



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO
DE BIOLOGÍA



**Alteraciones cromosómicas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia
mieloide aguda. México, junio - diciembre 2019**

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN BIOLOGÍA

AUTOR

Br. Dorian Walter Adriano Cadena

ASESOR

Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín

CO-ASESOR

MSc. David Palencia Céspedes

Lambayeque - Perú

2022



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO
DE BIOLOGÍA



**Alteraciones cromosómicas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia
mieloide aguda. México, junio - diciembre 2019**

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN BIOLOGÍA

AUTOR

Br. Dorian Walter Adriano Cadena

ASESOR

Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín

CO-ASESOR

MSc. David Palencia Céspedes

Lambayeque - Perú

2022



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO ACADÉMICO
DE BIOLOGÍA



TESIS

**Alteraciones cromosómicas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia
mieloide aguda. México, junio - diciembre 2019**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA**

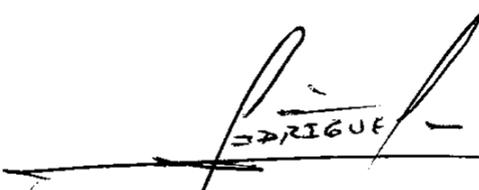
APROBADO POR:

Dr. César Alberto Guzmán Vigo



PRESIDENTE

Dr. Néstor Rodríguez Alayo



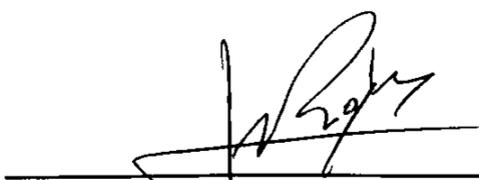
SECRETARIO

MSc. Jhon Wiston García López



VOCAL

Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín



ASESOR

DEDICATORIA

A Dios

Por guiarme por el buen camino y darme fuerzas para seguir adelante.

A mis padres Walter y Ana, y hermanos Eder y Francis

Por su amor, cariño, comprensión y apoyo incondicional. Por ser el estímulo que me impulsa a seguir superándome cada día. Por inculcar amor, humildad, respeto y demás valores en mí.

A mis tías Carmen, Dalila y Delia

Por todo el apoyo brindado, por los buenos consejos y por la confianza depositada en mí.

A mis abuelos Segundo y Florencia, a mis tíos(as) Irma, Mía, Lucio y Juan, y a mi padrino Ronald (In memoriam)

Por la inmensa ayuda y cariño brindado cuando más lo necesité.

A mis primas Claudia y Paula y a mi sobrino Rogger

Por todas las muestras de afecto y el apoyo desde siempre.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, mis padres y hermanos. Por iluminar mi camino, por los buenos consejos y estar siempre conmigo. No me alcanzaría el tiempo para agradecerles todo lo que ustedes hacen por mí.

A mis asesores de tesis el Dr. Luis Rodríguez Delfín y al MSc. David Palencia Céspedes por su orientación científica y por todo su valioso tiempo para la realización de este trabajo de investigación.

Al equipo de citogenética del laboratorio CARPERMOR, Lorena Villalba, Angélica López, Carlos Álvarez, David Trejo y Alberto Duarte por ser una pieza fundamental en mi formación en el campo de la citogenética.

A mi mentor el Dr. Carlos Tirado Cruz y a mi profesor el MSc. Jorge Fupuy Chung por su asesoría académica.

A la señora Rosita Otiniano por su constante apoyo en la parte logística y documentación para la presentación de la presente tesis.

A Aremi Galicia, Andrés Hernández y César por hacer que mi estancia en el extranjero fuera placentera.

A Pierina Paoli y John Rojas por su constante apoyo moral y académico.

A Adriana Herrera por todo su apoyo tanto a nivel personal como académico y por impulsar el espíritu de investigación en mí.

A todos mis amigos y familiares por la ayuda brindada.

A la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo por el apoyo económico brindado para poder realizar mi estancia de investigación en México.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	10
ABSTRAC	11
I. INTRODUCCIÓN	12
II. MARCO TEÓRICO	14
2.1. Antecedentes bibliográficos.....	14
2.2. Bases teóricas.....	16
2.2.1. Generalidades de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA).....	16
2.2.2. Clasificación	17
2.2.3. Patología	18
2.2.4. Citogenética.....	19
III. MATERIALES Y MÉTODOS	24
3.1. Población y muestra.....	24
3.2. Unidad de análisis.....	24
3.3. Diseño y tipo de investigación	24
3.4. Técnica e instrumento de recolección de datos.....	25
3.5. Criterios de selección y exclusión.....	25
3.6. Procedimientos	25
3.7. Análisis estadístico.....	30
3.8. Consideraciones éticas	30
IV. RESULTADOS	31
4.1. Distribución de pacientes con LMA	31
4.2. Citogenética convencional de pacientes con LMA	31
4.2.1. Cariotipos de los pacientes.....	31
4.2.2. Principales hallazgos citogenéticos en cariotipos alterados.....	35
4.2.3. Anomalías cromosómicas y cambios adicionales observados.....	35
4.2.4. Valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas observadas	40
4.5. Citogenética molecular de pacientes con LMA	41
V. DISCUSIONES.....	44
VI. CONCLUSIONES	52
VII. RECOMENDACIONES.....	53
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
VIII. ANEXOS	61

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR junio-diciembre de 2019.	31
Tabla 2. Cariotipos de pacientes con LMA.	32
Tabla 3. Tipos de cariotipos de pacientes con LMA.	32
Tabla 4. Distribución de los principales hallazgos citogenéticos de pacientes con LMA.	36
Tabla 5. Pacientes con LMA que presentan anomalías cromosómicas primarias.	37
Tabla 6. Pacientes con LMA de acuerdo con el grupo pronóstico citogenético	40
Tabla 7. Clasificación de las anomalías cromosómicas según el grupo de pronóstico citogenético de pacientes con LMA.	40

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Factores de riesgo en la LMA.	17
Cuadro 2. Clasificación de la LMA según la OMS.	18
Cuadro 3. Resumen de las principales alteraciones cromosómicas y cambios adicionales en LMA.	22
Cuadro 4. Grupos citogenéticos pronósticos en LMA.	23
Cuadro 5. Puntos de corte para la designación de resultados de FISH validados por el departamento de Citogenética del laboratorio CARPERMOR.	28
Cuadro 6. Anomalías cromosómicas secundarias por cromosoma involucrado asociadas a anomalías primarias de pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de cooperación entre mutaciones asociadas a la aparición de LMA. .	19
Figura 2. Población y muestra de pacientes con LMA para estudios citogenéticos del laboratorio CARPERMOR de junio - diciembre de 2019.	24
Figura 3. Esquema general de las técnicas citogenéticas convencionales y moleculares.	29
Figura 4. Tipos de cariotipos de pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR. ..	33
Figura 5. Tipos de cariotipos con ploidías o casi ploidías de pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.....	34
Figura 6. Principales anomalías cromosómicas de pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.	39
Figura 7. Hallazgos mediante FISH en pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.	43

RESUMEN

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una neoplasia hematológica heterogénea. Diversas anomalías génicas y cromosómicas están involucradas en la progresión de la enfermedad; por lo que, el registro citogenético constituye una herramienta importante para poder caracterizarlas y establecer su valor pronóstico. El objetivo de esta investigación fue describir las alteraciones cromosómicas de pacientes con diagnóstico presuntivo de LMA en una población mexicana. Se procesaron 92 muestras de médula ósea de pacientes pediátricos (<15 años) y adultos (≥ 15 años) referidos al laboratorio CARPERMOR entre junio a diciembre de 2019 (85 para estudio de cariotipo y 7 para FISH). El análisis citogenético se realizó mediante las técnicas de bandas GTW (Giemsa-Tripsina-Wright) e Hibridación *in situ* con Fluorescencia. Se utilizó el Sistema Internacional para la Nomenclatura Citogenómica Humana (ISCN) para designar los resultados y las consideraciones del *Medical Research Council* y *European Leukemia Net* para establecer el valor pronóstico de los hallazgos. La LMA se presentó en varones (49.4%) y mujeres (50.6%), y afectó principalmente a adultos (71.4%). Los cariotipos fueron normales (31.8%) y alterados (68.2%) de los cuales las anomalías más recurrentes fueron la t(15;17) (24.1%), +8 aislada (12.1%), -7/del(7q) (12%) y t(8;21) (8.6%). Las anomalías de carácter primario se observaron principalmente aisladas (64.7%). El grupo pronóstico citogenético intermedio predominó en los pacientes (50.6%), 62.8% de los cuales correspondió a cariotipos normales. No se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las variables estudiadas. Cuatro pacientes para estudios mediante FISH presentaron alteraciones tales como fusión de genes *PML/RARA* y *MYH11/CBFB* y pérdida del gen *TP53*. En conclusión, alrededor de dos de cada tres pacientes presentaron alguna anomalía cromosómica y el pronóstico intermedio estaría dado por los cariotipos aparentemente normales. Este estudio aporta información sobre las anormalidades citogenéticas en LMA y su distribución en la población mexicana.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda, LMA, anomalías cromosómicas, cariotipo, FISH, pronóstico citogenético, México.

ABSTRAC

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous hematological malignancy. Several gene and chromosomal abnormalities are involved in the progression of the disease; therefore, the cytogenetic registry constitutes an important tool to characterize them and to establish their prognostic value. The aim of this research was to describe chromosomal alterations in patients with a presumptive diagnosis of AML in a Mexican population. Ninety-two bone marrow samples from pediatric (<15 years) and adult (≥ 15 years) patients referred to the CARPERMOR laboratory between June to December 2019 (85 for karyotype study and 7 for FISH) were processed. Cytogenetic analysis was performed using GTW (Giemsa-Tripsin-Wright) banding and Fluorescence in situ hybridization techniques. The International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) was used to designate the results and the considerations of the Medical Research Council and European Leukemia Net were used to establish the prognostic value of the findings. AML occurred in males (49.4%) and females (50.6%), and affected mainly adults (71.4%). Karyotypes were normal (31.8%) and altered (68.2%) of which the most recurrent abnormalities were t(15;17) (24.1%), +8 isolated (12.1%), -7/del(7q) (12%) and t(8;21) (8.6%). Abnormalities of primary character were observed mainly in isolation (64.7%). The intermediate cytogenetic prognostic group predominated in patients (50.6%), 62.8% of which corresponded to normal karyotypes. No significant differences ($p < 0.05$) were found between the variables studied. Four patients for FISH studies presented alterations such as PML/RARA and MYH11/CBFB gene fusion and TP53 gene loss. In conclusion, about two out of three patients had some chromosomal abnormality and the intermediate prognosis would be given by apparently normal karyotypes. This study provides information on cytogenetic abnormalities in AML and their distribution in the Mexican population.

Key words: Acute Myeloid Leukemia, AML, chromosomal abnormalities, karyotype, FISH, cytogenetic prognosis, Mexico.

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo el Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN por si siglas en inglés), a nivel mundial la leucemia fue el 13° cáncer más frecuentemente diagnosticado y el 10° en cuanto a mortalidad en el 2020. En ese año, la leucemia fue la 7° causa de muerte en México y se estima que para el año 2040 el número de muertes aumente en un 44.0% (*Global Cancer Observatory*, 2020).

Las leucemias agudas tienen una incidencia aproximada de 4 por cada 100 000 personas al año, 70% de los cuales corresponden a la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) (Johansson & Harrison, 2015). Esta neoplasia heterogénea se caracteriza por la proliferación descontrolada y el bloqueo de diferenciación principalmente de células de estirpe mieloide que involucra múltiples alteraciones genéticas y cromosómicas (Rubnitz et al., 2010).

La LMA representa del 15-20% de las leucemias en niños y el 80-85% en adultos (Lagunas-Rangel, 2016). Es ligeramente más común en varones que en mujeres (relación V/M=1.6) y afecta principalmente a adultos siendo la edad promedio al diagnóstico de 65 años (Shallis et al., 2019). A pesar de que esta neoplasia hematológica es uno de los tipos más comunes en adultos, es bastante rara en general, ya que abarca solo alrededor del 1% de todos los cánceres (American Cancer Society, 2019).

La evaluación diagnóstica de la LMA según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se apoya en la historia clínica, evaluación de la morfología de la sangre o médula ósea, biopsia y los resultados de laboratorio tales como estudios citogenéticos o moleculares (Arana-Luna et al., 2022). En ese sentido, los estudios citogenéticos cobran vital importancia ya que pueden detectar alteraciones a nivel genómico, cromosómico y génico, y en el caso de la LMA, alteraciones en el 60% de los casos mediante citogenética convencional y el 40% mediante estudios moleculares (Sierra, 2015).

Diversos autores (Amare et al., 2016; Cervera, 2016; Grimwade et al., 1998; Johansson & Harrison, 2015; Llimpe, 2018; Llimpe & Zapata, 2015; Sierra-martínez et al., 2011) resaltan la importancia de la citogenética en el estudio de enfermedades oncohematológicas, ya que permite determinar la frecuencia de las anomalías cromosómicas, así como los cambios adicionales que se le atribuyen al desarrollo de la enfermedad. Asimismo, aporta información referente al valor pronóstico de las anomalías con importancia para la toma de decisiones en el tratamiento a futuro de los pacientes (Suela, 2008).

Definición del Problema

En México y el mundo, los nuevos casos de leucemia y las defunciones tienden al alza (*Global Cancer Observatory*, 2020). Específicamente la LMA podría convertirse en un importante problema de salud a nivel global ya que según reportes se prevé que su distribución podría incrementarse en los próximos años (Dong et al., 2020). Factores como el sobrepeso, obesidad y altos índices de diabetes en la población mexicana podrían contribuir a la aparición de leucemias agudas los recién nacidos lo cual constituye un creciente problema en la población (Jiménez-Hernández et al., 2018). En ese contexto, ante el aumento de nuevos casos de leucemia, se requerirá de un correcto diagnóstico que permita abordar de manera correcta a los pacientes y que el estudio de los hallazgos, en este caso a nivel citogenético, contribuyan a entender la distribución de las causas génicas y cromosómicas de la LMA en la población mexicana. El cáncer sigue siendo una grave y creciente problemática de salud pública y más aún en países en vías de desarrollo (Pinillos-Ashton & Limache-García, 2013). Lamentablemente, el acceso a los estudios de diagnóstico genético sigue siendo una barrera en México en el que factores sociales y económicos se ven involucrados (Bucio et al., 2019).

El laboratorio CARPERMOR brinda el servicio de citogenética y apoya al diagnóstico de neoplasias hematológicas. Estudiar las alteraciones cromosómicas relacionadas a la LMA contribuirá a incrementar el registro citogenético en la población mexicana, caracterizar las variantes encontradas y su distribución, así como a establecer en primera instancia el pronóstico citogenético. Por lo expuesto, se planteó el siguiente problema: ¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones cromosómicas en pacientes con diagnóstico presuntivo de leucemia mieloide aguda en CARPERMOR entre junio-diciembre de 2019? Y los siguientes objetivos:

Objetivo General

- Describir las alteraciones cromosómicas de pacientes con diagnóstico presuntivo de LMA en el laboratorio CARPERMOR entre junio - diciembre de 2019

Objetivos específicos

- Describir los cariotipos de pacientes con diagnóstico presuntivo de LMA.
- Detallar las principales anomalías cromosómicas recurrentes y los cambios asociados de pacientes con diagnóstico presuntivo de LMA
- Establecer el valor pronóstico citogenético predictivo de las anomalías cromosómicas de pacientes con diagnóstico presuntivo de LMA.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes bibliográficos

La LMA es una de las neoplasias hematológicas que exhiben gran heterogeneidad por lo que muchas de las investigaciones están enfocadas en determinar las asociaciones citogenéticas, genéticas moleculares y clínicas para comprender los procesos leucemogénicos involucrados.

Grimwade et al. en 1998 realizaron un amplio estudio analizando el perfil citogenético de muestras de médula ósea de 1612 pacientes diagnosticados con LMA. Observaron que la LMA afectó principalmente a adultos respecto a niños (<15 años), 1272 y 340 respectivamente, además, encontraron que el 58% los pacientes presentaron anomalías cromosómicas la cuales incluyeron t(15;17) (12%), +8 (9%), t(8;21) (8%), anomalías complejas (6%) y en menor proporción -7, anomalías en 11q23 e inv(16) (4% cada una); +21 y anomalías en 3q (3% cada una); del(7q), -5/del(5q), del(9q) (2% cada una); +22 (1%) y otras anomalías numéricas (14%) y estructurales (23%).

