



UNIVERSIDAD



AUTÓNOMA DE CHIAPAS
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CAMPUS IV

**“CARACTERIZACIÓN INMUNOFENOTÍPICA Y GENÉTICA DE
LEUCEMIAS EN PACIENTES QUE ASISTEN AL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS, EN EL
PERIODO DE 2020 A 2022”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN
CIENCIAS EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

PRESENTA

JORGE GREGORIO HERNÁNDEZ ORANTES PS1480

DIRECTOR DE TESIS

M.C. DANIEL MARCOS MINA

TAPACHULA, CHIAPAS; MÉXICO MAYO 2024





Tapachula, Chis., a
22 de abril del 2024
Oficio No. FCQ/D/0266/2024

Q.F.B. JORGE GREGORIO HERNANDEZ ORANTES.
PASANTE DE LA MAESTRIA EN CIENCIAS EN BIOQUIMICA CLINICA.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS CAMPUS IV; UNACH.
P R E S E N T E.-

DE ACUERDO CON LA RESPUESTA QUE EMITIERON LOS SINODALES QUE REVISARON EL PROYECTO DE TESIS PROFESIONAL TITULADO: **“CARACTERIZACIÓN INMUNOFENOTÍPICA Y GENÉTICA DE LAS LEUCEMIAS EN PACIENTES QUE ASISTEN AL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS, EN EL PERIODO DE 2020 A 2022”**, ME ES GRATO INFORMARLE QUE SE LE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE LA MISMA.

ASIMISMO, ME PERMITO INFORMAR A USTED QUE DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 346 DEL ESTATUTO INTEGRAL DE ESTA UNIVERSIDAD EL JURADO ASIGNADO PARA SU EXAMEN PROFESIONAL QUEDA INTEGRADO DE LA SIGUIENTE MANERA:

M.C. ELEAZAR SERRANO GUZMAN	PRESIDENTE
M.C. PAMELA DAVID RUIZ ESCOBAR	SECRETARIO
M.C. DANIEL MARCOS MINA	VOCAL

A T E N T A M E N T E
“POR LA CONCIENCIA DE LA NECESIDAD DE SERVIR”

DR. LUIS MIGUEL CANSECO AVILA
DIRECTOR



C.c.p. Archivo/minutario.



Código: FO-113-05-05

Revisión: 0

CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE LA TESIS DE TÍTULO Y/O GRADO.

El (la) suscrito (a) JORGE GREGORIO HERNÁNDEZ ORANTES,
Autor (a) de la tesis bajo el título de "CARACTERIZACIÓN INMUNOFENOTÍPICA Y
GENÉTICA DE LEUCEMIAS EN PACIENTES QUE ASISTEN AL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS, EN EL PERIODO DE 2020 A 2022,"
presentada y aprobada en el año 20 24 como requisito para obtener el título o
grado de MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOQUÍMICA CLÍNICA, autorizo licencia
a la Dirección del Sistema de Bibliotecas Universidad Autónoma de Chiapas (SIBI-
UNACH), para que realice la difusión de la creación intelectual mencionada, con fines académicos
para su consulta, reproducción parcial y/o total, citando la fuente, que contribuya a la
divulgación del conocimiento humanístico, científico, tecnológico y de innovación que se
produce en la Universidad, mediante la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Consulta del trabajo de título o de grado a través de la Biblioteca Digital de Tesis (BIDITE) del Sistema de Bibliotecas de la Universidad Autónoma de Chiapas (SIBI-UNACH) que incluye tesis de pregrado de todos los programas educativos de la Universidad, así como de los posgrados no registrados ni reconocidos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad del CONACYT.
- En el caso de tratarse de tesis de maestría y/o doctorado de programas educativos que sí se encuentren registrados y reconocidos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), podrán consultarse en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Chiapas (RIUNACH).

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; a los 30 días del mes de ABRIL del año 20 24.

JORGE GREGORIO HERNÁNDEZ ORANTES

Nombre y firma del Tesista o Tesistas

Agradecimientos:

Primeramente, a Dios, por darme la oportunidad de alcázar este logro académico, por la salud y fortaleza para desenvolverme académicamente, y por estar al pendiente de mis ruegos.

Al Hospital de Especialidades Pediátricas y a la Sección 98 del SNTSA, por la oportunidad de capacitarme y elaborar este trabajo de grado.

A la Facultad de Ciencias Químicas por abrir y mantener el programa de Maestría, y brindarme la oportunidad de realizar mis estudios.

A los catedráticos de la Maestría, por sus enseñanzas, guías y recomendaciones

Al Mtro. Daniel Marcos Mina, por brindarme la oportunidad de Dirigirme esta Tesis, por su guía y recomendaciones

Al Programa Institucional para la Obtención del Grado Académico (PIGA), encabezado dignamente por el Dr Carlos Ignacio López Bravo, por rescatarme, orientarme y exigirme hacer algo que pensé que no podría concluir.

Dedicatoria:

A mis hijos: Diego, Kevin y Esteban, mi motivación para seguir adelante

A Sary, por ser mi compañera de vida, por ser mi guía, motivación y apoyo

A mis padres Gregorio y Herminia, por sus enseñanza, comprensión y apoyo

A mis amigos y compañeros de Maestría, por las anécdotas compartidas

A los pacientes incluidos en el presente trabajo, que el conocimiento aquí vertido sea aprovechado en pro de la mejora de su atención.

Índice General

Resumen.....	1
Introducción:.....	3
Objetivos	7
General:	7
Específicos:.....	7
CAPÍTULO 1 Marco Teórico:.....	8
1.1 Antecedentes.....	8
1.2 Introducción al Marco Teórico.....	11
1.3 La Sangre.....	11
1.3.1 Componentes Leucocitarios de la Sangre.....	12
Neutrófilos.....	12
Fagocitos mononucleares.....	12
Basófilos.....	13
Eosinófilos.....	13
Linfocitos.....	13
1.4 Sistema Hematopoyético y Factores de Crecimiento.....	13
1.4.1 La Hematopoyesis.....	14
1.4.2 Eritropoyesis.....	14
1.4.3 Leucopoyesis.....	15
1.4.4 Megacariopoyesis.....	15
1.5 Leucemias.....	15
1.5.1 Clasificación de la Leucemia Aguda.....	16
1.5.2 Diagnóstico de Leucemias Agudas.....	20
1.6 Leucemogénesis.....	23
CAPÍTULO 2 Metodología.....	25
2.1 Área de Estudio.....	25

2.2 Tipo de Estudio.....	26
2.3 Población de Estudio.....	26
2.4 Tamaño de Muestra y Tipo de Muestreo.....	26
2.5 Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.....	27
2.5.1 Criterios de Inclusión:.....	27
2.5.2 Criterios de Exclusión:.....	27
2.5.3 Criterios de Eliminación:.....	27
2.6 Técnicas de Laboratorio a Utilizar.....	27
2.6.1 Obtención de Muestras.....	27
2.6.2 Algoritmo de Trabajo.....	27
2.7 Variables de Estudio y Análisis Estadístico.....	32
2.7.1 Variables de Estudio.....	32
Variable dependiente.....	32
Variables Independientes.....	32
2.7.2 Análisis de estadístico.....	32
CAPÍTULO 3 Resultados y Discusiones.....	33
3.1 Resultados.....	33
3.1.1 Datos Demográficos.....	46
Datos Demográficos de Leucemias Linfoblásticas Aguda.....	48
Datos Demográficos de Leucemias Mieloides Agudas.....	49
3.1.2 Por tipo de Leucemia.....	51
Leucemias Agudas Linfoides B.....	52
Leucemias Agudas Linfoides T.....	53
Leucemias Mieloides Agudas.....	53
Otro Tipo de Leucemias.....	54
3.1.3 Identificación de Alteraciones Genéticas Recurrentes.....	54
Alteraciones Genéticas Recurrentes en LAL B.....	54

Alteraciones Genéticas Recurrentes en LMA.	56
Alteraciones Genéticas Recurrentes en Otras Leucemias.	57
3.1.4 Alteraciones Cromosómicas.	57
Cariotipo en LLA B.	58
Cariotipos en LMA.	59
Cariotipos en LLA-T.	60
Cariotipos en Otras Leucemias.	60
3.2 Discusiones.	61
Conclusiones.	66
Referencias.	67

Índice de Tablas

Tabla 1 <i>Clasificación Morfológica de la FAB para Leucemia Linfoblástica Aguda</i>	17
Tabla 2 <i>Subtipos de LMA definidos en la clasificación FAB</i>	18
Tabla 3 <i>Marcadores de Inmunofenotipo 1er paso</i>	29
Tabla 4 <i>Marcadores de Inmunofenotipo 2do paso</i>	31
Tabla 5 <i>Descripción de los casos</i>	33
Tabla 6 <i>Distribución de casos de leucemia en el HEP por grupos de Edad, periodo 2020-2022</i>	46
Tabla 7 <i>Casos de Leucemia en el HEP por año</i>	47
Tabla 8 <i>Distribución de casos de LLA en el HEP por grupos de Edad, periodo 2020-2022</i>	48
Tabla 9 <i>Distribución de casos de LMA en el HEP por grupos de Edad, periodo 2020-2022</i>	50
Tabla 10 <i>Estirpe celular de los casos de Leucemia en el HEP en el periodo 2020-2022</i>	51
Tabla 11 <i>Alteraciones genéticas recurrentes en LAL B del HEP en el periodo 2020-2022</i>	55
Tabla 12 <i>Alteraciones genéticas recurrentes en LMA del HEP en el periodo 2020-2022</i>	56

Índice de Figuras

Figura 1 <i>Cariotipo Humano</i>	21
Figura 2 <i>Ubicación del Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas</i>	25
Figura 3 <i>Diagrama de representación de los principios de citometría de flujo</i>	28
Figura 4 <i>Detección de FSC y SSC</i>	29
Figura 5 <i>Positividad de marcadores</i>	30
Figura 6 <i>Gráfico de Puntos, población positiva y grado de positividad</i>	30
Figura 7 <i>Grafica FSC vs SSC y CD45 vs SSC</i>	31
Figura 8 <i>Números de casos de leucemia por edad en el HEP</i>	46
Figura 9 <i>Recuento del sexo de los pacientes con leucemia en el HEP, periodo 2020-2022</i>	47
Figura 10 <i>Casos de Leucemia en el HEP por año</i>	48
Figura 11 <i>Números de casos de LLA por edad en el HEP</i>	49
Figura 12 <i>Recuento del sexo de los pacientes con LLA en el HEP, periodo 2020-2022</i>	49
Figura 13 <i>Números de casos de LMA por edad en el HEP</i>	50
Figura 14 <i>Recuento del sexo de los pacientes con LMA en el HEP, periodo 2020-2022</i>	51
Figura 15 <i>Porcentaje de las estirpes celulares de las leucemias en HEP periodo 2020-2022</i> ..	52
Figura 16 <i>Subtipos de LAL B en el HEP periodo 2020-2022</i>	52
Figura 17 <i>Subtipos de LLA T en el HEP periodo 2020-2022</i>	53
Figura 18 <i>Subtipos de LMA en el HEP periodo 2020-2022</i>	54
Figura 19 <i>Alteraciones Genéticas Recurrentes en LAL B en el HEP periodo 2020-2022</i>	55
Figura 20 <i>Alteraciones Genéticas Recurrentes en LMA en el HEP periodo 2020-2022</i>	57
Figura 21 <i>Alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales en leucemias HEP periodo 2020-2022</i>	58
Figura 22 <i>Alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales en LLA B HEP periodo 2020-2022</i>	59
Figura 23 <i>Alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales en LMA periodo 2020-2022</i> 60	

Resumen

Introducción: Las leucemias son el principal cáncer y la segunda causa de muerte en menores de edad en México. La caracterización correcta del tipo de leucemia, así como la identificación de alteraciones genéticas recurrentes actualmente es de vital importancia, debido a que los estándares de tratamientos médicos actuales utilizan la estratificación del riesgo de mortalidad del tipo específico de leucemia. En México se observan tasas de curación de apenas 20%. Entre las causas de esta baja tasa de supervivencia se encuentra infraestructura obsoleta, la falta de diagnóstico correcto oportuno, la falta de los tratamientos, muerte temprana por exceso de toxicidad del medicamento, exceso de recaídas, etc. Dentro de los estudios epidemiológicos de leucemia se ha documentado una mayor predisposición a los varones, la edad promedio en que se presentan los casos son los 10 años. Los objetivos que pretende esta investigación son “Caracterizar por inmunofenotipo y genética las leucemias en pacientes menores de 18 años, que asisten al Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, en el periodo de 2020 a 2022; como parte de la evaluación diagnóstica y pronóstica.

Metodología: Se realizó un estudio de tipo transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo; donde se analizaron 215 casos de pacientes del Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, que se obtuvieron de la base de datos de gestión de laboratorio Labsis, los cuales fueron positivos a leucemia según el inmunofenotipo. Se importaron a una base de datos de Excel la edad, sexo, inmunofenotipo, alteración genética y cariotipo; donde se filtraron y se obtuvieron gráficas y tablas.

Resultados: la edad promedio de diagnóstico fue de 7.92 años, con un predominio del sexo masculino sobre el femenino con una razón de 1.26. De los 215 casos de leucemia, la Leucemia Aguda Linfoblástica B (LAL B) tuvo 76.74% de presencia, la Leucemia Mieloide Aguda (LMA o LAM) tuvo 16.28% de presencia, la Leucemia Aguda Linfoblástica T (LAL T) tuvo 4.65% de presencia, la Leucemia Mieloide Crónica (LMC o LGC) tuvo 1.4% de presencia, la Leucemia de Células nK tuvo 0.47% de presencia, y la Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides tuvo 0.47% de presencia. El 24.74% de los pacientes a los que se les analizó alteraciones genéticas recurrentes presentó alguna de ellas, en LLA la más común fue: $t(1;19)(q23;p13)$ E2A/PBX1, mientras que en las LMA la más común fue $t(15;17)(q22;q21)$ PML/RARA. A 186 pacientes se les realizó cariotipo oncológico encontrando 30.11% con alteraciones numéricas y/o estructurales, 61.83% mostraron un cariotipo normal, y un 8.06% no tuvieron desarrollo celular.

Conclusiones: Se observó que nuestra proporción de casos es semejante a lo reportado por otros autores del país, encontrado un predominio de la LLA B sobre las demás leucemias, seguido de las LMA,

así como el predominio del sexo masculino sobre el femenino en relación 1.26, que la edad promedio al diagnóstico fue de 7.92 años, y que el grupo de edad más afectado fue de 3 a 5 años. Con lo descrito en este trabajo nos abre el panorama para saber con qué tipos de casos hematológicos nos podemos enfrentar como profesionales de salud, así como crear conciencia sobre políticas públicas para enfrentar estas patologías, y ahondar más en posibles causas genéticas aun no descritas.

Introducción:

En el presente trabajo se toma como objeto de estudio a la población de niños chiapanecos, y circunvecinos, que lamentablemente llegan a presentar el padecimiento hematológico de leucemia. Como parte de la respuesta que se presenta a esta problemática, por parte de los sistema de servicios de salud: Seguro Popular (SP), Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI), Servicios de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar (IMSS-Bienestar); se realizó la presente investigación de las Características inmunofenotípicas y alteraciones genéticas de las leucemias en pacientes menores de 18 años (pediátricos), que asistieron al Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, en el periodo de 2020 a 2022; un periodo muy importante, primero por ser periodo de transición de los servicios de salud pública (SP-INSABI), y segundo por ser periodo coincidente con la pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2.

Las leucemias en menores de 15 años es el principal cáncer que se presenta en esta etapa de la vida, y es la segunda causa de muerte en menores de edad en México, al igual que el resto del mundo. Como parte de la evolución de la salud pública, las enfermedades infecciosas que hace años causaban un gran número de defunciones en la población infantil a principios del siglo XX, han dejado de ser la principal causa de muerte, esto por el desarrollo de tratamientos específicos contra agentes patógenos, y el desarrollo de procesos industriales más higiénicos; esto ha dejado el lugar alas neoplasias malignas como la principal causa de mortalidad infantil, solo por detrás de los accidentes automovilísticos. Por lo que es crucial para los organismos rectores de salud nacional e internacional redoblar esfuerzos para contener estas enfermedades y evitar su posterior mortalidad.

Anualmente instituciones de geografía y salud a nivel regional y mundial han constatado un aumento progresivo de las enfermedades neoplásicas, por lo que es imperante crear conciencia sobre estos padecimientos, para conocer su real dimensión. Parte del crecimiento de este padecimiento puede deberse a la mejora tecnológica para llegar a su correcto diagnóstico, aunque a la par es posible que factores medioambientales desencadenantes de cáncer y/o leucemia hayan aumentado su número debido a la actividad humana (radiaciones ionizantes, sustancia toxicas empleadas en la industria, contaminación química de agua y aire, etc.).

La caracterización correcta del tipo de leucemia, así como la identificación de alteraciones genéticas recurrentes actualmente es de vital importancia, debido a que los estándares de tratamientos médicos actuales utilizan la estratificación del riesgo de mortalidad del tipo específico de leucemia, por lo que el medico dictaminara si un paciente es de riesgo

bajo, estándar o alto, con lo cual puede reducir o aumentar la intensidad de su tratamiento, y por consiguiente aumentar la sobrevida.

En países de primer mundo, como Estados Unidos, se observa que, en el tratamiento de la leucemia aguda linfocítica, obtienen una sobrevida entre el 80 y 90% de sus pacientes, mientras que países en vías de desarrollo, como México, se observan tasas de curación de apenas 20%. Entre las causas de esta baja tasa de sobrevida se encuentra infraestructura obsoleta, la falta de diagnóstico correcto oportuno, la falta de los tratamientos, muerte temprana por exceso de toxicidad del medicamento (efectos secundarios) al no tener pruebas de medición terapéutica, exceso de recaídas, etc.

Dentro de los estudios epidemiológicos de la leucemia aguda, se ha documentado una mayor predisposición a los varones, la edad promedio en que se presentan los casos son los 10 años. La tasa de casos, así como la proporción del tipo y subtipo de leucemia varía de un lugar geográfico a otro en México, esto se ve influenciado a la composición étnica de nuestro país que tiene gran variación.

El presente trabajo pretende ser una base de conocimiento para que se refleje lo más fidedignamente los casos de leucemia pediátrica que se presenta en nuestra comunidad, la cual a pesar de ser un padecimiento que tiene una alta mortalidad, su diagnóstico oportuno le brindaría una mayor probabilidad de supervivencia. Este trabajo pretende ser una fuente de conocimiento, que sirva como base para futuras investigaciones, para mejoras y propuestas de tratamiento, y de pronóstico, o aun cabe la posibilidad de que, con la implementación de mejor tecnología, se logre discernir nuevas subcategorizaciones de una enfermedad que actualmente vemos como una sola.

En Chiapas el cáncer, al igual que el resto de la república, es la segunda causa de muerte dentro de la población de 5 a 14 años, y se manejan bajo control aproximadamente a 300 infantes al año. Por lo que es imperativo estandarizar su diagnóstico, manejo y control de este padecimiento. En respuesta a esta problemática en nuestra región, se creó el Hospital de Especialidades Pediátricas en el 2006, el cual a la fecha son receptores del 90 por ciento de la población infantil chiapaneca y de municipios circundantes de Oaxaca, del Sur de Veracruz, e incluso de Guatemala.

Como parte de la entrega de resultado se realiza este trabajo, sin fin de presunción, solo como muestra de la realidad de este padecimiento en nuestra región.

Abonando a la resolución de problemas de salud pública, conocer nuestra realidad es vital, para dictar políticas en materia de salud que paleen o contrarresten la problemática. El cáncer infantil, y en específico la leucemia, es una realidad que se mantiene como causa

importante de mortalidad pediátrica en Chiapas. Conocer el tipo y el número de casos ayudaría a prepararnos en materia de recurso humanos y materiales que estén preparados para atender este desafío, así como a nuestras autoridades preparar lo necesario en capacitación, insumos de diagnóstico necesario para asegurar un diagnóstico pronóstico, tratamiento y seguimiento de calidad; que de esta manera contribuyan a mejorar la sobrevivencia de este padecimiento.

Este trabajo al ser descriptivo observacional no tiene propiamente una hipótesis que pretenda dilucidar, salvo que trata de revisar si nuestras proporciones y/o tasas de casos de leucemias agudas se asemejan a lo reportado en otras regiones nacionales e internacionales.

La pregunta que trata de responder este trabajo de tesis es el saber cuáles nuestra situación en relación con los casos de leucemia aguda en menores de nuestro estado, ¿Cuál es el número de casos atendidos en un hospital de tercer nivel?, ¿Cuáles son los tipos de leucemias atendidas?, ¿Cuál es la proporción de casos de leucemia que presentan alteraciones genéticas recurrentes y que tipos son?

Los objetivos que pretende esta investigación son “Caracterizar inmunofenotípica y genéticamente los casos de leucemia por citometría de flujo en pacientes pediátricos menores de 18 años con cuadro clínico compatible que asisten al Hospital de Especialidades Pediátricas en el periodo de 2020 a 2022; Para cumplir con lo anterior se pretende elaborar una base con los datos de los pacientes positivos a leucemia, clasificar los casos de leucemia aguda y crónica, según su expresión inmunofenotípicas, determinar la presencia de alteraciones genéticas recurrentes de los casos positivos a leucemia aguda, según el inmunofenotipo de diagnóstico, y finalmente comparar la frecuencia de casos positivos de leucemia, según su fenotipo y genotipo, con lo reportado en la bibliografía

A lo largo del recorrido de la presente tesis se presenta los siguientes componentes:

El marco teórico se presenta las características físicas, químicas y biológicas de la sangre, así como los componentes celulares de la sangre, a continuación, se hace evidente el cómo se sustituye de forma normal los componentes celulares de la sangre a través de un proceso llamado hematopoyesis, con lo cual se regula homeostáticamente su función. De ahí se parte como una posible alteración genética la posibilidad de desarrollar leucemia en el proceso hematopoyético, y como este sustituye a los componentes sano de la biota medular. A continuación, se sigue la explicación de la clasificación morfológica de las leucemias, y las causas genéticas que lo acompañan, después se desprende las posibles técnicas para su diagnóstico, y pronóstico, como lo es la citometría de flujo y la biología molecular

Posteriormente describimos los objetivos del presente trabajo del que se refiere de forma general: Caracterizar inmunofenotípicas y genéticamente las leucemias en pacientes

menores de 18 años, que asisten al Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, en el periodo de 2020 a 2022. Y específicos: Elaborar una base con los datos de los pacientes positivos a leucemia aguda que asisten al servicio de Hemato-Oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas. Clasificar los casos de leucemia aguda en según su expresión inmunofenotípicas Determinar la presencia de alteraciones genéticas recurrentes de los casos positivos a leucemia aguda, según el inmunofenotipo de diagnóstico. Comparar la frecuencia de casos positivos de leucemia, según su fenotipo y genotipo, con lo reportado en la bibliografía.

