50%
LMA con t(15;17)	8/80%	-	8/80%
LMA con t(11;19)	-	1/100%	1/100%
LMA con t(16;21)	-	1/100%	1/100%
LMA con t(9;11)	1/100%	-	1/100%
LMA con t(8;21)	5/50%	3/30%	8/80%
LMA con t(10;11)	-	1/100%	1/100%
Bifenotípica B/T con t(1;19)	1/100%	-	1/100%
Bifenotípica B/T con t(9;22)	1/50%	-	1/50%
No clasificable por EGIL con t(15;17)	1/100%	-	1/100%

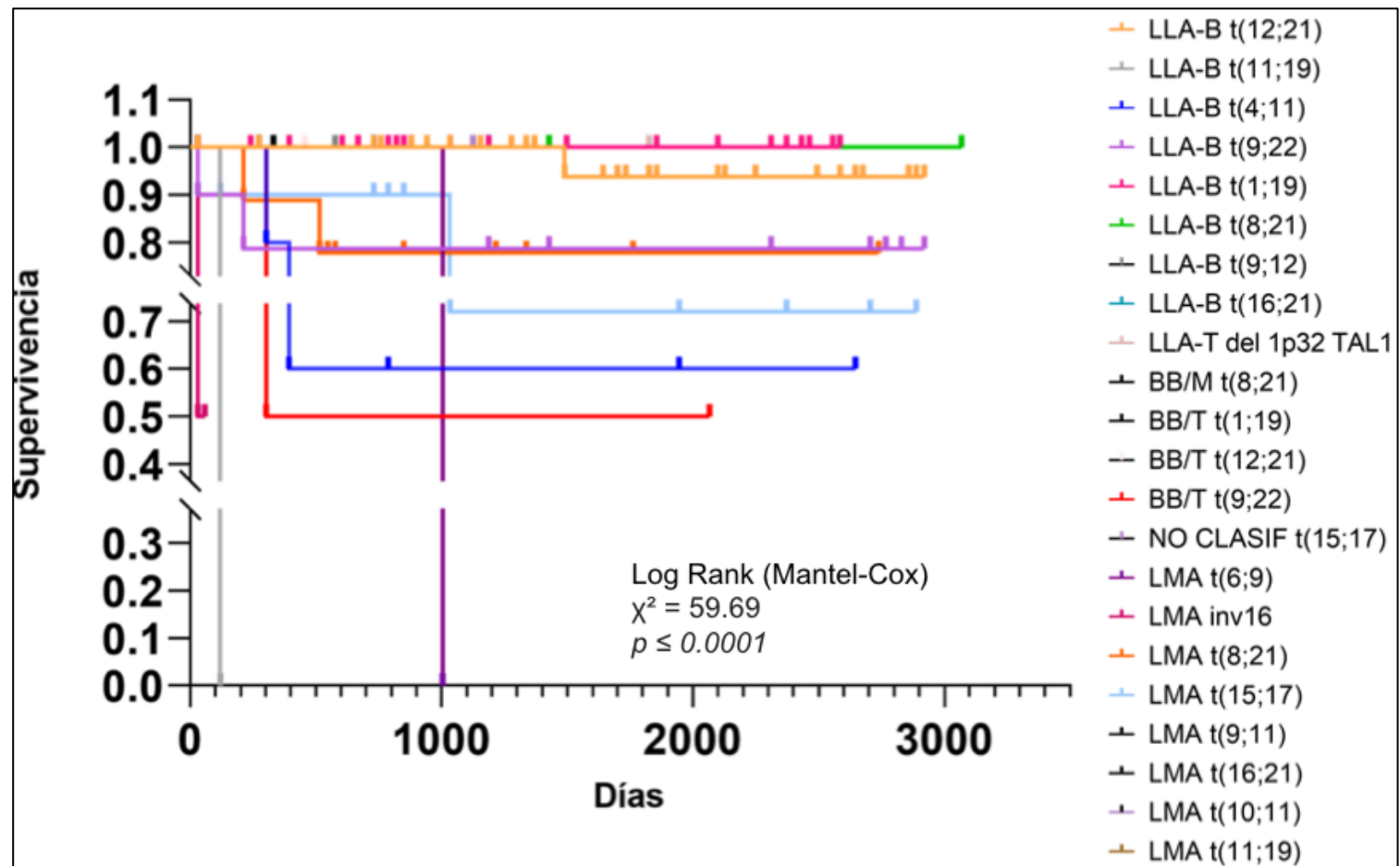


FIGURA 22. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de leucemias agudas por entidades según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los casos de defunción fueron representados por el sexo femenino en 61.53% y por el sexo masculino en 38.46%. Las entidades involucradas fueron la LLA-B con alteraciones del cromosoma 11 en la banda q23 en 23.07% seguida de la LLA-B con t(9;22)(q34;p13), la LMA con t(8;21)(q22;q22) y la LMA con t(15;17)(q24;q21) en 15.38% cada una. La leucemia aguda bifenotípica con t(9;22)(q34;p13), la LLA-B con t(12;21)(p13;q22), la LMA con inv(16)(p13;q22) y la LMA con t(6;9)(p23;q34) en 7.69% cada una. (Tabla 7)

TABLA 7. Defunciones.