Dip Borunda en el 2009, evaluó el riesgo citogenético de 42 pacientes mexicanos adultos con LMA entre 2004 y 2008. 14 fueron mujeres (33%) y 28 varones (66%), con una edad media de 55.7 años. Los cariotipos sin alteraciones representaron el 52% de los casos y respecto a las alteraciones citogenéticas, observó que las más recurrentes fueron t(9;22) (10%), inv(16) (7%), t(15;17) y t(8;21%) (5% cada una) y encontró que el grupo de riesgo citogenético intermedio fue el más frecuente en dicha población (62%).

Sierra-Martínez et al. en el 2011, analizaron datos citogenéticos de 35 pacientes mexicanos con LMA y reportaron una edad promedio de 40.5 años. El 71% presentaba cariotipos anormales y las anomalías que predominaron fueron las alteraciones numéricas (17%) y la del(11)(q23) (8.5%). Otras translocaciones t(8;21) (2.8%), t(15;17) (5.7%) y t(9;22) (5.7%) fueron menos frecuentes. Adicionalmente, el 48% presentó cambios adicionales secundarios de tipo numérico como monosomías -X, -Y, -7 y -21 y trisomías +8 y +22 y otras estructurales como del(2q), del(6q), del(17p) y del(20p).

Movafagh et al. en el 2011, describieron las alteraciones secundarias presentes en 127 pacientes con LMA, reportando a la -7 y +8 como las más frecuentes (>10% cada una). En su estudio reportaron anomalías de carácter primario y sus cambios adicionales asociados como la t(8;21) la cual representó el 27.5% de los casos y en el 54.2% presentó anomalías secundarias principalmente +8 (8.2%); otras como la t(15;17) también estuvo asociada con +8, del(7q),

del(9q) e isocromosoma 17; y la inv(16) presentó cambios adicionales en el 58% siendo la más común la +8.

Cervera en el 2016 analizó las alteraciones citogenéticas en una serie de 800 pacientes adultos (57% varones y 43% mujeres) diagnosticados con LMA con media de edad al diagnóstico de 60 años. En su estudio, casi el 50% de los pacientes presentaron alguna anomalía. De 393 alteraciones numéricas, predominaron las trisomías y con mayor frecuencia la +8 (36%), +21 (6%), +22 (5%) y +11 (5%), y en las monosomías la 7 (21%) y 5 (9%). Además, respecto al grado de complejidad, la mayoría de las alteraciones numéricas estuvieron relacionadas a cariotipos complejos (68%). Por otro lado, las alteraciones aisladas representaron el 18% de los casos (destacando aquellas numéricas que involucraron a los cromosomas 8, 7, 21 e Y) y los cariotipos con dos alteraciones diferentes fueron observados en el 14% de los casos. En cuanto a las alteraciones estructurales, la translocación t(8;21) (55%) y la inv(16) (69%) fueron observadas principalmente como alteraciones aisladas, además, la -Y estuvo más frecuentemente relacionada a la t(8;21) y las trisomías +8, +21 y +22 en la inv(16).

Amare et al. en el 2016, reportaron los resultados de un estudio citogenético de una extensa población de 7290 pacientes diagnosticados con leucemia aguda entre 2008 y 2015. 35% correspondieron a LMA (1634 hombres 975 mujeres), 78.3% adultos y 21.7% pediátricos. Las muestras de médula ósea y sangre periférica fueron procesadas mediante protocolos de citogenética convencional estándar y análisis moleculares (FISH). Las alteraciones cromosómicas fueron: t(8;21) (26% en pediátricos y 15% en adultos), -7/del(7) (9% en pediátricos y 6% en adultos), +8 (9% en pediátricos y 8% en adultos), t(15;17) (7% en pediátricos y 9% en adultos), inv(16)/t(16;16) (5% en pediátricos y 4% en adultos), translocaciones que afectan al gen *MLL* (8% en pediátricos y 5% en adultos), inv(3)/t(3;3) (0,6% en pediátricos y 1.5% en adultos) y -5/del(5) (2% en pediátricos y 3% en adultos).

Llimpe en el 2018, determinó las anomalías cromosómicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de LMA de novo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) - Perú entre los años 2001 y 2011. De los 130 casos estudiados (68 varones y 62 mujeres), el 61% presentó alguna alteración cromosómica numérica y/o estructural. La alteración cromosómica más frecuente fue la t(8;21) (58%), monosomías de cromosomas sexuales (-X o -Y) (18%) observadas mayoritariamente en casos con t(8;21). Además, observaron otras alteraciones tales como: t(15;17) (3%), t(9;11) (1.5%), inv(16) (0.8%), t(6;8) (0.8%), t(6;9) (0.8%) y t(9;22) (0.8%).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Generalidades de la Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

La LMA es una neoplasia que surge de la transformación clonal de precursores de estirpe mieloide eritroide, megacariocítica y monocítica debido a la adquisición de anomalías cromosómicas y múltiples mutaciones genéticas que confieren ventajas proliferativas y de supervivencia (Rubnitz et al., 2010).

La LMA representa del 15-20% de las leucemias en niños y el 80% en adultos (Lagunas-Rangel, 2016). Es ligeramente más común en varones que en mujeres (relación V/M=1.6) y afecta principalmente a adultos siendo la edad promedio al diagnóstico de 65 años (Shallis et al., 2019). México presenta variantes en cuanto a lo reportado en la bibliografía internacional, siendo la media entre 32 y 44 años (Cruz-Santana et al., 2016). A pesar de que esta neoplasia hematológica es uno de los tipos más comunes en adultos, es bastante rara en general, ya que abarca solo alrededor del 1% de todos los cánceres (American Cancer Society, 2019)

Una característica de la LMA es la presencia de mieloblastos en médula ósea o sangre periférica mayor al 20% (Arber et al., 2016). En los pacientes sanos, esta enfermedad se presenta *de novo* (Perez, 2018) y frecuentemente se asocia a factores genéticos como ambientales (Marcucci & Bloomfield, 2016) (Cuadro 1). Se ha demostrado la implicancia de virus en procesos leucemogénicos en modelos experimentales (virus de Epstein-Barr, virus linfotrópico de células T humano tipo I y el virus del VIH); sin embargo, no existe una evidencia concreta de la intervención de estos virus u otros en el desarrollo de la LMA en humanos (Granada, 2011).

Los síntomas de la LMA generalmente están relacionados a fallas a nivel de la médula ósea, llegando a infiltrar a otros órganos; además de citopenias, fatiga, hemorragias e infecciones. A nivel del recuento leucocitario, estos se encuentran frecuentemente elevados y con incremento de sus formas blásticas (Arsham et al., 2017).

Cuadro 1. Factores de riesgo en la LMA.

Aspectos genéticos	Administración de fármacos	Alteraciones hematológicas	Factores ambientales
Anemia de Fanconi Síndrome de Kostman Síndrome de Wiskott-Aldrich Ataxia telangiectasia Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Patau	Alquilantes Inhibidores de topoisomerasa II Fenilbutazona Cloroquina Metoxipsoralenos Cloranfenicol	Síndrome mielodisplásico Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombocitemia esencial Mielofibrosis Hemoglobinuria nocturna paroxística Anemia aplásica	Exposición a radiación Bencenos Tintes Herbicidas Pesticidas Obesidad Alcohol

Fuente: (Tamamyán et al., 2017).

2.2.2. Clasificación

El primer sistema de clasificación fue el desarrollado por el Grupo Franco-Angloestadounidense (por sus siglas en inglés FAB) hace más de 40 años. Este sistema clasifica a la LMA en 8 subtipos principales: LMA no diferenciada (M0), LMA sin maduración (M1), LMA con maduración (M2), Leucemia promielocítica aguda (M3), Leucemia mielomonocítica aguda (M4) y Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia (M4eo), Leucemia monocítica aguda (M5), Eritroleucemia aguda (M6) y Leucemia megacariocítica aguda (M7), basados esencialmente en la morfología y detección inmunohistoquímica de los marcadores de linaje (Bennett et al., 1976).

En el 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorpora información clínica, morfológica, inmunofenotípica, citogenética, molecular y estratifica a la LMA en subtipos con anomalías recurrentes, LMA con cambios relacionados con mielodisplasia, leucemias relacionadas con la terapia y aquellas no definidas y que se clasifican según su estirpe y grado de diferenciación blástica (Arber et al., 2016) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de la LMA según la OMS.

LMA con anomalías genéticas recurrentes
LMA con t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) con <i>PML-RARA</i> t(15;17)
LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
LMA con t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
LMA con inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
LMA (megacarioblástica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKLI</i>
Entidad provisional: LMA con <i>BCR-ABL1</i>
LMA con <i>NPM1</i> mutado
LMA con mutaciones bialélicas de <i>CEBPA</i>
Entidad provisional: LMA con <i>RUNX1</i> mutado
LMA con cambios relacionados con mielodisplasia
LMA relacionada con administración previa de quimioterapia o radiación
LMA no especificada
LMA con maduración mínima (M1)
LMA sin maduración (M2)
LMA con maduración (M2)
Leucemia mielomonocítica aguda (M4)
Leucemia monocítica/monoblástica aguda (M5)
Leucemia eritroide pura (M6)
Leucemia megacarioblástica aguda (M7)
Leucemia basófila aguda
Panmielosis aguda con fibrosis
Sarcoma mielóide
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
Mielopoyesis anormal transitoria
Leucemia mielóide asociada con síndrome de Down

Fuente: (Arber et al., 2016).

2.2.3. Patología

En la LMA la transformación leucémica es producida por alteraciones cromosómicas, genéticas y epigenéticas complejas en las células germinativas hematopoyéticas lo que conlleva al fallo de mecanismos de señalización celular. Los factores de transcripción al estar alterados producen un bloqueo en la diferenciación lo que provoca una expansión clonal no regulada evitando procesos apoptóticos (Lagunas-Rangel, 2016; Perez, 2018).

En el proceso hematopoyético normal, a medida que se produce la diferenciación y maduración de las células, se da la expresión de antígenos celulares característicos de ciertos estadios de maduración; sin embargo, en el proceso leucemogénico, la célula adquiere alteraciones a nivel

de la expresión de antígenos celulares dando lugar a modificaciones en el linaje y fenotipos aberrantes (Perez, 2018).

Un modelo de 2 etapas propone que para la transformación leucémica se deben asociar al menos dos tipos de mutaciones, las de clase 1 brindan ventajas proliferativas o de supervivencia y las de clase 2 afectan los procesos de diferenciación celular y apoptosis; sin embargo, un tercer grupo probablemente abarque mutaciones de origen epigenético (Figura 1). Las modificaciones producto de dichos eventos generan, en al menos uno de los genes involucrados, proteínas quiméricas reguladoras de la transcripción, pudiendo activar o silenciar genes e interactuar con diversos promotores, potenciadores o silenciadores, o bien regulando la interacción entre las histonas y el ADN (Lagunas-Rangel, 2016).

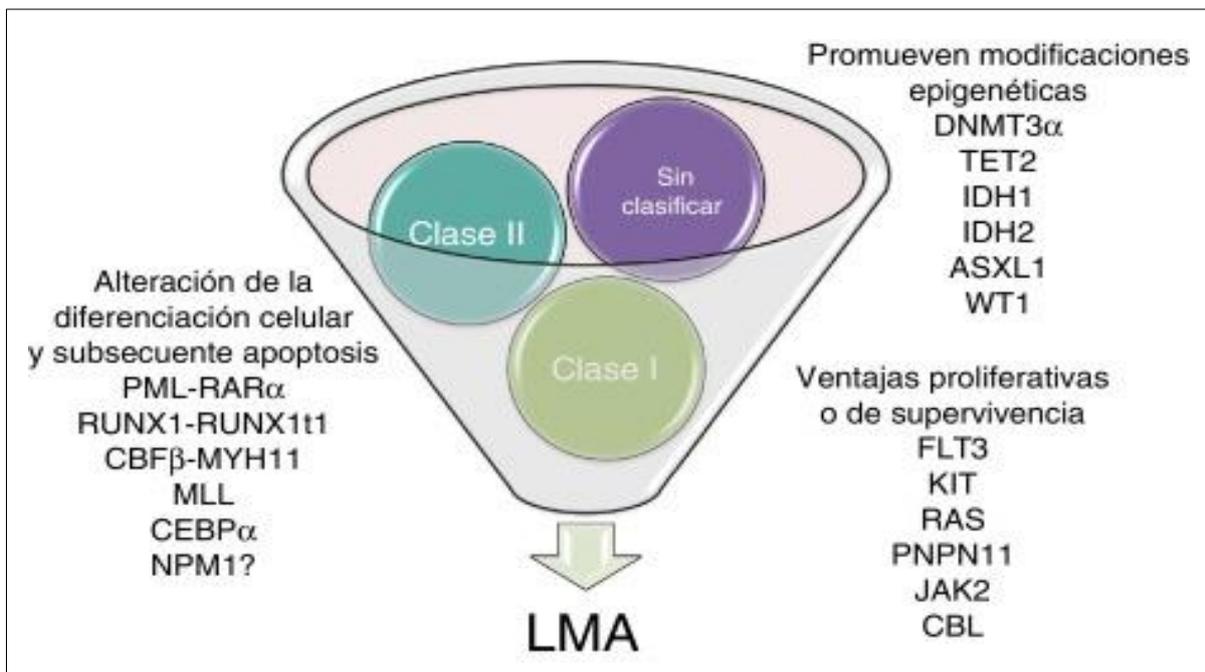


Figura 1. Modelo de cooperación entre mutaciones asociadas a la aparición de LMA.

Fuente: Lagunas-Rangel, 2016 (Lagunas-Rangel, 2016).

2.2.4. Citogenética

Entre el 20-25% de casos pediátricos y entre el 40-50% en adultos presentan cariotipos normales. Muchos de estos se deben a que en el cultivo *in vitro* se han dividido en su mayoría las células no neoplásicas o a la mala morfología cromosómica la cual no permite reportar un resultado concluyente. Sin embargo, estudios mediante SNP *array* han revelado anomalías citogenéticamente crípticas entre el 25-50% de los cariotipos aparentemente normales (Johansson & Harrison, 2015), muchas de estas incluyen mutaciones en los genes *FLT3*,

NPM1, *CEBPA*, *DNMT3A* y *TP53* que participan en la progresión de la enfermedad (Lagunas-Rangel, 2016).

Aproximadamente entre el 50-60% de los casos en adultos y entre el 75-80% en pacientes pediátricos presentan cariotipos alterados (Johansson & Harrison, 2015). Ya sea que la LMA afecte a niños o adultos, no hay diferencia en la complejidad cariotípica en cuanto a la edad; sin embargo, representarían enfermedades genéticas diferentes y en el caso de la LMA pediátrica, un subgrupo con características clínicas y biológicas propias (Llimpe, 2021).

Para poder determinar si una anomalía cromosómica forma parte de una clona anormal, se consideran a aquellas células que presenten alguna anomalía estructural o ganancia de algún cromosoma (trisomía) en al menos dos células durante el análisis citogenético y cuando se observe pérdida de algún cromosoma (monosomía) en al menos tres células (McGowan-Jordan et al., 2016). Entre las anomalías más recurrentes en la LMA se encuentran la t(8;21) presentándose en el 5-12% de los casos (Swerdlow SH et al., 2017), inv(16)/t(16;16) en el 5% y t(15;17) en el 13%. Para el caso de las anomalías numéricas, la trisomía +8 (10-15%) es la de mayor frecuencia en la LMA, otras anomalías como la -5/del(5q) y -7/del(7q) afectan principalmente a pacientes adultos y son frecuentemente observadas con otros cambios adicionales (Johansson & Harrison, 2015).