Luego continuamos con la metodología que describe a este trabajo de investigación como transversal, observacional, descriptivo y retrospectivo, el número de pacientes fue de 215 en estos tres años, que se obtuvieron de la base de datos de gestión de laboratorio Labsis, los cuales fueron positivos a leucemia según la citometría de flujo y la morfología, así también la sospecha clínica del médico tratante. Se trasladaron los datos de interés a una base de datos de Excel donde se filtraron y se obtuvieron gráficas y tablas que se presentaran en resultados, así como el manejo de tablas dinámicas propuesta por el software

Los resultados se exponen en gráficos y tablas, donde se muestra que la LAL B es la leucemia más común, seguida de la LMA, y posteriormente la LAL T.

En discusiones se presentan dos grandes apartados, en el primero se trata de desmenuzar los resultados propios, obtenidos por nuestro análisis, y sus principales causas; y en segunda parte se trata de comprender la similitud y la diferencias con respecto a lo que abordan otros autores.

Como conclusiones, se elaboró una base con los datos de los 215 pacientes con cuadro de leucemia de primera vez, y se caracterizó el inmunofenotipo y la genética de las leucemias en pacientes menores de 18 años, que asisten al Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, en el periodo de enero de 2020 a diciembre 2022.

Objetivos

General:

Caracterizar el inmunofenotipo y la genética de las leucemias en pacientes menores de 18 años, que asisten al Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, en el periodo de 2020 a 2022; que permitan comprender la evaluación diagnóstica y pronóstica.

Específicos:

- Elaborar una base con los datos de los pacientes positivos a leucemia aguda que asisten al servicio de Hemato-Oncología del Hospital de Especialidades Pediátricas, que nos permita describir los casos
- Clasificar los casos de leucemia aguda según su expresión inmunofenotípica, que nos informa de la expresión antigénica
- Determinar la presencia de alteraciones genéticas recurrentes de los casos positivos a leucemia aguda, según el inmunofenotipo de diagnóstico, para confirmar la tipificación leucémica
- Comparar la frecuencia de casos positivos de leucemia, según su fenotipo y genotipo, con lo reportado en la bibliografía.

CAPÍTULO 1 Marco Teórico:

1.1 Antecedentes.

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad entre niños y adolescentes en todo el mundo; cada año se diagnostica cáncer a aproximadamente 400.000 niños de entre 0 y 19 años. Los tipos de cáncer más comunes son la leucemia, el cáncer cerebral, el linfoma y los tumores sólidos, en este orden (González-Salas et al. 2012; OMS 2021; MedlinePlus 2023)

En México y en Estados Unidos (EE. UU.) al igual que al resto del mundo las leucemias son el cáncer más común en niños; siendo la leucemia aguda, detrás de los accidentes de vehículo motor, la principal causa de morbilidad y mortalidad (Whitehead et al. 2016; INEGI 2018;).

En países de primer mundo, como EE. UU., entre el 80 y 90% de los niños afectados de cáncer se curan; con menos secuelas que los regímenes anteriores. Pero en los países en vías de desarrollo, como el nuestro, la tasa de curación es de aproximadamente el 20%. Las causas de las menores tasas de supervivencia en los países de menores ingresos son la incapacidad de obtener un diagnóstico correcto y precoz, la inaccesibilidad de los tratamientos, el abandono del tratamiento, la muerte por toxicidad (efectos secundarios) y el exceso de recidivas, en parte debidas a la falta de acceso a medicamentos y tecnologías esenciales (OMS 2021).

Whitehead et al. (2016) Encontró que aproximadamente 3,800 niños son diagnosticados anualmente con leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia mieloblástica aguda (LMA) en los Estados Unidos (EE. UU.); y que se ha registrado un aumento gradual, de la tasa de incidencia ajustada por edad, de la leucemia infantil en EE. UU. Desde 1975 a 2012; lo que ha llevado a un aumento general del 55% en el número anual de casos. Los niños de ascendencia latina tienen una mayor incidencia de leucemia que los blancos, afroamericanos o asiáticoamericanos, esta incidencia en niños latinos también ha mostrado un ritmo de crecimiento mayor que al del resto de los niños; sugiriendo que los niños son más vulnerables o expuestos a factores ambientales dañinos que otros

Ortega Sánchez et al. (2007) Reportó que, en México, en el año 2000 se informaron 1,926 casos nuevos, con tasa de 2/100,000 habitantes. De éstos 53% fueron hombres, con dos picos de manifestación, el primero en edad escolar y el segundo por arriba de 65 años. Las entidades federativas con mayor morbilidad fueron: Distrito Federal, Chiapas y Jalisco.

Lepe-Zúñiga et al. (2017) encontró en un estudio realizado en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, que la edad promedio de los pacientes diagnosticados con leucemia aguda fue de 7 años 8 meses. La distribución de los casos por grupos de edad mostró que 31 casos (38.3%) fueron menores de 5 años, 24 (29.6%) de 5 a 9 años, 20 (24.7%)

de 10 a 14 años y 6 (7.4%) de 15 a 18 años. La relación para estos casos fue de 1.3:1 (masculino/femenino). Las proporciones de leucemia aguda, fue de LAL B 75.3%; LMA 16%; LAL T 3.7%; B-M 3.7% y de células NK 1.2%. Las alteraciones genéticas estuvieron presentes en 40.6% de las B y en 69% de las mieloides. La hiperdiploidía se presentó en el 20% de los casos B.

Alonso et al. (2006) Estudiaron en el Hospital de Pediatría Garrahan, de Buenos Aires, Argentina; 151 pacientes (masculinos: 84/femeninos: 67) con diagnóstico de LLA menores de 15 años; siendo el promedio de edad al diagnóstico de 6,5 años. La distribución de los inmunofenotipos analizados por Citometría de Flujo fue la siguiente: 8 Early-B, 80 Común, 43 Pre-B, 15 precursor T, y 5 de inmunofenotipo ambiguo. Se obtuvo resultado informativo por CC en 116 de los pacientes. La búsqueda por RT-PCR se realizó en 129/151 pacientes (85,4%); los resultados fueron: TEL-AML1: 15(11,6%); E2A-PBX1:5(3,9%); MLL-AF4: 11(8,5%); BCR-ABL: 2(1,6%); negativo para los 4 rearrreglos: 92(71,3%).

Dorantes-Acosta et al. (2012) realizaron un estudio retrospectivo en nueve hospitales afiliados al Seguro Popular en la República Mexicana, donde incluyeron 296 pacientes vivos y 95 fallecidos. Encontrando que la media de edad fue de 6.48 años en los vivos y 8.31 años en los fallecidos. Los signos y síntomas para solicitar la atención médica fueron fiebre, palidez, astenia y adinamia. Las principales alteraciones hematológicas fueron anemia y trombocitopenia. El 86.4% de la muestra contaba con inmunofenotipo, de los cuales el 91% de las leucemias fueron de precursores de células B; 6%, de células T; y 2%, bifenotípicas).

Pérez-Saldívar et al. (2011), realizaron un estudio con niños menores de 15 años que fueron diagnosticados en 2006 y 2007 con leucemia, residentes de la Ciudad de México, en el que 228 cumplieron los criterios para su inclusión. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) fue el tipo más frecuente, constituyendo el 85,1%, seguida de la leucemia mieloblástica aguda con el 12,3% y la leucemia mieloide crónica con el 1,7%. El grupo de edad más frecuente fue de 2 a 6 años. En los casos de LLA, el 73,2 % tenía inmunofenotipo de células B precursoras y el 12,4 % tenía inmunofenotipo de células T.

Zapata-Tarres et al. (2017) encontraron, en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, con 84 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda; que 67 pacientes fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, y 17 con leucemia mieloide aguda. El grupo más frecuente de edad al diagnóstico fue de dos a tres años. En 25 pacientes (40%) con LLA y en 6 pacientes (35%) con LMA se identificaron al menos una alteración molecular. En LLA la alteraciones más común fue t(9:22) (q34;q11), con 8 casos; mientras que en LMA las más comunes fueron t(15;17) (q22;q12) y t(8;21) (q22;q22), con 2 casos cada uno.

Lagunas-Rangel (2016), describió que la LMA representa del 15 al 20% de las leucemias agudas en niños y el 80% en adultos. La LMA es la forma predominante de leucemia en el periodo neonatal y adulto, pero representa una pequeña proporción de casos durante la infancia y la adolescencia. El rango de incidencia es aproximadamente 1.5 por 100,000 en infantes menores de un año de edad, decrece a 0.4 por 100,000 en niños de edades entre 5 y 9 años, posteriormente se incrementa gradualmente a aproximadamente 1 por cada 100,000 personas hacia los 25 años de edad, y finalmente comienza a incrementarse exponencialmente hasta aproximadamente a 25 por 100,000 personas en octogenarios.

López (2018) comentó que en Chiapas el cáncer infantil, al igual que el resto de la república, es la segunda causa de muerte dentro de la población de 5 a 14 años de edad y el último censo arrojó que se tenían a 300 infantes en control, además se tienen de 120 a 140 nuevos casos al año por Cáncer Infantil, de estos en el 60 por ciento predomina la Leucemia Aguda Linfoblástica.

Existen diversas limitantes en nuestro país para la realización de un registro adecuado como la falta de reporte de casos en zonas rurales o unidades de tercer nivel, la incorrecta clasificación acorde con el catálogo de enfermedades CIE-10 o las limitaciones del seguimiento por cambios a otras instituciones (González-Salas et al. 2012). En respuesta a esta problemática en nuestra región, se creó el Hospital de Especialidades Pediátricas en el 2006, el cual a la fecha son receptores del 90 por ciento de la población infantil chiapaneca y de municipios circundantes de Oaxaca, del Sur de Veracruz, e incluso de Guatemala (López 2018).

1.2 Introducción al Marco Teórico.

En este capítulo se pretende abarcar los temas teóricos más importantes para la mejor comprensión de este trabajo de tesis “Caracterización Inmunofenotípica y Genética de Leucemias en Pacientes que asisten al Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, en el periodo de 2020 a 2022”. Se dará un breve repaso al tejido sanguíneo, su función y génesis; se dará un mayor énfasis a los componentes leucocitarios como responsables celulares de leucemia; se tocará el tema de duplicación y diferenciación celular, los factores de crecimiento responsables de la división celular; y entraremos en materia al tema de leucemia como una desregulación de la división y diferenciación en la Leucopoyesis; así como las herramientas actuales de diagnóstico de esta patología.

1.3 La Sangre.

La sangre, componente vital que circula en el cuerpo, está constituida por una parte líquida denominada plasma y de elementos celulares, como leucocitos, eritrocitos y plaquetas. La cantidad de sangre en un adulto es de alrededor de 6 litros, entre el 7 y 8% del peso corporal. El plasma corresponde a un 54% del volumen sanguíneo, 45% de eritrocitos y 1% de leucocitos y plaquetas, aproximadamente en condiciones normales (McKenzie 2000, p. 3).

El principal componente del plasma es el agua, que contiene iones disueltos, proteínas, carbohidratos, grasas, hormonas, vitaminas y enzimas. El principal componente proteico del plasma es la albúmina, que es el componente más importante para mantener la presión osmótica. La albúmina también actúa como molécula portadora, transportando compuestos como la bilirrubina y el hemo. Las inmunoglobulinas y el complemento son proteínas involucradas en la respuesta inmunológica. Las proteínas de la coagulación responsables de la hemostasia circulan en la sangre como enzimas inactivas hasta que se necesitan para el proceso de coagulación. El plasma sanguíneo también actúa como medio de transporte de nutrientes y metabolitos celulares (McKenzie 2000, p. 3-4).

Cada uno de los tres constituyentes celulares de la sangre tiene funciones específicas. Los eritrocitos contienen la proteína vital hemoglobina, que es responsable del transporte de oxígeno y dióxido de carbono entre los pulmones y los tejidos corporales, viven aproximadamente 120 días. Hay cinco tipos principales de leucocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos. Son los encargados de defender el organismo frente a antígenos extraños como bacterias y virus, que son generadores de potenciales infecciones y enfermedades; el tiempo de vida depende del tipo celular. Las plaquetas son necesarias para mantener la hemostasia, estas se adhieren entre sí para formar un coágulo o “tapón” que ayuda a controlar el sangrado, viven en el cuerpo entre 7 y 10 días. Los glóbulos circulan a

través de los vasos sanguíneos, que se distribuyen por todos los tejidos del cuerpo. Los eritrocitos y las plaquetas llevan a cabo sus funciones sin salir de los vasos, pero los leucocitos diapedesan (atraviesan las paredes de los vasos) a los tejidos donde se defienden contra la invasión de antígenos extraños (McKenzie 2000, p. 4; UC San Diego Health 2023).

1.3.1 Componentes Leucocitarios de la Sangre.

Los leucocitos son células que forman parte del sistema inmunitario, y están presentes normalmente en forma de células circulantes en la sangre y en la linfa, en forma de grupos definidos por criterios anatómicos en órganos linfáticos y en forma de células dispersas en casi todos los tejidos (Abbas et al. 2015, p.13).

Principalmente son reconocido cinco tipos de leucocitos diferenciados por sus características morfológicas con tinciones tipo Romanowsky y por sus funciones inmunes: neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

Neutrófilos. Son la población más abundante de leucocitos circulantes y median las primeras fases de las reacciones inflamatorias. Los neutrófilos circulan como células esféricas de unas 12 a 15 μm con proyecciones de membrana; su núcleo está segmentado en tres a cinco lóbulos conectados. El citoplasma contiene gránulos de dos tipos: específico y azurófilos. Los gránulos específicos son mayoría, y están llenos de enzimas como la lisozima, la colagenasa y la elastasa; estos gránulos no se tiñen intensamente. Los gránulos azurófilos, son lisosomas que contienen enzimas y otras sustancias microbicidas, como las defensinas y las catelicidinas. La producción de neutrófilos es activada por el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), y pueden aumentar su número en infecciones agudas. Los neutrófilos pueden circular por horas o días, y luego migrar a lugares (tejidos) de infección rápidamente tras la entrada de microbios; donde actúan durante 1 o 2 días y después mueren (McKenzie 2000, p. 71; Abbas et al. 2015, p. 14).

Fagocitos mononucleares. Comprende células circulantes llamadas monocitos y células residentes en los tejidos llamadas macrófagos. Las células de línea macrófagica surgen de células precursoras comprometidas que existen en la médula ósea, dirigidas por una proteína llamada factor estimulante de colonias de monocitos (o macrófagos) (M-CSF). Los precursores maduran a monocitos, que entran y circulan en la sangre, y después emigran a los tejidos, especialmente durante las reacciones inflamatorias, donde se convierten en macrófagos. Los monocitos miden de 10 a 15 μm y poseen núcleos en forma de riñón y un citoplasma finamente granular que contiene lisosomas, vacuolas fagocíticas y filamentos del citoesqueleto. Los monocitos son heterogéneos y consisten en diferentes subgrupos distinguibles por marcadores de la superficie celular y funciones. Los macrófagos tisulares

realizan varias funciones importantes en las inmunidades innata y adaptativa, como: ingerir y matar microbios, ingerir células muertas del anfitrión, reconocer e ingerir células apoptóticas antes de que estas puedan liberar su contenido e inducir respuestas inflamatorias, secreción de citocinas para reclutar más leucocitos sanguíneos hacia las zonas de infecciones, presentación de antígenos a los linfocitos T, promoción de la reparación de tejidos dañados, entre otras (Kumar et al. 2010, p. 30; Abbas et al. 2015, p. 14).

Basófilos. Son granulocitos sanguíneos que tiene núcleo bilobulado y miden de 10 a 14 μm . Derivan de progenitores de la médula ósea, maduran en la médula ósea y circulan en la sangre. Constituyen menos del 1% de los leucocitos sanguíneos. Normalmente no están presentes en los tejidos, pero pueden ser reclutados en algunas zonas inflamatorias. Contienen gránulos que se unen a pigmentos básicos. Sus gránulos contienen histamina y heparina, expresan receptores para la IgE, ligan IgE y pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE (McKenzie 2000, p. 83; Abbas et al. 2015, p. 16).

Eosinófilos. Son granulocitos sanguíneos que expresan gránulos citoplásmicos que contienen enzimas lesivas para las paredes celulares de los parásitos, pero que también pueden dañar los tejidos del anfitrión. Los gránulos de los eosinófilos contienen proteínas básicas que ligan pigmentos ácidos como la eosina. Miden de 12 a 17 μm y su núcleo tiene de 2 a 3 lóbulos. Los eosinófilos derivan de la médula ósea; las citocinas GM-CSF, IL-3 e IL-5 promueven la maduración del eosinófilo a partir de los precursores mielocíticos. Algunos eosinófilos están presentes normalmente en los tejidos periféricos, en especial en los recubrimientos mucosos de las vías respiratoria, digestiva y genitourinaria, y su número puede aumentar por su reclutamiento de la sangre en procesos inflamatorios (McKenzie 2000, p. 81-82; Abbas et al. 2015, p. 16).

Linfocitos. Son células que tiene una gran variabilidad de tamaño, que depende principalmente de la cantidad de citoplasma presente; por lo que se clasifican en linfocitos grandes y pequeños, aunque esto es irrelevante. Los linfocitos pequeños miden entre 7 a 10 μm , en los que el tamaño del núcleo representa el 90% del área celular (McKenzie 2000, p. 88-89; Abbas et al. 2015, p. 18).

1.4 Sistema Hematopoyético y Factores de Crecimiento.

El sistema hematopoyético tiene como función eliminar de la circulación las células defectuosas o aquellas que han cumplido con su ciclo de vida y reemplazarlas por células nuevas del mismo tipo. Este sistema está integrado por células de diferentes regiones en el organismo como son: la médula ósea, la sangre y el sistema linfoide. A partir de una Célula Madre Hematopoyética (CMH) se pueden originan todos los linajes sanguíneos. Las CMH son

multipotentes porque poseen la capacidad de generar a los linajes sanguíneos divididos en tres grandes grupos: La línea blanca que produce células linfoides: linfocitos B y T, y células mieloides: basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, monocitos y macrófagos, la línea roja que produce a los eritrocitos y finalmente, la línea trombocítica que da origen a megacariocitos y plaquetas. Son capaces de dividirse y dar origen a un gran número de células maduras, pero a la vez pueden generar células madre nuevas idénticas a sus predecesoras, manteniendo así simetría en sus procesos de división (autorrenovable) (Domínguez Pantoja et al. 2014)

1.4.1 La Hematopoyesis.

La hematopoyesis es un proceso continuo y regulado de producción de células sanguíneas que incluye la renovación, proliferación, diferenciación y maduración celular. En adultos la hematopoyesis se restringe principalmente a la médula ósea. Durante el desarrollo fetal, la distribución secuencial restringida de las células se inicia en el saco vitelino y luego progresa en la región del mesonefros aorta-gónada (fase mesoblástica), luego al hígado fetal (fase hepática) y finalmente reside en el hueso. médula (fase medular) (Keohane et al. 2016, p. 76)

1.4.2 Eritropoyesis.

La eritropoyesis ocurre en la médula ósea y es un proceso complejo y regulado para mantener un número adecuado de eritrocitos en la sangre periférica. La Células Formadoras de Unidades-Granulocitos, Eritrocitos, Monocitos y Megacariocitos (CFU-GEMM) da lugar a la primera colonia identificable de glóbulos rojos, denominada unidad formadora de brote eritroide (BFU-E). El BFU-E produce una gran colonia multi agrupada que se asemeja a un racimo de uvas que contiene hemoglobina de colores brillantes. Estas colonias van desde uno solo hasta 16 o más. Las BFU-E bajo la influencia de Interleucina-3 (IL-3), factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), Hormona Trombopoyetina (TPO) y el ligando KIT se desarrollan en colonias eritroides de unidades formadoras de colonias (CFU-E). La CFU-E tiene muchos receptores de Hormona Eritropoyetina (EPO) a la cual está restringida. La EPO sirve como un factor de diferenciación que hace que la CFU-E se diferencie en pronormoblastos, los primeros precursores de eritrocitos reconocidos visualmente en la médula ósea. La EPO es una glicoproteína específica de linaje producida en las células intersticiales peritubulares renales. La disponibilidad de oxígeno en el riñón es el estímulo que activa la producción y secreción de EPO. La EPO ejerce actúa al unirse a los receptores transmembrana expresados por progenitores y precursores eritroides. La EPO sirve para reclutar CFU-E del compartimento BFU-E más inmaduro, previene la apoptosis de los progenitores eritroides e induce la síntesis de hemoglobina (Keohane et al. 2016, p. 79-80).

1.4.3 Leucopoyesis.

La leucopoyesis se puede dividir en dos categorías principales: mielopoyesis y linfopoyesis. Los factores que promueven la diferenciación de CFU-GEMM en neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos incluyen GM-CSF, G-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), IL-3, Interleucina-5 (IL-5), Interleucina-11 (IL-11), y ligando KIT. GM-CSF estimula la proliferación y diferenciación de colonias de neutrófilos y macrófagos de la unidad formadora de colonias, granulocitos-monocitos. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF) estimulan la diferenciación de neutrófilos y la diferenciación de monocitos a partir de la unidad formadora de colonias, granulocitos, y la unidad formadora de colonias, monocitos. Los eosinófilos requieren GM-CSF, IL-5 e IL-3 para diferenciarse. Los requisitos para la diferenciación de basófilos son menos claros, pero parece depender de la presencia de IL-3 y ligando KIT. Los factores de crecimiento que promueven la diferenciación linfoide incluyen Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-7 (IL-7), Interleucina-12 (IL-12) e Interleucina-15 (IL-15) y, hasta cierto punto, Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-10 (IL-10), Interleucina-13 (IL-13), Interleucina-14 (IL-14) e Interleucina-16 (IL-16) (Keohane et al. 2016, p. 149-163).