Sexo	Edad	Inmunofenotipo	Translocación	Expresión aberrante	Tiempo de seguimiento	Causa de defunción
F	5 meses	LLA-B (Pro-B)	t(11;19)	-	4m	Choque séptico
F	6 meses	LLA-B (Pre-B)	t(4;11)	-	13m	Aspergilosis pulmonar
M	10 años	Bifenotípica B/T	t(9;22)	-	10 m	Recaída a médula ósea y sistema nervioso central
F	7 años	LLA-B (Pro-B)	t(4;11)	-	10 m	Recaída a Sistema Nervioso Central, Hemorragia intracerebral
M	15 años	LMA	t(8;21)	-	7m	Choque séptico
F	12 años	LLA-B (Pre-B común)	t(9;22)	-	7m	Choque séptico
F	5 años	LLA-B (Pre-B común)	t(9;22)	-	1m	Hemorragia pulmonar
F	10 años	LMA	t(8;21)	-	17 m	Progresión de la enfermedad
M	3 años	LLA-B (Pre-B común)	t(12;21)	-	4 a	Progresión de la enfermedad
M	2 años	LMA	Inv(16)	-	1 m	Síndrome de dificultad respiratoria
F	5 años	LMA (leucemia promielocítica aguda)	t(15;17)	CD10, CD19	2 a, 10 m	Choque séptico
F	5 años	LMA (leucemia promielocítica aguda)	t(15;17)	CD10	1 m	Choque séptico
M	15 años	LMA	t(6;9)	-	2 a, 9 m	Síndrome de dificultad respiratoria

Abreviaturas: a, años; m, meses.

8. Discusión

La actual clasificación de enfermedades basada en evidencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tumores hematolinfoides: neoplasias linfoides y neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas ha contribuido a la mejora de las entidades definidas con anterioridad a partir de otros sistemas de clasificación. Esta clasificación sigue los criterios morfológicos, citoquímicos e inmunofenotípicos además del análisis citogenético de los blastos leucémicos.³⁴

Así, las leucemias agudas se clasifican en primera instancia por el estirpe celular involucrado y se subclasifican según las alteraciones genéticas, si tienen alguna alteración relacionada a mielodisplasia, si es secundaria a terapia citotóxica, si el paciente tiene síndrome de Down o si no tiene ninguna de las características previas (NOS). Dentro de las Neoplasias de precursores linfoides se encuentra el subtipo *Leucemia/linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes* en el que la $t(12;21)(p13;q22)(ETV6-RUNX1)$, la $t(9;22)(q34;q11)(BCR-ABL1)$, la $t(1;19)(q23;p13)(TCF3-PBX1)$ y la $t(4;11)(q21;q23.3)(KMT2A-AFF1)$ son las alteraciones cromosómicas que se han reportado con mayor frecuencia. Las alteraciones cromosómicas mas frecuentes en el subtipo *LMA con anormalidades genéticas características* de las Leucemias mieloides agudas son la $t(8;21)(q22;q22)(RUNX1-RUNX1T1)$, la $inv(16)(p13;q22)$ y la $t(15;17)(q22;q21)(PML-RARA)$. En las leucemias agudas de linaje ambiguo se encuentra el subtipo *Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con $t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1$* .^{38, 43, 45}

Las translocaciones cromosómicas como parte de la heterogeneidad genética de las leucemias agudas coadyuvan en la comprensión de los subtipos clínicos de una línea celular afectada en cuestión del comportamiento y pronóstico, por lo que el conocimiento sobre la incidencia de estas mutaciones estructurales resulta de gran importancia. En el presente estudio se identificaron 134 casos (21.13%) que presentaron alguna translocación cromosómica implicada, estos datos son congruentes con otros estudios realizados en niños mexicanos y latinoamericanos

^{10, 26}, además, se analizó la incidencia de las entidades descritas por la clasificación de la OMS, su asociación con el perfil de aberraciones fenotípicas y la supervivencia. Los resultados de 134 casos estudiados desde el punto de vista inmunofenotípico y genético, así como la información de la evolución de la enfermedad; estos aspectos permiten identificar la diversidad de entidades que concentra la atención médica en un hospital de tercer nivel como lo es el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

De acuerdo con la línea celular implicada, más de la mitad de las leucemias agudas (63.97%) presentaron un fenotipo linfocítico B, el 29.41% presentaron fenotipo mielocítico, el 1.47% fueron de fenotipo linfocítico T, los inmunofenotipos compatibles con leucemias agudas bifenotípicas fueron representadas por el 4.41% y se presentó un caso (0.74%) de leucemia aguda con inmunofenotipo no clasificable por el sistema EGIL; estos datos muestran un patrón similar con lo reportado en otras poblaciones de niños mexicanos.^{22, 37}

La translocación más frecuente en las LLA-B fue la t(12;21)(p13;q22)(ETV6-RUNX1) con 34 casos (39.08%) y una prevalencia de 5.36%; esta translocación da como resultado de fusión la dimerización del dominio ETV6 con casi todas las regiones de unión y activación del ADN de RUNX1, llevando a la generación de un factor de transcripción aberrante que constituye una mutación iniciadora pero insuficiente para el desarrollo de la leucemia, debido a que requiere mutaciones somáticas adicionales, por lo que es considerada de buen pronóstico.^{26, 45} Los pacientes que presentaron esta entidad tuvieron una alta tasa de supervivencia (0.96), solo un paciente falleció a los cuatro años del diagnóstico. Estos datos coinciden con lo reportado por Bekker-Méndez y colaboradores, y con los datos reportados por Mata Rocha y colaboradores, que reportaron una baja prevalencia del gen de fusión ETV6-RUNX1 en niños mexicanos planteando discrepancias sobre si estos datos se deben al trasfondo genético de poblaciones hispanas en donde las incidencias de este gen de fusión son bajas o a un diagnóstico erróneo debido al uso de metodologías con menor sensibilidad como FISH y el cariotipo convencional.^{7, 44} Por otro lado, observamos que en nuestra serie la presencia de

esta alteración genética se asocio con fenotipos aberrantes que incluyen infidelidad de linaje por la coexpresión de CD13; se ha reportado que las células tumorales con t(12;21)(p13;q22)(ETV6-RUNX1) sobreexpresan CD20, CD13 y CD33 con la infraexpresión de CD34, CD38, CD45 y TdT.^{49, 52}