Anomalías cromosómicas de carácter primario (ACP)

En promedio, el 55% de pacientes con LMA con cariotipos anormales presentan solo una alteración cromosómica. Las ACP son encontradas frecuentemente en los cariotipos como anomalías únicas y se relacionan en su mayoría con un subtipo particular de LMA jugando un papel importante en las etapas tempranas de la leucemogénesis (Gersen & Keagle, 2005). Estas ACP son recurrentes en la LMA y pueden ser balanceadas como la t(8;21), t(15;17), inv(16)/t(16;16), alteraciones en 11q23, y otras menos comunes como la inversión/translocación inv(3)/t(3;3), las translocaciones t(9;11), t(6;9), t(1;22), t(8;16), t(1;3), t(3;21), t(7;11), t(11;17) y t(16;21); y desbalanceadas (implican ganancia o pérdida de material cromosómico) como la monosomía 7, del(5q), del(7q) y del(9q), y trisomías (+1, +8, +11 y +13) (Johansson & Harrison, 2015; Schoch & Haferlach, 2002). Otras anomalías reportadas en LMA con carácter primario incluyen: t(3;5), t(8;16), t(9;22), t(11;19); trisomías (+4, +9, +21 y +22); del(11q), del(12p) y del(20q); isocromosoma 17 y monosomías (-21 y -Y) (Movafagh et al., 2011).

Cambios cromosómicos adicionales o secundarios (ACS)

Las ACS se desarrollan en las células adicionalmente a las ACP y están relacionadas con el fenotipo de la enfermedad (Movafagh et al., 2011). Aunque estas son menos específicas, presentan patrones de distribución no aleatorios que parecen depender directamente de la ACP (Schoch & Haferlach, 2002). En alrededor del 45% de pacientes con cariotipos aberrantes con dos o más anomalías citogenéticas, al menos una o más de esas anomalías representan cambios secundarios (Gersen & Keagle, 2005). Por ejemplo, el 55% de pacientes con t(8;21) adquieren anomalías que incluyen pérdida de cromosomas sexuales (-X, -Y), además de la trisomía +8, del(9q) y del(7q); el 30% de casos con inv(16) presentan adicionalmente trisomías (+22, +21, +8); aproximadamente el 30% pacientes con t(15;17) adquieren anomalías adicionales como trisomía 8 (10-15%) e isocromosoma derivativo 17. Entre las anomalías numéricas secundarias, la monosomía 7 y las trisomías 8 y 21 son las más frecuentes en LMA, además de la del(7q) y la -5/del(5q) que generalmente están acompañadas de otras alteraciones (Johansson & Harrison, 2015).

Otras ACs constituyen los cariotipos complejos y se observan en el 10-12% de pacientes con LMA y se asocia con un pronóstico adverso (Mrózek et al., 2019). Por grupo de edad, se encuentran en el 10-15% de pediátricos y el 15-40% de adultos, siendo más frecuentes a mayor edad y en LMA relacionada al tratamiento (Johansson & Harrison, 2015). Estos se definen como aquellos que presentan ≥ 3 ACs (Gersen & Keagle, 2005); sin embargo, esta definición es discutida ya que los “verdaderos” cariotipos complejos estarían asociados con monosomías 5 y 7, deleciones 12p, 5q, 7q y 17p, estos tres últimos en aproximadamente el 90% de los casos (Johansson & Harrison, 2015; Schoch & Haferlach, 2002). Los cariotipos monosomales también son otro tipo de entidad, estos se encuentran en el 6-10% de pacientes con LMA recién diagnosticada y se definen como la presencia de una monosomía única (excepto -X o -Y) con al menos una monosomía adicional o alteración estructural. Las monosomías más recuentes involucradas son -5 (21-55%) y -7 (22.6-45%) y presenta un pronóstico citogenético desfavorable (Anelli et al., 2017). Los cariotipos con clonas “no relacionadas” son muy poco frecuente en la LMA (1.1-3.7%) y pueden desarrollarse de diferentes enfermedades originadas al mismo tiempo o derivar de un mismo precursor maligno (Kasahara et al., 2016).

Cuadro 3. Resumen de las principales alteraciones cromosómicas y cambios adicionales en LMA.

Alteración cromosómica	Frecuencia (%)	Frecuencia como anomalía única (%)	Sexo	Edad media (años)	Genes involucrados	Cambios secundarios/ Observaciones
t(8;21) (q22;q22.3)	5% Adultos 15% Pediátricos	45%	M>F	30	<i>RUNX1T1</i> - <i>RUNX1</i>	-Y, -X, del(9q), +8, del(7q), +der(21)t(8;21)
inv(16) (p13.1q22)	5%	70%	M>F	40	<i>MYH11</i> - <i>CBFB</i>	+22 (más común), +8, del(7q), +21
t(15;17) (q24;q21)	13%*	70%	F=M	40	<i>PML-RARA</i>	+8 (10-15%), del(7q), del(9q), der(17)(q10)t(15;17), +21
t(9;11) (p22;q23)	1-2% Adultos 5-10% Pediátricos	67%	F=M	20	<i>KMT2A</i> - <i>MLL3 (AF9)</i>	+8 (~20%), +6, +19, +21
t(6;9) (p23;q34)	1%	80%	F=M	30	<i>DEK</i> - <i>NUP214</i> (<i>CAN</i>)	+8, +13
inv(3) (q21;q26)	1%	40%	F=M	50	<i>RPNI</i> - <i>MECOM(EVII)</i>	-7 (40%)
t(1;22) (p13;q13)	Solo en el <1% de Pediátricos*	80%	F>M	<1	<i>RBM15(OTT)</i> - <i>MKLI(MAL)</i>	Hiperdiploidías, hipotriploidías
del(20q)	1-2%	33%	M>F	>60		-7, del(5q), +8, -18, -17, del(7q), -5
+8	10-15%	5%	F=M	50		Puede ser anomalía primaria o secundaria. Asociado con varios cambios adicionales.
-7/del(7q)	5% Adultos 3% Pediátricos*	5%	M>F	45-55		-7: -5/del(5q), -17 (10%) del(7q): -5, -17
-5/del(5q)	-5 (2-3%), del(5q) (5%)	Ambas junto a otras anomalías, -5 > del(5q)	F=M	60-65		-5: -7/del(7q), -17, del(17p), -18 del 5q: -7, -17, -18
del(9q)	2% Adultos, 5% Pediátricos	33%	M>F	45		Frecuentemente como anomalía secundaria
-Y	10%	~90% en varones mayores	Solo M	60		~85% asociado con otros cambios adicionales

F: femenino, M: masculino.

Fuente: (Johansson & Harrison, 2015)

*(Grimwade et al., 2010)

Valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas

La heterogeneidad de la LMA está asociada con un número considerable de cambios numéricos y estructurales. La identificación de las anomalías citogenéticas y más en concreto los cambios genéticos, han permitido estratificar a los pacientes en grupos de pronósticos para la aplicación de estrategias terapéuticas, brindar información predictiva sobre la supervivencia libre de enfermedad, tasas de remisión completas y riesgos de recaída (Suela, 2008). El *Medical Research Council* del Reino Unido (Harrison et al., 2010) y *European LeukemiaNet* (ELN) 2017 (Döhner et al., 2017), estratifican a la LMA en 3 grupos pronósticos: favorable (representan las translocaciones recurrentes), intermedio (cariotipo normal y algunas translocaciones) y adverso (cariotipos complejos u alteraciones infrecuentes con una pobre respuesta a la quimioterapia).

Cuadro 4. Grupos citogenéticos pronósticos en LMA.

Pronóstico	Alteraciones citogenéticas	
	MRC 2010 modificado por Harrison <i>et al.</i>	ELN 2017
Favorable	t(15;17)(q22;q21), t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	t(8;21)(q22;q22.1); inv(16)(p13.1q22)/ t(16;16)(p13.1;q22)
Intermedio	Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorable o adverso	t(9;11)(p21.3;q23.3), anomalías citogenéticas no clasificadas como favorable o adverso
Adverso	Anomalías (3q) [excluyendo t(3;5)(q21~25;q31~35)], inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), add(5q), del(5q), -5, t(6;9)(p23;q34.1), -7, add(7q)/del(7q), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11~13;q23), t(11q23) [excluyendo t(9;11)(p21~22;q23) y t(11;19)(q23;p13)], anomalías (12p)*, t(9;22)(q34;q11), -17/anomalías(17p), cariotipo complejo (≥4 anomalías no relacionadas)	t(6;9)(p23;q34.1), t(v;11q23.3), t(9;22)(q34.1;q11.2), inv(3)(q21.3q26.2)/ t(3;3)(q21.3;q26.2), -5 o del(5q); -7; -17/anomalías (17p), cariotipo complejo (≥3 anomalías no relacionadas), cariotipos monosomales

*En pacientes pediátricos

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Población y muestra

La población universal estuvo constituida por un total de 720 pacientes que refirieron muestras de médula ósea (MO) al departamento de Citogenética del laboratorio CARPERMOR en la Ciudad de México entre junio y diciembre de 2019, de los cuales 109 pacientes tuvieron LMA al momento del diagnóstico; sin embargo, solo 92 pacientes fueron elegidos según los criterios de inclusión de este estudio.

La población muestral estuvo representada por los frotices de láminas portaobjetos para estudio de cariotipo y FISH donde se identificaron las anomalías cromosómicas de los pacientes con diagnóstico presuntivo de LMA.

3.2. Unidad de análisis

La unidad de análisis comprendió la identificación de los hallazgos citogenéticos de cada paciente con diagnóstico presuntivo de LMA.

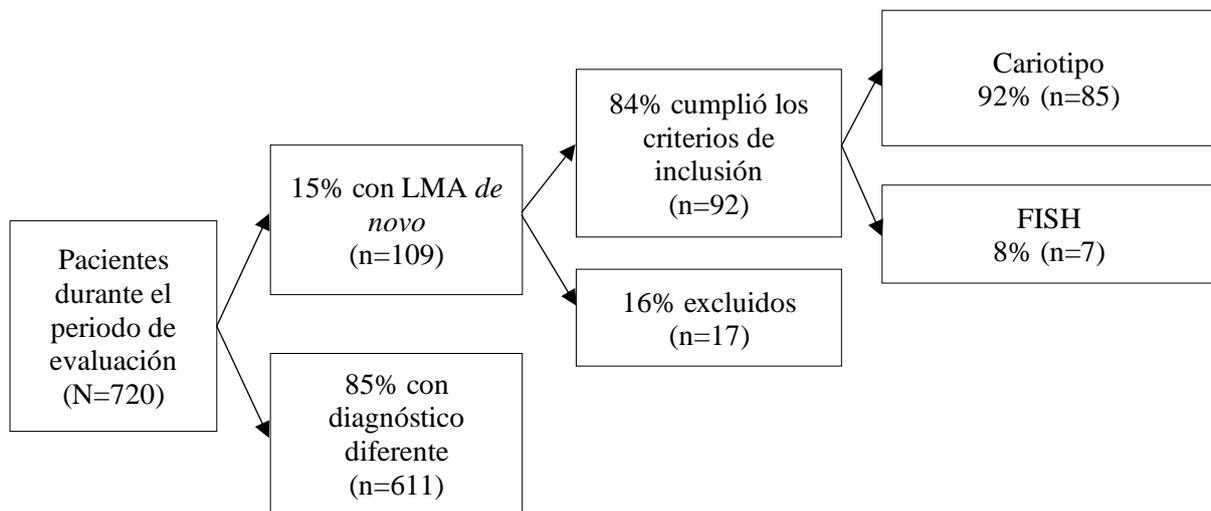


Figura 2. Población y muestra de pacientes con LMA para estudios citogenéticos del laboratorio CARPERMOR de junio - diciembre de 2019.

3.3. Diseño y tipo de investigación

El diseño de investigación fue no experimental de tipo descriptivo transversal (Vásquez et al., 2016).

3.4. Técnica e instrumento de recolección de datos

La técnica utilizada fue la observación. Los datos fueron recolectados a partir de las requisiciones médicas de cada muestra y de los resultados de los análisis citogenéticos mediante una ficha de recolección de datos (**Anexo 1**).

3.5. Criterios de selección y exclusión

En este estudio se incluyeron muestras de pacientes hombres y mujeres con diagnóstico presuntivo de LMA admitidas entre junio y diciembre de 2019, tanto de adultos (≥ 15 años) como pediátricos (< 15 años). Los grupos de edad fueron seleccionados con base a un estudio multicéntrico en México en el que incluyen dichos rangos (Demichelis-Gómez et al., 2020).

No se tomó en cuenta pacientes con diagnóstico diferente de LMA ni muestras que no hayan cumplido los criterios preanalíticos. Para el análisis citogenético, no se consideraron aquellas láminas con pocas metafases, no analizables o con anomalías cromosómicas constitucionales.

3.6. Procedimientos

Las muestras fueron admitidas por el Departamento de Recepción y Control de Muestras del laboratorio CARPERMOR y posteriormente enviadas al Departamento de Citogenética. Los estudios citogenéticos se realizaron según lineamientos de la *Association of Genetic Technologists* (Arsham et al., 2017) y el propio laboratorio CARPERMOR, y los protocolos comerciales de *Cancer Genetics Italia Inc.* y *Vysis - Abbott Molecular* para la técnica de FISH.

Citogenética Convencional

a) Análisis preanalítico

Se verificó el estado de aceptación de las muestras de acuerdo con los siguientes criterios: muestra no hemolizada, no coagulada, no derramada, no más de 48 horas de haber sido tomada y no contener menos de 2 ml.

b) Siembra del cultivo celular

El proceso se realizó en una cámara de flujo laminar previamente irradiada con luz UV por 15 minutos (excepto las muestras y los medios de cultivo). El medio RPMI-1640 (RPMI) estuvo suplementado con 10 ml de suero bovino fetal y 1.3 ml de antibiótico penicilina/estreptomicina. El medio Marrow Max™ (MM) no estuvo suplementado.

Se realizaron tres tipos de cultivos diferentes en tubos falcon de 15 ml (A”, “B” y “C”) cada uno alicuotado con 1 ml de muestra de MO. El cultivo “A” se realizó en 5 ml de medio RPMI

con 100 µl del mitógeno fitohemaglutinina y se dejó incubar por 48 horas a 37°C; el cultivo “B” en 5 ml de medio MM y se dejó incubar a 37°C por 48 horas; y el cultivo “C” (*overnight*) en 3 ml de medio MM e incubado a 37°C por 15 horas.

c) Obtención de cromosomas

Se adicionó 50 µl de bromuro de etidio (500µg/mL) a cada cultivo y se dejó actuar por 40 minutos. Seguidamente, se agregó 150 µl de Colcemid® (10µg/mL) y se incubó por 30 minutos a 37°C. Los tubos se centrifugaron a 1500 rpm por 10 minutos, se desechó el sobrenadante, se agregó 10 ml de solución hipotónica (KCl 0.075M) y se incubó por 30 minutos a 37°C. Los tubos fueron nuevamente centrifugados a 1500 rpm por 10 minutos, se desechó el sobrenadante y se homogenizó el botón celular, se adicionó 10 ml de fijador Carnoy (3 metanol : 1 ácido acético) dejando actuar por 40 minutos a temperatura ambiente y se volvió a centrifugar a 1500 rpm por 10 minutos. Finalmente se realizaron lavados adicionando 5 ml de fijador Carnoy y centrifugaciones a 1500 rpm por 10 minutos hasta obtener un sedimento blanquecino.

d) Preparación de láminas y bandeo cromosómico

Se homogenizó la muestra y por goteo se colocó en láminas portaobjetos indicando el tipo de cultivo, posteriormente fueron colocadas en canastillas y se dejaron “madurar” en una incubadora entre 70-85°C por 24 horas. Las láminas maduras se sometieron al bandeado G con colorantes Giemsa y Wright, previamente se sumergieron en una solución buffer fosfato (pH=7) con 400 µl de tripsina Gibco™ (1:250) (15-20 segundos) y posteriormente se realizaron lavados con buffer (pH=7) (2-3 segundos). Para la tinción, las láminas se sumergieron en 35 ml de buffer Gurr Gibco™ (pH=6.8) con 15 ml de colorante Wright (5 segundos) y en 45 ml de buffer Gurr Gibco™ (pH=6.8) con 5 ml de colorante Giemsa (7 segundos). Se retiró el exceso de colorante con agua destilada y se dejaron secar al ambiente.

e) Análisis de láminas para estudio de cariotipo

La lectura se realizó en lo posible en 20 metafases. Se utilizó un microscopio de campo claro con objetivo de inmersión para el análisis cromosómico. Aquellas metafases con mejor calidad fueron seleccionadas para ser digitalizadas utilizando un microscopio Olympus BX61. Para el procesamiento de fotomicrografías y cariotipaje se utilizó el software *Applied Spectral Imaging* y para la designación de la nomenclatura citogenética se utilizó el libro *An international System for Human Cytogenomic Nomenclature* (ISCN) 2016 (McGowan-Jordan et al., 2016).

