



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ÁREA DE BIOLOGÍA



Anomalías cromosómicas primarias y secundarias en pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de Leucemia Linfoblástica Aguda linaje de células B, junio-diciembre 2019.

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Biología

AUTORA

Paoli Castañeda, Pierina Vittoria

ASESOR

Dr. Rodríguez Delfín, Luis Alberto

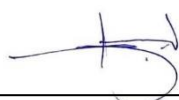
Lambayeque, 2023

Anomalías cromosómicas primarias y secundarias en pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de Leucemia Linfoblástica Aguda linaje de células B, junio-diciembre 2019.

TESIS

Para optar el Título de Licenciada en Biología

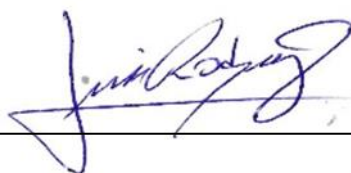
APROBADO POR:



Dr. César Alberto Guzmán Vigo
PRESIDENTE DE JURADO



MSc. Jhon Wistón García López
VOCAL



Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín

ASESOR

Lambayeque, 2023

DEDICATORIA

Es de mi agrado dedicar el presente trabajo a mis abuelitos Virginia, Carlos, Lidia y Arturo que siempre me impulsaron para seguir con mi carrera profesional y por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a Dios por permitirme vivir y brindarme la fuerza necesaria para seguir y cumplir mis objetivos.

A mis padres, Blanca y Daniel, a mi hermana Regina cuyo apoyo ha regido en la formación de mi vida, aprecio la fuerza y constancia que han tenido para mí.

Al Magister David y mis compañeros del área de Citogenética que me dieron la oportunidad de poder aprender de ellos, por brindarme su apoyo y amistad.

A mis docentes, en especial para el Dr. Rodríguez por ser parte importante en mi formación académica y profesional.

Al doctor Carlos Tirado por ser consejero y guía en el campo de la citogenética.

A mis amigos, por los momentos vividos y las dudas, por acompañarme en esta etapa de la vida.

Índice

RESUMEN	8
ABSTRACT	9
I. INTRODUCCION	10
II. MARCO TEORICO	12
2.1 Antecedentes	13
2.2 Bases teóricas/ definiciones teóricas	16
2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda de células B	16
2.2.2 Citogenética	19
2.3 Definición de términos básicos	25
III. MATERIALES Y METODO	28
3.1 Tipo y diseño de estudio	28
3.2 Lugar de estudio	28
3.3 Población y muestra	28
3.2.1. Población	28
3.2.1 Muestra	28
3.4 Criterios éticos y de rigor científico	29
3.5 Instrumentos de recolección de datos	29
3.5.1. Material biológico	29
3.5.2. Instrumentos	29
3.5.3 Procedimientos	29
IV. RESULTADOS	33
5.1. Anomalías cromosómicas	34
5.1.1. Anomalías cromosómicas numéricas	35
5.1.2. Anomalías cromosómicas estructurales	36
5.1.3. Cariotipo complejo	38
5.1.4 Análisis global	40
5.2. Anomalías Cromosómicas	42
V. DISCUSION	47
VI. CONCLUSIONES	49
VII. RECOMENDACIONES	50
VIII. REFERENCIAS	51

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de las anomalías primarias y secundarias en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de células B. Junio-diciembre 2019.	33
Tabla 2. Anomalías cromosómicas numéricas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.....	34
Tabla 3. Frecuencia de las anomalías cromosómicas numéricas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.....	35
Tabla 4. Anomalías cromosómicas estructurales en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.....	36
Tabla 5. Frecuencia de las Anomalías cromosómicas estructurales en pacientes con diagnóstico presuntivo de Leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.....	36
Tabla 6. Anomalías cromosómicas complejas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.....	38
Tabla 7. Frecuencia de las anomalías cromosómicas complejas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.....	39

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de los pacientes con diagnostico presuntivo de Leucemia linfoblástica Aguda según el Sexo.....	32
Figura 2. Distribución con diagnostico presuntivo de Leucemia linfoblástica Aguda según la edad	33
Figura 3. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	41
Figura 4. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	41
Figura 5. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	42
Figura 6. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	42
Figura 7. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	43
Figura 8. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	43
Figura 9. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	44
Figura 10. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	44
Figura 11. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	45
Figura 12. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016.....	45

RESUMEN

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B es uno de los cánceres que se encuentran en mayor cantidad en la población pediátrica. Este estudio tuvo como objetivo describir las anomalías cromosómicas primarias y secundarias en pacientes de 0-18 años durante el periodo de junio-diciembre 2019 en el laboratorio Carpermor-Ciudad de México. Se trata de un estudio de tipo descriptivo-transversal en el que se empleó la técnica de citogenética convencional para identificar las anomalías que se presentaron en los pacientes. La población estuvo constituida por los pacientes con diagnóstico presuntivo de LLA-B de 0-18 años. Los resultados fueron procesados a través de una tabla de frecuencia y porcentaje para realizar la comparación, mostrando que las hiperdiploidías fueron las anomalías numéricas con mayor frecuencia y la $t(11;19)(q23;p13.1)$ fue la anomalía estructural que se encontró con mayor frecuencia. Nuestros resultados sugieren que a pesar de que el estudio de cariotipo es una técnica básica de la citogenética su uso sigue siendo de crucial importancia en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, debido a que permite detectar alteraciones numéricas y estructurales con una visión del genoma celular a una resolución de 5 Mb.

ABSTRACT

B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) is one of the most common cancers in the pediatric population. This study aimed to describe the primary and secondary chromosomal abnormalities in patients aged 0-18 years during the period of June-December 2019 in the Carpermor-Mexico City laboratory. This is a descriptive-cross-sectional study in which the conventional cytogenetic technique was used to identify the anomalies that occurred in the patients. The population consisted of patients with a presumptive diagnosis of ALL-B aged 0-18 years. The results were processed through a frequency and percentage table to make the comparison, showing that hyperdiploidy was the most frequent numerical anomaly and t(11;19)(q23;p13.1) was the structural anomaly that was observed, found more frequently. Our results suggest that despite the fact that the karyotype study is a basic cytogenetic technique, its use continues to be of crucial importance in the diagnosis, prognosis and follow-up of patients with Acute Lymphoblastic Leukemia, because it allows the detection of numerical and structural alterations, with a view of the cellular genome at a resolution of 5 Mb.

I. INTRODUCCION

La Leucemia Linfoblástica Aguda de células B es una neoplasia de origen hematopoyético con características clínicas y biológicas heterogéneas. Esta leucemia representa el 25 % de todos los tumores diagnosticados en menores de 15 años (Quijano *et al.*, 2013) Es más común en la primera infancia, alcanzando su mayor incidencia entre los 2-3 años (> 80 por millón por año), con tasas que disminuyen a 20 por millón por año en niños entre 8- 10 años. En algunos casos las células leucémicas inician un proceso de acumulación en diferentes órganos como el hígado, los ganglios linfáticos, el bazo y el sistema nervioso central (Layton, 2015).

En el caso de las leucemias agudas, se estima que hasta en el 60% existe una alteración cromosómica, principalmente translocaciones, inversiones, deleciones, monosomías y trisomías. Estas alteraciones influyen directamente en el pronóstico del paciente debido a que se relacionan con la respuesta al tratamiento (Vargas *et al.*, 2011). Casi el 75% de los casos de LLA de células B presentan una aneuploidía o un rearrreglo cromosómico recurrente. Las hiperploidías, con ganancia de al menos 5 cromosomas, es una de las alteraciones más comunes en la LLA infantil y se asocia a un pronóstico favorable. Por el contrario, las hipoploidías, con menos de 44 cromosomas, son asociadas casi siempre a un mal pronóstico (Montesinos, 2018).

La mayoría de los casos de LLA ocurren entre las edades de 1 a 4 años, con una tasa de incidencia de 8 por 100,000, siendo mayor en hombres que en mujeres. En la población pediátrica, la LLA representa el 81% de las leucemias y un tercio de los cánceres diagnosticados en niños de 0 a 14 años (Woo, Alberti y Tirado, 2014).

En México, así como en varios países de Sudamérica el cáncer es un problema prioritario de salud pública debido a su elevada incidencia. Se ha reportado que el 25% de los casos

de cáncer anuales se deben a LLA. Las recientes estimaciones señalan que se diagnostican alrededor de 2,600 a 3,120 casos de cáncer en menores de 18 años, siendo la LLA la principal causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años de edad (Jiménez, Hidalgo y Ramírez, 2017).

El análisis citogenético convencional se considera el estándar de oro por su capacidad para detectar anomalías citogenéticas adicionales, numéricas o estructurales, existen técnicas específicas de locus como Hibridación *in situ* fluorescente (FISH) o Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) que en combinación con el cariotipo son usados para para la evaluación de anomalías genéticas (Rack *et al.*, 2019). Este análisis de bandas G contribuye al diagnóstico, clasificación, pronóstico, tratamiento, evaluación de la respuesta al tratamiento y comprensión de su biología (Lawce, 2017).

El objetivo general de este trabajo es describir las anomalías cromosómicas primarias y secundarias presentes en pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo Leucemia linfoblástica aguda de células B, durante el periodo de junio-diciembre del 2019.

Los objetivos específicos son:

- Identificar los tipos de anomalías cromosómicas primarias y secundarias en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B
- Determinar la frecuencia de anomalías cromosómicas primarias y secundarias en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B.

En este estudio se establecieron estos objetivos dada la importancia de que la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer infantil más frecuente y representa el 30% de los cánceres pediátricos. En el Perú el 70% de pacientes con LLA provienen de provincias, siendo la región del norte del país la que más pacientes deriva a los hospitales de Lima, el impacto

de esta enfermedad sobre los pacientes y su entorno familiar es complejo, con repercusiones sociales, económicas y emocionales (MINSA, 2020).

II. MARCO TEORICO

La LLA es el principal tipo de cáncer que afecta a los niños alrededor del mundo. En la mayoría de los países desarrollados, 1-2% de los pacientes mueren durante la remisión. En los países en desarrollo, esta cifra es mayor (5.4%) (Aguilar *et al.*, 2017).

Las alteraciones citogenéticas en la LLA han sido bien descritas, en adultos y en niños, en estudios que empezaron hace más de dos décadas. Del 70-90% de pacientes estudiados presentaron un cariotipo anormal, con alteraciones numéricas o estructurales. La importancia de la citogenética radica en que la presencia de alteraciones cromosómicas específicas nos permite clasificar a los casos de LLA como de alto o bajo riesgo, constituyendo un factor pronóstico independiente, aún con los actuales protocolos de quimioterapia. Además, la citogenética constituye una pieza crucial en el tratamiento de pacientes con LLA, pues asiste al médico clínico en el diagnóstico (Zambrano, Burgos y Ruiz, 2002).

La LLA se encuentra dentro de las enfermedades catastróficas debido a los elevados costos en su tratamiento. Según datos del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) muestran que en el período entre 2012 y abril 2014 se financió el diagnóstico y tratamiento de 2429 casos de leucemia por un monto de 27 millones de soles. Esto evidencia lo dramático que puede ser para un peruano presentar esta enfermedad y no tener cobertura por un seguro, incluso si no se trata de una persona en pobreza o pobreza extrema (Ministerio de Salud del Perú, 2014).

De la información recogida del plan nacional de Salud del MINSA 2017 se pudo reconocer que en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y el Instituto

Nacional de Salud del Niño en San Borja (INSN-SB) fueron las dos principales entidades que recibieron y diagnosticaron muestras de LLA. Del análisis de la información emitida por estas entidades se desprendió el hecho de que aproximadamente el 70% de las muestras que se recibieron en Lima son remitidas desde el interior del país y en especial del norte del Perú, lo cual demostró que existe un marcado centralismo traducido en la falta de laboratorios y personal especializado en las diferentes regiones por lo que representaría un avance importante en la lucha contra la LLA la implementación de una base de datos de la distribución geográfica de los casos que se presentan anualmente, esto permitiría plantear la creación de centros especializados en puntos estratégicos (MINSA, 2017).

2.1 Antecedentes

Chennamaneni, *et al* (2018) realizaron un estudio que incluyó 240 pacientes menores de 18 años y diagnóstico de LLA, registrados entre enero del 2011 y junio del 2016 por el Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India. La edad promedio fue de 13 años y un rango: de 6 meses a 18 años, los niños obtuvieron una mayor prevalencia de 1,73 con respecto a las niñas que fue de 1. De los 240 pacientes 125 (52%) pacientes tuvieron citogenética evaluable. De estos, 77 (61,6%) pacientes tuvieron citogenética normal, 19 (15,2%) tenían translocación t(9; 22), 10 (8%) tuvieron citogenética desfavorable que incluía t (9; 11), hipodiploidía y cariotipo complejo, 10 (8%) tuvieron citogenética favorable que incluía t(12;21), t(1;19) e hiperdiploidía y 9 (7,2%) tuvieron diversas anomalías cromosómicas.