La segunda translocación que se presentó con mayor frecuencia fue la t(1;19)(q23;p13) (TCF3- PBX1) en el 32.16% de los casos (n=28) de las LLA-B con una prevalencia de 4.57%, relativamente alta de acuerdo con lo reportado por Bekker-Méndez y colaboradores; la oncoproteína TCF3- PBX1, se ha caracterizado como un componente esencial para la propagación y el mantenimiento del proceso leucémico por lo que es considerada de gran importancia pronóstica como predictor de recaídas aisladas al Sistema Nervioso Central, sin embargo, con los esquemas terapéuticos actuales el pronóstico se considera favorable.^{26, 45} Los pacientes con esta entidad tuvieron una alta tasa de supervivencia, esto coincide con la evolución de diversos casos presentados en niños mexicanos en donde se sitúan en remisión de 5 meses a 1 año después del diagnóstico.^{7, 12, 37}

El 11.49% de los casos (n=10), resultaron positivos para cromosoma Filadelfia, la t(9;22)(q34;p13) genera una proteína quimérica con actividad tirosin cinasa aumentada que lleva a la activación de numerosas vías de señalización celular, las cuales contribuyen a la transformación de células hematopoyéticas, situando a los pacientes como candidatos para recibir un esquema de tratamiento semejante al de los pacientes con leucemia mieloide crónica, caracterizado por el uso de inhibidores de la tirosin cinasa sin embargo, los casos son catalogados con mal pronóstico.^{26, 43, 69} La prevalencia de esta translocación fue de 1.89%, relativamente baja y semejante con lo reportado por Bekker-Méndez y colaboradores, y Chargoy Vivaldo y colaboradores. En nuestra serie dos pacientes fallecieron antes del primer año desde el diagnóstico; la frecuencia de este reordenamiento es relativamente alta comparada con otros estudios en niños mexicanos.^{7, 12, 55} En estas entidades no se encontraron expresiones aberrantes a pesar de que la infidelidad de linaje caracterizada por la coexpresión de CD13 y CD33 en conjunto con CD38, CD34 y CD10 son sugerentes a esta translocación.⁵²

Las LLA pro-B se relacionan con alteraciones del cromosoma 11 en la banda q23 (gen MLL) y son de mal pronóstico, la t(4;11)(q21;q23.3) (KMT2A-AFF1) se encuentra en aproximadamente el 5% de los pacientes y se relaciona con recaídas precoces asociadas a SNC por lo que el trasplante alogénico es el tratamiento de elección tras la primera remisión.^{43, 75} En nuestra población el 2.29% de los casos (n=2) de las LLA-B presentaron alteraciones en el gen MLL, uno con t(11;19) y el otro con t(4;11), el paciente con la t(11;19) falleció por choque séptico a los 4 meses después del diagnóstico mientras que el paciente con t(4;11) falleció a los 10 meses después del diagnóstico por recaída a Sistema Nervioso Central y hemorragia intracerebral. A pesar de que ninguna de estas entidades presentó expresiones asociadas al linaje mieloide, como lo refiere la literatura⁷⁵, estos datos son congruentes con lo reportado en otros estudios con niños mexicanos.^{7, 37} Así mismo, un paciente con fenotipo pre-B y t(4;11) falleció un año después del diagnóstico.

Se encontró 28.57% (n=2) de leucemia aguda bifenotípica B/T con t(12;21)(p13;q22)(ETV6-RUNX1), 14.28% (n=1) de leucemia aguda bifenotípica B/T con t(1;19) (q23;p13) (TCF3- PBX1) y 28.57% (n=2) de leucemia aguda bifenotípica B/T con t(9;22)(q34;p13), estos últimos se agrupan en el subtipo *Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1* de las leucemias agudas de linaje ambiguo. A pesar de la heterogeneidad genética, la correlación entre estas entidades y la LLA-B es alta; de estos casos solo un paciente con la t(9;22)(q34;p13) falleció 10 meses después del diagnóstico situando a esta entidad con una tasa de supervivencia menor que la LLA-B con t(9;22)(q34;p13), 0.5 y 0.8 respectivamente.

La baja incidencia de algunas entidades como la LLA-B con t(9;11)(p21.3;q23.3), la LLA-B con t(9;12)(q34;p13) impide una comparación significativa del comportamiento con respecto a otras entidades.

En algunas ocasiones las muestras de algunos pacientes son referidas de otro hospital con información de pacientes de primer diagnóstico sin ningún tipo de datos adicionales; se presentaron 4 entidades de LLA-B con translocaciones reportadas en LMA, la t(8;21)(q22;q22) y la t(16;21)(p11;q22)^{7, 39} sin embargo, no refieren datos previos de diagnóstico de enfermedad leucémica, recaídas ni tratamiento.

Con respecto a las LMA en pacientes pediátricos, existe una diversidad amplia de opiniones sobre el pronóstico y las incidencias que, generalmente provienen de estudios en los que se incluyen niños y adultos.³⁸

La t(15;17)(q24;q21) fue la translocación que se presentó con mayor frecuencia (39.47%) con una prevalencia del 2.52% y se asoció con fenotipos característicos de leucemia promielocítica aguda (subtipo M3 de la FAB en su variante hipergranular y microgranular); esta alteración involucra la fusión de los genes PML que regula la progresión del ciclo celular e induce la muerte celular y, RARA, receptor nuclear del ácido retinoico α que se une a los elementos de respuesta a ácido retinoico deteniendo la maduración en el estadio de promielocito; así, la mayoría de los pacientes con LPA son sensibles al tratamiento con ácido transretinoico que permite la maduración celular y por tanto, el pronóstico de los pacientes con esta entidad es bueno.^{40, 46} En nuestra serie dos pacientes con esta entidad fallecieron por choque séptico y ambos casos presentaron expresiones aberrantes asociadas a infidelidad de linaje por CD10, sin embargo, esto difiere con lo reportado en la literatura pues, a pesar de que los fenotipos son caracterizados por la expresión de CD33, CD13 y ausencia de HLA-DR, no hay positividad para CD7 y CD2.^{52, 56} CD19, por su parte, solo se expresó en una entidad.