Se determinó la presencia o no de anomalías cromosómicas (ACs) en los cariotipos y a las entidades que conforman (monosomales, complejos, con clonas no relacionadas). Las ACs en general se reportaron con base a su presencia en la clona más evolucionada en el cariotipo y las de carácter primario junto con sus cambios secundarios. Asimismo, los cariotipos se clasificaron en subgrupos pronósticos citogenéticos (GP) según las ACs presentes (favorables, intermedios o adversos) según el *Medical Research Council* modificados (Harrison et al., 2010) y European Leukemia Net 2017 (Döhner et al., 2017). Determinadas anomalías se buscaron en el *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* (<http://AtlasGeneticsOncology.org>) para corroborar su valor pronóstico. La t(15;17) perteneciente al subtipo LPA (Leucemia Promielocítica Aguda) se incluyó en este estudio y está reportada en el GP favorable (Johansson & Harrison, 2015).

Citogenética Molecular

Sondas utilizadas:

Cancer Genetics Italia, Inc.: Sonda de translocación doble color doble fusión: 1) PML/RARA que detecta la translocación t(15;17). La sonda flanquea al gen *PML* en el punto de ruptura 15q24 (señal verde) y el gen *RARA* en la región 17q21 (señal roja). 2) MYH11/CBFB que detecta la inversión inv(16) o translocación t(16;16). La sonda flanquea al gen *MYH11* en la región 16p13 (señal verde) y el gen *CBFB* en la región 16q22 (señal roja).

LSI Vysis - Abbott Molecular: Sonda de locus específico TP53/CEP 17 que detecta el número de copias del gen *TP53* en la región 17p13.1 (señal roja) y la sonda control de numeración cromosómica (CEP 17) en la región 17p11.1 - q11.1 (señal verde).

a) Preparación de láminas:

Láminas para cariotipo sin tinción GTW se incubaron 45-50°C por 1 hora y media. Posteriormente, se delimitó una sección de la lámina la cual presentó mayor número de células en interfase/metafase, sin o muy poco citoplasma, con adecuada morfología de núcleos y cromosomas. Este procedimiento se realizó utilizando un microscopio de contraste de fases LEICA DM750 con objetivo de 20X.

b) Desnaturalización e Hibridación

Todo procedimiento se realizó sin exposición directa de los reactivos a la luz. Se agregó 10 µl de sonda sobre la zona diana, se cubrió con un cubreobjetos, se selló los bordes con un adhesivo

y se dejó secar. Posteriormente la lámina se colocó dentro del sistema automatizado de hibridación Thermobryte™ con las siguientes condiciones térmicas: 80°C por 3 minutos (desnaturalización) y 37°C por 18 horas (hibridación).

c) Lavados post-hibridación

Se retiró el adhesivo de la lámina e inmediatamente se introdujo en dos soluciones de 2X SSC/0.1% NP-40 a 45°C y en dos soluciones de 0.5X SSC/0.1% NP-40 a 45°C, en ambos casos durante 5 minutos. Luego se enjuagó con agua destilada y se dejó secar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente se agregó 10 ul del colorante de contraste DAPI/Antifade sobre la zona diana, se cubrió con un cubreobjetos y se selló.

d) Análisis de láminas para estudio de FISH

El análisis se realizó utilizando un microscopio de fluorescencia Olympus BX61 con los filtros DAPI (contraste), FITC-verde (para genes *PML*, *MYH11*) y TXRED-rojo (para los genes *RARA*, *CBFB* y *TP53*). Una vez superpuestas las imágenes, se analizaron utilizando el *software Applied Spectral Imaging*.

Los patrones de señales (conjunto de señales emitidas por las sondas en una célula) se interpretaron y se anotaron al número y color observado, siendo verde (V), rojo (R) y amarillo para genes de fusión (F). El conteo se realizó en al menos 200 núcleos interfásicos para cada caso utilizando el programa *mCounter V7.2* verificando un porcentaje de hibridación mayor al 95%. Para designar un resultado positivo, el número de células con patrón de señales no esperado (presencia de anomalía) tuvo que ser mayor al punto de corte según la sonda utilizada (Cuadro 2). La nomenclatura citogenética se determinó según el libro *An international System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) 2016* (McGowan-Jordan et al., 2016).

Cuadro 5. Puntos de corte para la designación de resultados de FISH validados por el departamento de Citogenética del laboratorio CARPERMOR.

Sondas	Patrón esperado	Patrones no esperados	Puntos de corte (%)
Locus específico LSI TP53	2V 2R	2V 1R Otros	2.2 1.11
Translocación de doble color doble fusión PML/RARA	2V 2R	1F 1V 1R Otros	2.6 0.08
Translocación de doble color doble fusión MYH11/CBFB	2V 2R	1F 1V 1R Otros	2.5 1.5

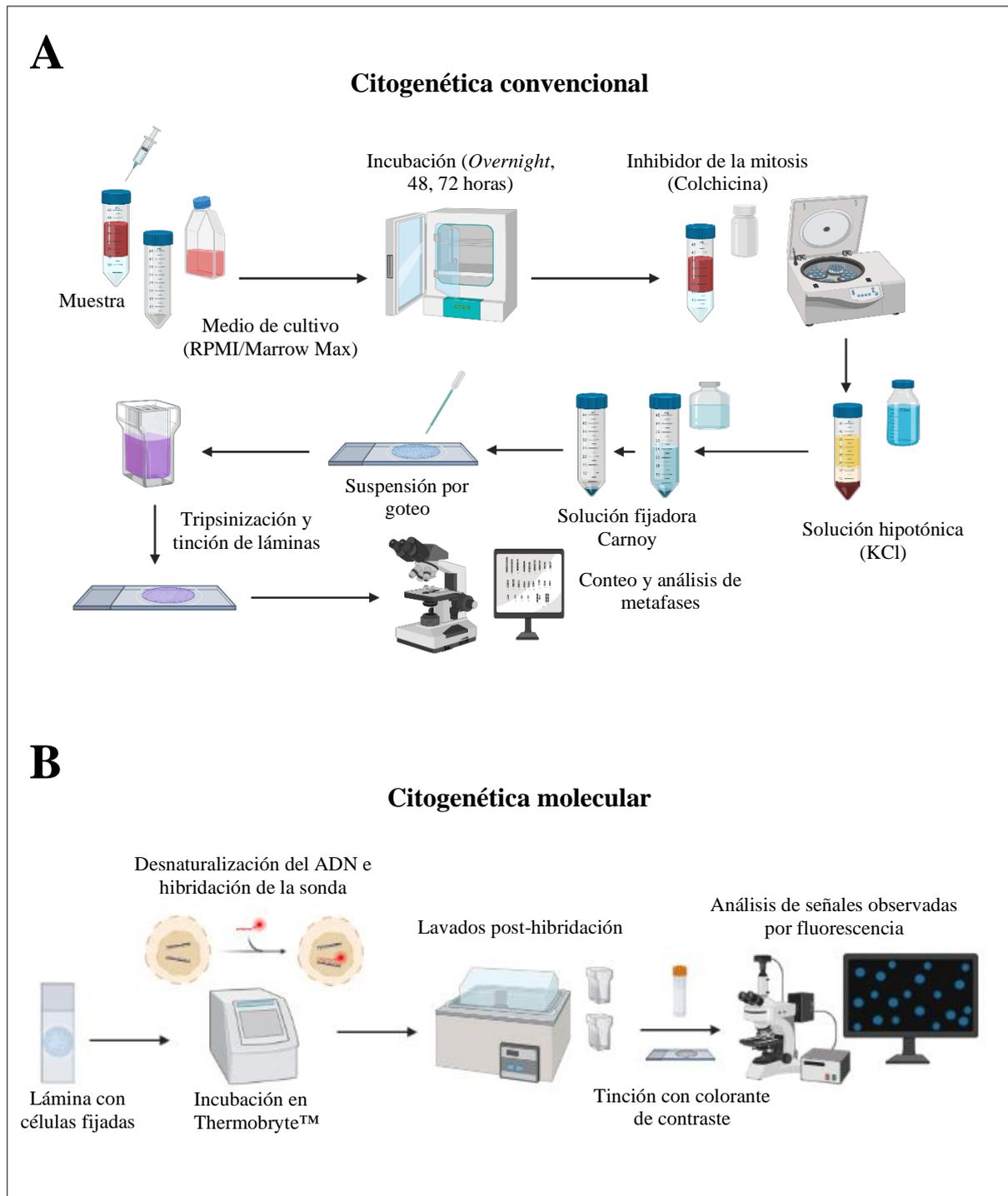


Figura 3. Esquema general de las técnicas citogenéticas convencionales y moleculares.

A. Cariotipo. **B.** Hibridación *in situ* con Fluorescencia (FISH).

Elaboración propia utilizando el programa *online* BioRender.com

3.7. Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva para representar los datos de sexo, grupo de edad, cariotipos, anomalías cromosómicas y valor pronóstico en tablas de tablas de frecuencias utilizando Microsoft Excel 2019. Se utilizó el software estadístico *IBM SPSS Statistics* (versión 22.0) para comparar las variables categóricas usando la prueba de Chi-cuadrado (X^2) de Pearson de independencia, la prueba exacta de Fisher o Fisher-Freeman-Halton para tablas de 2x3.

3.8. Consideraciones éticas

La presente investigación no implicó intervención ni contacto directo con los pacientes de manera que no se solicitó consentimiento informado; asimismo, los datos de las requisiciones médicas y los resultados citogenéticos obtenidos fueron estudiados respetando el principio de confidencialidad de cada paciente.

IV. RESULTADOS

4.1. Distribución de pacientes con LMA

Durante el periodo de junio a diciembre de 2019, 92 muestras de pacientes con LMA presuntivo fueron seleccionadas para análisis citogenéticos. La media de edad fue de 43.1 años para ambos sexos (rango 1-88) y la distribución fue ligeramente mayor en mujeres que en varones, 53.3% y 46.7% respectivamente; sin embargo, en los varones la edad media fue mayor. De manera global, la LMA predominó en pacientes adultos (≥ 15 años) (83.7%) de los cuales el 64.4% fueron >46 años, y en menor medida los pacientes pediátricos (<15 años) (16.3%) (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR junio-diciembre de 2019.

Pacientes	Edad media (años)	Total n (%)
Sexo		
Masculino	44.0	43 (46.7)
Femenino	42.1	49 (53.3)
Grupo de edad (años)		
Pediátricos		
0-14	7.3	15 (16.3)
Adultos		
15-30	22.5	14 (18.2)
31-45	36.8	15 (19.5)
46-60	52.6	24 (31.2)
>60	72.3	24 (31.2)
Total	43.1	92 (100)

4.2. Citogenética convencional de pacientes con LMA

4.2.1. Cariotipos de los pacientes

Fueron 85 pacientes con diagnóstico presuntivo de LMA con indicación para estudio de cariotipo. Mediante el análisis citogenético se observó que los cariotipos alterados (CA) (68.2%) fueron predominantes respecto a los cariotipos normales (CN) (31.8%). En el caso de los CA, estos se observaron con mayor frecuencia en varones (71.4%) que en mujeres (65.1%) y en la población adulta (71.4%) en comparación a pacientes pediátricos (53.3%) en los que la distribución de CA y CN fue muy similar (Tabla 2).

Tabla 2. Cariotipos de pacientes con LMA.

Pacientes	<i>p</i>	Cariotipo n (%)		
		Normal	Alterado	Total
Sexo	0.532			
Masculino		12 (28.6)	30 (71.4)	42 (49.4)
Femenino		15 (34.9)	28 (65.1)	43 (50.6)
Grupo de edad	0.223			
Pediátricos		7 (46.7)	8 (53.3)	15 (17.6)
Adultos		20 (28.6)	50 (71.4)	70 (82.4)
Total		27 (31.8)	58 (68.2)	85 (100)

p<0.05 es significativo, IC: 95%.

Asimismo, los CA se presentaron de diversas maneras de acuerdo con el número de ACs presentes o que conforman. En orden decreciente se observaron cariotipos con 1 o 2 ACs (74.1%), ≥ 3 ACs no complejos y complejos (6.9% cada uno), monosomales y casi ploidías (3.4% cada uno). Otros menos frecuentes fueron los cariotipos con clonas no relacionadas que exhibieron diferentes conformaciones (6.8% en total) (Tabla 3).

Tabla 3. Tipos de cariotipos de pacientes con LMA.

Cariotipo	M/F	P/A	Total n (%)
Sin alteración	12/15	7/20	27 (31.8)
Alterado	30/28	8/50	58 (68.2)
1 o 2 ACs presentes	21/22	7/36	43 (74.1)
≥ 3 ACs (no complejo)*	3/1	0/4	4 (6.9)
≥ 3 ACs (complejo)	2/1	1/2	3 (5.2)
Monosomal	0/2	0/2	2 (3.4)
Con hipo tri/tetra ploidías	1/1	0/2	2 (3.4)
Clonas no relacionadas con 1 AC	2/0	0/2	2 (3.4)
Clonas no relacionadas con 1 AC y tetraploidía	0/1	0/1	1 (1.7)
Clonas no relacionadas con casi ploidía y complejo	1/0	0/1	1 (1.7)
Total	42/43	15/70	85 (100)

M: masculinos, F: femeninos, P: pediátricos, A: adultos, ACs: anomalías cromosómicas.

*Con presencia de alguna alteración cromosómicas recurrente por la OMS: t(8;21), t(15;17) inv(16)/t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3)/t(3;3).

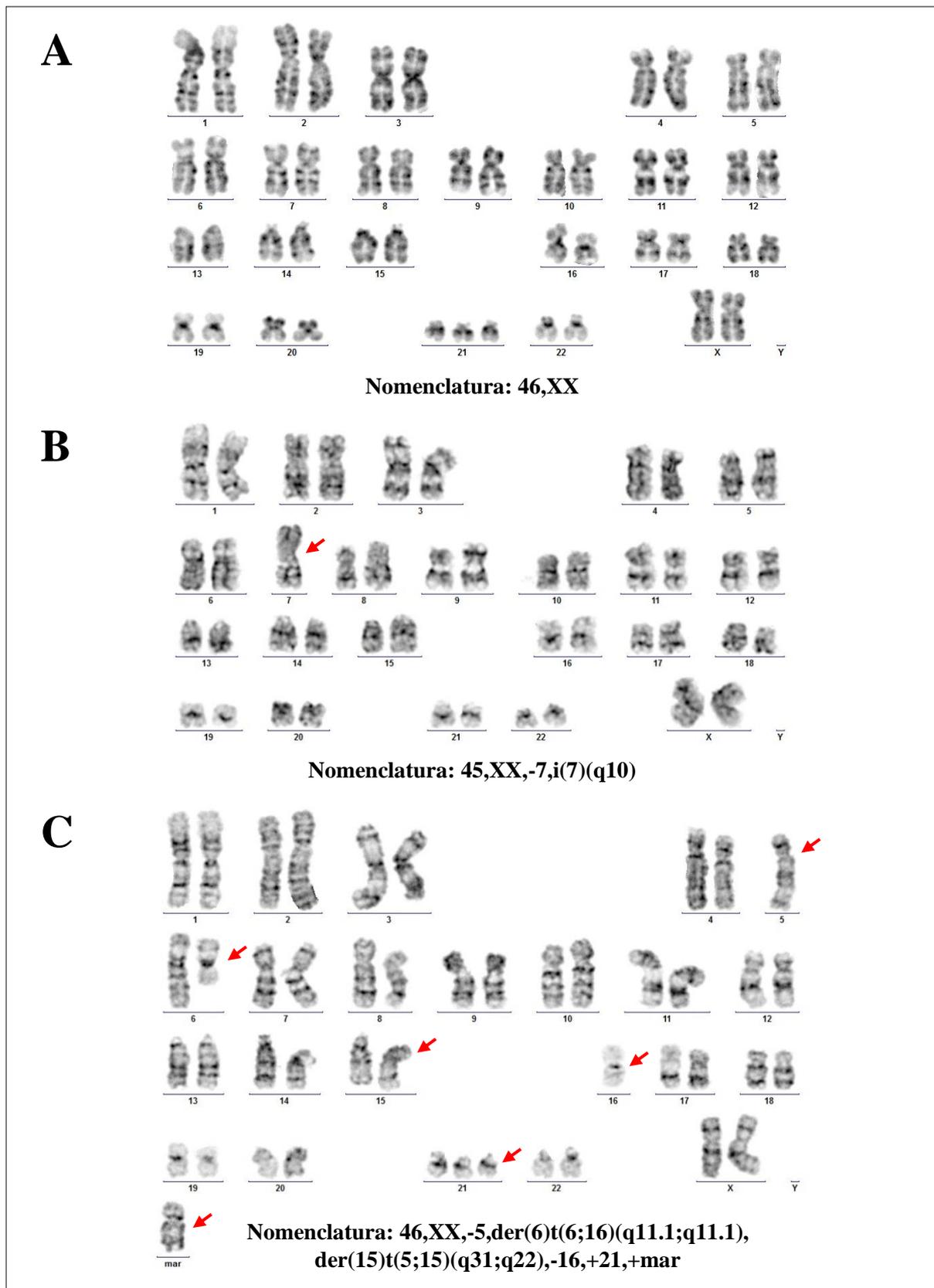


Figura 4. Tipos de cariotipos de pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.
A. Paciente femenino con cariotipo normal. **B.** Paciente femenino con cariotipo monosomal. **C.** Paciente femenino con cariotipo complejo.