WOO, *et al* (2014) en su revisión bibliográfica describieron la comprensión actual de la LLA-B infantil poniendo de relieve los últimos avances genéticos y sus implicaciones terapéuticas. Aproximadamente el 75% de los casos LLA infantil tuvieron anomalías

cromosómicas recurrentes, incluidas las aneuploidías o anomalías estructurales, detectadas por cariotipo convencional y por la técnica de Hibridación fluorescente *in situ* (FISH), translocaciones tales como t(9;22)(p34;q11) [*BCR::ABL1*], t(12;21)(p13;q22) [*ETV6::RUNX1*], hiperdiploidía, y la translocación t(4;11)(q21;q23) [*MLL::AFF1 (AF4)*] en los recién nacidos. Otras anomalías citogenéticas recurrentes incluyeron hipodiploidía y la translocación t (1;19)(q23;p13) [*TCF3::PBX1*].

Lassaletta (2016) realizó un estudio sobre leucemias pediátricas en el cual mostro que los factores genéticos tuvieron un papel importante en la etiología de las leucemias agudas. Se baso en que existe una estrecha asociación de las LLA y algunas translocaciones cromosómicas. En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se presentaron anomalías cromosómicas primarias. El pico de incidencia máximo se estableció entre los dos y los cinco años. En cuanto al sexo, la LLA predominaron ligeramente en los varones, sobre todo durante la etapa de la pubertad.

Según estudios realizados por Jiménez, Hidalgo y Ramírez (2017) en leucemias pediátricas de linaje de células B, en pacientes mexicanos, las alteraciones más comunes fueron las hiperdiploidías que representan al 22.9%, la t(12;21) con un 7.4 %, t(1;19) con un 7.1%, t(9;22) con un 2.5% y las fusiones que involucraron al gen *MLL* (principalmente *MLL::AF4*) con un 1.4 % fueron las anomalías genéticas mejor caracterizadas y de mayor frecuencia .

Existen anomalías cromosómicas frecuentes que rara vez se presentaron como única anomalía, por lo que se les consideró como una anomalía secundaria, dentro de las cuales se pudo destacar las reportadas por Harrison y Johansson (2015) como la duplicación del cromosoma 1 [dup(1)(q12~q21)] y las deleciones del brazo largo del cromosoma 6 [del(6q)], del brazo corto del cromosoma 9 [del(9p)], del brazo largo del cromosoma 13 [del(13)(q12~14)] con frecuencias del 13 %, 10 % y 3 % respectivamente.

Vargas, *et al* (2011) realizaron un estudio descriptivo transversal en el hospital de alta especialidad del niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón ", México. Se analizaron 34 muestras de pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Novo de leucemia aguda, de las cuales 15 correspondieron a niños (44.1%) y 19 a niñas (55.9%). El promedio de edad de los pacientes fue de 9.3 años. Se obtuvo crecimiento celular en 24 cultivos de los cuales 12 (50%) tuvieron como resultado cariotipo femenino normal, 9 (37,5%) cariotipo masculino normal, 1 (4.2%) deleción del brazo largo del cromosoma 18 del (18) (21q; 23q) ,1 (4.2%) deleción del brazo largo del cromosoma 12 del(12)(q23;q24.3), y 1 (4.2%) translocación entre los cromosomas 9 y 15 t (9;15)(q 11.2; p24), +del (12)(q13), la alteración más frecuente encontrada en estos pacientes fueron las deleciones.

En Perú el Ministerio de Salud (MINSA,2017) presentó el Plan Nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años en el cual estableció las pautas para mejorar el diagnóstico precoz, referencia oportuna de los casos; así como la mejora del tratamiento y estrategias para la reducción del abandono del tratamiento. Existen 2 centros para el tratamiento de leucemias linfáticas agudas en pacientes de 1 a 21 años los cuales son el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y el Instituto Nacional de Salud del Niño en San Borja (INSN-SB). En el INEN alcanzaron los 240 pacientes por año y el INSN-SB 105 casos en un año. En ambas instituciones, la procedencia de los pacientes fueron aproximadamente casi un 70% de provincias, considerando a la región del norte del país, la que más pacientes con LLA envió a Lima Metropolitana.

Montesinos, (2018) realizó una investigación “Frecuencia de la translocación t(1;19)(q23;p13.3) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el periodo 2001-2013”. Se analizaron muestras de 1055 pacientes, de los cuales 569 (53.93%) fueron varones,

mientras que 486 (46,07%) fueron mujeres. El rango de edad estuvo comprendido entre los 0 (menos de 1 año de edad) a 83 años, siendo la edad promedio de 2,57 años, el 52% del total de pacientes que presentaron la translocación t(1;19)(q23;p13.3) estuvo comprendida entre la edad de 0 a 10 años.

En el estudio descriptivo realizado por Agramonte (2018) en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo (HNCASE) en la ciudad de Arequipa hizo una revisión de historias clínicas de dicho hospital que comprendieron el periodo de en pacientes de 0 a 15 años, la mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino con un 54.4% y los del sexo masculino fueron 45,6%, encontró que dentro de las más anomalías cromosómicas más frecuentes fue la hiperdiploidía, siendo común encontrar un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional, el 5.1% de los pacientes tenían translocación entre los cromosomas 9 y 22, el 36,7 % tuvo un cariotipo normal y el 24.1% no reportó crecimiento celular, debido a una muestra escasa, la cual no se repitió .

2.2 Bases teóricas/ definiciones teóricas

2.2.1 Leucemia linfoblástica aguda de células B

2.2.1.1 Concepto:

La LLA de células B es una neoplasia de células madre hematopoyéticas clonales derivadas de los progenitores, se debe a una lesión adquirida o congénita del ácido desoxirribonucleico (ADN) de una sola célula en la médula ósea. Los efectos de la LLA incluyen la proliferación y acumulación descontrolada de células llamadas “linfoblastos” o “blastos leucémicos”. En LLA es casi siempre menor la cantidad de células normales al momento del diagnóstico (Agramonte,2018).

La LLA de células B que se caracterizan por la acumulación de linfocitos pequeños de apariencia madura en la sangre, la médula ósea y los tejidos linfoides. La señalización a

través de la inmunoglobulina de superficie, que constituye la parte principal del receptor de células B, y varias alteraciones genéticas juegan un papel en la patogénesis de la enfermedad (Kripps *et al.*, 2017).

2.2.1.2. Epidemiología:

La LLA ocurre con mayor frecuencia durante los primeros 10 años de vida del paciente y en personas mayores, siendo una enfermedad agresiva que presenta un comportamiento diferente al descrito en los niños. Actualmente cerca de 90% de los pacientes menores de 15 años logran remisión completa (RC). A pesar del progreso en el tratamiento de las enfermedades hematológicas malignas, los adultos con LLA tienen tasas de RC de 75% y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo que no supera 30% (Bravata, Chávez y Sierra, 2014).

La Vigilancia Epidemiológica de Cáncer basada en Registros Hospitalarios en Perú notificó 721 casos nuevos de cáncer en niños y adolescentes los cuales constituyeron el 1,75% del total de cánceres. Con relación a la localización topográfica, los más frecuentes fueron las leucemias (44,1%), los linfomas y tumores reticuloendoteliales (10,0%) así como los de células germinales (9,7%) que en conjunto representaron el 63,8% de los casos (Ministerio de Salud del Perú, 2020).

2.2.1.3 Factores de Riesgo

Se han descrito dos factores fuertemente asociados con el desarrollo de LLA: la exposición a radiación ionizante y el síndrome de Down. Existen otros factores como la exposición al benceno y algunos virus (Epstein-Barr y el HTLV1). También algunos síndromes congénitos como la ataxia telangiectasia, el síndrome de Bloom y la Neurofibromatosis (Labardini *et al.*, 2020).

2.2.1.4 Características

La LLA se caracteriza por la acumulación de células linfoides malignas en la médula ósea y en muchos casos en sangre periférica. Esta enfermedad es heterogénea, desde el punto de vista morfológico y citogenético, además de ser frecuente en la edad pediátrica, aunque también se presenta en adultos con menor frecuencia (Bravata, Chávez y Sierra, 2014).

La característica principal de los pacientes con LLA, es la mayor predisposición para desarrollar infecciones debido a su estado de inmunodepresión, además de ser vulnerables al conocido efecto de la quimioterapia sobre el recuento leucocitario y la consecuente aparición de neutropenia febril, el cual es un factor asociado a mal pronóstico y al desarrollo de una infección bacteriana invasora (Fuentes *et al.*, 2018).

2.2.1.5 Etiología

Las causas de la LLA no son claras. Se han asociado algunos factores con un riesgo mayor de presentar la enfermedad. Uno de esos factores es la exposición a altas dosis de radiación, la cual se estudió cuidadosamente en los sobrevivientes de las detonaciones de las bombas atómicas en Japón. Las tasas de incidencia de LLA varían según el entorno. Un estudio demostró que los niños expuestos a pesticidas agrícolas, aplicados cerca de sus casas, pueden presentar un aumento significativo del riesgo de LLA (DeGennaro, 2020).

Algunos casos de LLA están relacionados con una mutación en un linfocito que ocurre durante la etapa prenatal (en el útero). La leucemia generalmente se diagnostica en la primera infancia o durante los primeros años posteriores al nacimiento. Sin embargo, en algunos casos, pueden pasar años antes de que se presente la enfermedad. En algunos casos de LLA pueden aparecer anomalías genéticas adicionales después del nacimiento que permiten la proliferación celular descontrolada necesaria para provocar la enfermedad (DeGennaro, 2022)

3.2.1.6 Clasificación

La clasificación de leucemias Agudas de células B actualizada según WHO (Organización mundial de la Salud) (Arber *et al.*, 2016) es:

Leucemia/linfoma linfoblástico B

- Leucemia/ linfoma linfoblástico B, NOS
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con anomalías genéticas recurrentes
- Leucemia/ linfoma linfoblástico B con t(9; 22)(q34.1; q11.2); *BCR::ABL1*
- Leucemia/ linfoma linfoblástico B con t(11q23.3); *KMT2A* reorganizado
- Leucemia/ linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1);*ETV6::RUNX1*
- Leucemia/ linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
- Leucemia/ linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
- Leucemia/ linfoma linfoblástico B con t (5;14)(q31.1; q32.3) *IL3::IGH*
- Leucemia/ linfoma linfoblástico B con t (1;19)(q23; p13.3); *TCF3::PBX1*
- Entidad provisional: leucemia / linfoma linfoblástico B, similar a *BCR::ABL1*
- Entidad provisional: leucemia / linfoma linfoblástico B con iAMP21

2.2.2 Citogenética

2.2.2.1 Concepto

La citogenética se puede definir como el estudio de los cromosomas. Los cromosomas humanos fueron reportados por primera vez en 1882 por Flemming. Desde entonces, los estudios cromosómicos han avanzado significativamente permitiendo por ejemplo determinar que las aberraciones genéticas en las neoplasias hematológicas implican con frecuencia translocaciones cromosómicas equilibradas o recíprocas. La detección de aberraciones cromosómicas es más relevante en hemato-oncología que en otras patologías

oncológicas debido detecta anomalías estructurales numéricas y grandes aberraciones (de 3–5 Mb de ADN) (Parksah et al., 2016).

El análisis de cromosomas se lleva a cabo mediante el uso de una técnica sencilla., de bajo costo y óptima en condiciones de laboratorio. Una de las aplicaciones de mayor utilidad de este método se da en la detección de la mayoría de las anomalías cromosómicas, las que se encuentran presentes en los casos de leucemia aguda (Whan, 2014).

El análisis requiere de cinco pasos principales: 1) Cultivo celular, 2) Cosecha de cromosomas en metafase, 3) Preparación de cromosomas, 4) Bandas y tinción utilizando un protocolo especial, y 5) Análisis mediante microscopía óptica o análisis informático asistido por cariotipo (Whan, 2014).

Las células leucémicas al ser sometidas a un estudio citogenético en muestras de sangre periférica o en médula ósea reflejan alteraciones en alrededor del 60% de los casos, por lo que resulta indispensable someterlas a un estudio citogenético convencional para su diagnóstico y considerar los resultados al evaluar la remisión en los cuadros que cuentan con cariotipo anómalo (Sierra, 2015).

2.2.2.2 Bando G

Es el método de tinción de bandas más común empleado en la mayoría de los laboratorios que realizan pruebas de citogenética. Las bandas oscuras (positivas) son ricas en adenina y timina, pobres en genes de replicación tardía y las bandas claras son ricas en guanina y citosina, ricas en genes de replicación tardía. Estos métodos se utilizan para detectar cromosomas específicos, regiones o anomalías, ya que el patrón de cada cromosoma es diferente y su grado de resolución depende del procedimiento empleado, por lo que es

importante indicar el nivel de resolución de bandas y método de bandas empleado en el informe final al describir un resultado citogenético (Slovak, Theisen y Shaffer, 2013).

2.2.2.3. Cariotipo

Es la descripción ordenada del número total de cromosomas incluyendo a los cromosomas sexuales, siendo la denominación 46,XX correspondiente a una mujer normal y 46,XY a un hombre normal. Cuando se describen cariotipos anormales, las anomalías de los cromosomas sexuales se indican siempre primero, y luego se continúa con las anomalías autosómicas en orden numérico creciente. Cada anomalía se separa de la siguiente por una coma. (ISCN, 2016).