Se encontró un caso no clasificable por el sistema EGIL positivo para la t(15;17)(q24;q21) con un puntaje alto para el linaje mieloide con expresiones altamente comparables con LPA, en este sentido la correlación entre esta entidad y la LMA con t(15;17)(q24;q21) fue alta. Resaltando que la evolución del paciente fue buena hasta 3 años después del diagnóstico, sin embargo, el seguimiento fue interrumpido porque el paciente cumplió la mayoría de edad.

En las LMA los productos de fusión de la t(8;21)(q22;q22) y de la inv(16)(p13;q22) involucran proteínas de la familia de factores de transcripción de unión nuclear (Core Binding Factor- CBD) que son requeridos en la ontogenia hematopoyética y regulan diversos pasos de la hematopoyesis, aunque los mecanismos por los cuales estos genes contribuyen en la leucemogénesis no son completamente comprendidos, ambas alteraciones son consideradas de buen pronóstico.^{36, 39} La t(8;21)(q22;q22)

fue la segunda mas frecuente con 34.21%, que fenotípicamente, de acuerdo con la literatura, se encuentra asociada predominantemente con la LMA con maduración (subtipo M2 de la FAB)³⁶, sin embargo, en nuestra serie de pacientes no estuvieron disponibles los análisis de morfología ni de paneles citoquímicos; esta entidad presentó expresiones de CD19 como marcador aberrante en infidelidad de linaje, el cual ha sido reportado frecuentemente con asociación a la t(8;21)(q22;q22).⁵² Dos pacientes fallecieron, uno a los 7 meses después del diagnóstico por choque séptico y el otro a los 17 meses después del diagnóstico por progresión de la enfermedad; la tasa de supervivencia de estas entidades fue semejante a la LLA-B con t(9;22)(q34;p13), 0.8 en ambos casos.

Se presento un caso de leucemia aguda biefnotípica B/M con t(8;21)(q22;q22) con un puntaje EGIL superior para el linaje linfoide B con respecto al linaje mieloides, sin embargo, la presencia de la t(8;21)(q22;q22) sitúa a esta entidad con una correlación media con la LMA con t(8;21)(q22;q22). La evolución de esta entidad es incomparable con la LMA con t(8;21)(q22;q22) pues el seguimiento de este caso fue interrumpido por abandono después de un mes del diagnóstico.

La inv(16)(p13;q22) se ha asociado con la LMA mielomonocítica con eosinofilia (subtipo M4v de la FAB)^{36, 40} reiterando que los datos disponibles en el presente estudio no incluyeron datos de morfología ni de paneles citoquímicos; esta se presento en el 7.89% con fenotipos caracterizados por marcadores monocíticos sin embargo, el comportamiento de esta entidad es incierta pues los datos de supervivencia solo estuvieron presentes en 2 pacientes de los cuales, uno falleció después de un mes del diagnóstico por síndrome de dificultad respiratoria y en el otro el seguimiento fue interrumpido por el abandono del tratamiento a los 2 meses después del diagnóstico.

Un caso fue positivo para la t(6;9)(p23;q34) cuyo pronóstico, de acuerdo con lo reportado en la literatura, es malo.³⁶ El paciente falleció dos años y nueve meses después del diagnóstico sin embargo, la escasez de esta entidad en conjunto con la LMA con t(11;19)(q23.3;p13.3), la LMA con t(16;21)(p11;q22), la LMA con t(9;11)(p21.2;q23.3), la LMA con t(10;11)(p12;q23.3), la LMA con t(3;21)(q26;q22)

impide una comparación significativa del comportamiento con respecto a otras entidades.

Solo hubo 2 casos de LLA-T con expresión de del(p32)(STIL-TAL1), estas leucemias se consideran de mal pronóstico por estar asociadas a hiperleucocitosis e infiltración al sistema nervioso central sin embargo, en la actualidad la tasa de mortalidad de estos pacientes ha disminuido gracias a los tratamientos actuales.⁹ Los dos casos presentados tuvieron un pronóstico favorable que se extendió hasta los 5 años posteriores al diagnóstico.

La supervivencia global (88.28%) fue mayor en comparación con lo reportado por Chargoy Vivaldo y colaboradores en niños mexicanos, lo anterior podría deberse al alto índice de leucemias agudas con translocaciones asociadas a un buen pronóstico sin embargo, la pérdida del seguimiento por abandono y la falta de disponibilidad de expedientes clínicos crea un efecto negativo sobre el comportamiento de las entidades pues a pesar de que la mayoría de las translocaciones implicadas son de buen pronóstico, hay variables asociadas que también pueden influir en el desenlace de la enfermedad. En este caso el incremento de la edad se relacionó con la disminución de la supervivencia, siendo esta mayor en pacientes del sexo masculino del grupo de 1-4 años de edad.

Por otro lado, la frecuencia de fenotipos aberrantes fue baja pero los marcadores asociados con infidelidad de linaje reportados en las entidades son congruentes con lo reportado en otros estudios.⁵²

9. Conclusiones

Las entidades que concentró la atención médica del Hospital Infantil de México Federico Gómez con una frecuencia alta de translocaciones de buen pronóstico y, en particular una baja prevalencia de la t(12;21) y la t(9;22), y una alta prevalencia de la t(1;19) dentro del subtipo *Leucemia/linfoma linfoblástico B con anormalidades genéticas recurrentes* así como la asociación de la t(4;11) con fenotipo pro-B con recaída a Sistema Nervioso Central describen los factores genéticos en una población infantil mexicana que influyen en el desarrollo y evolución de la enfermedad. En este sentido, el comportamiento de las entidades puede ser comparable para establecer una estratificación de riesgo de los subtipos moleculares de las leucemias agudas aún cuando los datos epidemiológicos de determinadas entidades descritos en la literatura no sean suficientes, como en el caso del subtipo *LMA con anormalidades genéticas características* que presentaron tasas de supervivencia menores, siendo la de mayor supervivencia la LMA con t(8;21) cuyo desenlace es semejante al de la LLA-B con t(9;22).