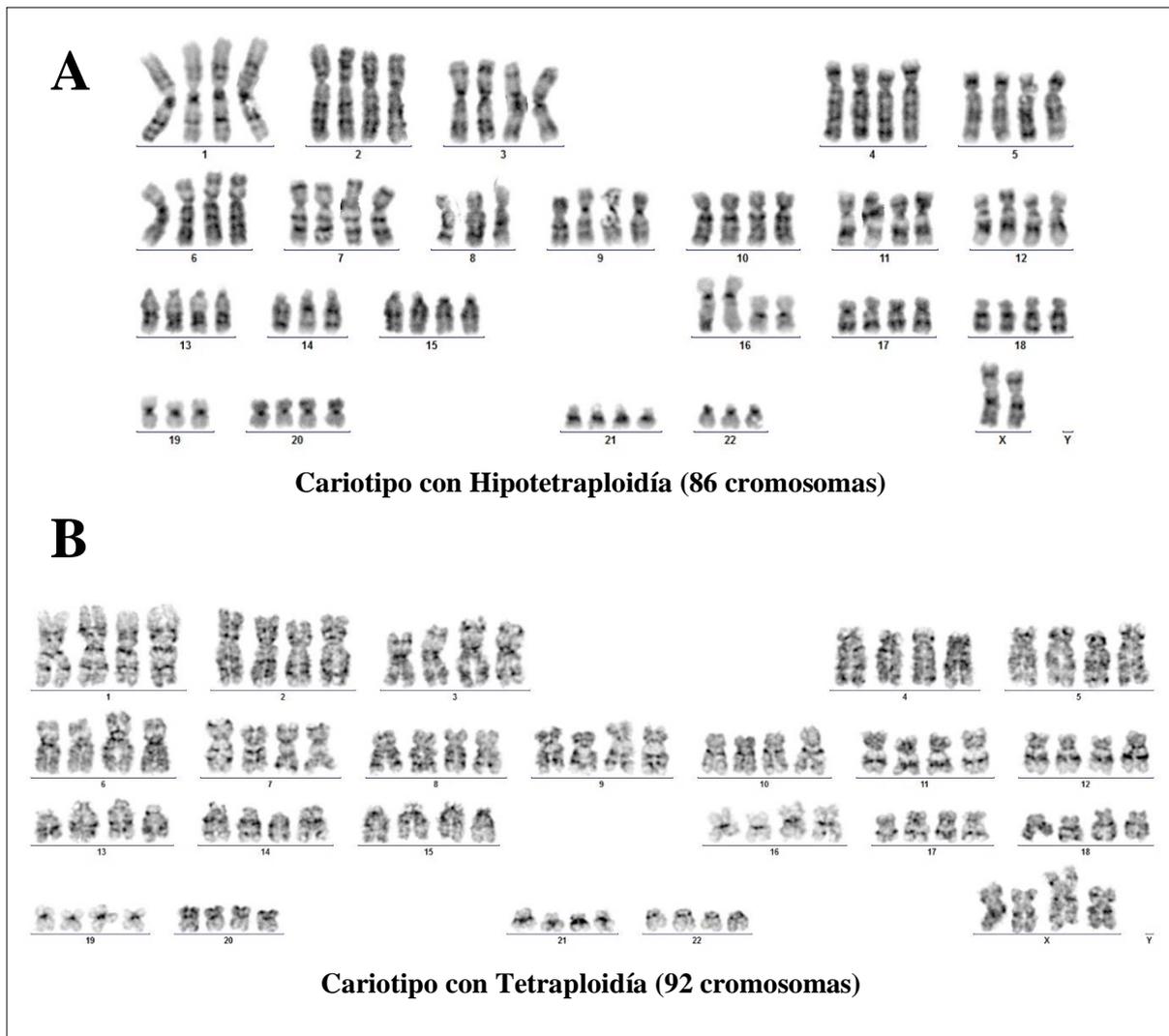


Figura 5. Tipos de cariotipos con ploidías o casi ploidías de pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.

A. Paciente masculino con cariotipo hipotetraploide (81-91 cromosomas) el cual presenta pérdida del cromosoma Y. **B.** Paciente femenino con cariotipo tetraploide (92 cromosomas).

4.2.2. Principales hallazgos citogenéticos en cariotipos alterados

La anomalía cromosómica más frecuente en este estudio fue la translocación t(15;17) presente en 14 pacientes (24.1%) principalmente en adultos (n=12). Otras ACs recurrentes fueron la +8 aislada en 7 pacientes (12.1%) en su mayoría varones (n=6); la t(8;21) en 5 pacientes (8.6%) exclusivamente en adultos; cariotipos complejos en 4 pacientes (6.9%) de los cuales 3 presentaron anomalías en el cromosoma 5 y uno de ellos con der(21)t(8;21); también se observó inv(16) y -7/del(7q) en 4 pacientes cada uno (6.9%). Entre las ACs menos frecuentes encontramos a los cariotipos monosomales (-7 involucrada) y del(20q) (3.4% cada uno), seguido de del(5q), del(9q), t(6;9), t(9;11), t(9;22) y -Y (<2% cada uno). Otras ACs reportadas fueron las t(3;5) y t(7;11), +11, i(17q), add(18q) (un caso cada uno), +10 (dos casos), hipotriploidía e hipotetraploidía (un caso cada uno) y un caso de tetraploidía y cromosoma isodicéntrico en clonas no relacionadas (Tabla 4).

4.2.3. Anomalías cromosómicas y cambios adicionales observados

Las ACs recurrentes de carácter primario (ACP) fueron identificadas en el 87.9% de los pacientes de los cuales 33 (64.7%) estuvieron aisladas y 18 (35.3%) acompañadas de otros cambios adicionales o secundarios (ACS). En 7 casos no se pudo determinar la ACP (12.1%). De acuerdo con el sexo, las ACP aisladas como con ACS se presentaron en similar proporción en varones como en mujeres, y por grupo de edad, en adultos pacientes pediátricos (Tabla 5). En orden decreciente las ACP más frecuentes reportadas incluyen a la t(15;17), +8 aislada, t(8;21), inv(16) y -7/del(7q).

La translocación t(15;17) se observó aislada en 10 pacientes (71.4%) y excepcionalmente uno presentó una translocación variante, por otro lado, 4 pacientes (28.4%) presentaron ACS de los cuales dos tuvieron trisomía +8. La +8 también se presentó de manera aislada en el 12.1% de pacientes; la t(8;21) se presentó principalmente acompañada de ACS (80%) tales como monosomías de los cromosomas sexuales (-X y -Y), deleciones del(9q) y del(11q), i(2q), translocaciones desbalanceadas y balanceadas; la inv(16) se observó frecuentemente aislada (75%) y la única ACS relacionada fue la +22; la -7 se observó junto a una t(X;6) e i(7q) (ambas en cariotipos monosomales) y una +21. En menor frecuencia la t(6;9), t(7;11), del(9q), trisomías 10 y 11, i(17q), add(18q), t(9;22) y monosomía Y se presentaron aisladas. Otras ACP con ACS se muestran en el Cuadro 6.

Tabla 4. Distribución de los principales hallazgos citogenéticos de pacientes con LMA.

Hallazgo citogenético	M/F	P/A	Total n (%)
Ninguno	12/15	7/20	27 (31.8)
Con alteración	30/28	8/50	58 (68.2)
t(15;17)(q24;q21)	5/9	2/12	14 (24.1)
Aislada*	3/9	1/9	10 (71.4)
Con ACS	2/2	1/3	4 (28.4)
+8 aislada	6/1	2/5	7 (12.1)
t(8;21)(q22;q22)	3/2	0/5	5 (8.6)
Aislada	0/1	0/1	1 (20.0)
Con ACS	3/2	0/4	4 (80.0)
inv(16)(p13q22)	2/2	0/4	4 (6.9)
Aislada	1/2	0/3	3 (75.0)
Con ACS	1/0	0/1	1 (25.0)
Cariotipos complejos	3/1	1/3	4 (6.9)
-5/del(5q) involucrado	2/1	1/2	3 (75.0)
Otro involucrado**	1/0	0/1	1 (25.0)
-7/del(7q)	3/1	0/4	4 (6.9)
del(7q) aislada	1/0	0/1	1 (25.0)
-7 aislada	0/1	0/1	1 (25.0)
-7 con ACS y otros cambios**	2/0	0/2	2 (50.0)
Cariotipos monosomales (-7 involucrado)	0/2	0/2	2 (3.4)
del(20)(q11.2)	1/1	0/2	2 (3.4)
Aislada	1/0	0/1	1 (50.0)
Con ACS	0/1	0/1	1 (50.0)
del(5q)**	1/0	0/1	1 (1.7)
del(9)(q34) aislada	1/0	0/1	1 (1.7)
t(6;9)(p23;q34) aislada	0/1	1/0	1 (1.7)
t(9;11) con ACS	0/1	0/1	1 (1.7)
t(9;22)(q34;q11.2) aislada	0/1	0/1	1 (1.7)
-Y aislada	1/0	0/1	1 (1.7)
Otros aislados	2/3	1/4	5 (8.6)
Otros con cambios variables***	2/3	1/4	5 (8.6)
Total	42/43	15/70	85 (100)

M: masculinos, F: femeninos, P: pediátricos, A: adultos, ACS: anomalías cromosómicas secundarias.

* Un caso con translocación variante que incluye al cromosoma 19.

** Incluye un caso con anomalías en clonas no relacionadas.

***Incluyen anomalías cercanas a ploidías, en clonas no relacionadas, otras menos comunes aisladas y/o con ACS.

Tabla 5. Pacientes con LMA que presentan anomalías cromosómicas primarias.

Pacientes	<i>p</i>	ACs de carácter primario identificable n (%)		
		Aislada	Con ACS	Total
Sexo				
Masculino	0.918	16 (64.0)	9 (36.0)	25 (49.0)
Femenino		17 (65.4)	9 (34.6)	26 (51.0)
Grupo de edad				
Pediátricos	1.000	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (15.7)
Adultos		28 (65.1)	15 (34.9)	43 (84.3)
Total		33 (64.7)	18 (35.3)	51 (100)

p<0.05 es significativo, IC: 95%.

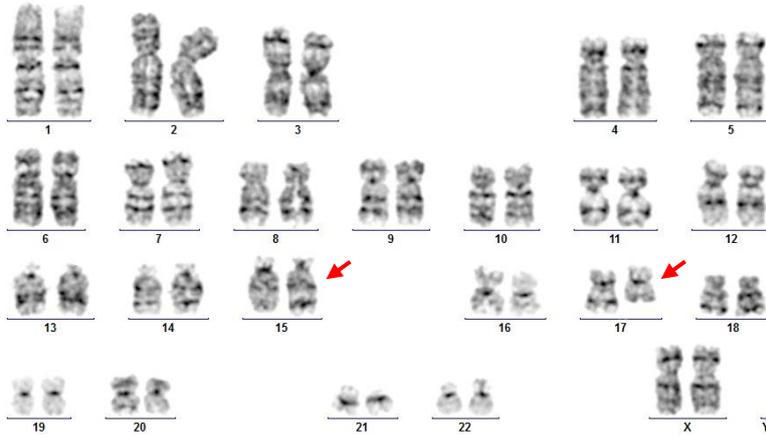
Cuadro 6. Anomalías cromosómicas secundarias por cromosoma involucrado asociadas a anomalías primarias de pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.

		Anomalías cromosómicas en LMA							
		t(3;5)	-7	t(8;21)	t(9;11)	+10	t(15;17)	inv(16)	del(20q)
Cambios adiconales según el cromosoma involucrado	1								
	2			1+i, 1dert			1t		
	3								
	4								
	5					1add(q)			
	6		1t	1t			1del(q)		
	7		1i				1t		
	8	1+		1t			2+		
	9			1del(q)	1del(q)				
	10								
	11			1del(q)					
	12								
	13						1t		
	14								
	15								
	16						1t		
	17								
	18						1add(q)		
	19								
	20								
	21		1+				1-		
	22							1+	
X		1t	1-					1-	
Y			1-						

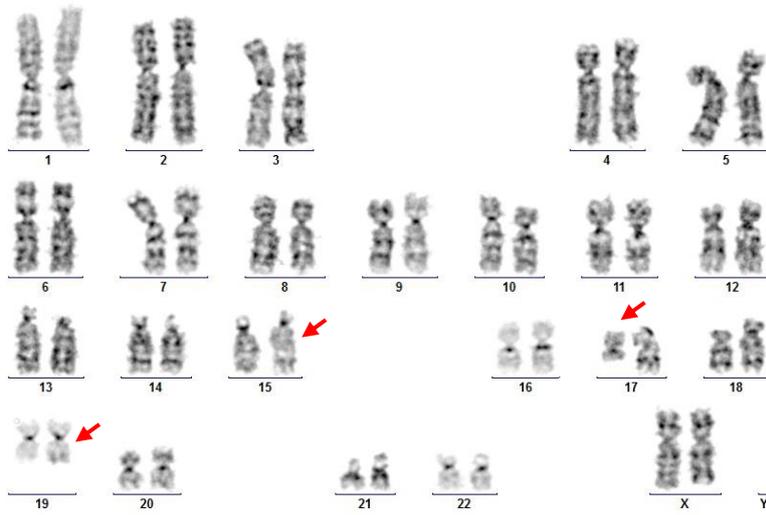
1 y 2: Cantidad de veces que aparece la anomalía cromosómica secundaria.

Las translocaciones (**t**) involucran dos cromosomas y representan una sola anomalía.

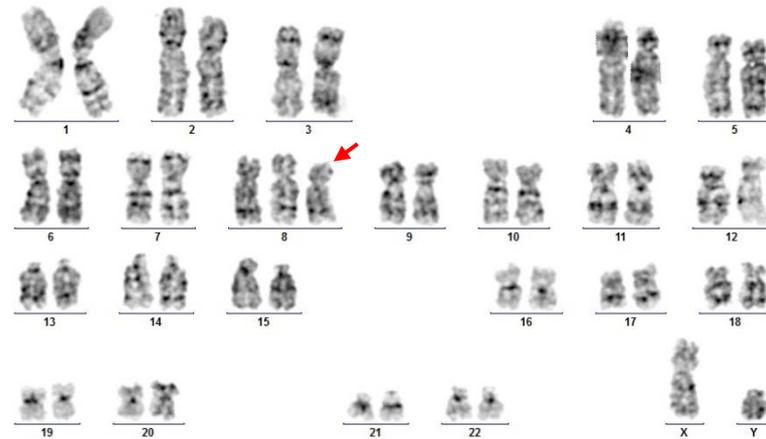
q: brazo largo del cromosoma, **+**: trisomía, **-**: monosomía, **del:** deleción; **i:** isocromosoma; **dert:** cromosoma derivado por translocación desbalanceada, **add:** adición de material desconocido; **i+:** isocromosoma adicional.