1.4.4 Megacariopoyesis.

Se influye por GM-CSF, IL-3, Interleucina-6 (IL-6), IL-11, ligando KIT y TPO. El factor hormonal estimulante TPO (también conocido como ligando MPL), junto con IL-11, controla la producción y liberación de plaquetas. El hígado es el sitio principal de producción de TPO (Keohane et al. 2016, p. 167-168; González-Villalva et al. 2019).

1.5 Leucemias.

Las leucemias son un grupo de enfermedades que se caracterizan por una proliferación no regulada de células progenitoras neoplásicas del sistema hematopoyético que infiltran médula ósea, sangre y otros tejidos. La Leucemia se deben a mutación somática de la célula progenitora, ya sea de línea mieloide o linfoide, y puede encontrarse en lesiones metastásicas en todo el organismo. Este grupo de enfermedades se clasifican según su evolución, que varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente (McKenzie 2000, p. 431-432; Ortega-Sánchez et al. 2007; Keohane et al. 2016, p 605).

En 1945 Virchow, Bennett y Craigie informaron de casos de una enfermedad nueva, que designaron como “sangre blanca”; dos años más tarde, Virchow acuñó el término “leucemia” a esta entidad. Diferenció la leucemia de la leucocitosis, y describió dos tipos: esplénica y linfática, asociada con esplenomegalia, y ganglios grandes, respectivamente. Al

año siguiente, Friedreich describió la leucemia aguda y en 1878 Neumann estableció la existencia de leucemia mielógena. La introducción de nuevos métodos de tinción permitió la diferenciación de leucocitos “normales” y la identificación de tipos de células leucémicas; las leucemias esplénicas y mielógenas pronto fueron reconocidas como la misma enfermedad, originada a partir de un precursor mieloide. Posteriormente se identificaron células como mieloblasto, monoblasto y eritroblastos leucémicos. También se hizo evidente que algunas leucemias agudas se caracterizaban únicamente por leucocitos anormales en la sangre, no por leucocitosis. Para 1913, la leucemia podía clasificarse como linfocítica crónica, mielógena crónica, linfocítica aguda, mieloblástica o monocítica, o como eritroleucemia. Estos avances no sólo sirvieron como una clasificación más detallada de la leucemia, sino que también indirectamente nos mostraron la naturaleza de la hematopoyesis normal (Pui 2006, p. 3-4).

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es principalmente una enfermedad de niños pequeños, con máxima incidencia entre los 2 y 5 años de edad, y se caracteriza por una proliferación maligna de células progenitoras linfoides, las cuales reemplazan al tejido hematopoyético normal en la médula ósea e infiltran los ganglios linfáticos, bazo, hígado, y otros órganos; la célula predominante en la médula ósea y en la sangre periférica se puede identificar como Linfoblasto (McKenzie 2000, p. 471-472; Keohane et al. 2016, 606-607). La clasificación adicional de la leucemia aguda entre linfoide y mieloide es de importancia crítica; se propuso en un principio para la clasificación del grupo de Hematología Franco Americana Británica (FAB), en la década de 1970's, las pruebas para confirmar la naturaleza de los blastos, las cuales eran limitadas por la época. El grupo definió como casos de Leucemia Mieloide Aguda en los que al menos el 3% de los blastos dieron reacciones positivas para tinción con mieloperoxidasa (MPO) o con Sudan Negro B (SBB). Los casos que parecían no mieloides se clasificaron como "linfoblásticos". En la década de 1980 y 1990, la disponibilidad y aplicación más amplia de marcadores inmunológicos para los linfoblastos de linaje B y T, complementados por la citoquímica y la aplicación de técnicas de biología molecular para demostrar los reordenamientos de los genes de inmunoglobulina y receptores de células T, demostraron que la mayoría de los casos previamente clasificados como 'linfoblásticos' eran genuinamente linfoblásticos, pero una minoría era mieloblástica con las células blásticas mostrando solo evidencia mínima de diferenciación mieloide (Bain 2003, p. 1-3).

1.5.1 Clasificación de la Leucemia Aguda.

En la actualidad la clasificación FAB sigue siendo de utilidad para describir las leucemias agudas, principalmente cuando se valora a un paciente de primera vez de manera urgente. En el algoritmo de diagnóstico, la evaluación morfológica de la médula ósea

representa el primer paso en la vía diagnóstica y es la primera herramienta para distinguir una leucemia linfoblástica aguda (LLA) de una leucemia mieloide aguda (LMA) (Parra-Ortega et al. 2019)

Según la clasificación FAB los criterios de morfología celular clasifican las LLA en tres tipos; L1, L2 y L3. Aproximadamente entre el 70 y 85% del total de LLA es de tipo L1. Este sistema no es clínicamente importante, ya que no ayuda a planificar el tratamiento (Layton-Tovar 2015). Las características de cada una de ellas se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1

Clasificación Morfológica de la FAB para Leucemia Linfoblástica Aguda

CARACTERÍSTICA	L1	L2	L3
Tamaño celular	Pequeño	Grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	Fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras o plicaturas	Irregular, puede tener hendiduras o plicaturas	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande prominente
Citoplasma	Escaso	Moderadamente abundante	Abundante
Basofilia	Leve	Leve	Prominente
Vacuolas	Ausentes	Ausentes	Presentes

Nota. Características distintivas de las Leucemias Linfoblásticas según FAB. Fuente: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). (2018). *Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto.* <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/142GER.pdf>

A continuación, a bajo en la Tabla 2, se enlistan los subtipos de LMA definidos en la clasificación FAB.

Tabla 2
Subtipos de LMA definidos en la clasificación FAB

Subtipo FAB	Denominación	Morfología
M0	Mieloblástica aguda mínimamente diferenciada	MO: > 90% de blastos. Éstos no desarrollan las características morfológicas mieloides (son muy indiferenciados). Son redondos de tamaño pequeño a mediano con núcleo excéntrico. El núcleo a veces es lobulado o escindido, con cromatina fina y uno o varios nucléolos. El citoplasma es ligeramente basófilo sin gránulos. No se observan cuerpos de Auer
M1	Mieloblástica aguda sin maduración	MO: > 30% de TCN y > 90% de las CNE son mieloblastos. < 10% de maduración de las series granulocíticas más allá del estadio de promielocito El mieloblasto es poco diferenciado, de tamaño mediano, con elevada relación N:C, contorno nuclear redondeado, cromatina laxa con presencia de uno o varios nucléolos prominentes. Pueden presentar una fina granulación azurófila, o algún bastón de Auer en el citoplasma (bastones de Auer se encuentran en 50% de los blastos). Si no hay evidencia de gránulos o bastones de Auer, los blastos pueden parecerse al linfoblasto L2
M2	Mieloblástica aguda con maduración	MO: > 30% de TCN y < 90% de CNE son mieloblastos; hay maduración más allá del estadio de promielocito en > 10% de las CNE; < 20% de monocitos. Los blastos son pequeños o medianos, con cantidad variable de citoplasma y un perfil nuclear redondeado, que a veces adopta una posición cuadrangular respecto al citoplasma; la cromatina es laxa, con uno o varios nucléolos. El citoplasma es basófilo y puede contener granulación primaria azurófila, u ocasionalmente algún bastón de Auer. Pseudo Pelger-Huet y neutrófilos hipogranulares son las células más comunes Los casos con hiperplasia eritroide (pero < 50% de eritroblastos) sin las anomalías morfológicas de la eritroleucemia se incluyen en este grupo
M3	Promielocítica hipergranular	MO: > 30% de promielocitos anormales con abundantes gránulos citoplasmáticos que se tiñen de color rosa brillante, rojo o púrpura con la tinción de Romanowsky. Se hallan numerosos cuerpos de Auer, a menudo apilados (células en «haces», en inglés «faggot»). Los núcleos con frecuencia son reniformes o bilobulados con la presencia de una hendidura profunda o de perfil irregular. SP: leucocitos disminuidos
M3v	Promielocítica variante microgranular	MO: promielocitos con gránulos tan pequeños que no se distinguen con el microscopio óptico, núcleo profundamente indentado con citoplasma claro abundante y gránulos similares a polvo observados en una localización excéntrica cerca del núcleo A menudo se confunde con la M5 SP: suele cursar con leucocitosis

M4	Mielomonocítica aguda	MO: > 30% de blastos de TCN y > 20% de CNE son de componente monocítico (monoblastos, promonocitos y monocitos). Hay diferenciación granulocítica y monocítica. La proporción de células monocíticas no excede 80% de las CNE. Los monoblastos son de gran tamaño, moderada relación N:C y basofilia variable con eventuales mamelones en el citoplasma. El núcleo puede ser redondeado, arriñonado o de forma irregular. Los nucléolos son prominentes Mieloblastos, promielocitos y otros granulocitos posteriores comprenden entre 30 y 80% de las CNE. Bastón de Auer ±
M4E	Mielomonocítica aguda con eosinofilia	MO: ≥ 5% eosinófilos con núcleos monocitoides y pueden ser híbridos con gránulos basófilos; componente monocítico > 20%, pero < 80%
M5A	Monocítica aguda mal diferenciada	MO: > 30% de blastos de TCN y > 80% monoblastos. Estas células presentan una cromatina laxa, nucléolos prominentes y brotes o pseudópodos en la membrana citoplasmática, que es de basófila oscura a gris; puede contener gránulos azurófilos finos. Los brotes pueden ser más translúcidos que el resto del citoplasma y esto da la apariencia de una doble membrana. Por el aspecto indiferenciado se puede confundir con la M1. < 20% granulocitos
M5B	Monocítica aguda diferenciada	MO: < 80% de las células son monoblastos, promonocitos (predominan) y monocitos. Los promonocitos presentan núcleos redondos o cerebriformes y pueden tener nucléolos, el citoplasma color gris translúcido (menos basófilo que del monoblasto) con aspecto de vidrio esmerilado, con gránulos azurófilos y con presencia de alguna vacuola SP: % elevado de monocitos
M6	Eritroleucemia aguda	MO: > 50% de células son precursores eritroides de TCN. > 30% de CNE son mieloblastos tipo I o tipo II. Los precursores eritroides a menudo son morfológicamente anormales. Es común la presencia de precursores multinucleados. Pueden presentar cuerpos de Howell-Jolly, puede haber vacuolas perinucleares en los proeritroblastos y en los eritroblastos basófilos. Los cambios megaloblásticos y la diseritropoyesis son frecuentes Única LMA con hiperplasia de precursores eritroides. Con frecuencia un SMD precede a una M6 (mielosis eritrémica)
M7	Megacarioblástica	MO: > 30% de megacarioblastos de TCN. El tamaño de éstos es heterogéneo, muestran un aspecto morfológico muy inmaduro y son muy polimórficos, algunos tienen el tamaño del linfoblasto L1 con citoplasma escaso, mientras que otros son tres veces más grandes. El núcleo es excéntrico, de cromatina laxa y reticulada con 1 a 3 nucléolos prominentes. El citoplasma es basófilo y agranular y muestra un aspecto muy similar a las plaquetas circulantes con presencia de mamelones o pseudópodos Pueden observarse megacariocitos. La biopsia de MO muestra aumento de fibroblastos y/o aumento de reticulina

TCN = Todas las células nucleadas de la MO; CNE = Células no eritroides; MO = Médula ósea; SP = Sangre periférica; N:C = Núcleo citoplasma.^{4,6,13,14}

Nota. Características distintivas de las Leucemias Mieloblasticas según FAB Fuente: Parra-Ortega, I., Núñez-Hernández, E., Nájera-Martínez, N., Mendoza-García, E., Cortés-Flores, D. C., Gaytán-Morales, F., Castorena-Villa, I. y López-Martínez, B. (2019). Concordancia entre el análisis morfológico y el inmunofenotipo al momento del diagnóstico y clasificación de leucemias agudas en pacientes pediátricos. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 66(4):193-211.

La tabla 1 y 2 muestran el algoritmo de diagnóstico por medio de tinción, usando la clasificación FAB. La clasificación de la FAB actualmente sigue siendo utilizada, a pesar de tener muchos años de publicada, esto por la practicidad de brindar un resultado, de manera presuntiva, en cuestión de minutos, esto principalmente en casos de urgencia, para brindar un tratamiento inmediato. Los estándares actuales exigen que el diagnóstico de una leucemia sea integral, ya que depender de una sola técnica es susceptible de cometer errores; además el

uso de citometría de flujo y citogenética nos da un resultado más fiable, y posibilita asignar un riesgo de evolución.

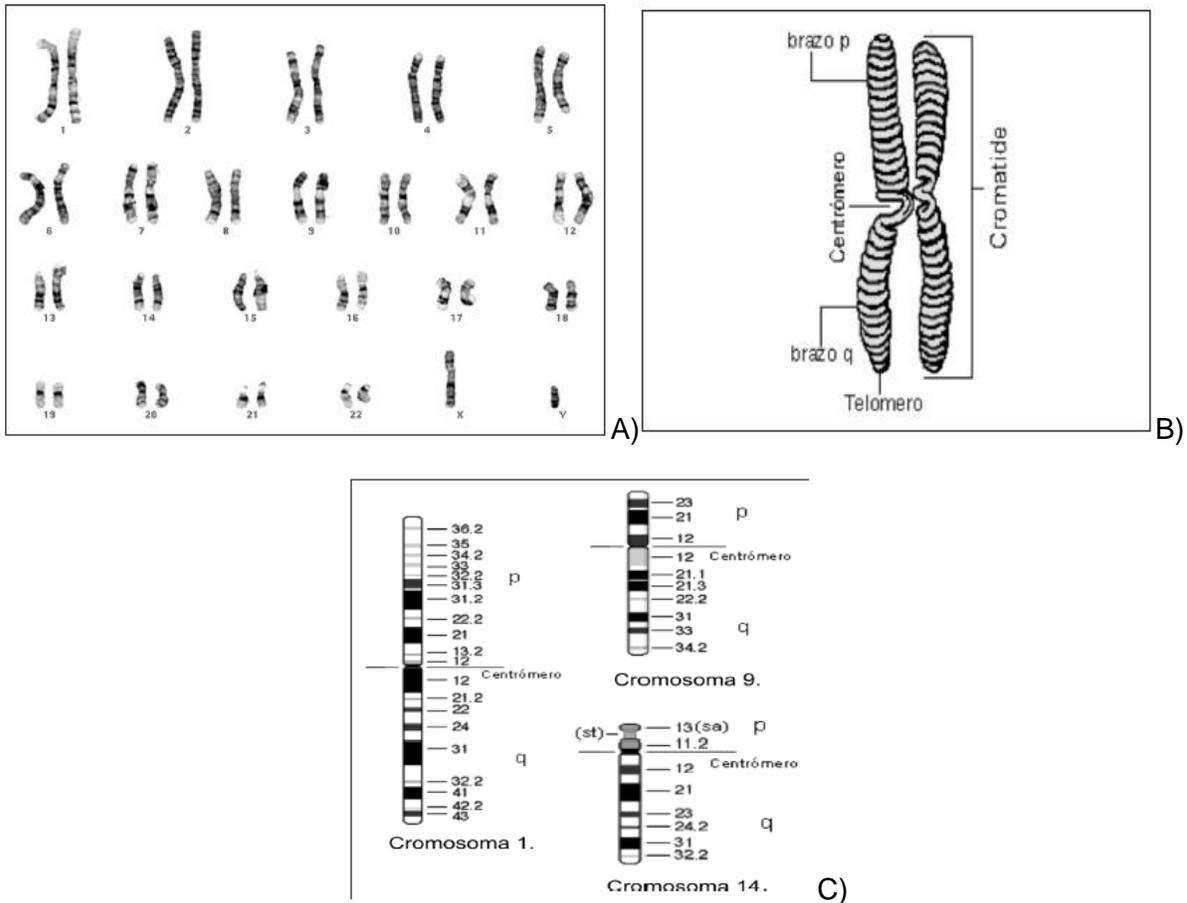
1.5.2 Diagnóstico de Leucemias Agudas.

Los avances en la descripción de la leucemia han seguido siendo paralelos al desarrollo de nuevas tecnologías, como la tinción especial, la microscopía electrónica, el análisis cromosómico, la inmunofenotipificación y la genotipificación molecular. Con el uso de la microscopía electrónica, la tinción con peroxidasa plaquetaria y la especificidad de los anticuerpos monoclonales contra la glicoproteína plaquetaria CD41, permitieron clasificar a la leucemia megacariocítica aguda (Pui 2006, p. 3-4).

Muchas de las alteraciones citogenéticas son características de una enfermedad en particular o de un subtipo de la enfermedad. Por ello, alteraciones cromosómicas específicas, especialmente en hematología, proveen información para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Las alteraciones citogenéticas pueden ser verdaderos biomarcadores para el cáncer humano. La primera alteración cromosómica específica observada en un tumor humano fue en Philadelphia en 1960, por Nowell y Hungerford: hallaron un cromosoma inusualmente pequeño en células de pacientes con leucemia mieloide crónica. Este pequeño cromosoma fue llamado cromosoma "Philadelphia" (Ph) (Benasayag y Gallino 2010). Después del descubrimiento del cromosoma Filadelfia y la posterior introducción de técnicas de bandas, se descubrió que muchas anomalías cromosómicas no aleatorias estaban asociadas con tipos específicos de leucemia aguda. La aplicación de métodos de sondeo y amplificación de ADN resultó en el genotipado molecular de las leucemias, tanto para el diagnóstico como para la detección de la enfermedad residual mínima de células del clon de la leucemia (Pui 2006, p 4).

El cariotipo es el conjunto de cromosomas de una célula en metafase, ordenados de acuerdo con su morfología y tamaño, obsérvese la Figura 1 abajo. Las células somáticas del humano poseen en el núcleo 46 cromosomas (23 pares): una dotación de 22 autosomas procedentes de cada progenitor y un par de cromosomas sexuales, un cromosoma X de la madre y un X o un Y del padre. El cromosoma está formado por dos cromátides unidas por un centrómero. Este se divide en dos brazos, el brazo corto denominado con la letra p y el brazo largo denominado con la letra q. Las alteraciones citogenéticas se clasifican en numéricas y estructurales. Las anomalías numéricas se subdividen en aneuploidías (pérdida o ganancia de un solo cromosoma) y poliploidías (pérdida o ganancia de un set haploide). Las anomalías estructurales son rearrreglos en uno o más cromosomas en particular sin alterar el número modal. Son translocación, delección, inserción, duplicación, inversión, isocromosoma, entre las más frecuentes (Benasayag y Gallino 2010).

Figura 1
Cariotipo Humano



Nota. A) Esquema general de los 46 cromosomas de un hombre aparentemente sano. B) Estructura de un cromosoma humano. C) Técnica de bandeo de cromosomas. Fuente: Benasayag, S., & Gallino, I. (2010). Bases citogenéticas para la práctica hematológica. De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética. *Hematología*, 14(2), 58-68.

En 1973, Borella y Sen, demostraron que, en algunos casos con niños con leucemia linfoide aguda, los linfoblastos leucémicos eran de origen tímico. Además, demostraron que la leucemia de células T era clínica y biológicamente única. A medida que se desarrollaron anticuerpos monoclonales contra los antígenos de la superficie de las células leucocitarias, se hizo posible una mayor clasificación inmunofenotípica de las poblaciones de células leucémicas (Pui 2006, p. 4).

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas especializadas que hacen parte del sistema inmune, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). Los anticuerpos monoclonales son herramientas esenciales en el

ámbito clínico y biotecnológico, y han probado ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, así como también en el estudio de las interacciones patógeno-hospedero y la marcación, detección y cuantificación de diversas moléculas y/o células, como la citometría de flujo. Actualmente, la incorporación de las técnicas de biología molecular e ingeniería genética y proteica han permitido ampliar el horizonte de la generación de anticuerpos monoclonales y sus usos, y se han encontrado técnicas como la hibridación, la quimerización, la humanización y la producción de anticuerpos monoclonales totalmente humanos (Machado et al. 2006).

La citometría de flujo es una técnica muy útil para el estudio del inmunofenotipo de las células normales y anormales. Este procedimiento permite realizar análisis multiparamétricos del componente celular en suspensión de una manera individual, célula a célula, a través de sus características fisicoquímicas e identificar la expresión de proteínas celulares. La citometría de flujo emplea anticuerpos monoclonales unidos a fluorocromos, que son detectados y visualizados mediante un sistema informático que permite analizar un elevado número de partículas en suspensión en un corto periodo (5 000 partículas/s); ofrecer información simultánea de varios parámetros celulares, identificar paralelamente antígenos de superficie y citoplasmáticos, cuantificar la intensidad; emplear múltiples marcajes para detectar la coexpresión de antígenos aberrantes sobre una misma célula (Marsán Suárez et al. 2015)

El término leucemia aguda o crónica se referían originariamente a la duración de la supervivencia, pero con la aparición de terapias efectivas han adquirido otro significado; actualmente la Leucemia Aguda implica la proliferación maligna de células inmaduras y la crónica de tipos celulares más diferenciados o maduros (Ferrís et al. 1999). Las leucemias agudas se caracterizan por la proliferación descontrolada de células inmaduras malignas que desplazan la hematopoyesis normal, que se acumulan en la médula ósea (Ortega-Sánchez et al. 2007, McKenzie 2000, p. 455, González-Salas et al. 2012). La Leucemia Aguda, desde el punto de vista citomorfológico, se dividieron en Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), de acuerdo con el origen celular del defecto primario de la célula progenitora (Keohane et al. 2016, p. 605; McKenzie 2000, p. 457). Investigaciones inmunológicas revelan que ambos tipos de Leucemia Aguda en realidad están compuestos por subtipos heterogéneos (McKenzie 2000, p. 458-478).