Así mismo, existió una semejanza importante entre las leucemias agudas de linaje ambiguo con expresión de determinadas translocaciones cromosómicas y el subtipo con dicha translocación en común con respecto al desenlace, reforzando el hecho de que existe una correlación importante entre el inmunofenotipo, las alteraciones genéticas y el desenlace de la enfermedad. Por otro lado, el desenlace de las entidades no fue influenciado por el perfil de fenotipos aberrantes en la población estudiada.

10. Referencias

1. Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2022). *Inmunología celular y molecular*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc.
2. Acevedo Toro , P. A., & Cortes Marquez, M. M. (2008). Células madre: generalidades, eventos biológicos y moleculares. *Iatreia*, 292-306.
3. Adan, A., Alizada, G., Kiraz, Y., Baran, Y., & Nalbant, A. (2016). Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol*, 163-176.
4. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., & et al. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 1720-1748.
5. Alvarado Moreno, J. A., & Mayani, H. (2007). El ciclo celular y su papel en la biología de las células progenitoras hematopoyéticas. *Gac Méd Méx*, 149-161.
6. Balandran, J. C., & Pelayo, R. (2016). Ontogenia de los linfocitos B. *Rev Alerg Méx*, 71-79.
7. Bekker Mendez, V. C., Miranda Peralta, E., Nuñez Enriquez, J. C., Olarte Carrillo, I., Guerra Castillo, F. X., Pompa Mera, E. N., . . . S, M. (2014). Prevalence of Gene Rearrangements in Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Population Study-Report from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia. *BioMed Research International*, 1-8.
8. Bennett, J., Catovsky, D., Daniel, M.-T., Flandrin, G., Galton, D., & Gralnick, H. (1976). Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. FRENCH-AMERICAN-BRITISH (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Hematology*, 451-458.
9. Braoudaki, M., & Tzortzatou-Stathopoulou, F. (2012). Clinical Cytogenetics in Pediatric Acute Leukemia: An Uptade. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 230-237.
10. Calderon Pizaña, D., Reyes Hernandez, O. D., Garcia Jimenez, E., Bonilla Delgado , J., Chavez Ocaña , S. d., Garcia Lopez, E. S., . . . Sierra Martinez, M. (2012). Identificación de marcadores cromosómicos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Hosp Jua Mex*, 243-251.
11. Carroll, W., Bhojwani, D., Min, D.-J., Raetz, E., Relling, M., Davies , S., . . . Reed, J. (2003). Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology, ASH Education Program*, 102-131.

12. Chargoy Vivaldo, E., Martinez Hernandez, C., Cacique Sanchez, C., Jimarez Rodriguez, J. M., & Gomez Cardenas, L. (2018). Translocaciones en leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años en niños. *Revista de Hematología.*, 165-173.
13. Chona De Armas, Z. N., Montero Avila, E., & Inaty Lamillo, J. J. (2010). Leucemia linfoblástica aguda: Evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado. Hospital Universitario de Caracas 2003-2007. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 18-28.
14. Dominguez Pantoja, M., Romero Ramirez, H., & Rodriguez Alba, J. C. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana.*, 29-37.
15. Dorantes Acosta, E., Medina Sanson, A., Davila Ornelas, K., & Lopez Martinez, B. (2013). Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia). *Gaceta Mexicana de Oncología*, 136-142.
16. Escobedo Cousin, M., & Madrigal , J. (2011). Las células madre y el nicho. *Rev Hematol Mex*, 82-85.
17. Escobedo De Luna, J. M. (2013). Transición epidemiológica de México y la evolución de su mortalidad. *VII Jornada de Jóvenes Investigadores Gino Germani, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Buenos Aires.*
18. Esparza Garcia , E., Cardenas Conejo, A., Huicochea Montiel, J. C., & Araujo Solis , M. A. (2017). Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. *Revista Mexicana de Pediatría.*, 30-39.
19. Ezzati , M., & Riboli, E. (2013). Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Diseases. *The New England Journal of Medicine.*, 954-964.
20. Fajardo Gutierrez , A. (2005). Mortalidad por cáncer en niños. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* , 1-3.
21. Fajardo Gutierrez, A., Mejia Arangure, J. M., Hernandez Cruz, L., Mendoza Sanchez, H. F., Garduño Espinosa, J., & Martinez Garcia , M. (1999). Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Rev Panam Salud Publica*, 75-88.
22. Flores Lujano, J., Duarte Rodriguez, D. A., Jimenez Hernandez, E., Martin Trejo, J. A., Allende Lopez, A., Peñaloza Gonzalez, J. G., . . . La, S. (2022). Persistently high incidence rates of childhood acute leukemias from 2010 to 2017 in Mexico City: A population study from the MIGICCL . *Frontiers in Public Health*.