De acuerdo con las convenciones internacionales para una comparación analítica la cual está relacionada con el nivel de resolución de bandas haploide que puede ser de 350 a 850 (Lawce, 2017).

Es preciso mencionar que los conocimientos de la biología molecular y el progreso de técnicas han aportado en la identificación de casi el 100% de alteraciones citogenéticas de las células cancerígenas de leucemia; estas pueden afectar al número general de cromosomas y a lo referido a aspectos de la estructura (Lassaletta, 2016).

Cariotipo Complejo

Se define como aquellos cariotipos que presentaron más de dos tipos diferentes de alteraciones, ya sean numéricas y/o estructurales (Mora *et al.*, 2016).

2.2.2.4 Anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas son el resultado de la pérdida, duplicación o reordenamiento del material genético, las cuales pueden ser primarias o secundarias (King, Mulligan y Stansfield, 2006).

Primarias

Son los primeros cambios que vemos en las células neoplásicas y determinan su papel causal en la tumorigénesis (Heim y Mitelman, 2015). Los principales patrones de anomalías citogenéticas que son característicos de LLA de células B incluyen cambios en la ploidía como son la hiperdiploidía, hipodiploidía, etc. En cuanto a los reordenamientos estructurales la mayoría comprenden translocaciones que conducen a la formación de transcripciones de fusión con potencial oncogénico. Estos incluyen $t(1;19)(q23;p13.3)$, $t(9;22)(q34;q11)$, reordenamientos *MLL* y $t(12;21)(p13;q22)$ (Harrison y Johansson, 2015).

Secundarias

Como su nombre lo dice son aquellas anomalías que rara vez se encuentran solas y son propias de células que ya presentan una o más anomalías primarias, su distribución depende de cual anomalía primaria este presente y el tipo de neoplasia (Heim y Mitelamn, 2015). Las deleciones del brazo corto del cromosoma 9p, las deleciones del brazo largo del cromosoma 6q, $i(7)(q10)$, $dup(1)(q12\sim21 \text{ o } q31\sim32)$, $t(6;11)(q27;q23)$, $t(9;11)(p21;q23)$, reordenamientos entre 10p12 y 11q23, y $t(11;19)(q23;p13.3)$, entre otros suelen asociarse con otros cambios citogenéticos primarios (Harrison y Johansson, 2015)

2.2.2.5. Anomalías cromosómicas numéricas

Se refiere a las ganancias y pérdidas de cromosomas completos en el cariotipo. La nomenclatura se indica mediante el uso de un signo más (+) o signo menos (-) antes del cromosoma alterado (ISCN, 2016).

Todos los cambios numéricos se expresan en relación con su ploidía apropiada. En las células casi haploides en relación con el 23, en células casi diploides (de 35 a 57

cromosomas) en relación al 46. En células casi triploides (de 58 a 80 cromosomas) en relación al 69, en células casi tetraploides (de 81 a 103 cromosomas) en relación al 92 y así sucesivamente. Si son evidentes cambios cromosómicos adicionales, estos se expresan en relación con el nivel de ploidía apropiado (ISCN, 2016).

2.2.2.6 Anomalías cromosómicas estructurales

Las anomalías que afectan la estructura y morfología sin llegar a producir variaciones en el número de cromosomas son las denominadas estructurales. Se producen por una fragmentación en la estructura de un cromosoma y generalmente la posterior reconstitución de este en una disposición diferente. La descripción de los diferentes tipos de alteraciones estructurales tiene en cuenta el número de puntos de rotura del cromosoma, y el carácter equilibrado o desequilibrado según se produzca pérdida o no de material cromosómico (Arsham y Shaffer, 2017).

Las aberraciones estructurales se pueden dividir en:

Translocación (t)

Se refiere a la transferencia de material genético de un cromosoma a otro. Se denomina translocación recíproca si hay un intercambio de material genético entre dos cromosomas, si el intercambio de partes de cromosomas es tal que no hay material genético perdido o ganado, esta translocación se denomina translocación equilibrada (Parksah et al., 2016).

Deleción (del)

Se refiere a una pérdida parcial. Cuando solo se puede identificar un punto de interrupción, sin una nueva conexión posterior, se asume que el extremo terminal está incluido en la pérdida y por lo tanto se denomina eliminación terminal (Arsham y Shaffer, 2017).

Microdelección

Son aquellas eliminaciones que caen dentro o por debajo los límites inferiores de detección (menores de 3 a 5 Megabases), se pueden detectar por medio de técnicas más específicas del locus, por ejemplo, FISH o Microarrays (Arsham y Shaffer, 2017).

Duplicación (dup)

Es la repetición de un segmento que se da dentro del mismo cromosoma, aparecen, en tándem, ya sea en una posición directa o invertida. La orientación posicional es evidente por el orden en que se colocan los puntos de corte enumerados en relación con el centrómero (Arsham y Shaffer, 2017).

Inserción (ins)

Las inserciones pueden involucrar un segmento de una ubicación diferente en el mismo cromosoma, o un segmento de un sitio de otro cromosoma. Ambos eventos están formados por tres rupturas: dos puntos de ruptura para liberar el segmento a insertar, y una ruptura dentro de un área de recepción, donde se puede insertar el segmento liberado (Arsham y Shaffer, 2017).

Inversión (inv)

Es el cambio de sentido de un cromosoma en la que pues estar o no involucrado el centrómero. Una inversión paracéntrica se afecta al mismo brazo, por lo que no afecta al centrómero o pericéntrica cuando involucra ambos brazos, incluyendo así el centrómero. Pueden ser de Novo o heredadas (Arsham y Shaffer, 2017).

Isocromosoma (i)

Es una imagen especular de los brazos corto (p) o largo (q) de un cromosoma, lo que resulta en una ganancia (trisomía) para un brazo y una pérdida (monosomía) para el otro brazo (Arsham y Shaffer, 2017).

Material adicional (add)

Se usa cuando el material adicional desconocido se une a un extremo terminal de un cromosoma, y/o reemplaza a más de un segmento en un cromosoma (Arsham y Shaffer, 2017).

Marcador (mar)

Es un cromosoma de origen desconocido, es una estructura céntrica que sigue al cromosoma anular desconocido al final del cariotipo. Se considera un cariotipo compuesto para manejar diferentes copias de marcadores (Arsham y Shaffer, 2017).

2.2.2.7 Edad pediátrica

Según la Organización Mundial de la Salud la edad pediátrica se encuentra comprendida desde la concepción hasta el termino de la adolescencia (0-19 años) (OMS, 2022).

2.3 Definición de términos básicos

Remisión: Desaparición de indicios de una enfermedad, por lo general como resultado de un tratamiento. Cuando es una remisión completa esto quiere decir que han desaparecido todos los indicios de la enfermedad, remisión parcial quiere decir que la enfermedad ha mejorado notablemente por el tratamiento, pero que aún hay indicios residuales de la misma (DeGennaro, 2022)

Aneuploidía: Presencia de uno o más cromosomas supernumerarios, o ausencia de cromosomas que lleva a desequilibrio en la dotación cromosómica. También se refiere a

cualquier número de cromosomas que no es múltiplo exacto del número haploide (23) (Instituto Nacional del Cáncer, 2022)

Hemato oncología: Es una especialidad de la hematología, que se encarga del estudio, diagnóstico y tratamiento de enfermedades benignas y malignas que involucra a las células y componentes de la sangre (Clínica Imbanaco, 2022)

Hibridación in situ con fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés): Técnica para examinar los cromosomas en tejidos mediante sondas de ADN marcadas con moléculas fluorescentes que emiten luz de distintas longitudes de onda (y de distintos colores). Las sondas se conectan con los cromosomas dentro de las células y los cromosomas emiten fluorescencia con cierto color (DeGennaro, 2022).

Ataxia telangiectasia: es una enfermedad hereditaria poco frecuente. Afecta el sistema nervioso, el sistema inmunológico y otros sistemas del cuerpo. Los síntomas se presentan en niños menores de cinco años. Tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes y algunos cánceres, especialmente linfoma y leucemia. Aun cuando afecta el cerebro, los pacientes con esta enfermedad suelen tener una inteligencia normal o superior a la normal (Medline Plus, 2022)

Síndrome de Bloom: Trastorno hereditario raro que se caracteriza por estatura baja, cara estrecha, erupción roja en la piel expuesta al sol, manchas en la piel, mandíbula pequeña, orejas grandes, voz aguda, problemas de fertilidad, dificultades de aprendizaje, y retraso del crecimiento y el desarrollo. Aumenta el riesgo de cáncer a una edad temprana, en especial, cáncer de células escamosas de piel, leucemia, linfoma y cáncer de tubo digestivo (Instituto Nacional del Cáncer, 2022)

Neurofibromatosis: Afección genética rara que causa manchas marrones y tumores en la piel, pecas en áreas de la piel que no se exponen al sol, tumores en los nervios, y

cambios en el desarrollo del sistema nervioso, los músculos, los huesos y la piel (Instituto Nacional del Cáncer, 2022)

Amplificación intracromosómica del 21: Es una anomalía cromosómica rara de alto riesgo que se define como la presencia de tres o más señales *RUNX1* en un solo cromosoma, o un total de cinco o más señales *RUNX1* por célula. Se presenta en aproximadamente el 2% de los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B (Kurtipek *et al.*, 2021).

III.MATERIALES Y METODO

3.1 Tipo y diseño de estudio

Esta investigación es de tipo descriptiva-transversal, dado que hace referencia de las características de un fenómeno existente.

3.2 Lugar de estudio

El estudio se realizó en el área de citogenética del laboratorio de referencia internacional Carpermor, Ciudad de México.

3.3 Población y muestra

3.2.1. Población

La población objetiva del presente estudio estuvo constituida por las muestras de médula ósea y de sangre oncohematológica de un universo de 600 muestras de pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de leucemia, recibidos en el laboratorio Carpermor durante los meses de junio-diciembre 2019.

3.2.1 Muestra

La muestra estuvo constituida por 58 casos de pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de tipo celular B.

3.2.1.1. Criterio de Inclusión

Pacientes del sexo femenino y masculino con edad de 0 a 18 años y que presentaron diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica Aguda de células B. Además, que no presentaran enfermedades infecciosas.

3.2.1.2. Criterio de Exclusión

Muestras de pacientes, que no tuvieron diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de células B o mieloide y pacientes mayores de 18 años.

Muestras de pacientes que presentaron otra enfermedad hematológica al momento del diagnóstico.

3.4 Criterios éticos y de rigor científico

En el presente estudio al igual que se hace en todos los trabajos de investigación en los cuales existe relación con la identidad de las personas, por razones éticas bajo ningún punto esta será revelada. El uso de los datos que se obtuvieron de los pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de células B contó con la previa autorización del laboratorio de referencia internacional Carpermor.

3.5 Instrumentos de recolección de datos

3.5.1. Material biológico

El estudio citogenético convencional de médula ósea y sangre se realizó mediante el protocolo referencial utilizado en laboratorios Carpermor para el análisis correspondiente.

3.5.2. Instrumentos

Para la obtención de la información se diseñó una ficha de recolección de datos que se basa en los criterios de selección y datos en referencia a la técnica utilizada. ANEXO N° 1

Para el análisis estadístico los datos fueron introducidos en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel, se empleó la estadística descriptiva para producir frecuencias absolutas y porcentuales de las variables categóricas.

3.5.3 Procedimientos

El procedimiento se realizó siguiendo la técnica de AGT 2017 (Asociación de Tecnólogos Genéticos) modificada por el departamento de citogenética del laboratorio Carpermor debido a que en el protocolo del AGT 2017 se usan 3 tubos Falcon de 15 ml (1 con 8 ml y 2 con 9 ml) del medio de cultivo RPMI (Roswell Park Memorial Institute), y 1 ml de

muestra para cada tubo mientras que en el laboratorio Carpermor se usaron 3 tubos (1 tubo con 5ml del medio RPMI ,1 tubo con 3 ml de MM (Marrow Max) y 1 tubo con 5ml de MM) y se colocaron 500 µl de muestra en cada tubo. En el protocolo del AGT 2017 se recomienda que los cultivos sean incubados por 24 horas y over night a 37°C y con 5% de CO₂, a diferencia del protocolo del laboratorio Carpermor en el cual las muestras fueron incubadas a 37°C durante 24 y 48 horas.

Otra modificación utilizada por el laboratorio Carpermor fue el uso de 60 µl de bromuro de etidio y una incubación por 60 minutos a 37°C , y el uso de 90 µl de colcemid con una incubación de 30 minutos a 37°C a diferencia del protocolo del AGT 2017 en el cual se usa 200 µl de bromuro de etidio con una incubación de 90 minutos a 37°C y el uso de 50 µl de colcemid con una incubación de 45 minutos a 37°C.

3.5.3.1. Datos de los pacientes

Se elaboró una base de datos recolectando la información de cada paciente. Esta información estaba conformada por datos del paciente: codificación, edad y Sexo.