Actualmente, la leucemia se clasifica en aguda o crónica, linfocítica o mielocítica. Sin embargo, la morfología de la leucemia aguda se subclasifica en tres variedades linfocíticas y ocho mielocíticas. También se reconocen síndromes mielodisplásicos como el síndrome de monosomía 7 y la leucemia mielomonocítica crónica juvenil. El inmunofenotipo de las células

leucémicas con anticuerpos monoclonales separa el linaje linfoide en precursores B tempranos y tardíos, células B y células T. También ayuda a distinguir y clasificar los ocho tipos de leucemias mieloides, y a contribuir a identificar los casos de leucemias bifenotípica. La clasificación genotípica mediante análisis cromosómico (cariotipo), hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés), sondaje de ADN y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) permite la definición genética molecular de las leucemias. Con el apoyo de esta tecnología se ha descubierto que en niños la neoplasia hematológica más frecuente es leucemia aguda linfoide de precursores B, generalmente presente con un exceso de cromosomas o expresión de genes híbridos (fusión de partes de diferentes cromosomas) como ETV6-CBFA2 (TEL-AML1), E2A-PBX1, o BCR-ABL (190 kb) y, en niños pequeños, es común que se encuentre un reordenamiento del gen MLL (HRX). Las alteraciones cromosómicas más comunes en la leucemia mieloide aguda son las siguientes: t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11), t(6;9), inv(3), t(1;22); además es posible encontrar mutaciones en NPM1, FLT3 y CEBPA (Merino 2010).

1.6 Leucemogénesis.

Las causas de la mayoría de las leucemias agudas son desconocidas. Numerosos trabajos epidemiológicos han evidenciado diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de estas neoplasias, que han permitido formular algunas hipótesis etiopatogénicas. Actualmente diversos investigadores creen que la causa principal de la LLA podría ser una o más mutaciones espontáneas. Las células diana de la LLA (células linfoides precursoras) presentan un índice elevado de proliferación con mayor propensión a los reordenamientos de genes durante el primer lustro de vida, siendo durante este periodo más susceptibles a los agentes mutagénicos. La combinación de mutaciones escalonadas que afectan de manera espontánea a genes reguladores claves en una población celular sometida a una elevada tensión proliferativa podría ser lo suficientemente frecuentes para justificar la mayor parte de las LLA infantiles (Ferrís et al. 1999)

Con respecto a la patogénesis, el 5% se relaciona con aparición de síndromes genéticos, como el de Down, con mayor riesgo de manifestar LLA. El factor hereditario juega un papel pequeño sobre el origen de este padecimiento. Se ha observado que el riesgo de padecer leucemia a temprana edad en gemelos es cuatro veces más alto, es decir, si un gemelo padece leucemia, hay 20% de probabilidades de que el otro la manifieste (Ortega Sánchez et al. 2007, García et al. 2016)

Hay varios factores de riesgo para padecer leucemia linfoblástica:

Ambientales: como la exposición a rayos X en útero, o a reacciones nucleares, como las ocurridas en Hiroshima y Nagasaki. Ocupacionales: como en tareas agrícolas, de soldadura, en la industria maderera, así como por el uso de pesticidas, plaguicidas, tintes de cabello y solventes. Quimioterapia y radioterapia previas. Algunos fármacos como la fenitoína. Tabaquismo antes y durante el embarazo; así como el consumo materno de alcohol en el embarazo. Dieta rica en nitratos. Agentes infecciosos, sobre todo virales, como causas de enfermedades neoplásicas (Mckenzie 2000, p. 43-437; Beltramino et al. 2005; Ortega Sánchez et al. 2007)

Evidencia de agentes infecciosos como factor de riesgo son los linfomas no Hodgkin que se relacionan con aparición de infección viral. Las células tumorales de Burkitt africano contienen el genoma del virus Epstein-Barr (VEB), sin embargo, hasta hoy día no hay pruebas directas de células B o T en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (Beltramino et al. 2005, Ortega Sánchez et al. 2007)

CAPÍTULO 2 Metodología.

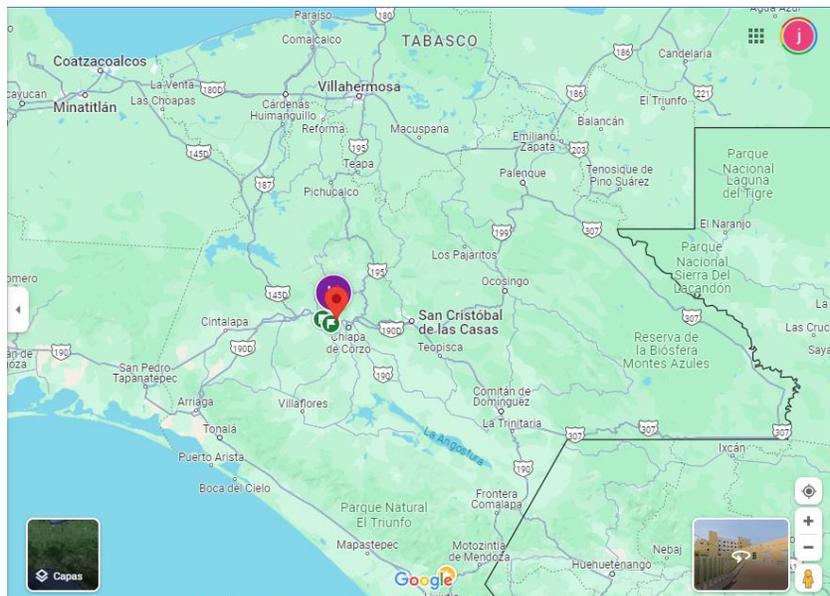
En el presente capítulo se pretende mostrar los métodos y procedimientos utilizados en este trabajo de investigación, sus limitaciones, la población objeto de estudio y herramientas y técnicas utilizadas.

2.1 Área de Estudio.

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades Pediátricas de la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; el cual es el punto de concentración para el manejo de todas las neoplasias malignas de la región, incluidos el Estado de Chiapas y áreas de influencia circunvecinas (regiones vecinas de Oaxaca, Veracruz, Tabasco y Guatemala), derechohabientes del IMSS Bienestar (antes Seguro Popular / INSABI) (Tapia Garduño 2014, NIH 2024); obsérvese su ubicación en Figura 2, abajo. Chiapas es uno de los treinta y un estados de México; su capital y ciudad más poblada es Tuxtla Gutiérrez. Está localizado en la región suroeste del país, con la ubicación al norte 17°59', al sur 14°32' de latitud norte; al este 90°22', al oeste 94°14' de longitud oeste. Colinda al norte con Tabasco, al este y sureste con los departamentos guatemaltecos de Petén, Quiché, Huehuetenango y San Marcos, al sur con el océano Pacífico, al oeste con Oaxaca y al noroeste con Veracruz. Con 73 289 km² representa el 3.7 % del territorio nacional (Gobierno de Chiapas 2024). Su población censada en 2020 fue de 5 543 828 habitantes que presenta el 4.4 % de la población total de México. Dicha población es en su mayoría rural con un 51% y urbana 49 %. (INEGI 2024).

Figura 2

Ubicación del Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas



Nota. Fuente: Google Maps (2024).
https://www.google.com/maps/place/Hospital+de+Especialidades+Pedi%C3%A1tricas/@16.7521865,-93.0831518,16z/data=!4m6!3m5!1s0x85ed2774d97b9189:0x488e74815cc2dc88!8m2!3d16.7509874!4d-93.0780795!16s%2Fg%2F1tdg_nb4?entry=ttu

2.2 Tipo de Estudio.

Se realizó un estudio de tipo mixto, cualitativo y cuantitativo; observacional, descriptivo y retrospectivo; que se efectuó con casos positivos a leucemia de los años 2020 al 2022. Cualitativo porque se clasificó como caso positivo o negativo a la patología y a determinado marcador, y cuantitativo por la cantidad de casos agrupado en categorías, así como los porcentajes de poblaciones celulares; observacional porque el investigador no interviene en el estudio, solo se limita a medir el fenómeno y describirlo tal y como se encuentra presente en la población de estudio; descriptivo porque el investigador se limita a medir la presencia, características o distribución de un fenómeno en un momento concreto, sin intención de establecer relaciones causales con otros factores; retrospectivo porque el análisis del fenómeno se inició cuando estos ya habían ocurrido (retrospectivo = mirar atrás en el tiempo) (Veiga de Cabo et al 2008).

2.3 Población de Estudio.

Pacientes residentes del estado de Chiapas y zonas circunvecinas, del sexo femenino y masculino, de 0 a 18 años, que asisten de primera vez al Hospital de Especialidades Pediátricas con cuadro sospechoso de leucemia aguda, según los criterios clínicos del médico tratante (síndrome anémico, síndrome infeccioso, síndrome purpúrico, síndrome infiltrativo, síndrome de alteraciones metabólicas) (CENETEC 2017). Y complementado las sospechas de leucemia aguda con los estudios por laboratorio de la presencia de 20% de blastos en médula ósea o sangre periférica, o la identificación de una alteración genética recurrente (Pileri et al. 2008, García et al 2016).

2.4 Tamaño de Muestra y Tipo de Muestreo.

Se tomó a toda la población atendida de primera vez en el hospital, en el periodo comprendido entre los años 2020 al 2022, que cumpla con los criterios anteriormente definidos. La búsqueda de casos se realizará en las bases electrónicas del sistema de gestión informática del laboratorio clínico "Labsis". (215 pacientes). Se tomó la decisión de estos 3 años porque son los más recientes disponibles que se tienen en el programa de administración informático

de laboratorio “Labsis” (2023 no se contempló por no haberse cerrado estadísticamente cuando se inició este trabajo); ya que los años posteriores no están disponibles en este software, además es de nuestro interés saber cómo se comportó la leucemia en el periodo de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) (OMS 2024).

2.5 Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación.

2.5.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes que cuenten con criterios diagnósticos de leucemia aguda por citometría de flujo
- Pacientes que cuenten con criterios diagnósticos de leucemia aguda por la presencia de alteración genética recurrente.
- Pacientes pertenecientes al servicio de Hemato-Oncología que se les ha solicitado estudios de diagnóstico para leucemia aguda.

2.5.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes negativos a los criterios diagnósticos.
- Pacientes con proceso hematológicos benignos
- Paciente con recaída de leucemia aguda
- Pacientes con tratamiento inmunosupresor

2.5.3 Criterios de Eliminación:

- Muestra degradada por mala toma (>2 días, coagulada, hemolizada, insuficiente)

2.6 Técnicas de Laboratorio a Utilizar.

2.6.1 Obtención de Muestras.

Durante los años 2020 a 2022, se recolectaron muestras de médula ósea por el servicio de Hemato-Oncología para el diagnóstico inicial, aproximadamente 4ml, mediante aspiración de médula ósea en tubos BD Vacutainer con EDTA dipotásico. Las muestras fueron de pacientes con sospecha de leucemia aguda que asistieron al Hospital de Especialidades Pediátricas, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

2.6.2 Algoritmo de Trabajo.

A continuación, se detalla el análisis que se realizó a las muestras de los pacientes por medio de citometría de flujo, PCR, FISH y/o cariotipo; con la finalidad de establecer un diagnóstico de inicio.

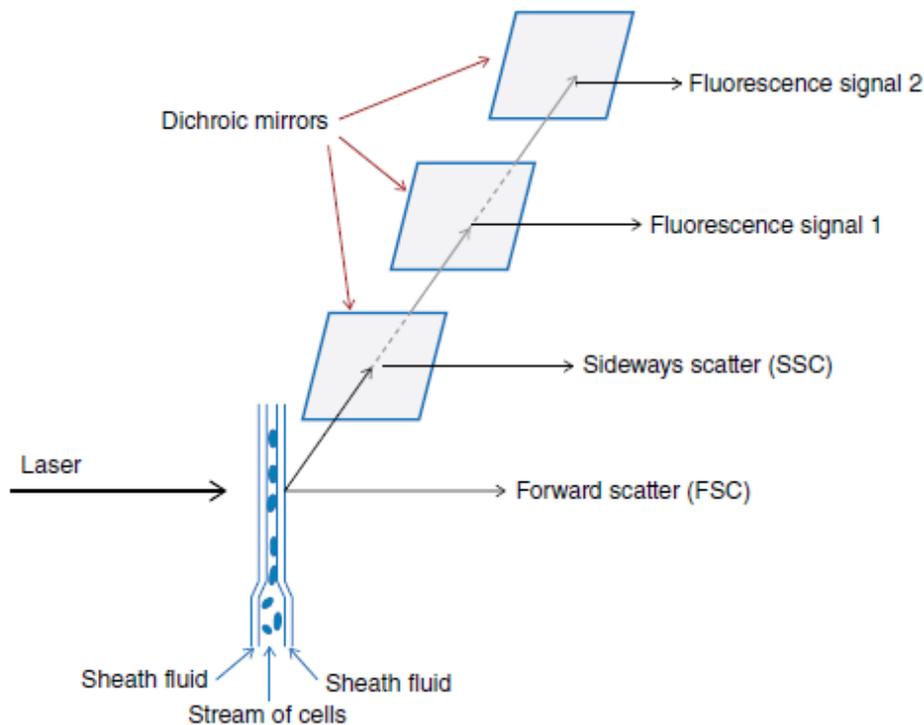
La inmunofenotipificación es la determinación de la expresión de antígenos por parte de una población de celular. La presencia de un antígeno se reconoce por su unión a un anticuerpo (Ac) marcado, generalmente monoclonal. Estos anticuerpos monoclonales son marcados con un fluorocromo, que en determinadas circunstancias emitirá fluorescencia. La

inmunofenotipificación se lleva a cabo principalmente mediante citometría de flujo o inmunohistoquímica. La inmunofenotipificación por citometría de flujo es aplicable a células en suspensión (sangre, médula ósea, fluidos corporales, etc.) (Bain y Leach 2021; Marsán Suárez et al. 2015).

La citometría de flujo es una técnica que determina la cantidad, el tamaño celular, la estructura y expresión del antígeno. Las células en suspensión son marcadas con Ac monoclonales unidos a fluorocromo y luego pasan en una corriente enfocada a través de un haz de luz generado por un láser. Las células se enfocan hidrodinámicamente y pasan en una sola fila en una celda de flujo; el paso de la célula a través de un haz de luz provoca tanto la dispersión de la luz como la excitación de los fluorocromos para que emitan una señal de fluorescencia; obsérvese figura 3. La dispersión frontal (FSC por sus siglas en inglés) nos da idea del tamaño celular, mientras que la dispersión lateral (SSC por sus siglas en inglés) nos orienta con respecto a la complejidad nuclear. Se detectan antígenos expresados en membrana superficial de las células o a través de la “permeabilización” dentro de las células.

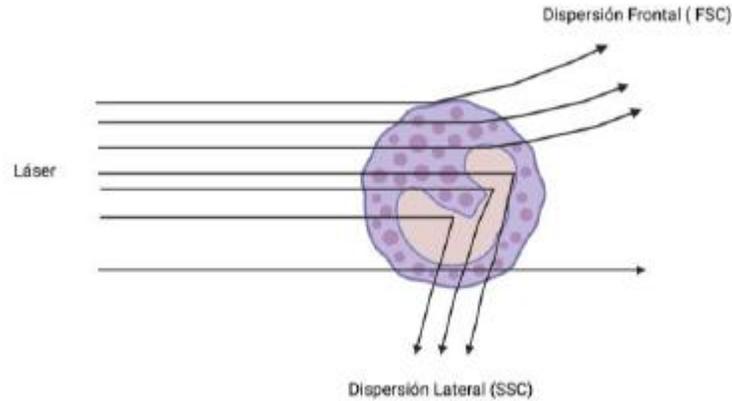
Figura 3

Diagrama de representación de los principios de citometría de flujo



Nota. Las células fluyen de forma individual, y emiten luz que son detectadas por el arreglo óptico. Fuente: Bain, B. J. y Leach M. (2021, p. 2). *Immunophenotyping for Haematologists Principles and Practice*. Wiley Blackwell.

Figura 4
Detección de FSC y SSC



Nota. Fuente: Patiño Uriostegui, L. N. & Velázquez Cruz, R. (2022). Fundamentos de citometría de flujo. *Mensaje Bioquímico*, 46: 67-77.

A todas las muestras entregadas, se les realizó un inmunofenotipo de diagnóstico para leucemia aguda por citometría de flujo. A la muestra obtenida se le tomó 50 a 100 µl por tubo, para tener entre 500,000 y 1,000,000 de células totales, se depositaron en un tubo de 5ml de 12 x 75 mm (Falcon Cat. 352058) y se tiñeron en un primer paso con marcación de superficie y citoplasmática con los anticuerpos conjugados con fluorocromo, obsérvese tabla 3 abajo (BD Biosciencias, San José CA USA):

Tabla 3
Marcadores de Inmunofenotipo 1er paso

		FLUOROCROMO							
		FITC	PE	PERCP CY5.5	APC	APC H7	PE CY7	V450	V500C
NUM DE TUBO		ESCRUTINIO							
	1	CD36	CD10	CD34	CD19		CD13		CD45
	2	CD3	MPO	CD34		CD7	CD117		CD45

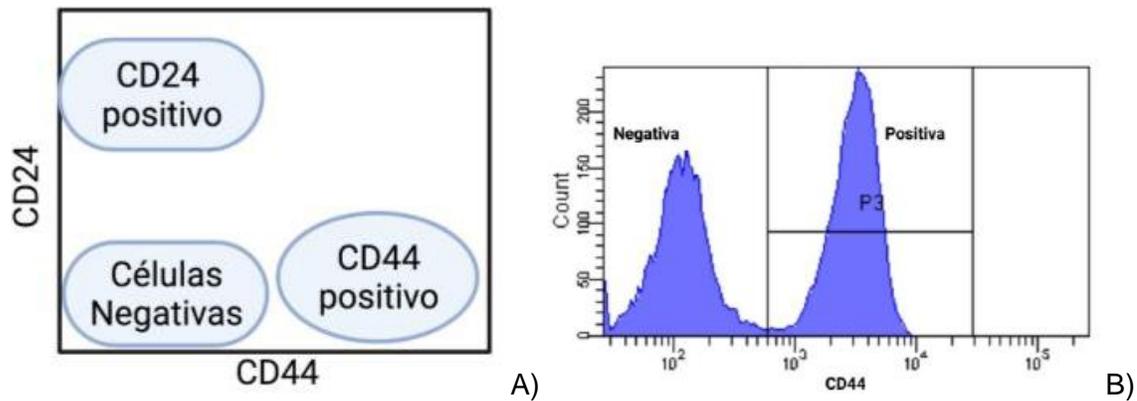
Nota. Marcadores y fluorocromos empleados en el primer paso. Fuente: Creada con datos propios.

La lectura de la positividad de los marcadores se hizo en graficas de distribución de puntos de 2 marcadores, llamado Dot Plots, o de grafica de frecuencia, para un solo marcador. En ambos casos la positividad o negatividad se hace comparando a una población conocida como negativa, como punto de partida, para saber si determinada población es positiva un

determinado marcador específico, y en qué grado de positividad, bajo (Dim), normal o alto (Bright).

Figura 5

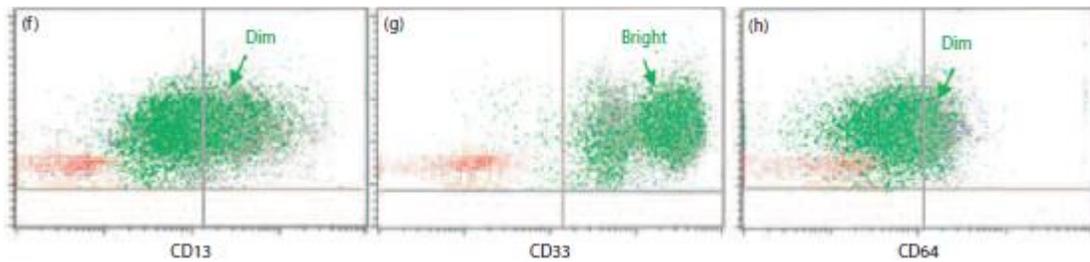
Positividad de marcadores



Nota. A) Positividad en un gráfico de puntos (Dot Plot) de 2 marcadores, y B) en un Histograma de un solo marcador. Fuente: Patiño Uriostegui, L. N. & Velázquez Cruz, R. (2022). Fundamentos de citometría de flujo. Mensaje Bioquímico, 46: 67-77.

Figura 6

Gráfico de Puntos, población positiva y grado de positividad



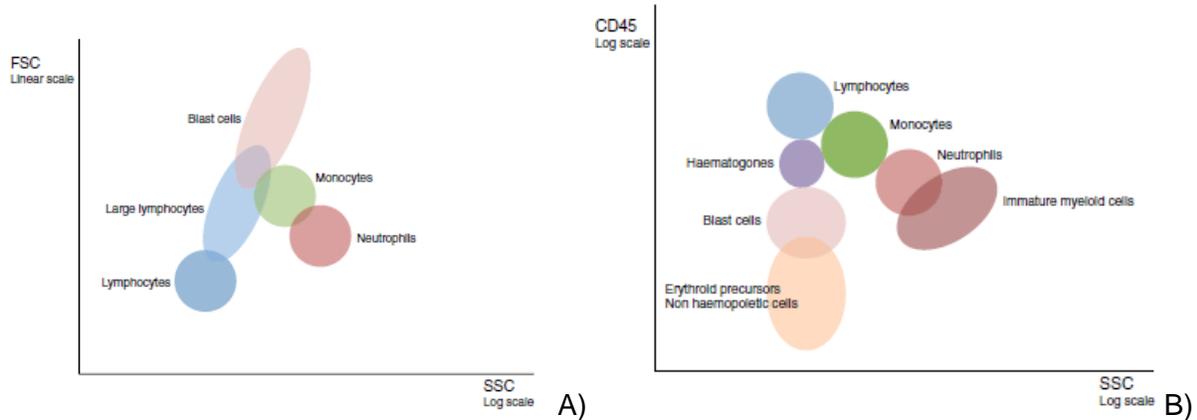
Nota. Fuente: Gorczyca, W. (2017, p 397). *Flow Cytometry in neoplastic hematology: Morphologic-Immunophenotypic Correlation.* (3^a Ed.) CRC Press

La mayoría de los anticuerpos monoclonales se han caracterizado en una serie de talleres internacionales, y a aquellos que identifican a la misma molécula de superficie celular se les ha asignado un número de grupo de diferenciación (CD), por su nombre en inglés “cluster of differentiation” (Bain y Leach 2021, Murphy et al. 2019).