23. Fritsch , M., Puente , J., Schuster , A., Perlman , E., & Argani , P. (2003). Performance Characteristics of a Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Assay for the Detection of Tumor-specific Fusion Transcripts from Archival Tissue. *Pediatric and developmental pathology*, 43-53.
24. Garcia, L., Cabrero , M., & del Cañizo, C. (2016). Leucemias agudas. *Medicina-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 1201-1212.
25. Giebel, B., & Bruns, I. (2008). Self-Renewal versus Differentiation in Hematopoietic Stem and Progenitor Cells: A Focus on Asymmetric Cell Divisions. *Current Stem Cell Research & Therapy* , 9-16.
26. Gonzalez Cabrera, A., Alvarado Soto , D., Cisneros Lopez , M., Ramirez Pico , J., Poveda Ayora , M., & Espin Custodio , L. (2021). Hallazgos moleculares y citogenéticos en pacientes pediátricos, diagnosticados de leucemia linfocítica aguda: Un estudio de centro único. *Rev. Oncol. Ecu.*, 141-154.
27. Gonzalez Garcia, S., & Lavaut Sanchez , K. (2022). Técnicas de citogenética para el estudio de las leucemias. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*.
28. Hao, S., Chen, C., & Cheng, T. (2016). Cell cycle regulation of hematopoietic stem or progenitor cells. *International Journal of Hematology*, 487-497.
29. Hayhoe, F. (1988). Classification of Acute Leukaemias. *Blood Reviews*, 186-193.
30. Hurtado Monroy, R., Solano Estrada, B., & Vargas Viveros , P. (2012). Leucemia para el médico general. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 11-25.
31. Jimenez Morales, S., Miranda Peralta , E., Saldaña Alvarez, Y., Perez Vera, P., Paredes Aguilera , R., Rivera Luna , R., . . . Orozco , L. (2008). BCR-ABL, ETV6-RUNX1 and E2A-PBX1: Prevalence of the most common acute lymphoblastic leukemia fusion genes in Mexican patients. *Leukemia Research* , 1518-1522.
32. Juarez Ocaña, S., Mejia Arangure, J. M., Rendon Macias, M. E., Kauffman Nieves, A., Yamamoto Kimura , L. T., & Fajardo Gutierrez, A. (2003). Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. *Gac Méd Méx* , 325-336.
33. Kavianpour, M., Ahmadzadeh, A., Shahrabi, S., & Saki, N. (2016). Significance of oncogenes and tumor suppressor genes in AML prognosis. *Tumour Biol.*, 10041-10052.

34. Khoury, J., Solary, E., Abla, O., & et al. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 1703-1719.
35. Lagunas Cruz, M. d., Valle Mendiola, A., & Soto Cruz, I. (2014). Ciclo celular: Mecanismos de regulación. *Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 98-107.
36. Lagunas Rangel, F. A. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 150-157.
37. Lepe Zuñiga, J. L., Jeronimo Lopez, F. J., & Hernandez Orantes, J. G. (2017). Características citopatológicas de la leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México Federico Gómez*, 122-123.
38. Limpe, Y. (2021). Grupos de riesgo citogenético de leucemia mieloide aguda pediátrica a partir del análisis de supervivencia en un hospital de referencia para cáncer en Perú. *Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud*, 302-313.
39. Liu, H., Wang, S., Schlette, E., Xu, J., Jorgensen, J., Cameron Yin, C., . . . de Guilin, T. (2018). Myeloid noplasms with t(16;21)(q24;q22)/RUNX1-RUNX1T3 mimics acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1. *Ann Hematol*, 1775-1783.
40. Liu, P., Hajra, A., Wijmenga, C., & Collins, F. (1995). Molecular pathogenesis of the chromosome 16 inversion in the M4Eo subtype of acute myeloid leukemia. *Blood*, 289-302.
41. Lozano, J. A. (2002). Oncología. Leucemias agudas. *Offarm*, 117-122.
42. Marsan Suarez, V., Macias Abraham, C., Rivero Jimenez, R., Sanchez Segura, M., Socarras Ferrer, B., Gramatges Ortiz, A., . . . Hernandez Ramirez, P. (2002). Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes pediátricos con leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34-40.
43. Martin Ramos, M., Fernandez Martinez, F., & Barreiro Miranda, E. (2001). Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda. *Anales Españoles de Pediatría*, 45-52.
44. Mata Rocha, M., Rangel Lopez, A., Jimenez Hernandez, E., Nuñez Enriquez, J. C., Morales Castillo, B. A., Sanchez Escobar, N., . . . Najera Cortes, A. (2022). Low prevalence of ETV6::RUNX1 Fusion Gene in a Hispanic Population. *Front Pediatr*.

45. Mejia Arangure, J. M. (2016). *Etiology of Acute Leukemias in Children*. Switzerland: Springer.
46. Mejia Buritica, L., Torres Hernandez, J. D., & de Jesus Vasquez , G. (2021). Leucemia promielocítica aguda. Estado del arte. *Iatreia*, 42-53.
47. Mera Reina, C., Roa Lara , A., & Ramirez Clavijo , S. (2007). Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. . *Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia)*, 67-89.
48. Mikkola , H., Klintman , J., Yang, H., Hock, H., Schlaeger, T., Fujiwara , Y., & Orkin, S. (2003). Haematopoietic stem cells retain long-term repopulating activity and multipotency in the absence of stem-cell leukaemia SCL/tal-1 gene. *Nature*, 547-551.
49. Milena Quijano, S., Mercedes Torres, M., Vasquez, L. E., Cuellar, G. E., Romero, M. L., Martin, E. L., . . . Uribe, G. I. (2013). Correlación de la t(9;22), t(12;21) e hiperdiploidía de ADN con el inmunofenotipo y la tasa de proliferación de células B neoplásicas en niños con leucemia linfoblástica aguda de precursores B. *Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud.*, 468-486.
50. Montenegro R., B., Campbell B., M., & Rodriguez Z., N. (2012). Leucemia linfoblástica aguda en pacientes portadores de síndrome de Down. *Revista chilena de pediatría.*, 58-67.
51. Morrisette, J., Roth, J., Luger, S., & Stadtmayer, E. (2023). Leucemias, linfomas y trastornos de las células plasmáticas. *Principios y práctica de la genética y genómica médica de Emery y Rimoin. Trastornos hematológicos, renales e inmunológicos*, 237-300.
52. Novoa, V., Nuñez , N., Carballo, O., & Lessa, C. (2013). Inmunofenotipos aberrantes en leucemias agudas en una población hospitalaria de Buenos Aires. *Medicina* , 9-16.
53. Pawlina, W. (2015). *Ross Histología Texto y atlas. Correlación con biología molecular y celular*. Barcelona (España): Wolters Kluwer.
54. Perez Mardones , V. (2004). Leucemia linfoblástica aguda y alta hiperdiploidía en pediatría. *MEDWAVE. Revista Médica Revisada por Pares*.
55. Perez Vera, P., Salas , C., Montero Ruiz , O., Dehesa , G., Jarquin , B., & Rivera Luna , R. (2008). Analysis of gene rearrangements using a fluorescence in situ hybridization method in Mexican patients with acute lymphoblastic leukemia: experience at a single institution. *Cancer Genetics*, 94-98.