3.5.3.2. Proceso de siembra:

Se centrifugó la muestra por 10 min a 1500 revoluciones por minuto (rpm) y se observó el tamaño de la capa leucocitaria. En un ambiente previamente estéril, se rotularon 3 tubos cónicos de 15 ml con el número de caso del paciente y el tipo de cultivo (1 tubo con 5ml del medio RPMI ,1 tubo con 3 ml de MM y 1 tubo con 5ml de MM, se colocaron 500 µl de muestra en cada tubo, al de RPMI se le añadió 30 ul de Fitohemaglutinina (Pha). Los cultivos con 24 horas fueron con el medio MM y los de 48 horas con los medios RPMI Y MM. Todos los cultivos fueron incubados a 37 grados.

3.5.1.3. Proceso de cosecha

Pasadas las 24 y 48 horas de incubación, se adicionó 60 µl de bromuro de etidio (10%), para obtener cromosomas de mayor longitud, seguida de una hora de incubación a 37°C. Luego se agregaron 90 µl de Colcemid (10µg/ml) e incubó por 30 minutos a 37°C.

Finalmente se centrifugo a 1500 rpm por 10 minutos, se eliminó el sobrenadante y se agregaron 10 ml solución hipotónica (0.075 M) e incubaron por 22 minutos a 37 °C, se centrifugo a 1500 rpm durante 10 minutos, se eliminó el sobrenadante dejando la muestra en 2 ml, se realizó el proceso de fijación adicionando 10 ml de solución Carnoy en concentración (3:1), dejando reposar durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se iniciaron los lavados añadiendo 5ml de solución Carnoy, dejando listo el botón celular.

3.5.1.4. Proceso de preparación de láminas con las muestras fijadas

Se realizó la preparación de las láminas con las muestras de los tres cultivos, colocando 60 microlitros. Las láminas tienen que estar previamente limpias. Luego cada una de las láminas fueron colocadas en una plancha a temperatura de 40 a 60 °C por 5 minutos. Seguida de una incubación a 37° C durante 72 horas o 60°C por 24 horas.

3.5.1.5. Proceso de bandeo cromosómico GTW

Las láminas se sometieron al proceso de bandeo cromosómico usando la técnica GTW (bandas G digestión con tripsina y coloración Giemsa y Wright) .

El procedimiento fue el siguiente:

1. Pasada la incubación, las láminas fueron sometidas a digestión de tripsina (1:250) en solución buffer fosfatos a pH 7 por 15 a 20 segundos. La solución de digestión de tripsina fue preparada colocando 400 ul en 50 ml de Buffer.
2. Luego, las láminas se colocaron en 50 ml de solución de buffer fosfatos a pH 7 por 3 segundos.

3. La lámina es colocada nuevamente en 50 ml solución de buffer fosfato a pH 7 por 5 segundos.
4. Luego las láminas fueron colocadas en 35ml de solución de Buffer pH 6.8 con 15 ml colorante de Wright al 70% por 7 segundos.
5. Finalmente, las láminas se colocaron en una solución de coloración Giemsa al 10% por 5 segundos.
6. Las láminas fueron lavadas en agua destilada.

Terminado el proceso de bandeo GTW, los portaobjetos fueron montados con cubreobjetos usando 60 µl de *entellan*.

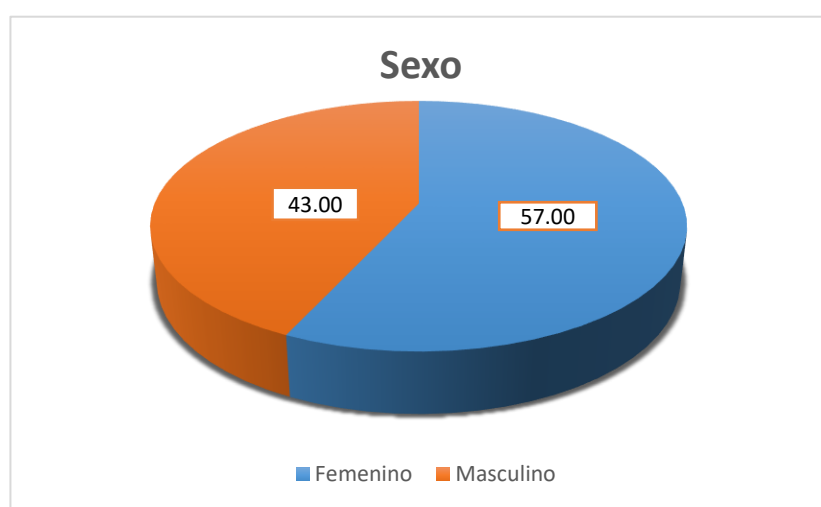
3.5.1.6. Análisis de metafases y digitalización de imágenes

Se analizaron 20 metafases por paciente. Las mejores metafases fueron fotografiadas para el análisis citogenético respectivo. El Sistema Internacional para la Nomenclatura de Citogenómica Humana 2016 (ISCN 2016) se usó para la clasificación de las anomalías cromosómicas observadas de cada paciente. Las 20 metafases fueron analizadas para las anomalías cromosómicas usando el software GenASis. Los mejores 10 cariotipos fueron impresos y almacenados.

IV.RESULTADOS

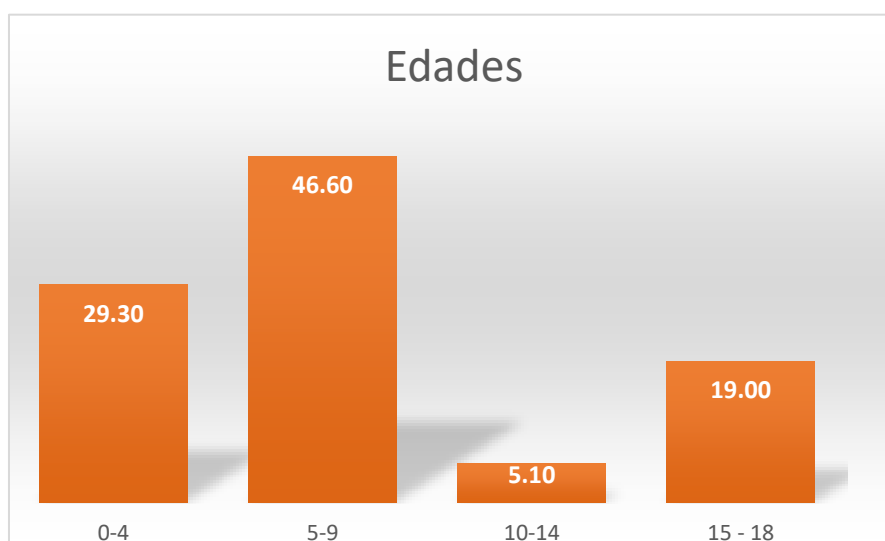
Para el presente trabajo de investigación se contó con 58 muestras de pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda, de los cuales 40 presentaron cariotipo anormal y 18 cariotipo normal. De las muestras positivas el 57.0% fueron del sexo femenino y 43.0 % del sexo masculino. (Ver figura 1)

Figura 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de células B según el sexo.



El rango de edad de los pacientes estuvo comprendido entre los 0 y 18 años, siendo la media 7.6 años. En la población evaluada la mayor incidencia se encontró entre los de 5 y 9 años con 27 casos que equivalen al 46.60 %, a continuación, se ubicó a los pacientes entre 0-4 años con 17 casos que representan al 29.30 %, luego los pacientes entre los 15-18 años con 11 casos que corresponden al 19% y la menor incidencia entre 10 y 14 años con 3 casos que representaron al 5.10 %. (ver figura 2)

Figura 2. Distribución de pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de células B según la edad.



5.1. Anomalías cromosómicas

De los 40 cariotipos anormales, 18 casos fueron numéricos (45.00%), 8 cariotipos presentaron anomalías estructurales (20.00%) y 14 cariotipos fueron complejos (35%).

Tabla 1. Frecuencia de las anomalías primarias y secundarias en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de células B. Junio-diciembre 2019.

Clasificación	Frecuencia	Porcentajes
Primaria	16	40.00
Primaria/secundaria	11	27.50
Secundaria	13	32.50
Total	40	100.00

De los pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de células B que presentaron un cariotipo anormal el 40.0 % correspondieron a anomalías cromosómicas primarias, el 32.50 % anomalías cromosómicas secundarias y el 27.50 % a anomalías tanto primarias como secundarias. (**ver tabla 1**)

5.1.1. Anomalías cromosómicas numéricas

De los 18 pacientes con diagnóstico presuntivo de LLA-B que presentaron anomalías cromosómicas numéricas fueron descritas las siguientes:

Hiperdiploidía con un 44.44%

Hipotetraploidía en un 22.22%

Anomalías tanto numéricas como estructurales con un 11.10%

Hipertiploidía en un 5.56%

Hipodiploidía también en un 5.56%

Hipotriploidía con un 5.56%. (**ver tabla 2**)

Tabla 2. Anomalías cromosómicas numéricas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.

Anomalías numéricas	Frecuencia	Porcentaje	Clasificación
Hiperdiploidía	8	44.44	Primaria
Hipotriploidía/47,XX,+mar	1	5.56	Primaria
Hipodiploidía	1	5.56	Secundaria
Hipotriploidía	1	5.56	Secundaria
Hipotetraploidía	4	22.22	Secundaria
47,XX,+10	1	5.56	Primaria
Otros	2	11.10	Primaria/Secundaria
Total	18	100.00	

De las 18 anomalías cromosómicas numéricas que se describieron el 55.56% corresponden a las anomalías numéricas primarias, el 33.33% anomalías secundarias y el 11.11% anomalías primarias y secundarias. (**ver tabla 3**)

Tabla 3.

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
Primaria	10	55.56
Primaria/secundaria	2	11.11
Secundaria	6	33.33
Total	18	100.00

Frecuencia de las anomalías cromosómicas numéricas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.

5.1.2. Anomalías cromosómicas estructurales

Las 8 anomalías cromosómicas estructurales se observan en la **tabla 4**, y de acuerdo a la mayor frecuencia con la que se presentaron se describen las siguientes:

- La translocación entre los cromosomas 11 y 19 “t(11;19)” con un 25 %.Esta anomalía está considerada como una anomalía cromosómica secundaria.
- La translocación entre los cromosomas X y 14 “t(X;14)” con un 12.5 %.
- La translocación entre los cromosomas 9 y 22 “t(9;22)” con un 12.5 %.
- La translocación entre los cromosomas 4 y 11 “t(4;11)” con un 12.5 %.
- La translocación entre los cromosomas 1 y 9 “t(1;9)” con un 12.5 %.
- La translocación entre los cromosomas 1y 11 “t(1;11)” con un 12.5 %.
- La deleción del brazo corto del cromosoma 9 del (9)(p23) y deleción del brazo largo del cromosoma 20 del (20)(q11.2) con un 12.5 %.

Tabla 4. Anomalías cromosómicas estructurales en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.

Anomalías estructurales	Frecuencia	Porcentaje	Clasificación
46,Y,t(X;14)(q26;q22),del(6)(q21)	1	12.50	Secundaria
46,XX,t(11;19)(q23;p13.1)	2	25.00	Secundaria
46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)	1	12.50	Primaria
46,XY,t(4;11)(q21;q23)/46,idem,t(2;14)(p11.2;q32)	1	12.50	Primaria/Secundaria
46,XX,t(1;9)(q32.1;q22.1)	1	12.50	Secundaria
47,XX,t(1;11)(p34;q13)	1	12.50	Secundaria
46,XY,del(9)(p23),del(20)(q11.2)	1	12.50	Secundaria
Total	8	100.00	

Con la finalidad de clasificar las anomalías que fueron observadas podemos decir que el 12.5% corresponden a las anomalías cromosómicas estructurales primarias, el 75.0% anomalías secundarias y el 12.50% anomalías primarias y secundarias. (ver tabla 5)

Tabla 5. Frecuencia de las Anomalías cromosómicas estructurales en pacientes con diagnóstico presuntivo de Leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
Primaria	1	12.50
Primaria/secundaria	1	12.50
Secundaria	6	75.00
Total	8	100.00

5.1.3. Cariotipo complejo

Las anomalías cromosómicas de cariotipo complejo encontradas en 14 pacientes con diagnóstico presuntivo de LLA-B se describen a continuación:

- La duplicación del brazo largo del cromosoma 1 con diferentes puntos de ruptura y unión “ dup(1)(q21q32)” y “ dup(1)(q21q24)”
- La translocación entre los cromosomas 1 y 19 “ t(1;19)(q23;p13) ”
- La translocación entre los cromosomas 2 y 10 “ t(2;10)(q21;q22) ”
- Translocación entre los cromosomas 6 y 15 “ t(1;19)(q21;q24)”
- La translocación entre los cromosomas 9,22 y 17 “t(9;22;17)(q34;q11.2;q21) ”
- Adición en el brazo corto del cromosoma 4 “ add(4)(p16)”
- Adición en el brazo corto del cromosoma 13 “ add(13)(p11.2)”
- Adición en el brazo corto del cromosoma 16 “ add(16)(p13.1)”
- Adición en el brazo corto del cromosoma 22 “ add(22)(p11.2)”
- Deleción en el brazo largo del cromosoma 2 “ del(2)(q21q22)”
- Deleción del brazo largo del cromosoma 13 “ del(13)(q21q22)”
- Isocromosoma del 7 “ i(7)(q10)”
- Isocromosoma del 9 “ i(9)(q10)”
- Isocromosoma del 17“ i(17)(q10)”
- y la presencia de cromosomas marcadores. **(ver tabla 6)**

Tabla 6. Anomalías cromosómicas complejas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.