El gráfico FSC vs SSC es de gran utilidad para examinar una muestra, al identificar poblaciones normales y resaltar células anormales, observar figura 7A; CD45 bajo o negativo, figura 7B, la presencia de CD34+ y/o CD117+ (Bain y Leach 2021).

Figura 7

Grafica FSC vs SSC y CD45 vs SSC



Nota. La diferente expresión de tamaño (FSC) y CD45 con relación a la complejidad (SSC), son de utilidad para orientar a las posibles. Fuente: Bain, B. J. y Leach M. (2021, p. 4). *Immunophenotyping for Haematologists Principles and Practice*. Wiley Blackwell.

De identificar población maligna de blastos, compatible con de leucemia aguda (mayor al 20% de la población total); se identificará con el resto de los marcadores CD a que probable línea celular corresponde, expuestos abajo en la tabla 4; y se les correrá los marcadores isotipos de cada estirpe, para su confirmación de clase, su grado de maduración y la presencia de marcadores de aberrancia.

Tabla 4

Marcadores de Inmunofenotipo 2do paso

		FLUOROCROMO							
		FITC	PE	PERCP CY5.5	APC	APC H7	PE CY7	V450	V500C
NUM DE TUBO	AMPLIADO B								
	1	CD58	CD10	CD38	CD34	CD81	CD19	CD20	CD45
	2	IgM	CD22	CD79a	TdT	LAMBDA	CD19	KAPPA	CD45
		AMPLIADO T							
	1	CD99	CD8	CD2	CD4	CD7	CD5	CD3	CD45
	2	TCRab	CD56	TCRgd	CD1a	CD7	CD123	CD3/CD36	CD45
		AMPLIADO MIELOIDE							
	1	CD15	CD117	CD34	CD33	CD16	CD13	HLA-DR	CD45
	2	CD11b	CD56	CD34	CD14	CD64	CD11c	HLA-DR	CD45
	3	CD61+CD42a	CD117	CD34	CD235a	CD71	CD41a	CD36	CD45

Nota. Marcadores y fluorocromos empleados en el segundo paso, según lo interpretado en el primer paso. Fuente: Creada con datos propios.

Cabe señalar que esta metodología expuesta es un método casero de propia creación (método in house), el cual se ha tomado algunas recomendaciones del grupo Euroflow y del Consenso para la Inmunofenotipificación de Leucemias Agudas de México (van Dongen et al. 2012, Arriaga-Pizano 2019).

Todas las muestras se adquirieron en un citómetro FACSCanto II (BD Biosciencias, San José CA USA), siguiendo el protocolo recomendado por el fabricante. Una vez obtenido el resultado se reportará al servicio médico correspondiente, y se captura en la base de datos

Para las pruebas moleculares de PCR, FISH y/o cariotipo se realiza en un laboratorio de Referencia, y se monta la técnica que presente disponible en ese momento (FISH, PCR o cariotipo), para la búsqueda de traslocaciones recurrentes más comunes en la población pediátrica. (BCR-ABL, KMT2A, t(12;21), E2A-PBX1, PML-RARA, t(8;21), FLT3. De las tres pruebas comentadas, PCR, FISH y cariotipo, se solicitó según el criterio del médico tratante, así como la provisión de la muestra por las dificultades técnicas de obtención que se pudieron presentar.

2.7 Variables de Estudio y Análisis Estadístico.

2.7.1 Variables de Estudio.

Variable dependiente. Ausencia o presencia de población leucémica, y alteración genética recurrente.

Variables Independientes. Edad, sexo, proporción de poblaciones celulares.

2.7.2 Análisis de estadístico.

Los resultados obtenidos se describieron y se representaron a través de tablas de contingencias y gráficas de barras. Se comparó con reportado en datos bibliográficos. Se realizó el análisis en el programa Excel 365.

CAPÍTULO 3 Resultados y Discusiones.

3.1 Resultados.

A continuación, se presentan los resultados de la investigación del presente trabajo sobre los casos de leucemias en la población pediátrica que se atiende en Hospital de Especialidades Pediátricas, entre los años 2020, 2021 y 2022, institución que fue creada con la intención de atender padecimientos de alta complejidad en la región, con la finalidad de que sus usuarios no se trasladaran grandes distancias al centro del país, como antaño, para recibir una atención de alta especialidad.

Es de gran importancia destacar que este estudio es descriptivo, por lo que se presenta a continuación pretende mostrar la situación de los casos que ocurren en una institución de tercer nivel, donde se atienden a la mayor parte de estas patologías en la región.

La tabla del total de los casos se muestra a continuación:

Tabla 5

Descripción de los casos

No	Fecha de estudio	Edad	Sexo	Inmunofenotipo	FISH/RT-PCR	Cariotipo
1	200108	13 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
2	200120	1 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(12;21)(p13;q22)	46, XY
3	200127	10 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
4	200129	13 ^a	Masculino	LMA M4	Negativo	47,XY,+8
5	200206	8 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
6	200206	14 ^a	Masculino	LMA M4/M5	t(8;21)(q22;q22)	Sin desarrollo
7	200210	2 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
8	200211	4 ^a	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XX
9	200212	12A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY,t(4;13)(q21;q14)[3]/46,XY [1]
10	200218	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XX
11	200220	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos aberrante CD7	Negativo	46, XY
12	200220	2A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
13	200225	6m	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
14	200303	12A	Femenino	LMA	Negativo	46, XX
15	200310	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XX
16	200310	14A	Femenino	LLA PCB CD10Pos aberrante CD64	Negativo	46, XX
17	200318	12A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
18	200318	13A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	Sin desarrollo
19	200319	11A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
20	200323	13A	Masculino	LA de NK	Negativo	No realizado
21	200402	5A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
22	200406	12A	Femenino	LAM	Negativo	Sin desarrollo
23	200408	9m	Masculino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	No realizado
24	200427	14A	Masculino	LLA T (Temprana/Cortical)	SIL/TAL1	46, XY
25	200427	8A	Femenino	LAM	inv(16)(p13;q22)	46,XX

26	200427	16A	Femenino	LAM	t(15;17)(q24;q21)	46,XX
27	200429	4m	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(4;11)(q21;q23.3)	46,XX
28	200511	13A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	Sin desarrollo
29	200513	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	46,XX
30	200514	11A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
31	200518	4A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
32	200519	4A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46, XY
33	200526	15A	Masculino	LAM	Negativo	46, XY
34	200527	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
35	200601	1A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	No realizado
36	200603	16A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
37	200604	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
38	200609	3A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
39	200618	3A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	Sin desarrollo
40	200623	9A	Femenino	LAM-M3	t(15;17)(q24;q21)	46,XX
41	200623	9A	Femenino	LLA-T	Negativo	46,XX
42	200706	15A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
43	200709	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
44	200714	8A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
45	200729	10A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
46	200804	12A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
47	200811	4A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
48	200812	4A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(12;21)(q13;q22.3)	46,XX
49	200820	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
50	200826	14A	Masculino	LAM	Negativo	46,XY,t(9;22)(q34;q11)
51	200831	13A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
52	200902	8A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	48,XY,+5,+8
53	200908	11A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	46,XX
54	200914	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(12;21)(p13;q22)	46,XY
55	200930	8A	Masculino	LLA-T tardía	Negativo	Sin desarrollo
56	201014	4A	Masculino	LAM	Negativo	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q2

						2.2q34.2)
57	201014	6A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
58	201029	5A	Femenino	LLA-T temprana	Negativo	46,XX
59	201103	13A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
60	201117	13A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	47,XY,del(1)(p34),+1
61	201118	4A	Masculino	LMA	Negativo	46,Y,der(X)ins(X;?)(q22;?),del(11)(q14q23)[6]/45,Y,der(X)ins(X;?)(q22;?),der(10;13)(q10;q10),del(11)(q14q23)[10]/47,Y,der(X)ins(X;?)(q22;?),+8,del(11)(q14q23)[1]
62	201123	4A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
63	201124	1A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
64	201130	12A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
65	201130	1A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
66	201203	1A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
67	201222	4A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
68	201228	3A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
69	210105	8A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
70	210106	10A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	45,XY,-7
71	210112	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
72	210113	11A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
73	210119	1A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
74	210119	4A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
75	210126	4A	Masculino	LLA T temprana	Negativo	46,XY
76	210202	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	Sin desarrollo
77	210217	15A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
78	210225	11A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
79	210302	7A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	45~46,XX,t(3;9)(q21;p13),+5,del(16)(q12),-21,-22[cp2]/46,XX[1]
80	210302	14A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado

81	210308	6A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	43~46,X,?t(Y;1)(q12;q21),-2,- 6,add(6)(q16),- 8,del(9)(p22),+17,der(19)?t(1;19) (q23;p13.3), +der(19)?t(1;19)(q23;p13.3),+21 [cp3]/46,XY[8]
82	210324	6A	Masculino	LMA	No realizado	46,XY,t(1;11)(q21;q23)
83	210324	5A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	Sin desarrollo
84	210405	10A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
85	210412	4A	Masculino	LLA T temprana	Negativo	Hiperdiploide > 80 Cromosomas [2] / 46,XX [18]
86	210412	5A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	45,XX,-7
87	210412	9A	Masculino	LMA M5	Negativo	46,XY
88	210429	3A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
89	210504	10A	Masculino	LMA	t(15;17)(q24;q21)	46,XY
90	210506	11A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	47,XX,+21c
91	210512	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	Sin desarrollo
92	210513	7A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	FISH MLL positivo	No realizado
93	210517	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	FISH MLL positivo	No realizado
94	210518	9A	Masculino	LMA M2 CD19 aberrante	Negativo	46,XY,t(8;21)(q22;q22)
95	210518	8A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13)	46,XX
96	210520	5A	Masculino	LMA M3	t(15;17)(q22;q21), subtipo bcr1	46,XY,t(15;17)(q24.1;q21.2)
97	210531	13A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	FISH MLL positivo	46,XY
98	210604	13A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	No realizado
99	210607	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos CD13 aberrante	Negativo	46,XX
100	210608	7A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD13 aberrante	Negativo	46,XY
101	210615	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos CD13 aberrante	FISH MLL positivo	46,XX

102	210616	3A	Femenino	LMA CD7 aberrante	Negativo	No realizado
103	210630	1A	Masculino	LMA CD4, CD7 aberrante	Negativo	48,XY,+8,+21[18]/47,XY,+del(6)(q13q23),+8,-11,-14,+21[1]/46,XY[1]
104	210706	17A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	47,XX,+21?c
105	210707	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
106	210707	13A	Femenino	LLA T común	Negativo	46,XX
107	210708	10A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	degradado	46,XX,add(1)(q42)[5]/46,XX,add(X)(p22.1),add(X)(q24),add(1)(q42),der(7)(7pter->7q32::1q11->1q42::?),+8,-12,-13,-18,+22[cp5]/46,XX[9]
108	210727	12A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
109	210727	9A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	47,XX,+21?c
110	210802	7A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	Sin desarrollo
111	210802	4A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	FISH MLL positivo	55~57<2n>,XX,+X,+2,+4,+5,+6,+8,+8,+9,+10,+10,+11,-12,+12,+13,+14,+15,+15,+16,-17,+17,+18, -19,-19,+21,+21,-22[cp3]/59<3n>,XXX,-1,-2,-3,-5,-7,-8,-9,-11,-13,-15,-16,-18,-20,+21,-22,-22[cp2]
112	210811	4A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	46,XY
113	210819	10A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
114	210830	11A	Femenino	LLA Pro B CD10Neg	No realizado	No realizado
115	210831	9A	Femenino	LMA CD2 y CD56 aberrantes	Negativo	46,XX,t(2;8)(p13;q24.1),t(12;18)(p13,q21.1)[3]/46,XX,t(2;8)(p13;q24.1),del(12)(p11.2),t(12;18)(p13,q21.1)[1]/46,XX,t(2;8)(p13;q24.1),i(7)(q10),del(12)(p11.2),t(12;18)(p13,q21.1)[1]/46,XX[18]

116	210908	7A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
117	210920	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	54~55<2n>,XX,+X,+6,+9,+10,+11,-12,+14,-15,+17,+18,+21,+21[cp3]/46,XX[10]
118	210920	1A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
119	210927	6A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	46,XY
120	210928	6A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	55~56<2n>XY,+X,+Y,+2,-4,+9,+10,+11,+13,+14,+15,+15,+17,+18,+18,-19,+20,+21,+21,-22,+22,+mar[cp2]/46,XY[5]
121	210929	14A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY,-18,del(20)(q12),+mar[3]/46,XY,del(20)(q12)[2]/46,XY,add(15)(q15),-18,del(20)(q12),+der(?)t(?;12)(?;q13)[1]/46,XY[14]
122	211005	5A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
123	211014	13A	Femenino	LMA CD7 y CD19 aberrantes	Negativo	46,XX,t(6;11),(q27;q23),del(10)(p13),add(16)(p13.1),add(20)(q11.2)[6]/46,XX,t(6;11),(q27;q23),del(10)(p13),add(20)(q11.2)[2]/46,XX,t(6;11),(q27;q23),add(16)(p13.1),add(20)(q11.2)[2]/46,XX[3]
124	211021	10A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	No realizado
125	211103	4a	Femenino	LLA PCB CD10Pos CD13 aberrante	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	46,XX
126	211109	11A	Femenino	LMA M3	t(15;17)(q22;q21) subtipo bcr1	46,XX,t(15;17)(q24.1;q21.2)[20]/46,XX,del(9)(q21q22),t(15;17)(q24.1;q21.2)[2]

127	211111	15A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	FISH MLL positivo	47,XX,+21?c
128	211116	2a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
129	211117	13A	Masculino	LMA M3	t(15;17)(q22;q21) subtipo bcr3	46,XY,t(15;17)(q24.1;q21.2)[19]/ 46,XY[1]
130	211130	14A	Masculino	LMA	No realizado	No realizado
131	211201	13A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD13 aberrante	FISH MLL positivo	48,XY,+5,+11[8]/46,XY[3]
132	211207	13A	Femenino	LMA M5	FLT3 D835X	46,XX
133	211216	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	46,XX
134	211228	13A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
135	220110	9A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
136	220113	12A	Masculino	LGC	t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1 subtipo b3a2	46,XY,t(9;22)(q34.1;q11.2)
137	220118	8A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
138	220125	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1 subtipo b2a2	46,XX,t(9;22)(q34.1;q11.2)[5]/47 ,XX,t(9;22)(q34.1;q11.2),+12[2]
139	220127	1A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	No realizado
140	220128	7A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
141	220203	3A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
142	220208	14A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
143	220210	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	Sin desarrollo
144	220214	13A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	47,XX,add(9)(p13),+13,-14,- 17,add(17)(p11.2),- 18,+mar1,+mar2,+mar3[cp4]
145	220216	4A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
146	220221	11A	Masculino	LLA B Madura	Negativo	Sin desarrollo
147	220221	11A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
148	220222	11A	Masculino	LMA M2	Negativo	46,XY,del(15)(q24),add(21)(p11.

						1)[1]/46,XY,del(15)(q24),-18,add(21)(p11.1),+mar[6]
149	220303	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
150	220307	17A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
151	220309	12A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	No realizado
152	220329	2A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	No realizado
153	220405	4A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
154	220407	16A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD7 aberrante	Negativo	46,XY
155	220408	17A	Femenino	LMA M3	t(15;17)(q22;q21) PML/RARA, FLT3 duplicaciones internas en Tandem	No realizado
156	220408	11A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD36 aberrante	Negativo	46,XY,t(2;14)(p10;p10),-22,+mar[13]/46,XY[3]
157	220411	6A	Masculino	LMA M3	t(15;17)(q22;q21) PML/RARA subtipo bcr1	46,XY,t(15;17)(q24.1;q21.2)
158	220420	3A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1 subtipo b3a2	No realizado
159	220421	4A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
160	220426	8A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
161	220426	5A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(9;22)(q34.1;q11) BCR-ABL1	61<3n>,XXY,-1,-2,-3,-5,-5,-7,-11,-13,-15,add(16)(p13.1),-17,+18,-18,-19,-19,+20,+20,+21,+21[cp2]/47,XY,+der(22)t(9;22)(q34.1;q11.2)[1]/46,XY[23]
162	220428	16A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
163	220506	12A	Femenino	LLA T común	No realizado	No realizado

164	220510	7A	Masculino	Leucemia de Células Dendríticas Plasmocitoides	FISH MLL positivo	46,XY
165	220510	15A	Masculino	LMA M2 CD19 aberrante	t(8;21)(q21.3;q22.12) AML1-ETO	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[2]/45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[16]
166	220517	13A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
167	220523	16A	Femenino	LGC	No realizado	46,XX,t(9;22)(q34.1;q11.2)
168	220523	14A	Masculino	LGC	No realizado	46,XY,t(9;22)(q34.1;q11.2)
169	220525	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos CD7 aberrante	Negativo	46,XX
170	220531	6A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	47,XY,+12[14]/48,XY,+12,+13[2]/46,XY[2]
171	220606	11A	Masculino	LMA M3	t(15;17)(q22;q21) PML/RARA subtipo bcr1	46,XY,t(15;17)(q24.1;q21.2)
172	220607	2A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
173	220607	5A	Masculino	LMA M5	FLT3 duplicaciones internas en tandem	50~51<2n>,XY,+8,+12,+13,+19,+21[cp3]/46,XY[17]
174	220607	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	46,XY
175	220615	8A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	46,XX
176	220615	9A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	47,XX,t(1;19)(q23;p13.3),+i(1)(q10)[3]/46,XX[3]
177	220617	14A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD33 aberrante	No realizado	No realizado
178	220627	15A	Femenino	LLA PCB CD10Pos CD33 aberrante	t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1 subtipo e1a2	46,XX
179	220629	14A	Masculino	LLA T común	Negativo	Sin desarrollo
180	220704	13A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD36 aberrante	Negativo	46,XY

181	220704	5A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
182	220705	9A	Femenino	LMA M6a	FLT3 D835X, FLT3 duplicaciones internas en tandem	Sin desarrollo
183	220712	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD13 aberrante	Negativo	46,XY
184	220725	2A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	No realizado	No realizado
185	220802	11A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	45,XY,del(9)(p22),-20[6]/46,XY[3]
186	220802	12A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
187	220803	15A	Masculino	LLA T común	Negativo	46,XY
188	220808	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY,t(14;17;21)(14pter->14q13::21q21->21qter;17pter->17q21::14q13->14qter;21pter->21q21::17q21->17qter)[3]/46,XY[16]
189	220808	5A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	46,XX,t(1;19)(q23;p13.3)[3]/46,XX[7]
190	220829	7A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
191	220830	10A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
192	220830	2A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	No realizado
193	220905	8A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD36 aberrante	Negativo	46,XY
194	220905	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
195	220908	2A	Femenino	LLA PCB CD10Pos CD33 aberrante	Negativo	46,XX
196	220913	2A	Masculino	LMA M7	Negativo	47,XY,t(5;12)(q15;q12),del(12)(p13),+21[8]
197	220919	6A	Femenino	LLA PCB CD10Pos CD33 aberrante	Negativo	46,XX
198	220921	9A	Femenino	LLA PCB CD10Pos CD33	Negativo	46,XX,-13,-

				aberrante		21,+r,+mar[4]/46,XX[3]
199	220922	3A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
200	220926	5A	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD33 aberrante	FISH MLL positivo	46,XY
201	221004	4A	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(12;21)(p13.2;q22.1)) ETV6/RUNX1	46,XY
202	221010	3A	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
203	221012	4A	Femenino	LMA M4	FLT3 duplicaciones internas en tandem	46,XX
204	221019	8 ^a	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX
205	221024	5 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD13 aberrante	Negativo	47,XY,+21?c
206	221026	13 ^a	Femenino	LMA M5	Negativo	47,XX,+8[4]/46,XX[5]
207	221026	17 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	47,XY,+X,i(7)(q10)[2]/46,XY[2]
208	221103	11 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos CD13 aberrante	Negativo	46,XY,del(7)(q31),add(9)(p22),d er(16)t(1;16)(q21;q22)[8]/46,XY[1]
209	221114	15 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	46,XY
210	221116	2 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
211	221117	5 ^a	Masculino	LLA B Madura	Negativo	Sin desarrollo
212	221213	15 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	46,XY,dup(1)(q21;?q31),der(19) t(1;19)(q23;p13.3)[2]/ 48,XY,dup(1)(q21;?q31),+5,+8,d er(19)t(1;19)(q23;p13.3)[1]/46,X Y[2]
213	221213	13 ^a	Femenino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XX,del(3)(p21),t(7;19)(p10;q1 0),add(9)(p24)[7]/46,XX[2]
214	221213	3 ^a	Masculino	LLA PCB CD10Pos	Negativo	46,XY
215	221227	17 ^a	Femenino	LMA M2 CD19 aberrante	t(8;21)(q21.3;q22.12)) AML1-ETO	46,XX,t(8;21)(q22;q22)

Nota:

A= años

m = mese

LLA = Leucemia Linfoblástica Aguda

PCB = Precursor de células B

LMA o LAM = Leucemia Mieloide Aguda

LGC o LMC = Leucemia Mieloide Crónica

Fuente: Datos propios.

3.1.1 Datos Demográficos.

Del 01 de enero del 2020 al 31 de diciembre del 2022 se obtuvieron un total de 215 casos positivos a leucemia de primera vez. La edad de los pacientes positivos a leucemia del HEP fue de 4 meses hasta los 17 años, con una edad promedio de aparición de 7.92 años, con una mediana de edad de 8 años y una moda de 13 años; 120 (55.81%) casos fueron de sexo masculino y 95 (44.19%) fueron del sexo femenino, con una razón de 1.26 (masculinos/femeninos). De los 215 casos, 68 fueron del 2020, 66 casos del 2021, y 81 del 2022.