A

Nomenclatura: 46,XX,t(15;17)(q24;q21)

B

Nomenclatura: 46,XX,t(17;15;19)(q21;q24;q13.3)

C

Nomenclatura: 47,XY,+8

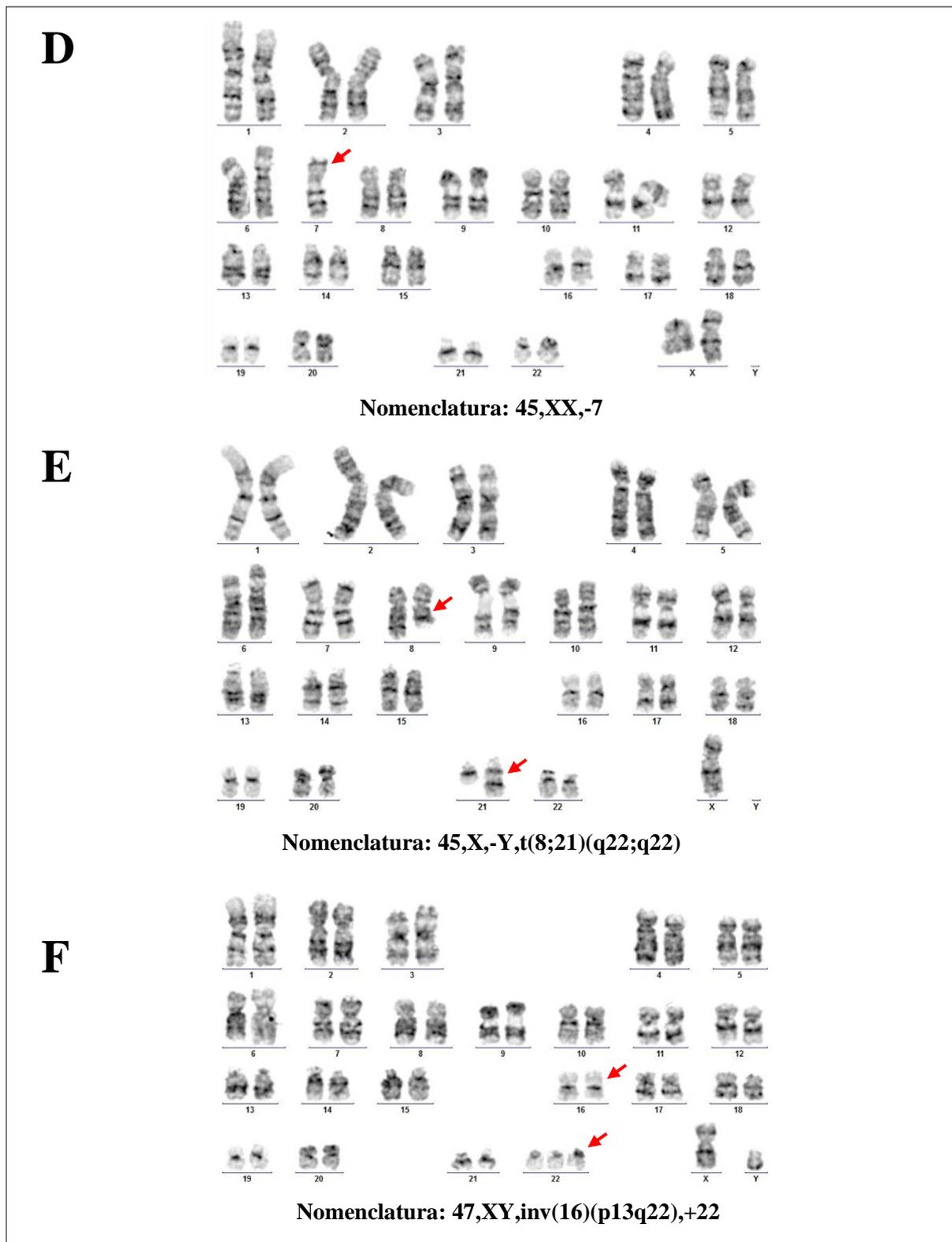


Figura 6. Principales anomalías cromosómicas de pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.

A. Paciente femenino con t(15;17) clásica. **B.** Paciente femenino con t(15;17) compleja. **C.** Paciente masculino con trisomía 8. **D.** Paciente femenino con monosomía 7. **E.** Paciente masculino con t(8;21) y monosomía Y. **F.** Paciente masculino con inv(16) (pericéntrica) y trisomía 22.

4.2.4. Valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas observadas

Las ACs observadas en los cariotipos se clasificaron de acuerdo con los grupos pronósticos citogenéticos (GP) establecidos. El 50.6% de los pacientes pertenecieron al GP intermedio, principalmente lo que presentaron cariotipos normales (62.8%). Este GP intermedio predominó en todos los grupos, siendo más común en pediátricos (73.3%). En menor medida se observaron pacientes con GR favorable (27.1%) en su mayoría por la presencia de la t(15;17) (60.9) y adverso (22.4%) por la -7/del(7q) (31.6%) y cariotipos complejos (21.1%).

Tabla 6. Pacientes con LMA de acuerdo con el grupo pronóstico citogenético.

Pacientes	<i>p</i>	Grupo pronóstico citogenético n (%)			Total
		Favorable	Intermedio	Adverso	
Sexo	0.642				
Masculino		10 (23.8)	23 (54.8)	9 (21.4)	42 (49.4)
Femenino		13 (30.2)	22 (46.5)	10 (23.3)	43 (50.6)
Grupo de edad	0.189				
Pediátricos		2 (13.3)	11 (73.3)	2 (13.3)	15 (17.6)
Adultos		21 (30.0)	32 (45.7)	17 (24.3)	70 (82.4)
Total		23 (27.1)	43 (50.6)	19 (22.4)	85 (100)

$p < 0.05$ es significativo, IC: 95%.

Tabla 7. Clasificación de las anomalías cromosómicas según el grupo pronóstico citogenético de pacientes con LMA.

Grupo pronóstico citogenético	n (%)
Favorable	23 (37.1)
t(15;17)	14 (60.9)
t(8;21)	5 (21.7)
inv(16)	4 (17.4)
Intermedio	43 (50.6)
Cariotipo normal	27 (62.8)
+8 aislada	7 (16.3)
del(20q)	2 (4.7)
del(9q)	1 (2.3)
-Y	1 (2.3)
Otros	5 (11.6)
Adverso	19 (22.4)
Cariotipos complejos	4 (21.1)
-7/del(7q)	4 (21.1)
Cariotipos monosomales (-7 incluido)	2 (10.5)
t(6;9)	1 (5.3)
t(9;22)	1 (5.3)
Otros	7 (36.8)

4.5. Citogenética molecular de pacientes con LMA

La indicación de la prueba de FISH se realizó a 7 pacientes y adicionalmente a 2 como complemento a la prueba de cariotipo.

La sonda PML/RARA (15q24/17q21) detectó la presencia de los genes de fusión *PML* y *RARA* en 4 pacientes, uno de ellos con translocación variante t(17;15;19) por estudio de cariotipo y por FISH se observó el 92% (184/200) células interfásicas con un patrón de señales no esperado. Adicionalmente a este paciente se le realizó FISH en metafases y se observó que en el 100% (20/20) se observaba la presencia de una señal PML (verde) en el cromosoma 15, una señal PML/RARA (amarillo-fusión) en el cromosoma homólogo 15 y una señal RARA (rojo) en el cromosoma 17 la señal RARA. Sorprendentemente, el cromosoma 19, inicialmente involucrado en la translocación compleja, no presentó ninguna señal.

La sonda LSI TP53 (17p.13.1) detectó la delección del gen *TP53* en el cromosoma 17 en una clona que constituye el 3.9% (3/204) de los núcleos analizados. Adicionalmente se observó que el 2% (4/204) de las células presentaron tres señales LSI TP53.

Finalmente, se confirmó la inv(16) en un cariotipo con la detección de los genes de fusión *MYH11/CBFB* mediante FISH en el 100% (200/200) de núcleos interfásicos.

El detalle de los patrones de señales observados y su interpretación se muestran en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Hallazgos citogenético-moleculares (FISH) de pacientes con LMA, CARPERMOR junio - diciembre de 2019.

Sonda	Sexo	Edad	Patrón de señales			Núcleos interfásicos (%)	Interpretación	Resultado
			F	V	R			
CEP17(verde)/ TP53(17p13.1)(rojo)	f	54	-	1V	1R	1 (0.5)	-17 del(17p) FISH (-) FISH (-) FISH (-)	Positivo del(17p)
			-	2V	1R	8 (3.9)		
			-	3V	3R	1 (0.5)		
			-	2V	3R	4 (2)		
			-	2V	2R	190 (93.1)		
MYH11(16p13)(verde)/ CBFB(16q22)(rojo)	m ^a	23	1F	1V	1R	200 (100)	inv(16)	Positivo variante inv(16)
PML(15q24)(verde)/ RARA(17q21)(rojo)	f	64	2F	1V	1R	184 (92)	t(15;17)	Positivo t(15;17)
			-	2V	2R	16 (8)	FISH (-)	
	m	46	-	2V	2R	200 (100)	FISH (-)	Negativo t(15;17)
	f	39	2F	V	1R	121 (59)	t(15;17)	Positivo t(15;17)
			-	2V	2R	84 (41)	FISH (-)	
	f	65	1F	1V	1R	2 (1)	t(15;17)	Negativo t(15;17)
			-	3V	2R	2 (1)	FISH (-)	
		-	2V	3R	1 (0.5)	FISH (-)		
			-	2V	2R	199 (97.5)	FISH (-)	
f	34	2F	1V	1R	77 (74)	t(15;17)	Positivo t(15;17)	
		-	2V	2R	27 (26)	FISH (-)		
f	52	1F	1V	1R	3 (1.5)	t(15;17)	Negativo t(15;17)	
		-	2V	1R	1 (0.5)	FISH (-)		
		-	1V	2R	2 (1)	FISH (-)		
		-	2V	2R	194 (97)	FISH (-)		
f ^b	55	1F	1V	1R	184 (92)	t(15;17)	Positivo variante t(15;17)	
		-	2V	2R	16 (8)	FISH (-)		

^a Paciente con inv(16) y ^b Paciente con t(17;15;19) por estudio de cariotipo previo.

f: femenino, **m:** masculino, **V:** señal verde, **R:** señal roja, **F:** señal de fusión, **t:** translocación, **del:** deleción, **-:** monosomía, **FISH:** Hibridación *in situ* con fluorescencia.

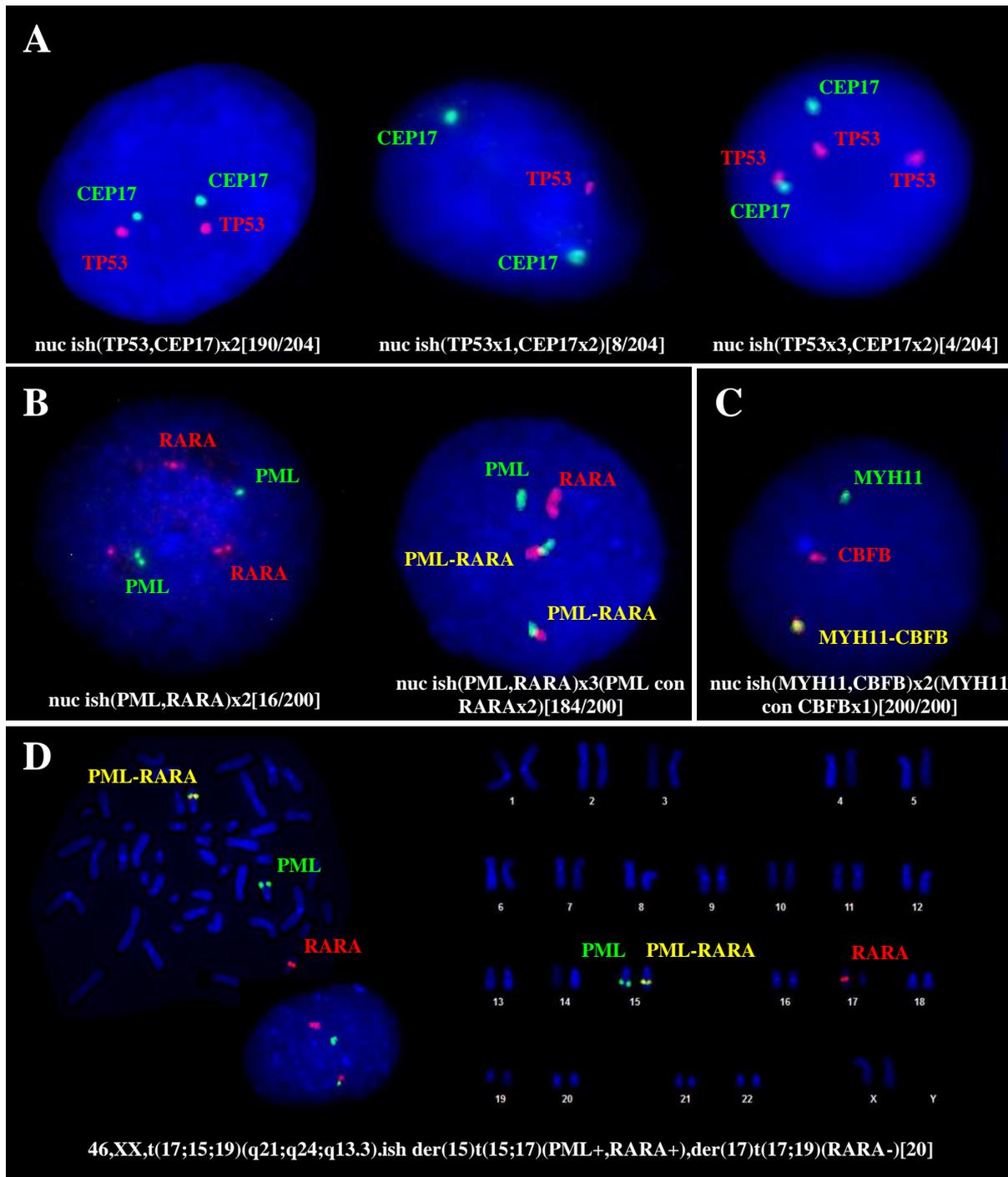


Figura 7. Hallazgos mediante FISH en pacientes con LMA del laboratorio CARPERMOR.

A. Paciente femenino con delección del gen *TP53* (17p13.1) (centro), también presentó células con señales normales (izquierda) y una señal *TP53* adicional. Señal *CEP17* indica la sonda control centromérica (17p11.1-q11.1). **B.** Paciente femenino con fusión de genes *PML*(15q24)/*RARA*(17q21) (derecha) y células con señales normales (izquierda). **C.** Paciente masculino con fusión de genes *MHY11*(16p13)/*CBFB*(16q22) con un patrón de señales anormal variante. **D.** Paciente femenino con t(17;15;19)(q21;q24;q13.3) y patrón de señales *PML* y *RARA* atípico. FISH en interfase (izquierda abajo) muestra una señal roja (*RARA*), una señal verde (*PML*) y una señal amarilla (fusión *PML/RARA*). FISH en metafase (izquierda arriba) muestra una señal verde (*PML*) en el cromosoma 15, una señal roja (*RARA*) en el cromosoma 17, una señal amarilla (fusión *PML/RARA*) en el cromosoma 15 y ninguna señal en el cromosoma 19. El cariotipo por FISH se muestra en la derecha.

V. DISCUSIONES

En el presente trabajo se describieron las alteraciones cromosómicas de pacientes mexicanos con diagnóstico presuntivo de LMA del laboratorio CARPERMOR entre junio-diciembre de 2019.

La LMA es una enfermedad que afecta ligeramente más a pacientes del sexo masculino (Shallis et al., 2019). En este estudio, la LMA fue ligeramente más frecuente en mujeres (53.3%) respecto a varones (47.7%). Trabajos realizados en México coinciden con lo reportado a nivel mundial (51.2-51.5% en hombres y 48.5-48.8% en mujeres) (Demichelis-Gómez et al., 2020; Santoyo-Sánchez et al., 2017); sin embargo, en una menor población la diferencia fue mayor en mujeres (63%) respecto a varones (37%) (Sierra-martínez et al., 2011). Por otro lado, en Brasil, también reportan una ligera predisposición de la LMA en el sexo femenino (53%) siendo más notoria a partir de los 55-59 años (Capra et al., 2007). Respecto a la distribución por género, (Rubnitz et al., 2010) menciona que no hay diferencia en la incidencia de la LMA en ambos sexos, por lo que esta variación dependería de los datos analizados y factores demográficos.