Cariotipo complejo	Frecuencia	Porcentaje	Clasificación
55,XX,dup(1)(q21q32),+3,+4,+8,+9,-12,+der(13)del(13)(q13q22),+14,+i(17)(q10),+3mar[2]/46,XX[28]	1	7,14	Primaria/Secundaria
46,XX,t(1;19)(q23;p13),+der(1)t(1;19),-7,+19,-22[4]/46,XX[17]	1	7,14	Primaria
46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[11]/46,ídem,t(2;10)(q21;q22),der(2)t(1;20)(;)[4]/46,XY[4]	1	7,14	Primaria/Secundaria
55~56,XY,+X,dup(1)(q21q24),+6,+14,+17,+18,+21,+22,+3mar[cp13]/46,XY[8]	1	7,14	Primaria/Secundaria
51~56,XY,+X,dup(1)(q25q42),del(2)(q21q22),+4,+6,-8,+14,add(16)(p13.1),+17,+18,+19,+21,+21,+22[8]/46,xyxy[13]	1	7,14	Primaria/Secundaria
48,XY,der(19)t(1;19)(q23;p13),-18,+3mar[20]	1	7,14	Primaria/Secundaria
45,XY,i(7)(q10),-13,add(13)(p11.2),add(22)(p11.2)[22]	1	7,14	Secundaria
53,XX,+X,+3,+9,+21,+3mar[20]	1	7,14	Primaria
49,XY,t(9;22)(q34;q11.2),-19,+4mar[12]/46,XY[19]	1	7,14	Primaria
52,XY,+X,+4,+8,i(9)(q10),-15,+20,+21,+2mar[2]/46,XY[18]	1	7,14	Primaria/Secundaria
47,XX,-8,-9,+3mar[3]/Hipotetraploidia[1]/46,XX[16]	1	7,14	Secundaria
48,XX,-12,add(22)(p11.2),+3mar[20]	1	7,14	Primaria/Secundaria
50,XY,add(4)(p16),t(6;15)(q21;q24),+8,del(13)(q14),+del(13)(q14),+21,+21[8]/46,XY[12]	1	7,14	Secundaria
47,XY,+X,i(7)(q10),t(9;22;17)(q34;q11.2;q21)[21]	1	7,14	Primaria/Secundaria
Total	14	100.00	

De los pacientes cuyo resultado fue cariotipo complejo el 57,14 % presentaron anomalías cromosómicas tanto primarias como secundarias, el 21,43 % anomalías primarias y el 21.43 % anomalías secundarias. (**ver tabla 7**)

Tabla 7. Frecuencia de las anomalías cromosómicas complejas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda junio-diciembre 2019.

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
Primaria	3	21,43
Primaria/secundaria	8	57,14
Secundaria	3	21,43
Total	14	100.00

5.1.4 Análisis global

En el presente estudio fueron 40 las anomalías cromosómicas identificadas

- Las que se presentaron con mayor frecuencia fueron las anomalías numéricas con 18 casos que representan el 45.00% de positivos.
 - Las hiperdiploidías fueron las anomalías numéricas más recurrentes con un total de 8 casos que significan el 44.44%.
- En segundo lugar, se ubican las anomalías con cariotipo complejo con 14 casos que representan el 35.00%.
- En tercer lugar se ubicaron las anomalías estructurales con 8 casos que constituyen el 20.00%, dentro de las cuales la t(11;19)(q23;p13.1) significa el 25.00%.

Con respecto a los grupos etarios:

- Dentro de las anomalías numéricas el rango con mayor incidencia fue el 5-9 años con 14 casos y un porcentaje de 77.78%. Seguido por el rango de 0-4 años con 2

casos y un porcentaje del 11.11%. Luego los rangos de 10-14 años y 15-18 años con un caso cada uno y un porcentaje del 5.56%.

- Dentro de las anomalías de cariotipo complejo el rango con mayor positividad fue el de 5-9 años con 6 casos y un 42.90%, seguido del rango de 0-4 años con 5 casos y un 35.70%, luego el grupo de 15-18 años con 2 casos y un 14.20% y por último el grupo de 10-14 años con un caso y un porcentaje del 7.10%.
- Dentro de las anomalías estructurales debemos resaltar que el rango etario de mayor presentación fue el de 0-4 años con 4 casos (50.00%), seguido del grupo de 15-18 años con 2 casos (25.00%). Luego los grupos de 5-9 años y 10-14 años con un caso respectivamente (12.50 %).

Con respecto al sexo de los pacientes con cariotipo anormal:

Se encontró que 23 corresponden a mujeres con un 57.50% y 17 corresponden a hombres con un 52.50%.

- Dentro de las anomalías numéricas se encontró que un total de 13 casos positivos y un 72.20% correspondieron a mujeres, mientras que 5 casos y un 27.80% correspondieron a hombres.
- En las anomalías con cariotipo complejo se encontraron 9 muestras con un 64.30% que correspondieron a hombres y 5 muestras con un 35.70% correspondieron a mujeres.
- En las anomalías estructurales 5 casos con un 62.50% fueron mujeres y 3 casos con un 37.50% fueron hombres.

5.2. Anomalías Cromosómicas

Figura 3.Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
Hiperdiploidia[20]/46,XX[10]
54 cromosomas
Caso 17

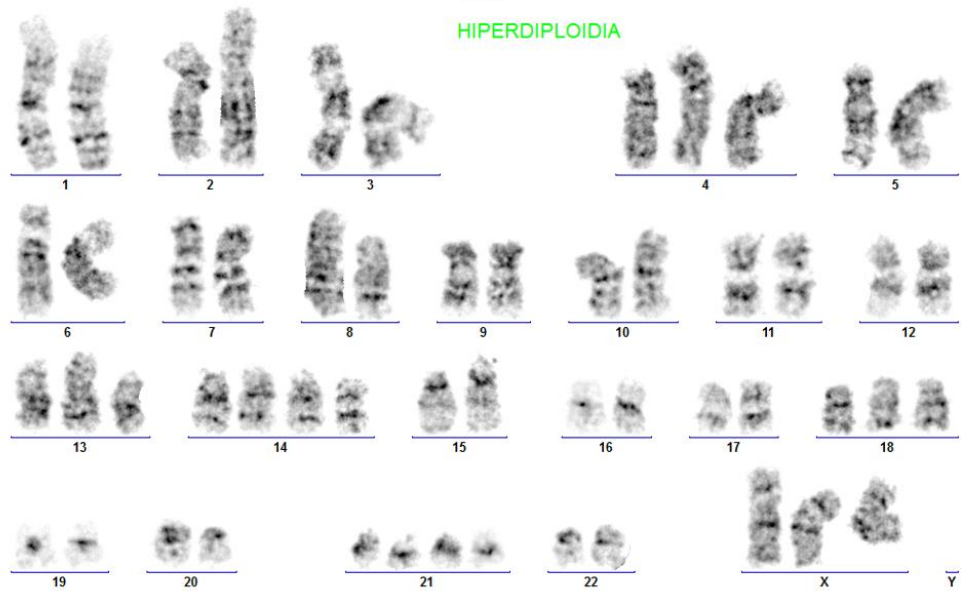


Figura 4.Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
Hiperdiploidia[4]/46,XX,inv(9)(p12q13)[16]
54 cromosomas
Caso 42

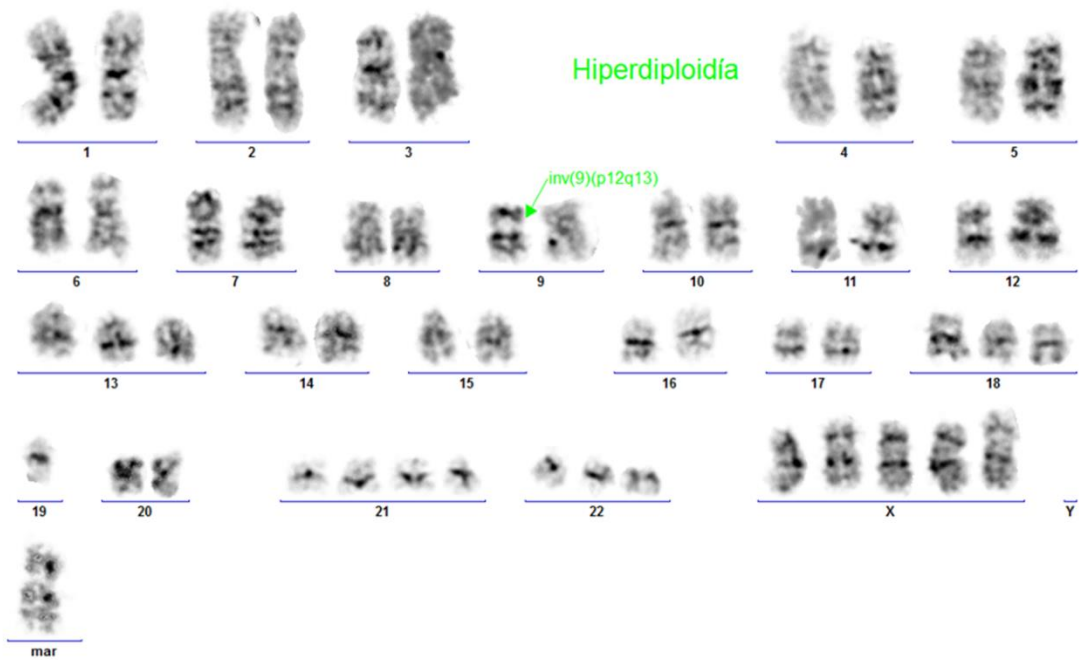


Figura 5. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
Hipodiploidía[20]/46,XX[3]
42 cromosomas
Caso 58

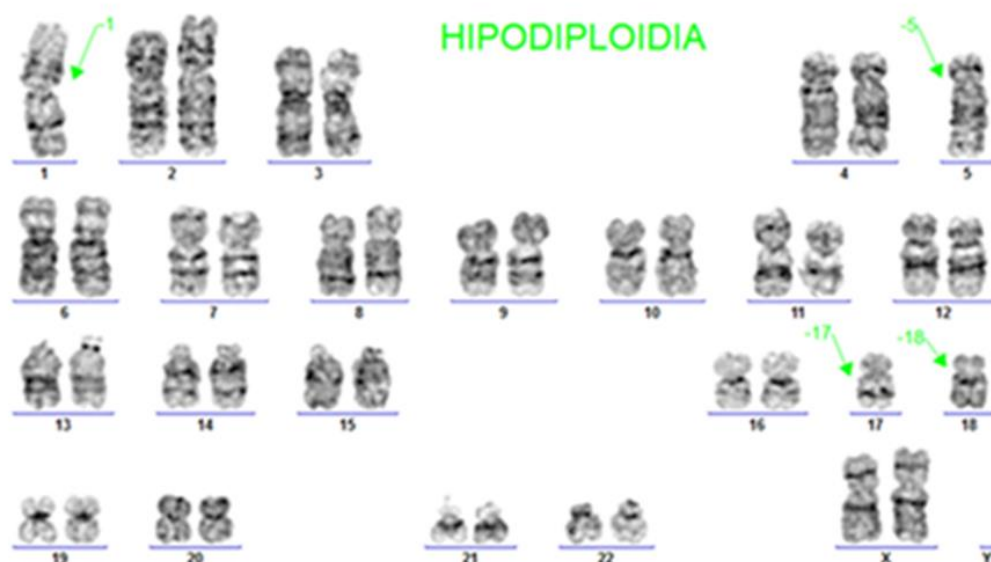


Figura 6. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
46,XX,t(1;19)(q23;p13),+der(1)t(1;19),-7,+19,-22[4]/46,XX[17]
Caso 4

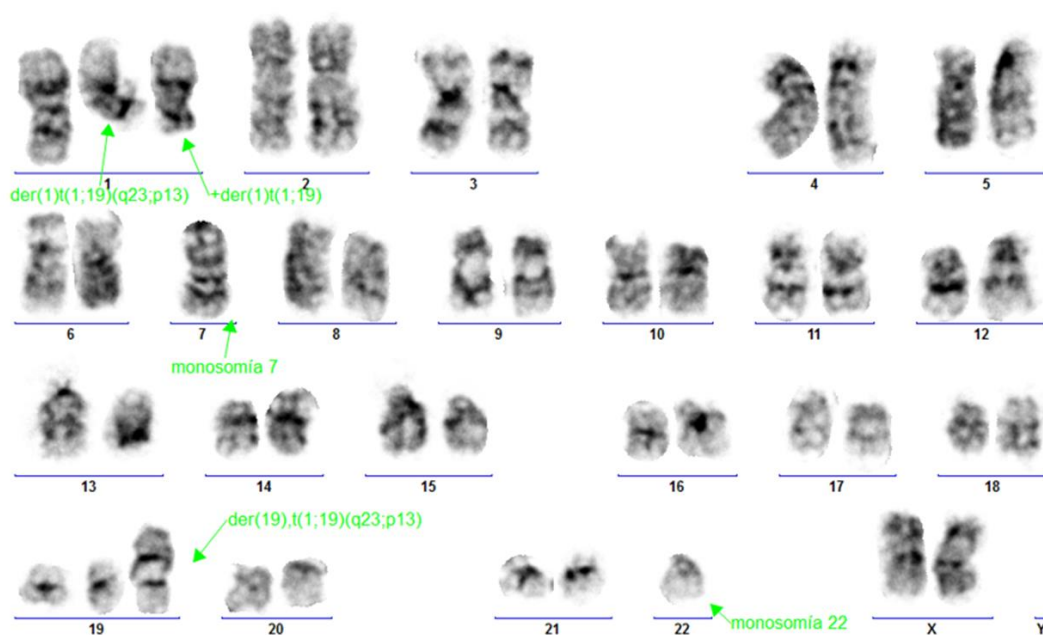


Figura 7. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
46,Y,t(X;14)(q26;q22),del(6)(q21)[2]/46,XY[18]
Caso 50