Tabla 6

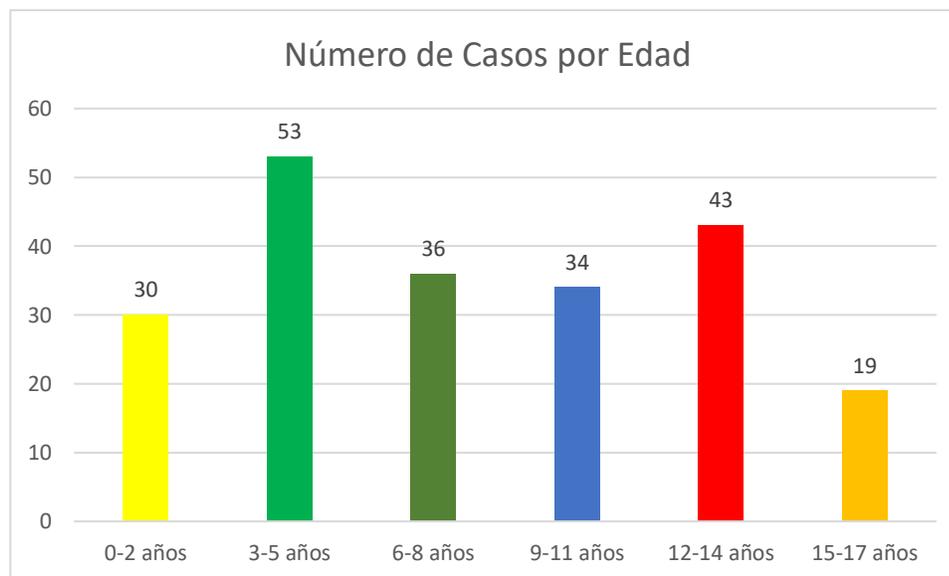
Distribución de casos de leucemia en el HEP por grupos de Edad, periodo 2020-2022

Edad en años	Casos
0-2 años	30
3-5 años	53
6-8 años	36
9-11 años	34
12-14 años	43
15-17 años	19

Nota: Fuente: Datos propios

Figura 8

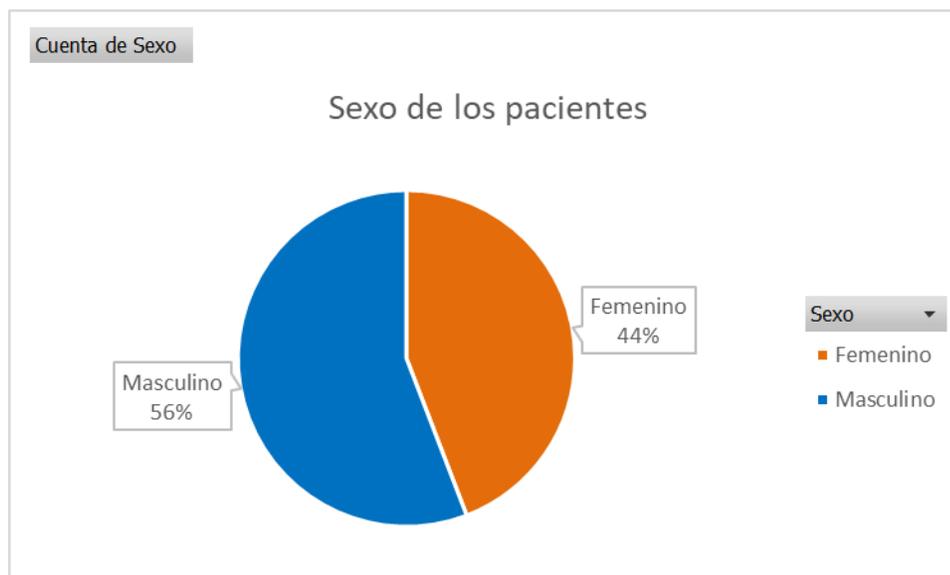
Números de casos de leucemia por edad en el HEP



Nota: Fuente: Datos propios

Figura 9

Recuento del sexo de los pacientes con leucemia en el HEP, periodo 2020-2022



Nota. Fuente: Datos propios

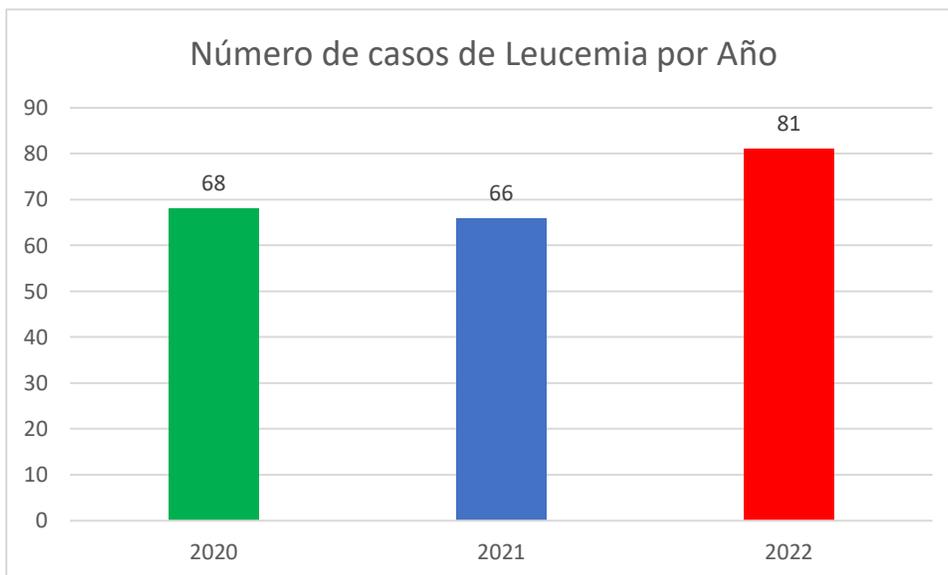
Tabla 7

Casos de Leucemia en el HEP por año

Año	Número de casos
2020	68
2021	66
2022	81

Nota. Fuente: Datos propios

Figura 10
Casos de Leucemia en el HEP por año



Nota. Fuente: Datos propios

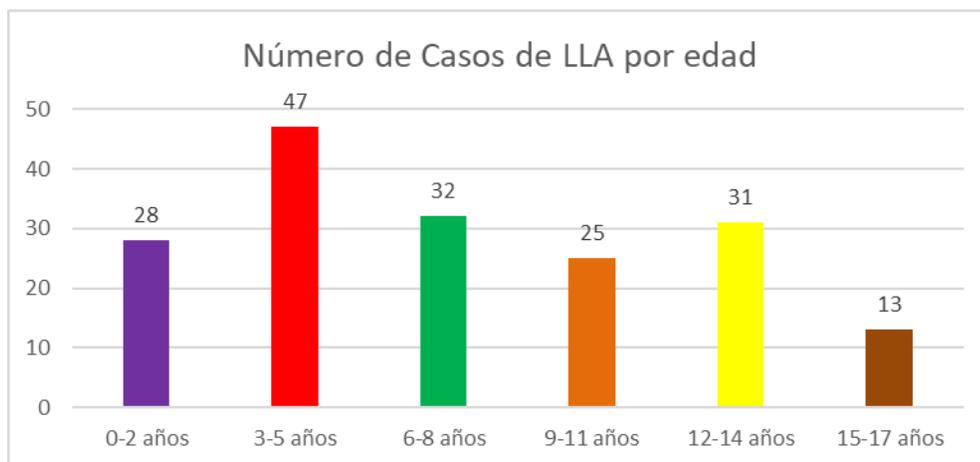
Datos Demográficos de Leucemias Linfoblásticas Aguda. Fueron 176 casos, la edad promedio de aparición fue de 7.43 años, con una mediana de edad de 6 años y una moda de 3 años; 97 (55.11%) casos fueron de sexo masculino y 79 (44.89%) fueron del sexo femenino, con una razón de 1.23 (masculinos/femeninos). La aparición de casos por año fue de 57 en el 2020, 53 casos en el 2021, y 66 en el 2022.

Tabla 8
Distribución de casos de LLA en el HEP por grupos de Edad, periodo 2020-2022

Edad en años	Casos
0-2 años	28
3-5 años	47
6-8 años	32
9-11 años	25
12-14 años	31
15-17 años	13

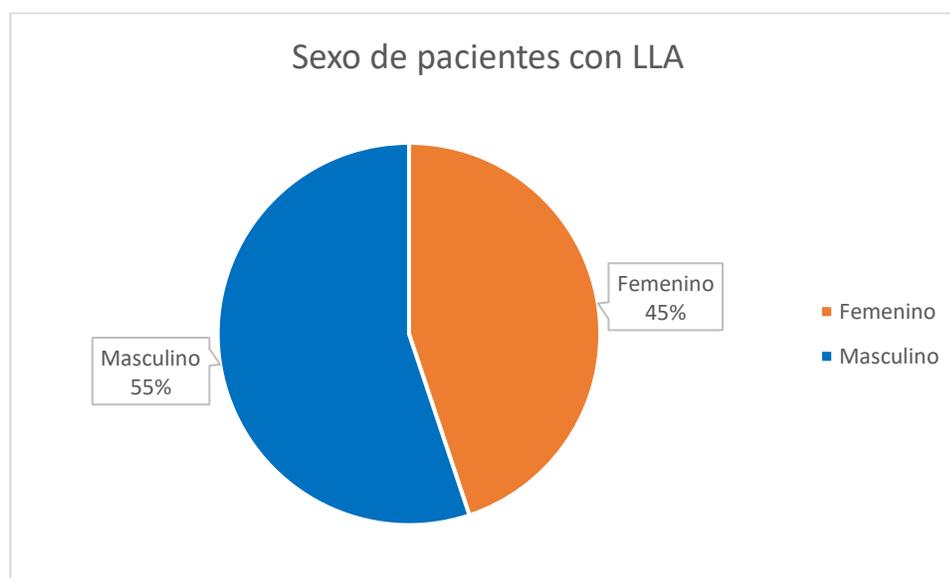
Nota. Fuente: Datos propios

Figura 11
Números de casos de LLA por edad en el HEP



Nota. Fuente: Datos propios

Figura 12
Recuento del sexo de los pacientes con LLA en el HEP, periodo 2020-2022



Nota. Fuente: Datos propios

Datos Demográficos de Leucemias Mieloides Agudas. (35 casos), la edad promedio de aparición fue de 9.91 años, con una mediana de edad de 9 años y una moda bimodal de 9 y 13 años; 20 (57.14%) casos fueron de sexo masculino y 15 (42.86%) fueron del sexo femenino, con una razón de 1.33 (masculinos/femeninos). La aparición de casos por año fue de 11 en el 2020, 13 casos en el 2021, y 11 en el 2022.

Tabla 9

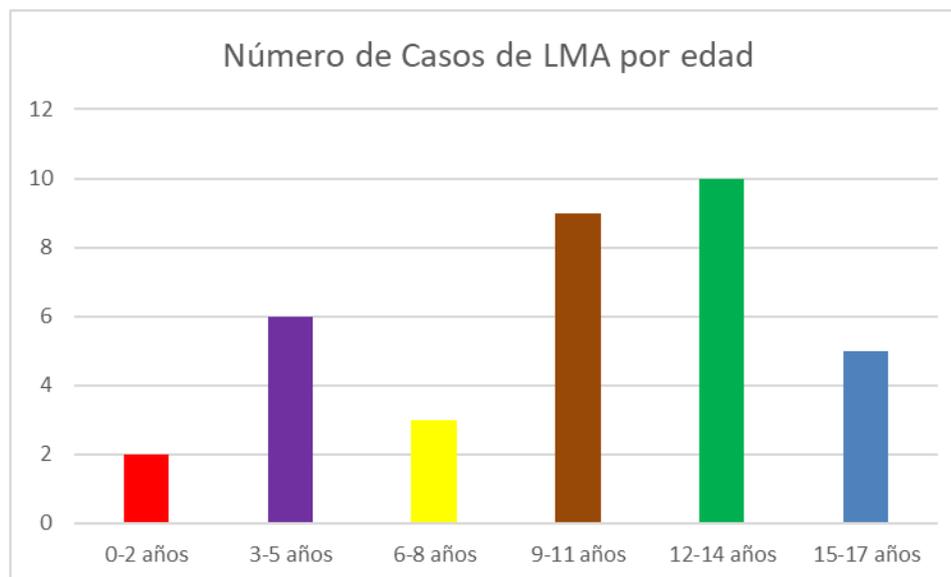
Distribución de casos de LMA en el HEP por grupos de Edad, periodo 2020-2022

Edad en años	Casos
0-2 años	2
3-5 años	6
6-8 años	3
9-11 años	9
12-14 años	10
15-17 años	5

Nota. Fuente: Datos propios

Figura 13

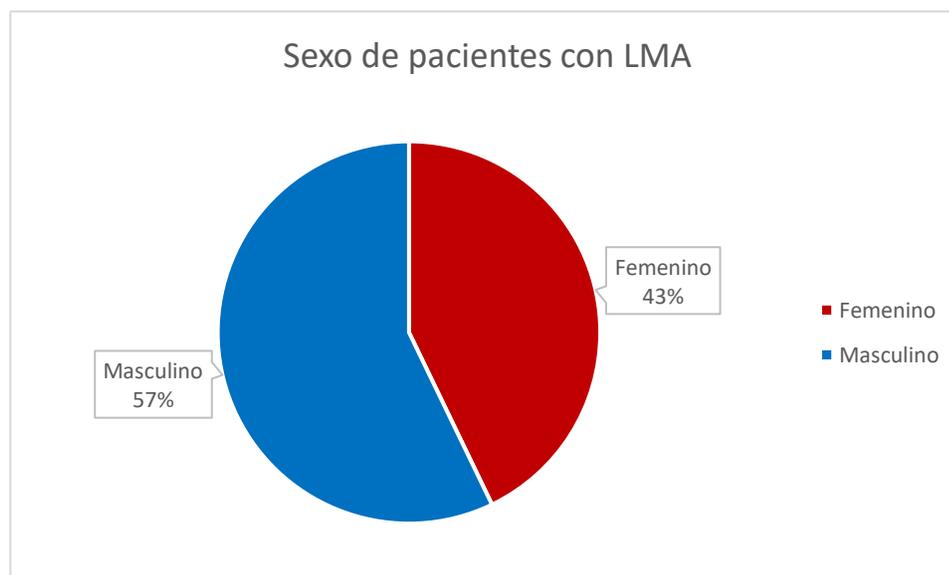
Números de casos de LMA por edad en el HEP



Nota. Fuente: Datos propios

Figura 14

Recuento del sexo de los pacientes con LMA en el HEP, periodo 2020-2022



Nota. Fuente: Datos propios

En el caso de la Leucemia Mieloide Crónica, al ser solo 3 casos no fue posible poder graficarlas, siendo las edades 12, 14 y 16 años. Y el único caso de Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides, la edad fue de 7 años.

3.1.2 Por tipo de Leucemia

De los 215 casos, 165 (76.74%) fueron de Leucemia Aguda Linfoide de estirpe B, 35 (16.28%) fueron de Leucemia Mieloblástica Aguda, 10 casos (4.65%) fueron de Leucemia Aguda Linfoide de estirpe T, 3 caso (1.4%) fueron de Leucemia Mieloide Crónica, un caso (0.47%) fue de Leucemia nK, y un caso (0.47%) fue de Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides.

Tabla 10

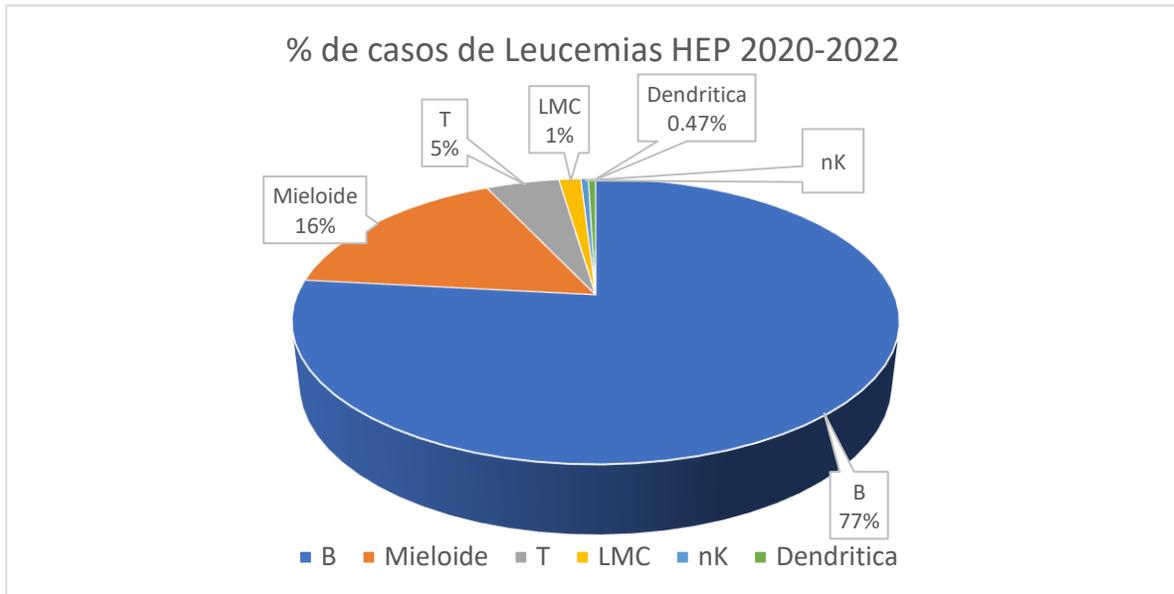
Estirpe celular de los casos de Leucemia en el HEP en el periodo 2020-2022

Estirpe celular	%
B	76.74%
Mieloide	16.28%
T	4.65%
LMC	1.40%
nK	0.47%
Dendrítica	0.47%

Nota. Fuente: Datos propios

Figura 15

Porcentaje de las estirpes celulares de las leucemias en HEP periodo 2020-2022

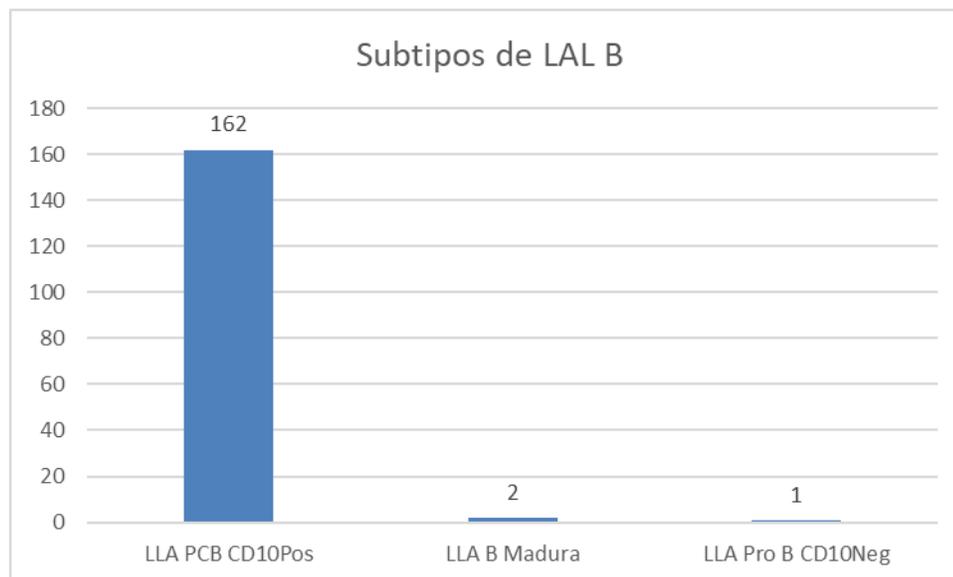


Nota. Fuente: Datos propios

Leucemias Agudas Linfoides B. En el caso específico de las leucemias B, de los 165 casos, 162 (98.19%) fueron catalogados como Leucemia Aguda Linfoide de precursores B (LAL PCB), 2 casos (1.21%) de Leucemia Aguda Linfoide B madura (LLA B madura) y un caso (0.61%) de Leucemia Aguda Linfoide Pro B.

Figura 16

Subtipos de LAL B en el HEP periodo 2020-2022



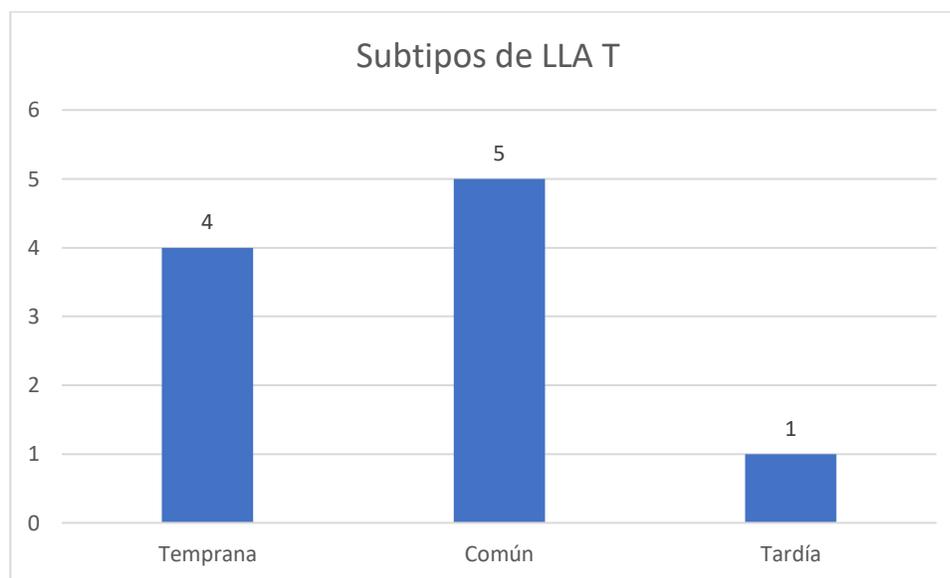
Nota. Fuente: Datos propios

De los 165 casos de LAL B, se percató la presencia de 21 (12.73%) casos con marcadores aberrantes (atípicos para la estirpe celular o para su estadio de maduración).