56. Pessoa, F., Bezerra Machado, C., Valentim Barreto, I., Freire Sampaio, G., de Sousa Oliveira, D., Monteiro Ribeiro, R., . . . Sousa, B. d. (2023). Association between Immunophenotypic Parameters and Molecular Alterations in Acute Myeloid Leukemia. *Biomedicines*, 1-13.
57. Pietras, E., Warr, M., & Passegue, E. (2011). Cell cycle regulation in hematopoietic stem cells. *The Journal of Cell Biology*, 709-720.
58. Punt, J., Stranford, S., Jones, P., & Owen, J. (2020). *Kuby. Inmunología*. Estados Unidos: McGraw Hill/ Interamericana editores.
59. Rey Caro, L. A., Pinzon, P., & Cruz Rodriguez , N. (2019). Mecanismos moleculares emergentes y células madre leucémicas en la quimiorresistencia de tumores hematológicos. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 131-146.
60. Rivera Luna, R., Correa Gonzalez, C., Altamirano Alvarez, E., Sanchez Zubieta, F., Cardenas Cardos, R., Escamilla Asiatica, G., . . . Aguilar Romo , M. (2012). Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *International Journal of Cancer*, 1646-1650.
61. Rivera Luna, R., Shalkow Klincovstein, J., Velasco Hidalgo, L., Cardenas Cardos, R., Zapata Tarres, M., Olaya Vargas, A., . . . Sanchez Zubieta, F. (2014). Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*.
62. Rodak, F. (2010). *Hematología. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
63. Roma, J., Masia, A., Almazan Moga, A., Rebull, M., Velasco , P., Gallego , S., & Sanchez de Toledo , J. (2012). Translocaciones cromosómicas en los sarcomas de partes blandas: de la biología molecular a la aplicación clínica. *Anales de Pediatría*, 1-7.
64. Ruiz Argüeyes, A., Rivadeneyra Espinoza, L., Duque, R. E., & Orfao, A. (2005). Report on the second Latin American consensus conference for flow cytometric immunophenotyping of hematological malignancies. *Clinical Cytometry*, 39-44.
65. Salido Vallejo, R., Garnacho Saucedo , G., & Velez, A. (2016). Bases moleculares y aplicaciones farmacológicas de la vía de mTOR en dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas* , 379-390.
66. Salmon, M., Blanco, H. E., Zizkova, H., Gottschalk, A., Motlova, E., Cerveira, N., . . . Vi. (2022). Impact of BCR::ABL1 transcript type on RT-qPCR amplification performance and molecular response to therapy. *Leukemia*, 1879-1886.

67. Salud, S. d. (2019). *Cubos Dinámicos-población (Proyecciones de la Población municipal de México 2010 - 2018, CONAPO)*. Obtenido de Secretaría de Salud: <http://sinba08.salud.gob.mx/cubos/ccubopobcensal2010.html>
68. Santamaria, D., Barriere, C., Cerqueira, A., Hunt, S., Tardy, C., Newton, K., . . . Barbacid, M. (2007). Cdk1 is sufficient to drive the mammalian cell cycle. *Nature*, 811-815.
69. Schultz, K. R., Pullen, D. J., Sather, H. N., Shuster, J. J., Meenakshi, D., Borowitz, M. J., . . . Hambre, S. P. (2007). Risk and response based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*, 926-935.
70. Soto Estrada, G., Moreno Altamirano, L., & Pádua Díaz, D. (2016). Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 8-22.
71. Treichel, S., & Dominique Filippi, M. (2023). Linking cell cycle to hematopoietic stem cell fate decisions. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 01-11.
72. van Dongen, J., & Orfao, A. (2012). EuroFlow: Resetting leukemia and lymphoma immunophenotyping. Basis for companion diagnostics and personalized medicine. *Leukemia*, 1899-1907.
73. van Dongen, J., Lhermitte, L., Böttcher, S., Almeida, J., van der Velden, V. H., Flores Montero, J., . . . Men. (2012). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*, 1908-1975.
74. Vargas Vallejo, M., Covarrubias Zapata, D., Gomez Valencia, L., Borbolla Sala, M., & Pacheco Gil, L. (2011). Alteraciones citogenéticas en niños con leucemia aguda linfobástica en Tabasco. *Salud en Tabasco*, 22-29.
75. Venegas, P. (2001). Translocación t(4;11) en médula ósea de infantes con leucemia linfocítica aguda. *Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)*, 5-8.
76. Vilchis Ordoñez, A., Ramirez Ramirez, D., & Pelayo, R. (2021). The triad inflammation-microenvironment-tumor initiating cells in leukemia progression. *Current Opinion in Physiology*, 211-218.
77. Vives Corrons, J. L., & Nomdedeu Guinot, J. F. (2021). *Bases del Diagnóstico en Hematología*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.

78. Vizcaino, M., Guzman, C., De los Reyes, I., Quijano, S., & Campos, A. (2010). Diagnóstico de leucemias bifenotípicas por citometría de flujo. *Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud*, 22-26.
79. Vizcaino, M., Lopera, J. E., Martinez, L., De los Reyes, I., & Linares, A. (2016). Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Revista Colombiana de Cancerología*, 17-27.