Referente a la edad, la LMA es frecuentemente diagnosticada a los 65 años (Shallis et al., 2019) y particularmente en México entre los 32-44 años (Cruz-Santana et al., 2016). Aunque afecta a todas las edades, principalmente se observa en adultos (80%) (Lagunas-Rangel, 2016). La edad media en este estudio fue de 43.1 años (1-88 años) años y la LMA se observó mayormente en pacientes adultos (83.7%). Dentro de este grupo, los pacientes entre 46-60 y >60 años fueron los más afectados (cada uno con 31.2%). Estos datos concuerdan con lo reportado en la población mexicana; asimismo, otros países como la India, Brasil y Argelia también reportan medias similares (42-45 años) (Shallis et al., 2019). La diferencia en la media de edad podría explicarse debido a la edad de la población y en general al infra diagnóstico en pacientes mayores y factores socioeconómicos involucrados (Capra et al., 2007; Colunga-Pedraza et al., 2018). Por otro lado, la edad del paciente es un fuerte factor de riesgo en la LMA y en el caso de pacientes adultos mayores (≥ 60 años) se relaciona con un pronóstico desfavorable (Pollyea et al., 2011).

Con relación a los patrones cariotípicos de los pacientes con LMA, nuestros datos indicaron que los cariotipos alterados (CA) predominaron en la población estudiada (68.2%) similar al 71% reportado por (Sierra-martínez et al., 2011). Asimismo, los CA se observaron en similar proporción a los cariotipos normales (CN) en pediátricos y con mayor frecuencia en adultos.

La variación en cuanto a lo reportado podría deberse a datos demográficos ya que en este estudio la población de pacientes pediátricos no fue tan extensa, a la calidad de las metafases o que al momento de realizar el cultivo *in vitro* solo se hayan dividido células normales y específicamente en el caso de los CN existe la posibilidad de que presenten anomalías crípticas las cuales han sido previamente reportadas en el 25-50% de los casos (Johansson & Harrison, 2015). No se observó una significancia estadística entre la presencia de uno u otro tipo de cariotipo por sexo ($p=0.532$) o grupo de edad ($p=0.223$).

Según el número de ACs y las entidades que conforman en los cariotipos anormales, aquellas con 1-2 ACs representaron el mayor grupo (74.1%) mayormente en adultos y corresponden a ACs de carácter primario o con cambios adicionales similar al 76% reportado por (Grimwade et al., 2010) en pacientes con LMA entre 16-59 años. Por otro lado, el 6.9% correspondieron a cariotipos con ≥ 3 ACs pero no del tipo complejo ya que presentaron translocaciones recurrentes de acuerdo con la OMS, y según esto, la ganancia de otras anomalías no alteraría su grupo pronóstico por lo que no fueron considerados como cariotipos complejos (Johansson & Harrison, 2015).

Los cariotipos con hipo tri y tetra ploidía se observaron en dos casos (3.4%). Estas casi ploidías son raras en la LMA y han sido poco estudiadas. (Yang et al., 2019) menciona que podrían tener características distintivas en morfología, heterogenidad inmunofenotípica e inestabilidad cariotípica en respuesta al tratamiento. Debido a la poca información, su significancia pronóstica sigue siendo poco clara, pero supondrían un grupo pronóstico adverso (Huang et al., 2017; Yang et al., 2019).

Los cariotipos con clonas no relacionadas se encontraron en el 6.8% de los pacientes. De manera general estos hallazgos son poco comunes y se encuentran en el 1.1-3.7% de todos los casos de LMA (Kasahara et al., 2016). Al respecto, (Schanz et al., 2010) mencionan que la evaluación de las combinaciones de las ACs de las clonas no relacionadas deben realizarse de manera específica para poder establecer su factor pronóstico. En nuestro estudio, observamos clonas no relacionadas presentaron hipotetraploidía/cariotipo complejo y tetraploidía/idic(7) que individualmente son reportadas como adversas y otras con del(5q) y monosomía 7 también de pronóstico adverso (Johansson & Harrison, 2015).

Por otro lado, relacionado a la presencia de alteraciones cromosómicas primarias (ACP) en la LMA, estas cumplen un rol importante en el proceso de leucemogénesis y se relacionan en su mayoría con un subtipo de leucemia en particular (Gersen & Keagle, 2005). En nuestro trabajo

las ACP se observaron el 87.9% de los pacientes tanto de manera aislada como acompañadas de ACS. No se observó diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de una ACP aislada o con ACS por sexo ($p=0.918$) o grupo de edad ($p=1.000$).

Las alteraciones cromosómicas (ACs) recurrentes en LMA como la $t(15;17)$, $t(8;21)$ e $inv(16)$ y otras entidades como los cariotipos complejos y monosomales han sido estudiados y su significancia pronóstica discutida y actualizada (Arber et al., 2016; Demichelis-Gómez et al., 2020; Döhner et al., 2017; Harrison et al., 2010; Swerdlow SH et al., 2017). Además, algunas de las frecuencias de las anomalías que a continuación se describen son similares a lo comúnmente reportado y otras difieren, lo que supone una heterogeneidad geográfica de las alteraciones cromosómicas (Johansson et al., 1991).

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es un subtipo de LMA y destaca principalmente por la translocación $t(15;17)(q22;q21)$ que involucra la fusión de genes *RARA* y *PML* (Swerdlow SH et al., 2017). Para que se dé la maduración mieloide normal, *PML* y *RARA* actúan como supresor del crecimiento y proapoptosis, y como factor de transcripción respectivamente; sin embargo, la proteína de fusión *PML-RARA* puede alterar la diferenciación de células mieloides y hacer que proliferen (Adams & Nassiri, 2015). La $t(15;17)$ ha sido bien caracterizada y se encuentra en el 13% de los pacientes con LMA (Arber et al., 2016), es la única anomalía en el 70% de los casos y frecuentemente se encuentra asociada con la trisomía 8 (10-15%), $del(7q)$, $del(9q)$ y trisomía 21 con un pronóstico favorable (Johansson & Harrison, 2015). En este trabajo la $t(15;17)$ fue la anomalía más frecuente (24.1%) siendo esta mayor a lo anterior reportado; sin embargo, en la población mexicana, la LPA es el subtipo más frecuente con una incidencia del 35.5% y esta variación geográfica se debe probablemente a una predisposición genérica o a factores de riesgo específicos como obesidad y la dieta (Colunga-Pedraza et al., 2018). Por otro lado, la $t(15;17)$ se observó de manera aislada en el 71.4% de los casos, muy similar a lo reportado por Johansson y Harrison, 2015 (Johansson & Harrison, 2015). El 8.4% restante presentó ACS, dos de los cuatro con trisomía 8. Otras alteraciones adicionales fueron $t(2;7)$, $del(6q)$, $t(13;16)$, $add(18q)$ y monosomía 21, anomalías raras según (Mitelman Database Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer) excepto la $t(13;16)$ que no se encuentra reportada.

De todas las ACs observadas en este estudio, solo una presentó una translocación entre 3 cromosomas $t(17;15;19)(q21;q24;q13.3)$. Al respecto, las translocaciones variantes a la

t(15;17) se encuentran en el 1-2% de casos (Adams & Nassiri, 2015) y particularmente la aquí reportada, solo en tres casos similares en el *Mitelman Database*.

La trisomía 8 fue otra de las anomalías más recurrentes y puede ser primaria o secundaria. Esta se observa en el 10-15% de casos con LMA y tiene significancia pronóstica intermedia (Heerema, 2017). A nivel molecular, su presencia estaría relacionada con cambios de expresión génica y duplicación de genes o mutaciones en el cromosoma 8. En general es una de las más comunes y es el único cambio en el 5% de cariotipos anormales (Johansson & Harrison, 2015). Estudios como el de (Cervera, 2016) también concluyen que la trisomía 8 es una anomalía numérica recurrente, además (Movafagh et al., 2011) en su trabajo, la reporta como una de las principales alteraciones secundarias. En este estudio, la trisomía 8 se observó en el 12.1% de los pacientes, además en tres casos estuvo asociada a t(3;5) y t(15;17). Si bien la trisomía 8 es muy recurrente LMA, es poco frecuente encontrarla de manera aislada; sin embargo, nuestros datos muestran que dicha anomalía fue una de las principales.

La -7/del(7q) (monosomía 7 y delección 7q), se encuentra en el 5-7% de casos de LMA. La pérdida de las regiones 7q22 o 7q22-q25 involucradas generaría que genes supresores de tumores responsables del crecimiento y control de la diferenciación se vean alterados, además su ausencia está relacionada a un factor pronóstico adverso para el paciente (Pourrajab et al., 2020). La -7/del(7q) se observó en el 6.9% de los cariotipos alterados; sin embargo, también estuvo presente en los dos únicos casos de cariotipos monosomales (CM) (3.4%) y en un caso de cariotipo complejo (CC) (1.7%) lo que en su conjunto representó un total del 12.0% solo superado por la t(15;17) y la +8. De esta forma y dada la distribución de la -7/del(7q) en los diversos cariotipos, fue una de las alteraciones más frecuentes (solo observada en adultos) y la más recurrente en los cariotipos con pronóstico adverso. Al respecto, (Poiré et al., 2020) mencionan que la -7/del(7q) se asocia frecuentemente con anomalías de alto riesgo como las aquí mencionadas y otras como la -5/del(5q), anomalías 17p e inv(3). En su trabajo, también sustentan que la presencia de la -7/del(7q) con o sin CC en ausencia de CM, anomalías 17p e inv(16), se asociaría a una mejor supervivencia de los pacientes después de un trasplante alogénico de células madre. En nuestro estudio, solo dos pacientes, uno con del(7q) aislada y otro con -7 y +21, estarían incluidos en este grupo, sin embargo, se necesitarían más estudios en nuestra población para estimar su valor pronóstico en un tratamiento futuro.

Respecto a los cariotipos monosomales, solo se observaron dos casos (3.4%) y en ambos la -7 estuvo presente. La literatura menciona que esta entidad se encuentra en el 6-10% de pacientes

con LMA y con frecuencia la -7 en el 22.6-45.0% de los casos (Anelli et al., 2017). El tratamiento con quimioterapia convencional no parece ser muy eficiente en este grupo de pacientes (Orozco J & Appelbaum, 2012).

La translocación t(8;21)(q22;q22) y la inversión inv(16)(p13;q22) son anomalías que generan proteínas de fusión RUNX1-RUNXT1 y CBF β -MYH11 respectivamente las cuales producen un bloqueo de la transactivación de genes supresores de tumores en la LMA y están relacionadas a un pronóstico favorable (Pourrajab et al., 2020).

La t(8;21) es una de las anomalías características en la LMA y ha sido reportada en el 5-12% de pacientes (Heerema, 2017), además, es el único cambio cromosómico en el 45% de los casos (Johansson & Harrison, 2015). En nuestro estudio, esta anomalía se presentó en el 8.6% de los pacientes, coincidiendo con lo anterior reportado y solo se observó en adultos. Otros trabajos como el (Shaikh et al., 2018) mencionan una frecuencia similar de 8.3% en adultos ≥ 15 años. Asimismo, la t(8;21) fue la única anomalía en el 20% de los casos y en el restante 80% se presentó acompañada de ACS como del(9) y monosomía X, reportadas previamente (Johansson & Harrison, 2015). Entre otras ACS asociadas se encontraron del(11q), t(6;8), cromosoma derivado 2 por t(2;9) e isocromosoma 2 adicional (+i(2)(q10)). Sobre este último, la trisomía 2 es un hallazgo raro en LMA (Dixon-McIver, 2006) y más en concreto el i(2) solo ha sido reportado en dos casos en cariotipos complejos según *Mitelman Database*; sin embargo, aquí reportamos su presencia junto a la t(8;21). Por otro lado, la inv(16) se encuentra en el 5% de todos los casos de LMA y es la anomalía única en el 70%, además, los principales cambios secundarios incluyen en orden decreciente trisomía 22, trisomía 8, del(7q) y trisomía 21 (Johansson & Harrison, 2015). Reportamos esta alteración como la tercera anomalía más frecuente con pronóstico favorable observándose en el 6.9% de los cariotipos anormales, todos de pacientes adultos, además, el único cambio secundario fue la trisomía 22.

Los cariotipos complejos son entidades reportadas en el 10-12% de pacientes con LMA, tienen un factor pronóstico adverso y se caracterizan por presentar anomalías desbalanceadas principalmente pérdidas de 5q (~80%), 7q y 17q que a menudo se presentan juntas (Mrózek et al., 2019). Además, estos cariotipos son menos comunes en pediátricos (10-15%) en comparación con los adultos (15-40%) (Johansson & Harrison, 2015). En este estudio los cariotipos complejos representaron el 6.9% de los pacientes de los cuales solo uno fue pediátrico. Adicionalmente, el 75% de estos cariotipos presentaron monosomías del cromosoma 5 (-5) o deleciones en 5q (del(5q)). Estas -5/del(5q) son frecuentemente reportadas

en Síndromes Mielodisplásicos (MDS) (~10%) (Tasaka et al., 2008), pero también tienen incidencia en la LMA. En cualquiera de los casos esta anomalía está asociada a una rápida progresión de la enfermedad especialmente cuando son parte de cariotipos complejos (Kanehira, 2009). Entre las anomalías asociadas a -5/del(5q) se observaron la del(7q), monosomías 13, 17 y 18 que ya han sido reportadas previamente (Johansson & Harrison, 2015; Kanehira, 2009) y otras como del(3p), del (19p), monosomía 16, trisomía 21, diversas translocaciones desbalanceadas, cromosomas marcadores y un cromosoma derivado 21 (der(21)) por t(8;21)(q22;q22); sin embargo, esta última se ha reportado como secundaria en los casos con t(8;21) típicos con pronóstico favorable, por lo que, estudios moleculares podrían ayudar a caracterizar dicha anomalía y en conjunto con la clínica esclarecer su valor pronóstico. Los cariotipos complejos en LMA son una entidad que presenta desbalances genómicos e involucra genes específicos como el *TP53* y debe estudiarse considerando edad, estado del paciente y las anomalías presentes (Johansson & Harrison, 2015).

Debido a que la LMA es una enfermedad heterogénea, surge la necesidad de poder estratificar los hallazgos citogenéticos y su significancia pronóstica, siendo estas el tipo favorable (translocaciones balanceadas comunes), intermedio (incluye cariotipos normales y otras anomalías) y adverso (como cariotipos complejos y monosomales) (Döhner et al., 2017; Harrison et al., 2010).

Respecto a los grupos pronósticos citogenéticos (GP) favorable, intermedio y adverso, estos representan el 20%, 50% y 30% respectivamente de los casos con LMA (Orozco J & Appelbaum, 2012). En nuestro estudio, el GP intermedio correspondió casi la mitad de los pacientes (50.6%) y en menor porcentaje los de tipo favorable (27.1%) y adverso (22.4%). Se observó que los pacientes femeninos presentaron mayor porcentaje de cariotipos con GP favorable (30.2% vs. 23.8%); sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la presencia de los GR para uno u sexo ($p=0.642$) similar a lo reportado por (Shaikh et al., 2018). Interesantemente, un estudio sugiere que las mujeres tendrían un factor de riesgo favorable en la LMA, probablemente relacionado a variaciones hormonales en la alteración de la biología de la enfermedad y las influencias sociales (Acharya et al., 2018). Referente al grupo de edad, a pesar de que hubo mayor porcentaje de adultos, los pediátricos presentaron en su mayoría cariotipos con GP intermedio (73.3% vs 45.7%). No se observó diferencias estadísticamente significativas entre las variables grupo de edad y GR ($p=0.189$). Al respecto, (Llimpe, 2021), sustenta que la LMA pediátrica tendría un perfil distinto al de los adultos con una clínica y biología característica y que el pronóstico de estos pacientes variaría

según el tratamiento utilizado ya que mayormente la estrategia terapéutica se realiza con base a datos en la población adulta. Debido a que no se contó con datos clínicos adicionales solo se estableció el pronóstico con base a las guías de referencia antes descritas.