Leucemias Agudas Linfoides T. En el caso de las leucemias T, de los 10 casos, 4 (40%) fueron catalogados como LLA T temprana, 5 casos (50%) como LLA T común y un caso (10%) como LLA T tardía.

Figura 17

Subtipos de LLA T en el HEP periodo 2020-2022

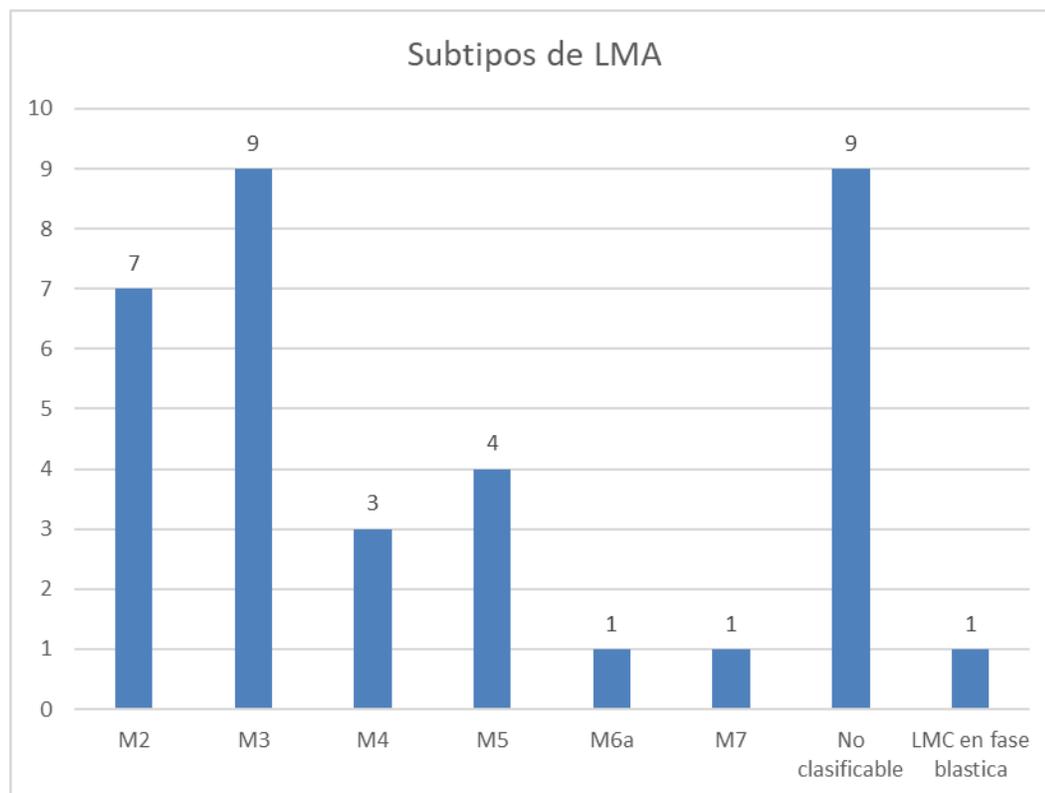


Nota. Fuente: Datos propios

Leucemias Mieloides Agudas. Con respecto a la Leucemia Mieloides Aguda (LMA), de los 35 casos, 7 (20%) fueron catalogados como LMA M2, 9 casos (25.71%) como LMA M3 (Leucemia Promielocítica Aguda), 3 casos (8.57%) como LMA M4, 4 casos (11.43%) como LMA M5, un caso (2.46%) como LMA M6a, un caso (2.46%) como LMA M7, y un caso (2.46%) como Leucemia Mieloides Crónica (LMC) en fase blástica; adicional a estos 9 casos (25.71%) de las LMA no pudieron ser clasificadas por la metodología de citometría de flujo ni con las técnicas de citogenética y/o biología molecular.

Figura 18

Subtipos de LMA en el HEP periodo 2020-2022



Nota. *LMC = Leucemia Mieloide crónica. Fuente: Datos propios

De los 35 casos de LMA, se notó la presencia de 7 casos (20%) con marcadores aberrantes (atípicos para la estirpe celular o para su estadio de maduración).

Otro Tipo de Leucemias. Además, se caracterizaron 3 casos de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) o Granulocítica crónica (LGC), un caso de leucemia nK y un caso de Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides.

3.1.3 Identificación de Alteraciones Genéticas Recurrentes.

Del total de casos, solo a 194 pacientes se le hicieron determinación de alteraciones genéticas por FISH y/o RT-PCR. De las cuales 48 (24.74%) presentaron positividad para alguna de las alteraciones genéticas recurrente.

Alteraciones Genéticas Recurrentes en LAL B. Se hicieron detección de alteraciones genéticas por FISH y/o RT-PCR en 149 casos, encontrándose positividad en 28 muestras (18.79%); la totalidad de las alteraciones genéticas fueron encontradas en LAL PCB CD10Pos. La alteración genética más común fue t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1 con 11 casos (39.29%); seguido por Reordenamientos del Gen MLL con 9 casos (32.14%); y en menor grado

t(12;21)(p13.2;q22.1) ETV6/RUNX1 y t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1 con 4 casos cada uno (14.29%).

Tabla 11

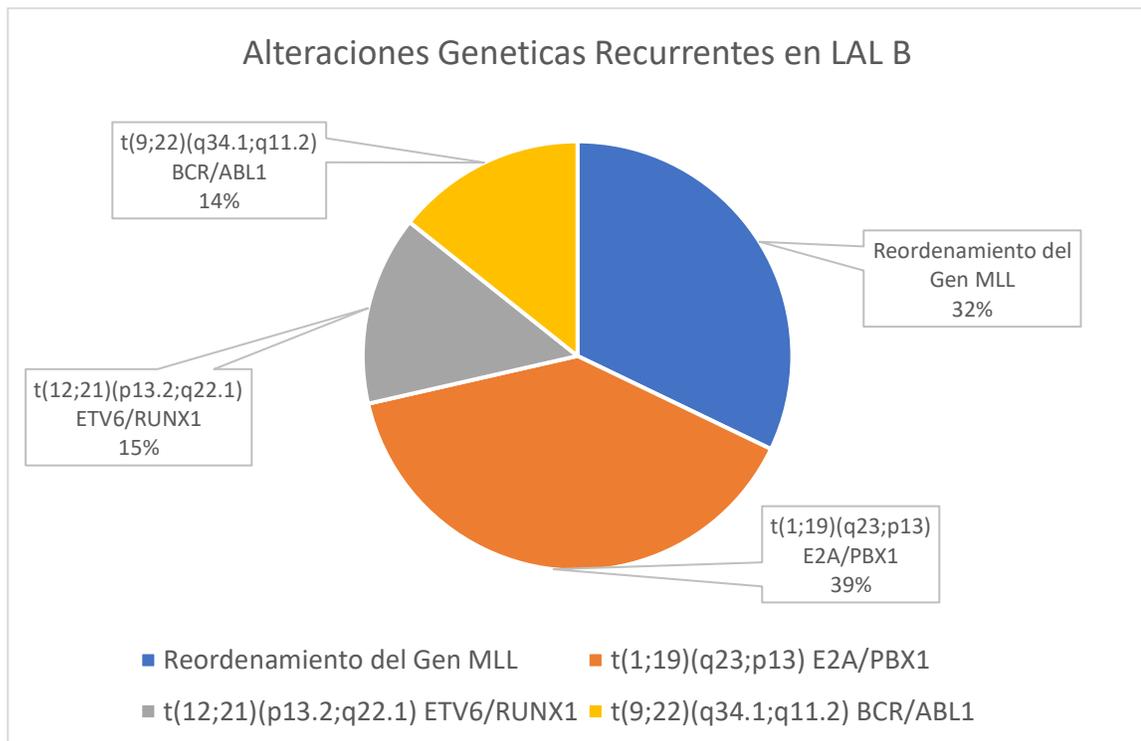
Alteraciones genéticas recurrentes en LAL B del HEP en el periodo 2020-2022

Alteración Genética Recurrente	Número de casos
Reordenamiento del Gen MLL	9
t(1;19)(q23;p13) E2A/PBX1	11
t(12;21)(p13.2;q22.1) ETV6/RUNX1	4
t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1	4

Nota. Fuente: Datos propios

Figura 19

Alteraciones Genéticas Recurrentes en LAL B en el HEP periodo 2020-2022



Nota. Fuente: Datos propios

Alteraciones Genéticas Recurrentes en LMA. Se hicieron detección de alteraciones genéticas por FISH y/o RT-PCR en 33 casos, encontrándose positividad en 21 muestras (63.64%); las alteraciones genéticas reportadas fueron agrupadas dentro de los subgrupos de clasificación de leucemias mieloides agudas; obteniéndose que la alteración genética más frecuente fue t(15;17)(q22;q21) PML/RARA, con 9 casos (42.86%), encontrándose todas las alteraciones en el subgrupo M3; seguido por la alteración genética t(8;21)(q21.3;q22.12) AML1-ETO, con 5 casos (23.81%), encontrándose todos ellos en el subgrupo M2; con el mismo número de casos fue la Mutación en el gen FLT3, con 5 (23.81%), encontrándose ellos en los subgrupos: M3 un caso compartido con (15;17)(q22;q21) PML/RARA, M4 un caso , M5 2 casos, y M6a un caso; el Reordenamiento del Gen MLL tuvo un caso de LMA sin clasificar; la alteración genética t(9;22)(q34;q11) BCR/ABL1 tuvo un caso de LMA considerada proveniente de un LMC en fase blástica; y por último la alteración genética inv(16)(p13;q22), con un caso del subgrupo M4.

Tabla 12

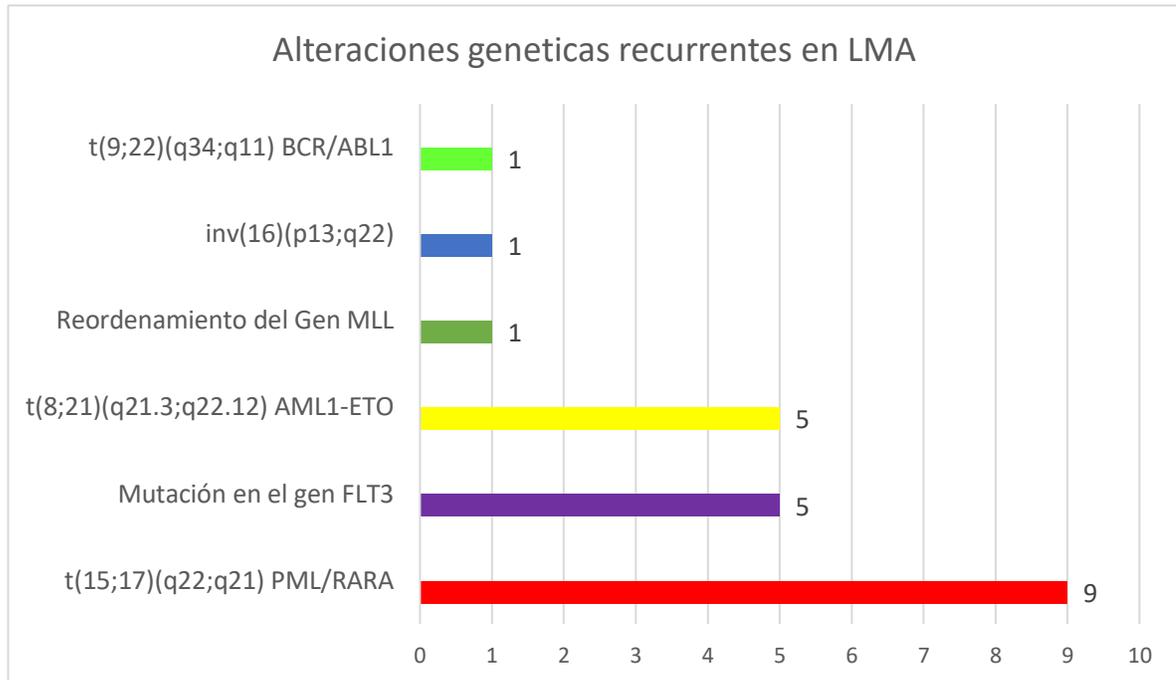
Alteraciones genéticas recurrentes en LMA del HEP en el periodo 2020-2022

FISH/RT-PCR	Suma de Número de casos
LMA	1
Reordenamiento del Gen MLL	1
LMA fase blástica	1
t(9;22)(q34;q11) BCR/ABL1	1
M2	5
t(8;21)(q21.3;q22.12) AML1-ETO	5
M3	9
t(15;17)(q22;q21) PML/RARA	9
M3, M4, M5, M6a	5
Mutación en el gen FLT3	5
M4	1
inv(16)(p13;q22)	1
Total general	22

Nota. Fuente: Datos propios

Figura 20

Alteraciones Genéticas Recurrentes en LMA en el HEP periodo 2020-2022



Nota. Fuente: Datos propios

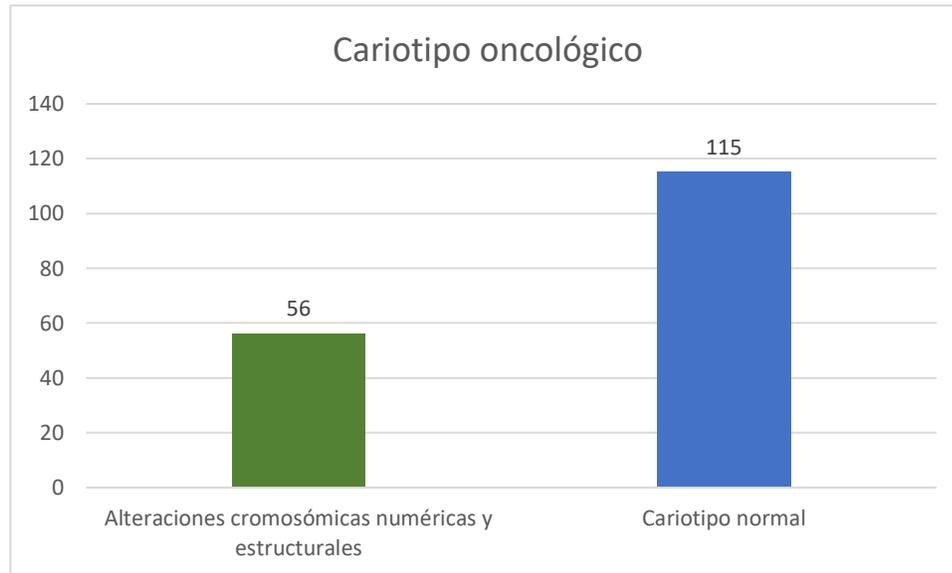
Alteraciones Genéticas Recurrentes en Otras Leucemias. Los tres casos de Leucemia Mieloide Crónica mostraron la alteración genética t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR/ABL1; el caso de la Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides presentó Reordenamiento del Gen MLL; mientras que la leucemia de Células nK no presentó alteraciones genéticas identificables.

3.1.4 Alteraciones Cromosómicas.

Adicional a esto, a 186 pacientes se les realizó cariotipo oncológico para la búsqueda de alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales, encontrando 56 casos (30.11%) con alteraciones numéricas y/o estructurales, 115 pacientes mostraron un cariotipo normal (61.83%), mientras que en 15 casos no hubo desarrollo celular (8.06%).

Figura 21

Alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales en leucemias HEP periodo 2020-2022

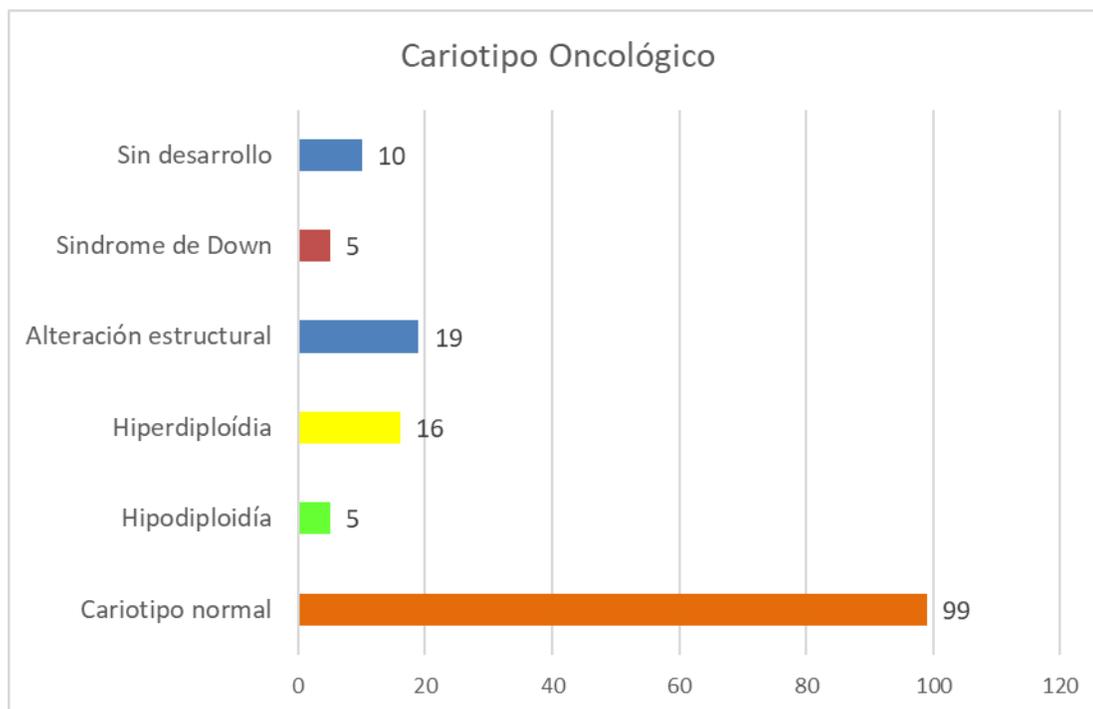


Nota. Fuente: Datos propios

Cariotipo en LLA B. Del total de cariotipos, 146 fueron de LLA B, de los cuales 99 fueron normales (67.81%); mientras que 32 casos (21.92%) tuvieron alguna alteración cromosómica numérica y/o estructural, de las cuales 5 casos (3.42%) fueron de hipodiploidía, 16 casos (10.96%) presentaron hiperdiploidía, 19 casos (13.01%) presentaron alteraciones estructurales. Además, se identificaron 5 casos (3.42%) de pacientes con síndrome de Down. Se observó que en 10 pacientes (6.85%) no se presentó desarrollo.

Figura 22

Alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales en LLA B HEP periodo 2020-2022

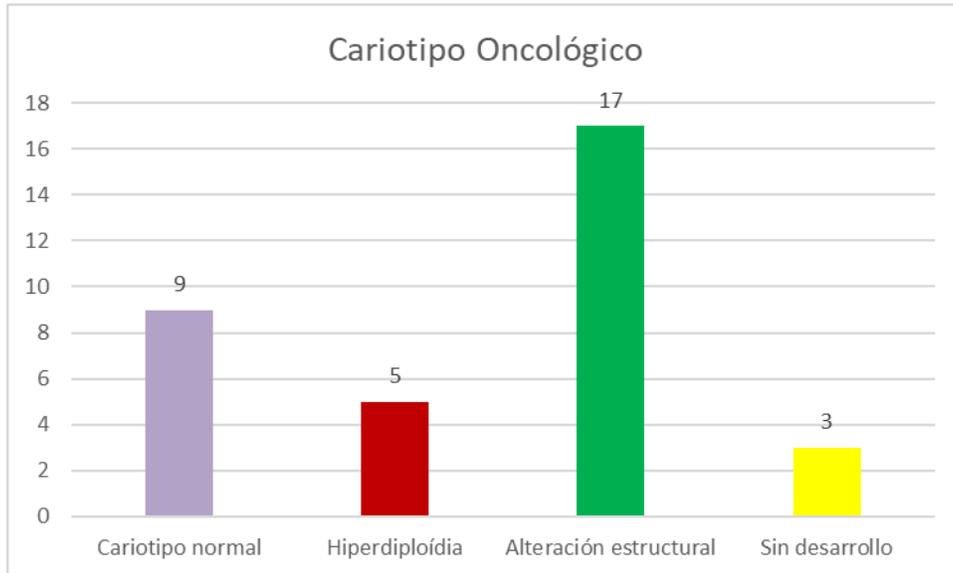


Nota. Fuente: Datos propios

Cariotipos en LMA. De forma correspondiente los cariotipos de LMA fueron 32, de los cuales 9 fueron normales (28.13%); mientras que 20 casos (62.5%) tuvieron alguna alteración cromosómica numérica y/o estructural, de las cuales 5 casos (15.63%) presentaron hiperdiploidía, 17 casos (53.13%) presentaron alteraciones estructurales. Se observó que en 3 pacientes (9.38%) no se presentó desarrollo.

Figura 23

Alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales en LMA periodo 2020-2022



Nota. Fuente: Datos propios

Cariotipos en LLA-T. De las LLA T, se procesaron 9 cariotipos oncológicos, de los cuales 6 fueron normales (66.67%); mientras que uno (11.11%) presentó hiperdiploidía, 19 casos (13.01%) presentaron alteraciones estructurales. Se observaron 2 pacientes (22.22%) no se presentó desarrollo.

Cariotipos en Otras Leucemias. Los 3 casos de Leucemia Mieloide Crónica presentaron la alteración cromosómica característica, el cromosoma Filadelfia. La leucemia nK no se realizó cariotipo. La Neoplasia de Células dendríticas Plasmocitoides presentó cariotipo oncológico normal.

3.2 Discusiones.

A continuación, se pretende dar explicación a los resultados obtenidos en el apartado anterior, así como contrastarlos con los resultados obtenidos por organismo de salud y otros investigadores de la materia, su similitudes y diferencias. La población atendida en la investigación del presente trabajo es a la que rutinariamente se atiende en Hospital de Especialidades Pediátricas, el periodo de tiempo que se tomó como base de estudio fue al comprendido entre los años 2020, 2021 y 2022. La mencionada institución fue creada con la intención de atender padecimientos de alta complejidad en la región, con la finalidad de que sus usuarios no se trasladaran grandes distancias al centro del país, como antaño, para recibir una atención de alta especialidad.