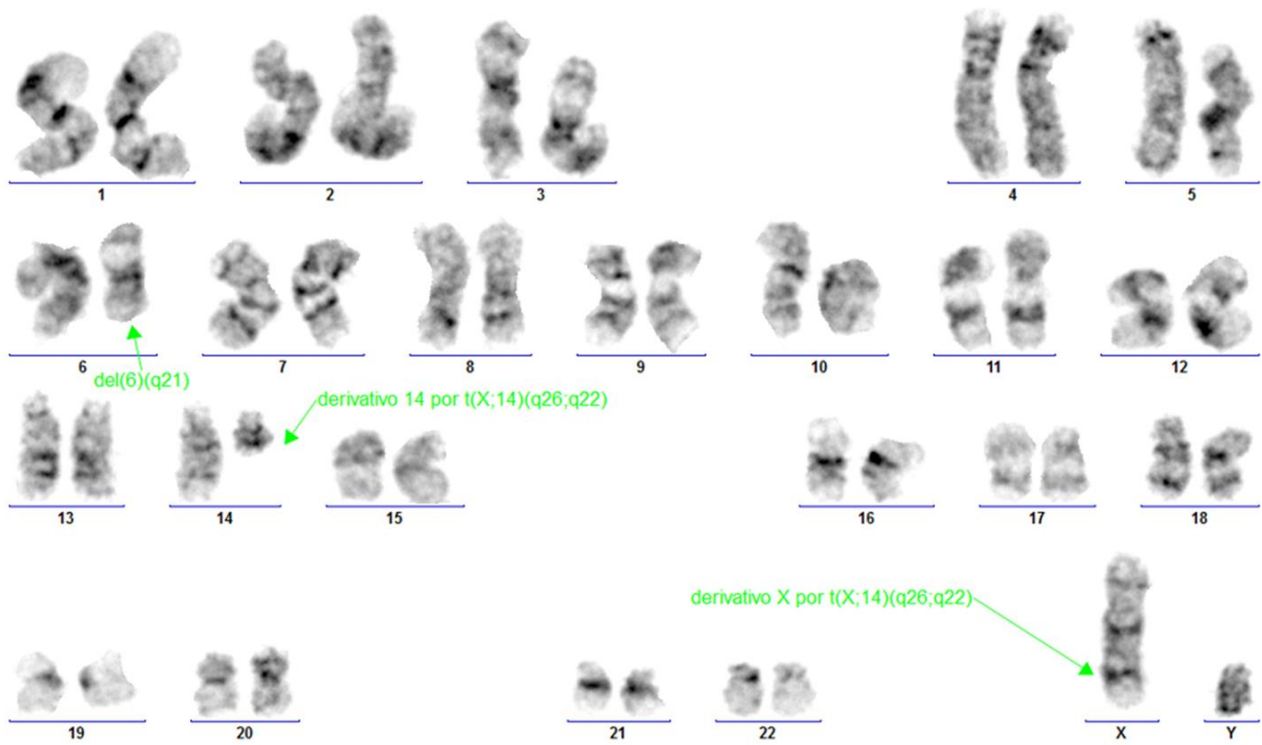


Figura 8. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
46,XX,t(11;19)(q23;p13.1),+8[3]
Caso 42

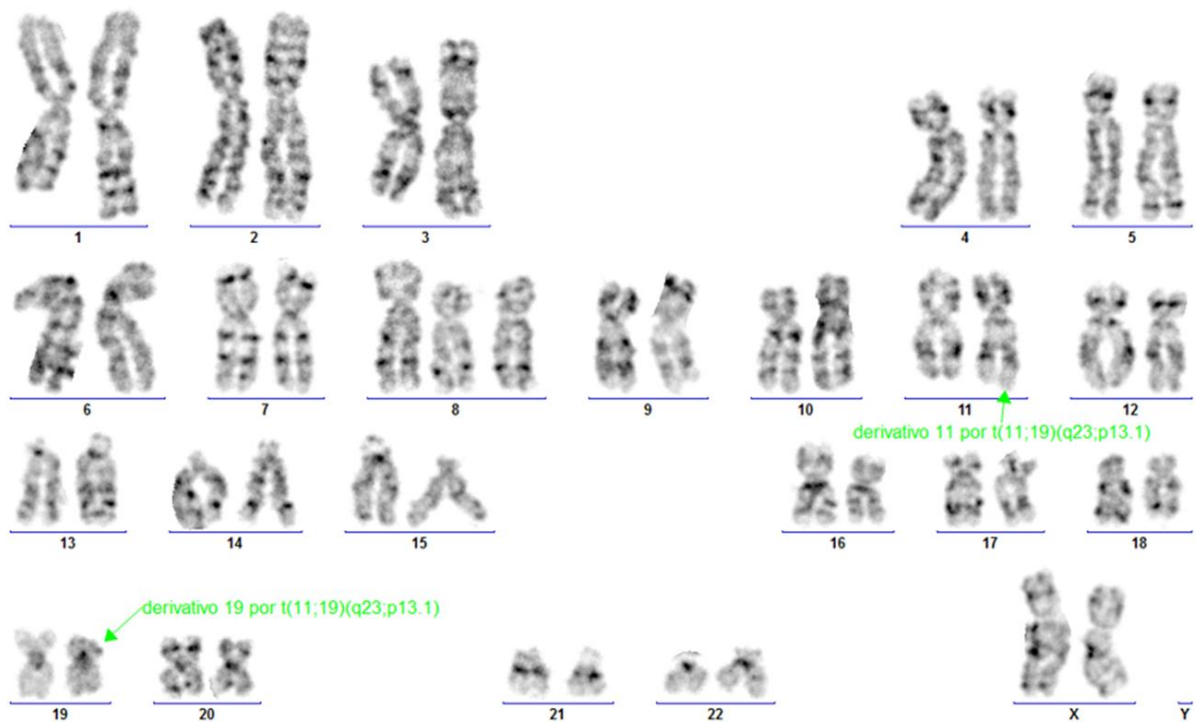


Figura 9. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)
Caso 24

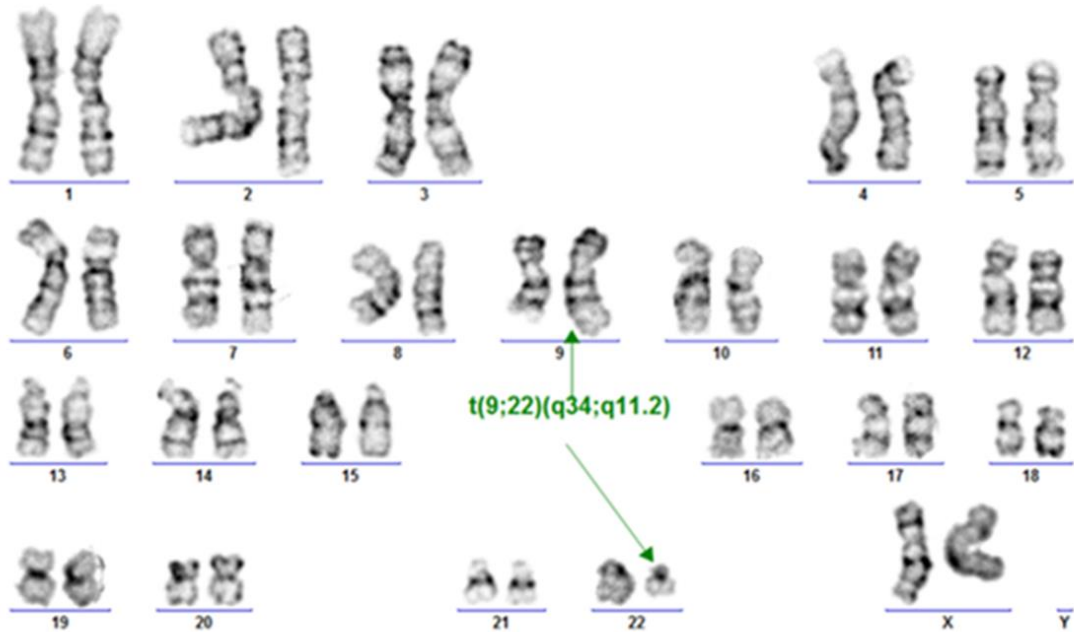


Figura 10. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
55,XX,dup(1)(q21;q32),+3,+4,+8,+9,+12,+der(13)(q13q22),+14,+i(7)(q10),+3mar
Caso 24

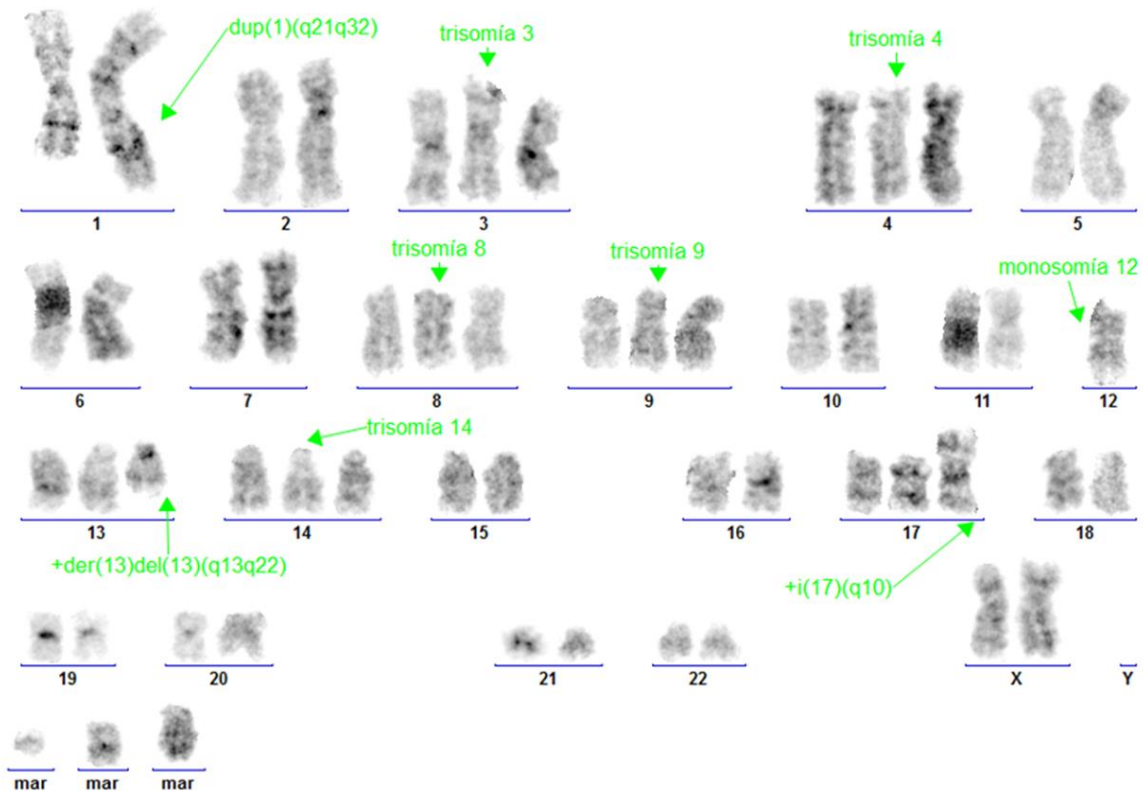


Figura 11. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
51~56,XY,+X,dup(1)(q25;q42),del(2)(q21q22),+4,+6,+8,+14,add(16)(p13.1),+17,
+18,+19,+21,+21,+22[8]
Caso 19