11. Anexos

11.1 Paneles de 8 colores

CLASIFICACIÓN DE PRECURSORES DE CÉLULAS B								
	V450	V500c	FITC	PE	PERCP CY5.5	PE CY7	APC	APC H7
TUBO 1	CD20	CD45	CD58	CD66c	CD34	CD19	CD10	CD38
TUBO 2	smlgk	CD 45	Cylgμ	CD33	CD34	CD19	smlgμ/CD117	smlgλ
TUBO 3	CD9	CD45	nuTdT	CD13	CD34	CD19	CD22	CD24
TUBO 4	CD21	CD45	CD15	NG2	CD34	CD19	CD123	CD81
CLASIFICACIÓN DE CÉLULAS T								
TUBO 1	CyCD3	CD45	nuTdT	CD99	CD5	CD10	CD1a	smCD3
TUBO 2	CyCD3	CD45	CD2	CD117	CD4	CD8	CD7	smCD3
TUBO 3	CyCD3	CD45	TCRγδ	TCRαβ	CD33	CD56	CyTCRβ	smCD3
TUBO 4	CyCD3	CD45	CD44	CD13	HLA- DR	CD45RA	CD123	smCD3
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA/SÍNDROME MIELODISPLÁSICO								
TUBO 1	HLA- DR	CD45	CD16	CD13	CD34	CD117	CD11b	CD10
TUBO 2	HLA- DR	CD45	CD35	CD64	CD34	CD117	IREM2	CD14
TUBO 3	HLA- DR	CD45	CD36	CD105	CD34	CD117	CD33	CD71
TUBO 4	HLA- DR	CD45	nuTdT	CD56	CD34	CD117	CD7	CD19
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA								
TUBO 5	HLA- DR	CD45	CD15	NG2	CD34	CD117	CD22	CD38
TUBO 6	HLA- DR	CD45	CD42a/CD61	CD203c	CD34	CD117	CD123	CD4
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA-M7								
TUBO 7	HLA- DR	CD45	CD41a	CD25	CD34	CD117	CD42b	CD9

11.2 Diagrama de flujo de la caracterización inmunofenotípica de las neoplasias hematopoyéticas según EuroFlow

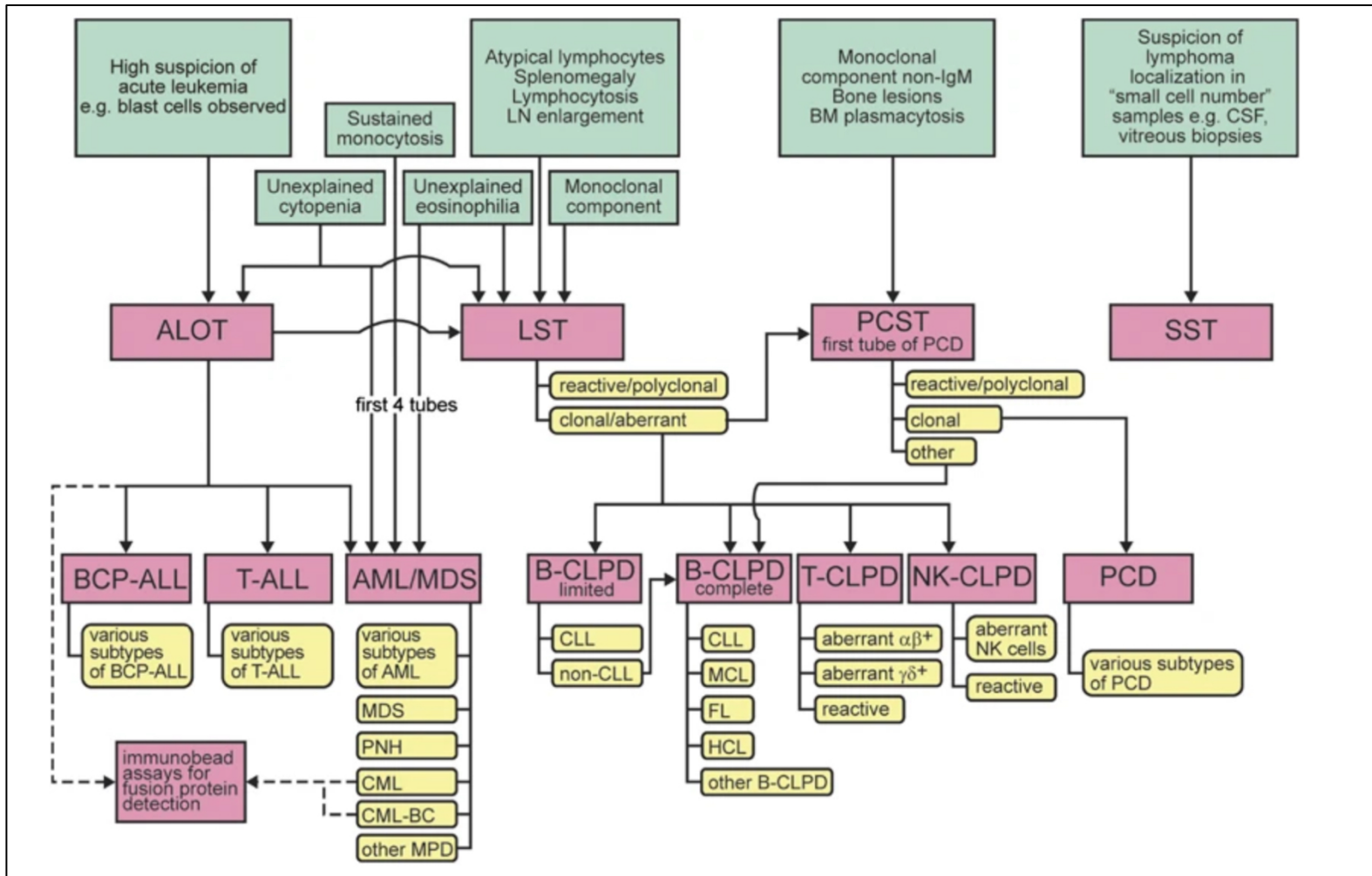


Imagen: (van Dongen, y otros, 2012)

11.3 Constancia de participación en el LIV Congreso Nacional Mexicano de Patología Clínica.