Como se mencionó anteriormente, la población atendida en el periodo de estos tres años fue de 215 casos, aproximadamente a 72 casos en promedio por año, solo de casos de primera vez; no se tomaron en cuenta a la población que previamente se había realizado el estudio diagnóstico, o que llegaba por un estudio de seguimiento. La relevancia era conocer nuestra realidad en cuanto a los pacientes que llegaron por primera vez, en este periodo de tiempo, y que en el caminar de este padecimiento se observa como pacientes logran mantenerse libre de la enfermedad por un tiempo, pero por abandono, falta de constancia en el tratamiento o resistencia creada por la línea célula maligna, lamentablemente llegan a recaer al estado basal, lo que incrementa a la población en seguimiento, tratamiento y reciente diagnóstico.

La edad promedio y mediana de diagnóstico para leucemia aguda en nuestra población fue alrededor de 8 años, algo comparable con el estudio en la misma región que la nuestra, realizado por Lepe-Zúñiga et al. (2017), el cual tuvo en promedio 7 años 8 meses. Aunque nuestra edad promedio de 8 años es relativamente mayor a los reportado por Alonso et al. (2006) en el Hospital de Pediatría Garrahan de Argentina, y por Dorantes-Acosta et al. (2012) en nueve hospitales afiliados al Seguro Popular en la República Mexicana; donde ambos reportan la edad promedio de 6.5 años; esto puede deberse a factores ambientales, en el supuesto de que nuestra población está expuesto en menor medida y a una edad mayor, a posibles materiales teratógenos, considerando que la población en Chiapas habita en un 60% en zonas rurales.

En cuanto a grupos de edades, el grupo mayormente afectado fue el de 3 a 5 años, con 53 casos (24.65%), esto es comparable a lo obtenido por otros autores como Pérez-Saldívar et al. (2011), el cual su grupo más fuerte es de 2 a 6 años en un estudio realizado en la Ciudad de México; al igual que el realizado por Zúñiga-Lepe et al. (2017), en esta misma región. Al igual el

estudio de Zapata-Tarres et al. (2017) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, es comparable, solo que los grupos de edades tienen diferentes intervalos, que dan la apariencia de que son más pequeños.

Con respecto al predominio del sexo masculino, es equiparable a la mayoría de los resultados de diferentes grupos de investigación regionales e internacionales. La relación 1.3 de hombres/mujeres es muy próxima, solo por alguna decimas a los estudios reportados por Rizo-Ríos et al. (2005) a partir del Sistema Estadístico y Epidemiológico de las Defunciones; al de Zúñiga-Lepe et al. (2017), en esta misma región; al igual que al estudio de Dorantes-Acosta et al. (2012) en pacientes de diferentes regiones del país, atendidos por el seguro popular.

En consideración al el número de casos por año, se observa un número muy similar entre el año 2020 y 2021, pero el 2022 se observa un incremento de casos entre el año 2021 al 2022 por arriba del 20%, esto puede ser debido a las restricciones existente por la pandemia de COVID-19 durante ese año, debido a que para la atención previamente debería asegurarse que el paciente estuviera libre de la infección por COVID-19, lo que condujo a retrasos en la atención a los pacientes hematológicos, con las lamentables repercusiones que esto conlleva. En otro escenario los pacientes al comenzar a realizar sus actividades cotidianas por el fin de la contingencia por el SARS CoV 2, empezaron a exponerse a factores de riesgo ambientales.

En caso específico de Leucemias Linfoblásticas, la edad promedio de aparición fue de 7.43 años, una edad muy semejante a la del total de los casos de leucemias, ya que las LLAs corresponden a más el 80% de los casos totales. LA edad promedio en LLA igual es muy semejante a lo reportado por otros autores, como lo vimos en los párrafos anteriores. Así como también la relación de hombre/mujeres es muy semejante.

Al contrario de las LLA, las LMA tienen una edad de aparición mayor, así como nos lo dice la bibliografía, las LMA se aprecian más en la adolescencia y va aumentando su proporción hasta llegar a la vejez, donde tiene su mayor proporción de casos. La edad promedio de aparición de Leucemias Mieloides Agudas fue de 9.91 años, con una mediana de edad de 9 años y una moda bimodal de 9 y 13 años. Esto muestra que, a pesar de trabajar con niños, el progreso de la edad en un paciente lo hace más susceptible a padecer una LMA, así como lo menciona Lagunas-Rangel (2016). De la misma manera se observa un predominio del sexo masculino sobre el femenino, manteniendo una razón de 1.33 (masculinos/femeninos), muy semejante a la general y a LLA.

De nuestros pacientes se observó la distribución de casos fue la siguiente: 165 (76.74%) fueron de LAL B, 35 (16.28%) de LMA, 10 (4.65%) de LAL T, 3 casos (1.4%) de LMC,

un caso (0.47%) fue de Leucemia nK, y un caso (0.47%) fue de Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides. Estos resultados son semejantes a lo reportado por otros autores a nivel nacional. Rodríguez et al. (2010) obtuvieron de cinco centros de atención hematológica pediátrica en estados del norte del país, 387 casos (88.56%) de leucemia linfoblástica (B y T) y 50 casos (11.44%) de leucemia mieloblástica aguda; datos semejantes a nuestro estudio. González-Salas et al. (2012) en el Hospital General de México, encontraron 250 casos de leucemia aguda, e las cuales 62% correspondió a leucemia linfoide aguda, seguida por 38% de leucemia mieloides aguda; con una mediana de edad fue de 26 años; este estudio tiene mayor proporción de leucemias mieloides, pero cabe señalar que su enfoque es a población general, por lo que es posible que, al abarcar a mayor población, la población adulta le de esa mayor proporción. En el estudio de Zúñiga-Lepe et al. (2017), en esta misma región, muestra proporciones más semejantes a los nuestros: LLA B 75.3%, LMA 16.0%, LLA T 3.7%, Bilineal B-M 3.7%, Leucemia nK 1.2%.

La subclasificación de las estirpes celulares se basa en determinar cuál es el estadio de maduración de la célula blástica, a través de la medición de los antígenos presentes que son específicos al grado de maduración. El caso específico de las leucemias B, casi la totalidad de los 165 casos, fueron catalogados como precursores B (LAL PCB) (98.19%), también conocida como LLA B común; 2 casos más (1.21%) como LLA B madura y un caso (0.61%) como Leucemia Aguda Linfoide Pro-B; estas proporciones coinciden con lo reportado en la bibliografía. En el caso de las leucemias T, de los 10 casos, 4 (40%) fueron catalogados como LLA T temprana, 5 casos (50%) como LLA T común y un caso (10%) como LLA T tardía; su bajo número de ocurrencia es una limitante para poder establecer comparativas, además la subclasificación se le ha restado importancia clínica, ya que para los 3 tipos el tratamiento es el mismo.

En los casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), el subtipo que se presentó con mayor frecuencia fue la Leucemia Promielocítica Aguda (LMA M3) con 9 casos (25.71%), seguido de la LMA M2 con 7 casos (20%). 9 casos (25.71%) no pudieron subclasificarse por carecer de las características morfológica de la observación microscópica y/o sus propiedades citoquímicas, además de que no se detectaron alteraciones citogenéticas que ayuden a apoyar en la subclasificación. La importancia de la subclasificación en LMA radica en reconocer las LMA M3, que son las que tienen un esquema diferente de tratamiento, por lo que es crucial identificar los casos de LMA M3 por citometría de flujo y apoyo en la detección de la t(15;17) por cariotipo, biología molecular y/o FISH. Nuestros datos de subclasificación de LMA son semejantes a lo reportado en bibliografía. González-Salas et al. (2012 en el Hospital General de México,

encontró que la Leucemia Promielocítica aguda fue el subtipo más común de LMA en su población de estudios, y resalto que su mejor detección es debido al empleo de nuevos instrumentos diagnósticos como citometría de flujo y biología molecular.

En los casos de LAL B se detectaron alteraciones citogenéticas recurrentes solo 28 muestras (18.79%), empleando técnicas de FISH y RT-PCR. La alteración genética más común fue $t(1;19)(q23;p13)$ E2A/PBX1 con 11 casos (39.29%); seguido por Reordenamientos del Gen MLL con 9 casos (32.14%). Estos datos muestran una baja cantidad de positivos a la detección de alteraciones citogenéticas según lo reportado en la bibliografía. Alonso et al. (2006) en el Hospital de Pediatría Garrahan de Argentina, encontró una positividad a alteraciones genéticas recurrente en 27.9% de sus casos de LLA, siendo la alteración genética más común TEL-AML1(+) ($t(12;21)(p13.2;q22.1)$ ETV6/RUNX1), con 41.67% de los casos positivos. Mientras que Zapata-Tarres et al. (2017) encontró, en el Hospital Infantil Federico Gómez, en LLA una positividad para alteración citogenética del 37%, de las cuales la $t(9;22)$ ($q34;q11$) fue la más común con 32% de los casos positivos. Una limitante para aumentar nuestra sensibilidad, para la detección de estas alteraciones citogenéticas recurrente, puede deberse a que estos estudios se hacen en un laboratorio de referencia en la Ciudad de México, ya que no contamos con los recursos para hacerlos en nuestras instalaciones; este tras lado de 12 a 24 horas, vía terrestre, en condiciones de paquetería, podría estar afectando en la calidad de la muestra y hacerla menos sensible. Una posibilidad de mejora es prospectar hacer estas técnicas de diagnóstico en nuestra localidad, o la búsqueda de alteraciones genéticas propias de nuestra población. En la idea de que toda leucemia tiene un origen genético, es de tomar en cuenta que en LLA más de 60% de los casos no se loran determinar una alteración genética con nuestras técnicas actuales, por lo que sería un área de oportunidad para futuras investigaciones dilucidar nuevas alteraciones aun no descritas que coadyuven en el diagnostico de las leucemias, y proporcionan herramienta de pronóstico y seguimiento de la enfermedad.

En las Leucemias Mieloides Agudas (LMA), se encontró una positividad en 21 muestras (63.64%); siendo la alteración citogenética más frecuente la $t(15;17)(q22;q21)$ PML/RARA, con 9 casos (42.86%); seguido por la $t(8;21)(q21.3;q22.12)$ AML1-ETO, con 5 casos (23.81%). Nuestros datos muestran mayor positividad que los hechos por Tarres et al. (2017), en el Hospital Infantil Federico Gómez, donde su positividad en leucemia mieloblástica aguda fue de 35.29%. Pero coincidiendo en que las dos alteraciones más comunes son $t(15;17)$ ($q22;q12$) y $t(8;21)$ ($q22;q22$).

Además de la determinación de alteraciones citogenética recurrentes por la técnica de PCR y/o FISH, a los pacientes hematológicos se les realiza cariotipo oncológico para la

búsqueda de alteraciones cromosómicas, numéricas y estructurales. Las alteraciones estructurales cooperan en la determinación de alteraciones genéticas causantes de leucemia; tiene la limitante de hacer la lectura de entre 20 a 30 células, mientras que la PCR tiene la sensibilidad de millones de células; otra limitante es que solo puede detectar alteraciones cromosómicas, y no puede detectar una mutación puntual. La utilidad de cariotipo radica en servir de apoyo para las alteraciones, pero es muy útil en determinar alteraciones numéricas (monosomías, trisomías) y poder servir de apoyo al médico para asignar el riesgo de un paciente en base a las aneuploidías que puede ser identificadas.

Conclusiones

Se encontró un total de 215 casos positivos a Leucemia en el periodo 2020 a 2022, siendo estos clasificados, por su expresión inmunofenotípica, en Leucemia Aguda Linfoblástica B con el 76.74%, Leucemia Mieloide Aguda con 16.28% de los casos, Leucemia Aguda Linfoblástica T con 4.65% a, Leucemia Mieloide Crónica con 1.4% de los casos de, Leucemia de Células nK con 0.47% de los casos, y Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides con 0.47% de los casos.

Del total de pacientes, se le hizo búsqueda intencionada de alteraciones genéticas en 194 casos, hallándose en el 24.74% alguna alteración genética recurrente. La Leucemia Linfoblástica Aguda B presentó 18.79% de positividad de alteración genética, siendo la más común $t(1;19)(q23;p13)$ E2A/PBX1; la Leucemia Mieloide Aguda presentó 63.64% de positividad de alteración genética, siendo la más común $t(15;17)(q22;q21)$ PML/RARA; la Leucemia Linfoblástica Aguda T presentó 11.11% de positividad de alteración genética, siendo el único caso la TAL-1; los casos de Leucemia Mieloide Crónica presentó el 100% de positividad a la alteración genética $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ BCR/ABL1 (criterio diagnóstico); en el único caso (100%) de Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitoides se encontró Reordenamiento del Gen MLL; y por último en la leucemia de células nK no se encontró alteración alguna (0%).

Se observó que nuestra proporción de casos es semejante a lo reportado por otros autores del país, encontrado un predominio de la LLA B sobre las demás leucemias, seguido de las LMA, así como el predominio del sexo masculino sobre el femenino en relación 1.3, que la edad promedio al diagnóstico fue de 8 años, y que el grupo de edad más afectado fue de 3 a 5 años.

Con lo recabado se elaboró una base con los datos de los 215 pacientes con cuadro de leucemia de primera vez, que se presentaron al servicio de Hemato-Oncología; con lo que se caracterizó el inmunofenotipo y la genética de las leucemias en pacientes menores de 18 años, que asisten al Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, en el periodo de enero de 2020 a diciembre 2022; como parte de la evaluación diagnóstica y pronóstica.

Referencias

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. y Pillai, S. (2015). *Inmunología celular y molecular*. (8ª ed.). Elsevier.
- Alonso, C. N., Gallego, M. S., Alfaro, E. M., Rossi, J. G., & Felice, M. S. (2006). Caracterización molecular en leucemia linfoblástica aguda pediátrica en una institución hospitalaria. *Hematología*, 10, 8-12.
- Arriaga-Pizano, L., Ramírez-Ramírez, D., Prieto-Chávez, J., Pelayo, R., & Ruiz-Argüelles, A. (2019). Reporte de la primera reunión nacional de consenso para la inmunofenotipificación de leucemias agudas. *Gaceta médica de México*, 155(1), 20-29.
- Bain, B. J. (2003). *Leukaemia Diagnosis*. (3ª ed.). Blackwell Publishing.
- Bain, B. J. y Leach M. (2021). *Immunophenotyping for Haematologists Principles and Practice*. Wiley Blackwell.
- Beltramino, M. P., Calmet, R., & Gatica Valdés, M. (2005). Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. *Hematología (B. Aires)*, 39-54.
- Benasayag, S., & Gallino, I. (2010). Bases citogenéticas para la práctica hematológica. De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética. *Hematología*, 14(2), 58-68.
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. (2017). *Diagnóstico oportuno de la leucemia aguda en pediatría en primer y segundo nivel de atención*. <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-061-08/ER.pdf>
- Domínguez-Pantoja, M. D., Romero-Ramirez, H., & Alba, J. C. R. (2015). Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 15(1), 29-37.
- Dorantes-Acosta, E., Zapata-Tarrés, M., Miranda-Lora, A., Medina-Sansón, A., Reyes-López, A., Peña del Castillo, H., Cortés-Gallo, G., Muñoz-Hernández, O., & Garduño-Espinosa, J. (2012). Comparación de las características clínicas al diagnóstico de niños con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular, con respecto al desenlace. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 69(3), 190-196.
- Ferrís i Tortajada, J., García i Castell, J., Alonso López-Andreu, J., & Berbel Tornero, O. (1999). Factores de riesgo para las leucemias agudas infantiles. *Anales españoles de pediatría*, 50(5), 439-446.
- García, L., Cabrero, M., & Del Cañizo, C. (2016). Leucemias agudas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(21), 1201-1212.
- González-Salas, W. M., Olarte-Carrillo, I., Gutiérrez-Romero, M., Montaña-Figueroa, E. H., Martínez-Murillo, C., & Ramos-Peñafiel, C. O. (2012). Frecuencia de leucemias agudas en

un hospital de referencia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 50(2), 167-171.

González-Villalva, A., Bizarro-Nevarés, P., Rojas-Lemus, M., López-Valdez, N., Ustarroz-Cano, M., Barbosa-Barrón, F., García-Gil, B., Albarrán-Alonso, J. C., & Fortoul van der Goes, T. I. (2019). El megacariocito: una célula muy original. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 62(1), 6-18. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.1.02>

Google Maps (2024). https://www.google.com/maps/place/Hospital+de+Especialidades+Pedi%C3%A1tricas/@16.7521865,-93.0831518,16z/data=!4m6!3m5!1s0x85ed2774d97b9189:0x488e74815cc2dc88!8m2!3d16.7509874!4d-93.0780795!16s%2Fg%2F1tdg_nb4?entry=ttu

Gorczyca, W. (2017). *Flow Cytometry in neoplastic hematology: Morphologic-Immunophenotypic Correlation*. (3ª Ed.) CRC Press.

Instituto Mexicano del Seguro Social. (2018). *Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto*. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/142GER.pdf>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2018). *Estadísticas a propósito del... Día mundial contra el cáncer (4 de febrero)*. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_nal.pdf

Keohane, E. M., Smith, L. J., Walenga, J. M. (2016). *Rodak's Hematology Clinical Principles and Applications*. (5ª ed.). Elsevier.

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Aster, J. C. (2010). *Patología estructural y funcional*. (8ª ed.). Elsevier.

Lagunas-Rangel, F. A. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(3), 150-157.

Layton-Tovar, C. (2015). Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Medicina e Investigación*, 3(1):85-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mei.2015.02.008>

Lepe-Zúñiga, J. L., Jerónimo-López, F. J., & Hernández-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*, 74(2), 122–133. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2016.12.002>

López, R. (2018). Predomina la leucemia en Chiapas. *Cuarto Poder*. <https://www.cuartopoder.mx/chiapas/predomina-la-leucemia-en-chiapas/259813>

Machado, N. P., Téllez, G. A., & Castaño, J. C. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio*, 10(3), 186-197.

Marsán Suárez, V., Del Valle Pérez, L. O., Díaz Domínguez, G., & Macías Abraham, C. (2015). Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 31(3), 242-253.

McKenzie, S. B. (2000). *Hematología clínica*. (2ª ed., Mérigo-Jane, J. A., Cervera-Ceballos, E., Trad.). Manual Moderno.

Medline Plus. (2023, 22 de diciembre). *Cáncer en niños*. Biblioteca Nacional de Medicina. <https://medlineplus.gov/spanish/cancerinchildren.html>

Merino, A. (2010). Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Revista del Laboratorio Clínico*, 3(3), 139-147.

Murphy, K., & Weaver, C. (2019). *Inmunología de Janeway*. Editorial El Manual Moderno.

Organización Mundial de la Salud. (2021, 13 de diciembre). *El cáncer infantil*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.

Ortega-Sánchez, M. A., Osnaya-Ortega, M. L. y Rosas-Barrientos, J. V. (2007). Leucemia linfoblástica aguda. *Medicina Interna de México*, 23: 26-33.

Parra-Ortega, I., Núñez-Hernández, E., Nájera-Martínez, N., Mendoza-García, E., Cortés-Flores, D. C., Gaytán-Morales, F., Castorena-Villa, I. y López-Martínez, B. (2019). Concordancia entre el análisis morfológico y el inmunofenotipo al momento del diagnóstico y clasificación de leucemias agudas en pacientes pediátricos. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 66(4):193-211.

Patiño Uriostegui, L. N. & Velazquez Cruz, R. (2022). Fundamentos de citometría de flujo. *Mensaje Bioquímico*, 46: 67-77

Pérez-Saldivar, M. L., Fajardo-Gutiérrez, A., Bernáldez-Ríos, R., Martínez-Avalos, A., Medina-Sanson, A., Espinosa-Hernández, L., Flores-Chapa, J. de D., Amador-Sánchez, R., Peñaloza-González, J. G., Alvarez-Rodríguez, F. J., Bolea-Murga, V., Flores-Lujano, J., Rodríguez-Zepeda, M. del C., Rivera-Luna, R., Dorantes-Acosta, E. M., Jiménez-Hernández, E., Alvarado-Ibarra, M., Velázquez-Aviña, M. M., Torres-Nava, J. R., Duarte-Rodríguez, D. A., ... Mejía-Arangure, J. M. (2011). Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC cancer*, 11, 355. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-355>

Pileri, S. A., Stein, H., Thiele, J., & Vardiman, J. W. (2008). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. World Health Organization.

Pui C. H. (2006). *Childhood Leukemias*. (2ª ed.). Cambridge University Press.

UC San Diego Health (2023). La sangre y sus componentes. *Health Library*.
<https://myhealth.ucsd.edu/Spanish/RelatedItems/3,40310>.

van Dongen, J. J., Lhermitte, L., Böttcher, S., Almeida, J., van der Velden, V. H., Flores-Montero, J., Rawstron, A., Asnafi, V., Lécresse, Q., Lucio, P., Mejstrikova, E., Szczepański, T., Kalina, T., de Tute, R., Brüggemann, M., Sedek, L., Cullen, M., Langerak, A. W., Mendonça, A., Macintyre, E., ... EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708) (2012). EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia*, 26(9), 1908–1975.
<https://doi.org/10.1038/leu.2012.120>

Veiga de Cabo, J., de la Fuente Díez, E. & Zimmermann Verdejo, M. (2008). Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 54(210), 81-88.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2008000100011&lng=es&tlng=es.

Whitehead, T. P., Metayer, C., Wiemels, J. L., Singer, A. W., & Miller, M. D. (2016). Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 46(10), 317–352. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.08.004>

Zapata-Tarres, M., Sánchez-Huerta, J. L., Ángeles-Floriano, T., Parra-Ortega, I., Klunder-Klunder, M., Vilchis-Ordoñez, A., Dorantes-Acosta, E., Juárez-Villegas, L., Sánchez-Urbina, R. & López-Martínez, B. (2017). Identificación de alteraciones moleculares en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda. *Revista de Hematología*, 18(2), 47-57.