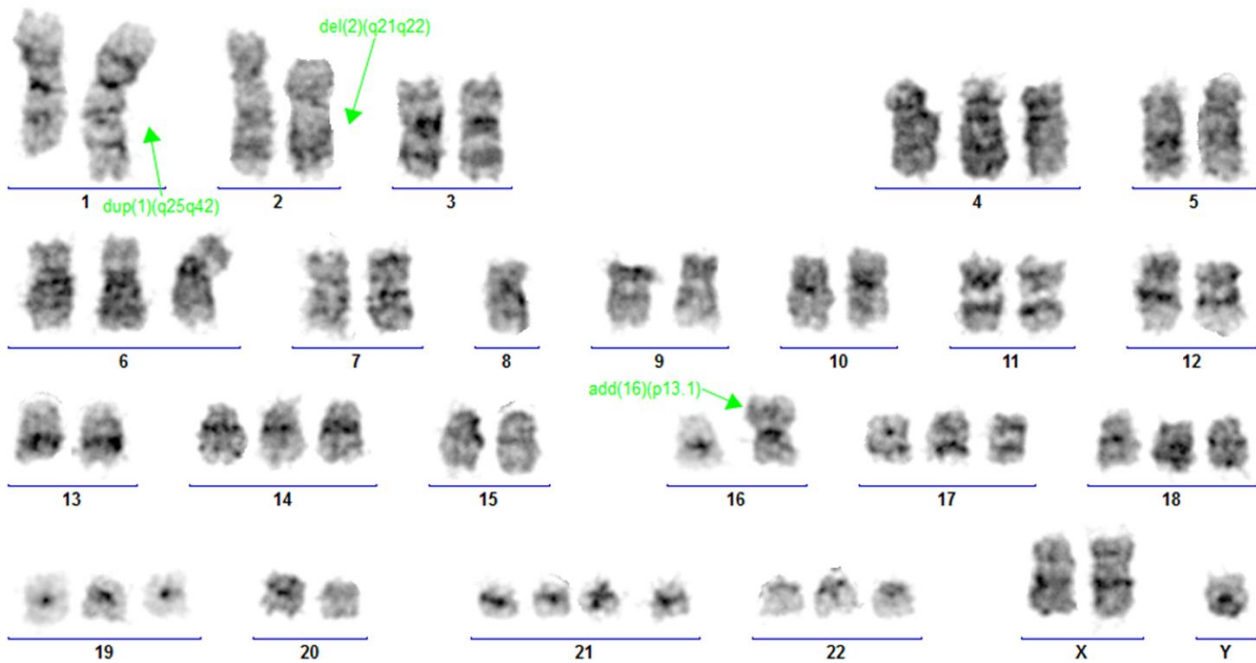
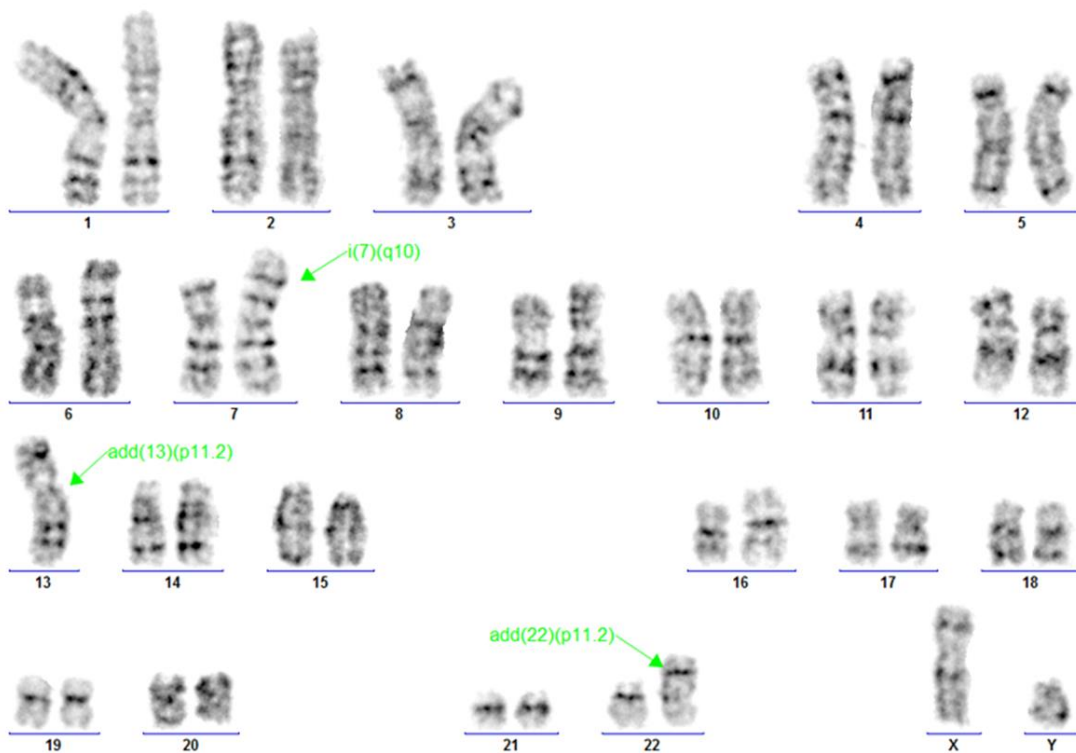


Figura 12. Nomenclatura de acuerdo al ISCN 2016
45,XY,i(7)(q10),-13,add(13)(p11.2),add(22)(p11.2)[22]
Caso 31



V. DISCUSION

La LLA es el principal tipo de cáncer que afecta a los niños alrededor del mundo (MINSA, 2020). El estudio citogenético de las células leucémicas en sangre periférica o médula ósea en la mayoría de los casos se detectan alteraciones cromosómicas, lo que hace de crucial importancia esta técnica (Sierra, 2015).

En el presente trabajo se encontró que en lo que respecta al sexo de los pacientes con diagnóstico presuntivo de LLA de células B hubo un mayor porcentaje de alteraciones en pacientes del sexo femenino con un 57% versus pacientes del sexo masculino con un 43%, este resultado concuerda con lo realizado por Agramonte en el que la mayoría de los pacientes de su estudio eran del sexo femenino 54.4% y los del sexo masculino el 45.6 %, lo que difiere de lo encontrado por Chennamaneni *et al.* (2018) en el que tuvo una mayor prevalencia el sexo masculino con 72% y el sexo femenino con 28%.

El grupo etario del presente estudio que presento la mayor cantidad de anomalías cromosómicas fue el comprendido entre los 5-9 años, siendo la edad promedio 7.6 años, lo que se asemeja a los estudios de Woo *et al.* (2014) en el que el promedio de edad es de 9.3 años.

Las anomalías cromosómicas más frecuentes encontradas en el presente estudio fueron las hiperdiploidías (anomalías cromosómicas primarias) en un 44.44 % seguidas de las hipotetraploidías (anomalías cromosómicas secundarias) en un 22.22% , siendo los cromosomas 4,5,18 y 21 los que de manera adicional se encontraron en nuestro estudio, lo que coincide con Agramonte (2018), que encontró dentro de las más anomalías más frecuentes la hiperdiploidía, siendo común encontrar un cromosoma 4, 10, 17 y 18 adicional. También coincide con la revisión realizada por Woo, Alberti y Tirado (2014), en la que observaron que la hiperdiploidía se presentó en el 25-30% del total de casos de

LLA-B infantil, con una ganancia recurrente de los cromosomas X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 y 21.

La anomalía cromosómica estructural que se identificó en el estudio con mayor frecuencia fue la t(11;19)(q23;p13.1) no reportada en otras investigaciones como anomalía secundaria frecuente.

En este estudio se identificó la presencia de anomalías con cariotipo complejo en 14 casos (35%) de pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de LLA-B, lo que coincide con Chennamaneni *et al.* (2018), quienes encontraron que de los pacientes que tenían citogenética desfavorable el 8% (10) incluía t(9;11); 10 (8%) hipodiploidía y cariotipo complejo.

Otro hallazgo reportado en nuestro trabajo fue la identificación de deleciones en el 14.28% de los pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de LLA-B, resultado que se asemeja a lo encontrado por Bravata quien identificó a las deleciones como alteración más frecuente en un 12.6%.

VI.CONCLUSIONES

1. Del total de casos analizados en el laboratorio Carpermor el 69.00 % dieron como resultado un cariotipo anormal y el 31.00 % un cariotipo normal y se logró describir las principales anomalías encontradas en los pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de leucemia linfoblástica aguda de células B.
2. Se identificó que el 37.50% correspondieron a alteraciones cromosómicas primarias, el 35.00% alteraciones cromosómicas secundarias y el 27.50 % anomalías cromosómicas tanto primarias como secundarias. Lo que nos permite concluir que las anomalías primarias son las que se identifican en mayor cantidad debido a que al ser un problema pediátrico los padres detectan los primeros síntomas permitiendo que el curso de la enfermedad tenga un mejor pronóstico.
3. De las anomalías cromosómicas las que se observaron con mayor frecuencia (44.44%) fueron las hiperdiploidías que corresponden a las anomalías numéricas primarias, un dato no menos relevante es que del total de casos de hiperdiploidía el 87.50 % son pacientes del sexo femenino. De las anomalías cromosómicas secundarias las que se presentó en mayor frecuencia fueron la Hipotetraploidía con el 22.22 % y la translocación t(11;19)(q23;p13.1) con un 25.00 %.
4. Nuestros resultados sugieren a pesar de que el cariotipo es una técnica básica de la citogenética su uso sigue siendo de crucial importancia en el diagnóstico y pronóstico de las leucemias, debido a que nos permite tener una visión amplia de las posibles alteraciones. Debemos destacar que para profundizar el diagnóstico existen técnicas más específicas.

VII.RECOMENDACIONES

1. El análisis cromosómico convencional se sugiere como técnica de elección inicial para la detección de anormalidades cromosómicas. Esta técnica puede ser complementada con técnicas moleculares tales como FISH, Microarray y PCR, las que ayudarían a la identificación de ganancias y deleciones críticas de material genético, fusiones génicas y/o mutaciones más comunes en LLA, y de esta forma mejorar los criterios para la clasificación de riesgo.
2. Realizar este tipo de estudio epidemiológico en el Perú contribuirá al entendimiento de los factores de riesgo y progresión de la enfermedad.
3. Realizar campañas informativas y de prevención de los primeros síntomas de las leucemias con la finalidad de que sean identificados de manera temprana por los padres y así tomar medidas oportunas que conlleven a un mejor pronóstico de la enfermedad.

VIII. REFERENCIAS

- Agramonte, A. (2018). *Características clínico epidemiológicas e inmunofenotípicas de los pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda en el periodo 2007-2017 del HNCASE* (tesis de pregrado, Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, Perú).
- Aguilar, M., Fernández, G., Núñez, N., Pérez, R., y Nuñez, J. (2017). Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(3), 286-91.
- Arber, D., Orazi, A., Hasserijian, R., Thiele, J., Borowitz, M., Le Beau, M., Bloomfield, C., Cazzola, M. y Vardiman, J. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Arsham, M. y Shaffer, L. (2017). ISCN: the universal language of cytogenetics. (4 ed.). *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual* (378-405). Hoboken, New Jersey : John Wiley & Sons Inc.
- Bravata, J., Chávez, S. y Sierra M. (2014). Citogenómica en leucemia linfoblástica aguda. *Revista Hospital Juárez de México*, 81(3), 182-187.
- Chennamaneni, R., Gundeti, S., Konatam, ML., Bala, S., Kumar, A. y Srinivas L. (2018). Impact of cytogenetics on outcomes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *South Asian Journal of Cancer*, 7, 263-266.

Clínica Imbanaco. (8 de enero de 2022) *Oncología Hematooncología*
<https://www.imbanaco.com/especialidad/hemato-oncologia/>

DeGennaro, L. (8 de enero de 2022). *Leucemia linfoblástica aguda*. Leukemia y
Lymphoma society. https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_all.pdf

Fuentes, L., Flore, M., Iglesias, A., Luzuriaga, A., Rendon, N., Ordoñez, R., Solorzano,
R. y Añez, R. (2018). Características de la leucemia linfoblástica aguda y
neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil,
Ecuador. *Revista Peruana de Medicina experimental y salud pública*, 35(2), 272-
278. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000200014&lng=es

Harrison, C. y Johansson, B. (2015) Acute lymphoblastic leukemia. En (4 ed). *Cancer
Cytogenetics: Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells*
(198-238).

Heim, S. y Mitelman, F. (2015). Nonrandom chromosome abnormalities in cancer : an
overview. *Cancer cytogenetics* (pp. 26-41). Willey Blackwell.

Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. (8 de enero de 2022).
[https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-
genetica/def/aneuploidia](https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/aneuploidia)

Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. (8 de enero de 2022). *Neurofibromatosis*.
[https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-
cancer/buscar/neurofibromatosis/?searchMode=Begins](https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/neurofibromatosis/?searchMode=Begins)

- Instituto Nacional del Cáncer [NIH]. (8 de enero de 2022). *Síndrome de Bloom*.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sindrome-de-bloom>
- ISCN (2016). *An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016) (Cytogenetic and Genome Research)*.
- Jiménez, S., Hidalgo, A. y Ramírez, J. (2017). Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 74(1),13-26.
- King, R., Mulligan, P., Stansfield, W. (2006). Chromosomal aberration. In *A Dictionary of Genetics*.(7 ed., p.80).
- Kipps, T., Stevenson, F., Wu, C., Croce, C., Packham, G., Wierda, W., O'Brien, S., Gribben, J. y Rai, K. (2017). Correction: chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.8>
- Kurtipek, F., Kaçar, D., Tunçez, E., Işık, M., y Yaralı, N. (2021). Mystery of iAMP. *Hematology, Transfusion and cell Therapy*, 43(3), 25-26.
- Labardini, J., Cervera, E., López, O., Corrales, C., Balbuena, M., Barbosa, A., Espinoza, J., Medina, C., Ojeda, J., Ramírez, A., Rivas, S., Sánchez, S., Siñani, M., Zapata, N., Hernández, M. y Cortes-Franco, J. (2020, 15 de enero) .Oncoguía: Leucemia Linfoblástica Aguda. Juntos contra el cáncer.
<http://juntoscontraelcancer.mx/jcc/wp-content/uploads/2017/06/108-GPC-INCAN-LeucemiaLinfoblasticaAguda-Oncoguia.pdf>

- Lassaletta, A. (2016). Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría Integral*, 20(6), 380-389. https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx06/03/n6-380-389_Lassaletta.pdf
- Lawce, H. (2017). Chromosome Stains.(4 ed.). *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual* (pp. 213-300). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
- Layton, C. (2015). Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Revista de Medicina e Investigación*, 3(1),85-91. <http://hdl.handle.net/20.500.11799/49591>
- MedlinePlus. (8 de enero de 2022) *Ataxia telangiectasia* <https://medlineplus.gov/spanish/ataxiatelangiectasia.html>
- Ministerio de Salud del Perú. (2014). *Situación epidemiológica de las infecciones respiratorias agudas (IRA), Neumonías y SOB (asma) en el Perú hasta la SE 32 – 2014 (32)*. <http://www.dge.gob.pe/boletin.php>
- Ministerio de Salud del Perú. (2020). *Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018*. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5158.pdf>
- Ministerio de Salud del Perú. (2020). *Plan nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años (Plan salvador 2017 -2021)*. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4233.pdf>.
- Montesinos, R. (2018). *Frecuencia de la translocación t (1;19) (q 23; p13.3) en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de células B del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el periodo 2001-2013* (tesis de pregrado, Universidad Nacional Federico Villarreal del Perú).

- Montoya, M. (2019). *Alteraciones cromosómicas en parejas con fallas reproductivas por abortos recurrentes en la clínica REFROMEDIC 2010 – 2017*” (tesis de maestría, Universidad Nacional Federico Villarreal del Perú).
- Mora-Alfárez, P., Paredes, D., Rodríguez, O., Quispe, E., Chavesta, F., Klein de Zighelboim, E. y Quiroga de Michelena, M. (2016). Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos. *Revista peruana de Ginecología y obstetricia.*, 62 (2),141-151.
- Organización Mundial de la Salud. (17 de diciembre de 2022). El cáncer infantil. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- Parkash, G., Kaur, A., Malhotra, P., Khadwal, A., Sharma, P., Suri, V., Varma, N. y Varma, S. (2016). Current Role of Genetics in Hematologic Malignancies. *Indian Journal Hematology Blood Transfusion*, 32(1),18–31
- Quijano, S., Torres, M., Vásquez, L., Cuellar, G., Romero, M., Martin, E., Linares, A., Castaño, S., Sarmiento, I., Cabrera, E., Uribe, G., Andrade, R. y Saavedra, C. (2013). Correlación de la t(9;22),t(12;21) e hiperdiploidía de ADN con el inmunofenotipo y la tasa de proliferación de células B neoplásicas en niños con leucemia linfoblástica aguda de precursores B. *Biomédica*, 33(3),468-486.
- Rack, K., Van den Berg, E., Haferlach, C., Beverloo, H., Costa, D., Espinet, B., Foot, N., Jeffries, S., Martin, K., O' Connor, S., Schoumans, J., Talley, P., Telford, N., Stioul, S., Zemanova, Z. y Hastings, R. (2019). European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia*, 33, 1851–1867.
- Sierra, J. (2015). La genética como guía del manejo de la leucemia mieloide aguda. *Hematología*, 19, 81-86.

- Slovak, M., Theisen, A. y Shaffer, L. (2013). Human Chromosome Nomenclature: An Overview and Definition of Terms. Gersen SL and Keagle MB.(3 ed.).*The Principles of Clinical Cytogenetics* (23-49).New York:Springer Science Business.
- Vargas, M., Covarrubias, D., Gómez, L., Borbolla, M. y Pacheco, L. (2011). Alteraciones citogenéticas en niños con leucemia aguda linfoblástica en Tabasco. *Salud en Tabasco*, 17(1),22-29. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48721182004>
- Whan, T. (2014). Cancer Cytogenetics: Methodology Revisited. *Annals of Laboratory Medicine*, 34(6), 413-425.
- Woo, J., Alberti, M. y Tirado, C. (2014). Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a genetic update. *Experimental Hematology y Oncology*, 3(16). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063430/>
- Zambrano, H., Burgos, R., y Ruiz, J. (2002). Estudios citogenéticos en medula ósea en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en el hospital “Dr. Juan Tanca Marengo” ION-SOLCA durante septiembre de 2000 a diciembre de 2001.*Medicina*, 8(1),18-31.

ANEXO 1

Datos del Paciente

1. Número de caso:
2. Edad/Sexo :
3. Antecedentes patológicos (Si es proporcionado):
4. Tiempo de enfermedad (Si es proporcionado):
5. Manifestaciones clínicas (Si es proporcionado):

Datos de estudio citogenético

1. Número interno:
2. Características del cultivo:
 - Muestra:
 - Fecha de recepción de la muestra:
 - Medio de cultivo:
 - Tiempo de cultivo:
 - Número de células contadas/analizadas/número de cariogramas:
 - Tipo de bandas:
 - Resolución de bandas:

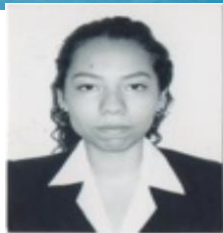
Resultado del cariotipo (De acuerdo al ISCN 2016)

- Interpretación

ANEXO 2

Aberración	Genes envueltos	Grupo de edad	Rasgos Característicos	Pronostico
dup(1)(q12-21q31-32)	<i>B4GALT3,DAP3,RGS16</i> <i>TMEM183A,UCK2</i>	Todos	Linaje B	Desconocido
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3,IGH</i>	Niños y adultos	Pre-B	Desconocido
del(6q)	Desconocido	Todos	Pre B	Variable
t(6;11)(q27;q23)	<i>MLLT4,MLL</i>	Todos	Linaje B y T	Pobre
dic (7; 9) (p11-13; p11-13)	<i>PAX5</i>	Todos	Linaje B	Variable
i (7) (q10)	Desconocido	Todos	Pre-B	Desconocido
t(7;12)(q36;p13)	<i>MNX1,ETV6</i>	Infantes	Pre-B	Desconocido
del(9p)	<i>CDKN2A</i>	Todos	Linaje B y T	Variable
dic(9;20)(p11-13;q11)	<i>PAX5</i>	Niños	Pre-B	Pobre
t(9;10)(q34;q22.3)	<i>ABL1,ZMIZ1</i>	Niños	Pre-B	Desconocido
t(9;11)(p21;q23)	<i>MLLT3,MLL</i>	Todos	Pre-B	Desconocido
t(9;12)(q34;p13)	<i>PAX5,ETV6</i>	Todos	Pre-B	Desconocido
del(13)(q12-14)	Desconocido	Niños y adultos	Linaje B	Desconocido
inv(14) (q11q32)	<i>CEBPE,IGH</i>	Niños y adultos	Pre-B	Desconocido
15q13-15	Desconocido	Niños	Linaje B	Estandar
t(17; 19) (q22; p13)	<i>HLF,TCF3</i>	Todos	Pre-B variante t(1;19)	Extremadamente malo
del (X) (p22p22)	<i>P2RY8,CRLF2</i>	Niños y Adultos	Pre-B	Intermedio
dup (21q)	<i>RUNX1</i>	Niños	Pre-B	Bueno

Fuente: Heim y Mitelman, 2015.



ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACION VIRTUAL N° 031-2022-FCCBB-UI

Siendo las 18:00 horas del día 16 de diciembre de 2022, se reunieron vía plataforma virtual, meet.google.com/txm-qpyi-abv los Miembros del Jurado evaluador de la tesis titulada “**Anomalías cromosómicas primarias y secundarias en pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de Leucemia Linfoblástica Aguda linaje de células B, Junio - Diciembre 2019**”, designados por Resolución 011-2020-VIRTUAL-UI-FCCBB de fecha 10 de abril de 2019, con la finalidad de evaluar y calificar la sustentación de la tesis antes mencionada, conformada por los siguientes docentes:

Dr. César Alberto Guzmán Vigo	Presidente
Dr. Néstor Rodríguez Alayo	Secretario
MSc. Jhon Wistón García López	Vocal
Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín	Asesor

Acto de sustentación fue autorizado por Resolución N° 337-2022-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 12 de diciembre de 2022. La Tesis presentada y sustentada por la **Bachiller PIERINA VITTORIA PAOLI CASTAÑEDA** tuvo una duración de 30 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones de los miembros del jurado; se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de **(MUY BUENO) (18)** en la escala vigesimal.

Por lo que la Bachiller **PIERINA VITTORIA PAOLI CASTAÑEDA** queda **APTA**

para obtener el título profesional de Licenciada en Biología, de acuerdo con la Ley Universitaria

30220 y la normatividad vigente de la Facultad de Ciencias Biológicas y la Universidad

Nacional Pedro
Ruiz Gallo.

Siendo las 7.27 pm., se dio por concluido el presente acto académico, dándose conformidad al presente acto, con la firma de los miembros del jurado.

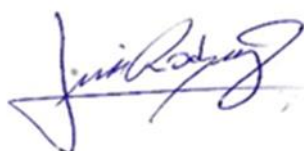
Firman



Dr. César Alberto Guzmán Vigo
Presidente



MSc. Jhon Wistón García López
Vocal



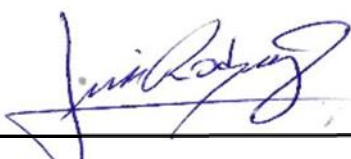
Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín
Asesor

CONSTANCIA DE APROBACIÓN DE ORIGINALIDAD DE TESIS

Yo, Luis Alberto Rodríguez Delfín, Dr. Asesor de Tesis de pregrado de la bachiller Pierina Vittoria Paoli Castañedo, autora de la Tesis, **Anomalías Cromosómicas en pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de Leucemia Linfoblástica Aguda linaje de células B, junio - diciembre 2019**, luego de la revisión exhaustiva del documento en mención, dejo constancia que la misma tiene un índice de similitud del **8%** verificable en el reporte de similitud del programa Turnitin.

El suscrito analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Lambayeque, 29 de enero de 2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Luis Alberto Rodríguez Delfín', is written over a horizontal line.

Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín

Asesor

Anomalías cromosómicas primarias y secundarias en pacientes pediátricos con diagnóstico presuntivo de Leucemia Linfoblástica Aguda linaje de células B, junio-diciembre 2019.

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

EN

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

"The AGT Cytogenetics Laboratory Manual",
Wiley, 2017

Publicación

1%

2

Submitted to Middle Tennessee State
University

Trabajo del estudiante

1%

3

"Cancer Cytogenetics", Wiley, 2015

Publicación

<1%

4

Submitted to The University of Buckingham

Trabajo del estudiante

<1%

5

Charles G. Mullighan. "Genomic profiling of B-
progenitor acute lymphoblastic leukemia",
Best Practice & Research Clinical
Haematology, 2011

Publicación

<1%

6

repositorio.utad.pt

Fuente de Internet

<1%

Submitted to Roehampton University

7	Trabajo del estudiante	<1 %
8	erepository.uonbi.ac.ke Fuente de Internet	<1 %
9	Submitted to University of Bristol Trabajo del estudiante	<1 %
10	buscador.una.edu.ni Fuente de Internet	<1 %
11	Submitted to Chester College of Higher Education Trabajo del estudiante	<1 %
12	medlineplus.gov Fuente de Internet	<1 %
13	www.citethisforme.com Fuente de Internet	<1 %
14	www.scielo.br Fuente de Internet	<1 %
15	www.southampton.ac.uk Fuente de Internet	<1 %
16	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
17	www.scielo.org.mx Fuente de Internet	<1 %
18	ddd.uab.cat Fuente de Internet	

<1 %

19

mdanderson.influent.utsystem.edu

Fuente de Internet

<1 %

20

myassignmenthelp.com

Fuente de Internet

<1 %

21

Submitted to University College London

Trabajo del estudiante

<1 %

22

biomaterialsres.biomedcentral.com

Fuente de Internet

<1 %

23

zankojournal.su.edu.krd

Fuente de Internet

<1 %

24

ir.csuc.edu.gh:8080

Fuente de Internet

<1 %

25

Submitted to Queen's University of Belfast

Trabajo del estudiante

<1 %

26

ehoonline.biomedcentral.com

Fuente de Internet

<1 %

27

journal.waocp.org

Fuente de Internet

<1 %

28

www.nature.com

Fuente de Internet

<1 %

29

doaj.org

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas


Activo

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado



Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín
Asesor



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Pierina Vittoria Paoli Castañeda
Título del ejercicio: Pierina
Título de la entrega: Anomalías cromosómicas primarias y secundarias en pacien...
Nombre del archivo: 13.12.2022.docx
Tamaño del archivo: 4.64M
Total páginas: 57
Total de palabras: 10,121
Total de caracteres: 58,112
Fecha de entrega: 13-dic.-2022 03:26p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega... 1980470874