LA técnica de FISH implica el uso de sondas de fluorescencia que hibridan con loci de interés y permiten detectar anomalías recurrentes en LMA a nivel molecular mediante la observación de patrones de señales anormales. Algunas de las aplicaciones de FISH específicamente en la LMA abarca la detección de la yuxtaposición de los genes *CBFB* (16q22) y *MYH11* (16p13.1) por medio de una inv(16)/t(16;16) en los casos en que la morfología de los cromosomas en cariotipo no permite detectar la anomalía, de la fusión de *PML* (15q24) y *RARA* (17q21) producto de una t(15;17) por su valor pronóstico y eficacia en la quimioterapia con ATRA (ácido transretinoico total) o la pérdida del gen *TP53* en 17p13.1 involucrado en diferentes procesos neoplásicos (Gonzales & Mikhail, 2017).

En esta investigación, 4 pacientes presentaron positividad para la fusión de genes *PML/RARA* con un patrón de señales anormales característicos de la t(15;17) en el 59-100% de núcleos interfásicos. 1 caso presentó una variante de la clásica t(15;17), la cual involucró al cromosoma 19 inicialmente descrita en el cariotipo como t(17;15;19)(q21;q24;q13.3) y por medio de FISH en interfase y metafase se logró caracterizar la variante a nivel molecular. Este patrón atípico encontrado mostró un señal verde (*PML* en 15q24), una señal roja (*RARA* en 17q21) y una señal de fusión amarilla *PML/RARA* en el cromosoma der(15). Sorprendentemente el cromosoma 19 no presentó ninguna señal de *PML* o *RARA* lo que nos hizo suponer que se trataría de una inserción submicroscópica del gen *PML* en *RARA* en el cromosoma 17, seguido de una translocación del gen de fusión *PML/RARA* hacia 15q24. (Amare et al., 2011) reportó este patrón poco común en el 4.5% de fusión de genes *PML/RARA* pero en la t(15;17) clásica. Por otro lado, en 1 paciente se realizó FISH como complemento a la inv(16) detectada por cariotipo observando un patrón de señales anormal (1 fusión, un señal verde y una roja) lo que sugeriría una inversión y delección de los genes *MYH11/CBFB* en el cromosoma 16 afectado, evento también reportado (Yang et al., 2021). Otra alteración detectada fue la delección del gen *TP53* en 17p13.1. La pérdida del gen supresor de tumores *p53* se asocia frecuentemente con un curso de la enfermedad más agresivo por lo que su detección podría ser considerada como un indicador de un factor pronóstico adverso en la LMA (Ismail et al., 2012).

El presente estudio, destaca la importancia de las técnicas citogenéticas para detectar anomalías cromosómicas en la LMA tanto por tamizaje por cariotipo como aquellas a nivel molecular

mediante FISH. En concreto el análisis de cariotipo sigue siendo una técnica *gold standard* en LMA ya que permite detectar aberraciones clonales las cuales proporcionan información importante para el pronóstico y tratamiento del paciente (Rack et al., 2019). La técnica de FISH por su parte permite caracterizar las anomalías a nivel críptico tanto en células interfásicas como metafásicas y es útil en los casos en lo que la morfología de los cromosomas en los cariotipos no sea la adecuada, además, apoya al entendimiento del origen y progresión de las enfermedades oncohematológicas (Wan & Ma, 2012). Otra técnica molecular como la PCR destaca por su alta sensibilidad para detectar alteraciones en LMA y RT-qPCR o Transcripción Reversa Cuantitativa en Tiempo Real para detectar transcritos de fusión anormales importantes para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con LMA (Qin, 2022; Schumacher et al., 2017). Una tecnología emergente como el Mapeo Óptico Genómico podría ser una herramienta muy útil ya que permitiría detectar diferentes tipos de alteraciones cromosómicas de forma simultánea ofreciendo un enfoque del genoma completo para el diagnóstico citogenético en la LMA (Gerding et al., 2022).

Esta investigación es una de las primeras desarrolladas en el laboratorio de referencia CARPERMOR concerniente al estudio de anomalías citogenéticas en LMA y dado su amplio rango de acción en la población mexicana recae la importancia de describir las alteraciones cromosómicas más recurrentes y su distribución. Estos datos en conjunto con la clínica de cada paciente ayudarán a seguir caracterizando dichas anomalías, sus variantes y nuevas entidades con el propósito de establecer su significancia pronóstica y mejor estrategia terapéutica.

VI. CONCLUSIONES

La LMA afectó a pacientes de ambos sexos; sin embargo, fue mayor en adultos ≥ 15 años.

Alrededor de 2/3 de los pacientes para estudio de cariotipo presentaron alguna ACs. Solo 1/3 de los mismos no presentaron anomalías, probablemente en este grupo estén involucrados rearrreglos a nivel submicroscópico.

Las ACs más recurrentes fueron la t(15;17) (24.1%) siendo la +8 la ACS mayormente asociada. Otras ACs fueron +8 aislada (12.1%), -7/del(7q) (12%) de gran distribución en los distintos cariotipos y la t(8;21) (8.6%) exclusiva de adultos.

Las ACs carácter primario (ACP) se presentaron principalmente de manera aislada (64.7%) en los cariotipos y en menor proporción acompañadas de ACS (35.3%).

Las ACs establecidas en el grupo pronóstico intermedio prevalecieron en la población estudiada (50.6%), incluyendo principalmente a aquellos pacientes con cariotipo aparentemente normal.

El valor pronóstico de las anomalías cromosómica debe estudiarse en conjunto con la clínica de cada paciente para un mejor abordaje y entendimiento de la enfermedad.

No se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las variables sexo y grupo de edad de los pacientes, y tipo de cariotipo y significancia pronóstica.

La técnica de FISH permitió detectar la fusión de genes *PML/RARA* y *MYH11/CBFB* en casos típicos como variantes, y pérdida del gen *P53*, todos de importancia para el diagnóstico de la LMA.

Las técnicas citogenéticas continúan siendo de vital importancia para poder detectar diversas anomalías en la LMA, apoyan al diagnóstico y proveen información importante sobre el pronóstico para un futuro abordaje terapéutico y dirigido.

VII. RECOMENDACIONES

Surge la necesidad de poder ampliar la población en estudio y apoyarse de otras técnicas moleculares como FISH, PCR y técnicas de secuenciación para encontrar patrones distintivos de las ACs en LMA y caracterizarlas con más detalle en la población mexicana.

Dado que por estudio de cariotipo no se observaron ACs en alrededor de 1/3 de los pacientes, enfocarse en este grupo utilizando herramientas moleculares sería importante para determinar la presencia de anomalías a nivel génico.

Un seguimiento de los pacientes en el tiempo sería lo ideal para monitorear las ACs en la evolución de la LMA y por medio de la clínica y curvas de supervivencia analizar el impacto de las ACs con el pronóstico real de cada paciente con base al tratamiento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acharya, U. H., Halpern, A. B., Wu, Q. (Vicky), Voutsinas, J. M., Walter, R. B., Yun, S., Kanaan, M., & Estey, E. H. (2018). Impact of region of diagnosis, ethnicity, age, and gender on survival in acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Drug Assessment*, 7(1), 51–53. <https://doi.org/10.1080/21556660.2018.1492925>
- Adams, J., & Nassiri, M. (2015). Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 139(10), 1308–1313. <https://doi.org/10.5858/ARPA.2013-0345-RS>
- Amare, P., Baisane, C., Nair, R., Menon, H., Banavali, S., Kabre, S., Gujral, S., & Subramaniam, P. (2011). Characterization of cryptic rearrangements, deletion, complex variants of PML, RARA in acute promyelocytic leukemia. *Indian Journal of Human Genetics*, 17(2), 54. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.86174>
- Amare, P. S. K., Jain, H., Kabre, S., Deshpande, Y., Pawar, P., Banavali, S., Menon, H., Sengar, M., Arora, B., Khattry, N., Narula, G., Sarang, D., Kaskar, S., Bagal, B., Jain, H., Dangi, U., Subramanian, P. G., & Gujral, S. (2016). Cytogenetic Profile in 7209 Indian Patients with de novo Acute Leukemia: A Single Centre Study from India. *Journal of Cancer Therapy*, 07(07), 530–544. <https://doi.org/10.4236/jct.2016.77056>
- American Cancer Society, Inc. [Internet]. (2019, enero 5). *Cancer Statistics Center - American Cancer Society*. <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>
- Anelli, L., Pasciolla, C., Zagaria, A., Specchia, G., & Albano, F. (2017). Monosomal karyotype in myeloid neoplasias: a literature review. *OncoTargets and Therapy*, 10, 2163–2171. <https://doi.org/10.2147/OTT.S133937>
- Arana-Luna, L. L., Alvarado-Ibarra, M., Silva-Michel, L. G., Morales-Maravilla, A., González-Rubio, M. D. C., Chávez-Aguilar, L. A., Fernanda Tena-Iturralde, M., Mojica-Balceras, L., Zapata-Canto, N., Galindo-Delgado, P., Miranda-Madrazo, M. R., Morales-Hernández, A. E., Silva-Vera, K., Grimaldo-Gómez, F. A., Hernández-Caballero, Á., Bates-Martin, R. A., Álvarez-Vera, J. L., Tepepa-Flores, F., Teomitzi-Sánchez, Ó., ... Ibarra, M. A. (2022). Consenso de leucemia mieloide aguda en México. *Gac Med Mex*, 158(M3), M1–M51. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000597>
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (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. S., Barch, M. J., & Lawce, H. J. (2017). *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual* (4a ed., Vol. 4). John Wiley & Sons Inc.
- Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. -T, Flandrin, G., Galton, D. A. G., Gralnick, H. R., & Sultan, C. (1976). Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Haematology*, 33(4), 451–458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>

- Bucio, D., Ormond, K. E., Hernandez, D., Bustamante, C. D., & Lopez Pineda, A. (2019). A genetic counseling needs assessment of Mexico. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 7(5). <https://doi.org/10.1002/MGG3.668>
- Capra, M., Vilella, L., Pereira, W. V., Coser, V. M., Fernandes, M. S., Schilling, M. A., Almeida, D., Gross, M., Leite, M., Hellwig, T., Natchigal, G., Zelmanowicz, A., Paskulin, G., Neumann, J., & Silla, L. (2007). Estimated number of cases, regional distribution and survival of patients diagnosed with acute myeloid leukemia between 1996 and 2000 in Rio Grande do Sul, Brazil. *Leukemia and Lymphoma*, 48(12), 2381–2386. <https://doi.org/10.1080/10428190701713622>
- Cervera, J. (2016). *Valor de la citogenética en la Leucemia Mieloblástica Aguda* [Tesis de Doctorado]. Universidad de Valencia, España.
- Colunga-Pedraza, P. R., Gomez-Cruz, G. B., Colunga-Pedraza, J. E., & Ruiz-Argüelles, G. J. (2018). Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. *Acta Haematologica*, 140(2), 114–120. <https://doi.org/10.1159/000491989>
- Cruz-Santana, L. C., Garza-Lezama, M. A., Méndez-Ramírez, N., Cárdenas-Araujo, D., & Gómez-Almaguer, D. (2016). Observaciones relacionadas con los métodos diagnósticos ideales en el paciente con leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex*, 17(3), 187–194.
- Demichelis-Gómez, R., Zapata-Canto, N., Leyto-Cruz, F., Terreros-Muñoz, E., Carrillo, A., Montaña-Figueroa, E., Solís-Poblano, J. C., Colunga-Pedraza, P., Díaz-Vargas, G., Amador-Medina, L. F., Martínez-Hernández, R., Turrubiates, F., Cabrera-García, A., Zaragoza, A., Espinoza, R., Gutiérrez-Serdán, R., Apodaca, E., Moreira, C., García-Castillo, C., ... Meillón, L. (2020). Acute Myeloid Leukemia in Mexico: The Specific Challenges of a Developing Country. Results From a Multicenter National Registry. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 20(6), e295–e303. <https://doi.org/10.1016/J.CLML.2019.12.015>
- Dip Borunda, A. (2009). *Evaluación de Riesgo Citogenético en Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de acuerdo a la clasificación de la SWOG y MRC en pacientes adultos de los servicios de salud de Petróleos Mexicanos del 2004 al 2008*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Dixon-McIver, A. (2006). +2 or trisomy 2. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. <https://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1429/+2-or-trisomy-2>
- Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Büchner, T., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Larson, R. A., Levine, R. L., Lo-Coco, F., Naoe, T., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G. J., Sanz, M., Sierra, J., Tallman, M. S., Tien, H. F., ... Bloomfield, C. D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129(4), 424–447. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2016-08-733196>
- Dong, Y., Shi, O., Zeng, Q., Lu, X., Wang, W., Li, Y., Wang, Q., Wang, Q., & Wang, Q. (2020). Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Experimental Hematology & Oncology*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S40164-020-00170-6>

- Gerding, W. M., Tembrink, M., Nilius-Eliliwi, V., Mika, T., Dimopoulos, F., Ladigan-Badura, S., Eckhardt, M., Pohl, M., Wünnenberg, M., Farshi, P., Reimer, P., Schroers, R., Nguyen, H. P., & Vangala, D. B. (2022). Optical genome mapping reveals additional prognostic information compared to conventional cytogenetics in AML/MDS patients. *International Journal of Cancer*, *150*(12), 1998–2011. <https://doi.org/10.1002/IJC.33942>
- Gersen, S. L., & Keagle, M. B. (2005). The Principles of Clinical Cytogenetics. En *The Principles of Clinical Cytogenetics* (2° Edición). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1385/1592598331>
- Global Cancer Observatory. (2020). World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). <https://gco.iarc.fr/>
- Gonzales, P. R., & Mikhail, F. M. (2017). Diagnostic and Prognostic Utility of Fluorescence In situ Hybridization (FISH) Analysis in Acute Myeloid Leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports* *2017* *12*:6, *12*(6), 568–573. <https://doi.org/10.1007/S11899-017-0426-6>
- Granada, D. (2011). *Factores pronósticos en leucemia mieloide aguda: Utilidad de los estudios inmunofenotípicos y moleculares* [Tesis de Doctorado]. Universidad Autónoma de Barcelona, España.
- Grimwade, D., Hills, R. K., Moorman, A. v., Walker, H., Chatters, S., Goldstone, A. H., Wheatley, K., Harrison, C. J., & Burnett, A. K. (2010). Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*, *116*(3), 354–365. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2009-11-254441>
- Grimwade, D., Walker, H., Oliver, F., Wheatley, K., Harrison, C., Harrison, G., Rees, J., Hann, I., Stevens, R., Burnett, A., & Goldstone, A. (1998). The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*, *92*(7), 2322–2333. https://doi.org/10.1182/blood.v92.7.2322.2322_2322_2333
- Harrison, C. J., Hills, R. K., Moorman, A. v., Grimwade, D. J., Hann, I., Webb, D. K. H., Wheatley, K., de Graaf, S. S. N., van den Berg, E., Burnett, A. K., & Gibson, B. E. S. (2010). Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(16), 2674–2681. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.8997>
- Heerema, N. (2017). Cytogenetic analysis of hematologic malignant diseases. En Marilyn S, Margaret J, & Helen J (Eds.), *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual* (Vol. 4, pp. 499–501). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9781119061199>
- Huang, L., Wang, S. A., DiNardo, C., Li, S., Hu, S., Xu, J., Zhou, W., Goswami, M., Medeiros, L. J., & Tang, G. (2017). Tetraploidy/near-tetraploidy acute myeloid leukemia. *Leukemia Research*, *53*, 20–27. <https://doi.org/10.1016/J.LEUKRES.2016.11.016>

- Ismail, M. A., Ahmed, T. M., & Ahmed, I. Z. (2012). Role of P53 deletion in patients with acute myeloid leukaemia. *The Egyptian Journal of Haematology*, 37(4), 252. <https://doi.org/10.7123/01.EJH.0000419282.79533.FF>
- Jiménez-Hernández, E., Fajardo-Gutiérrez, A., Núñez-Enriquez, J. C., Martín-Trejo, J. A., Espinoza-Hernández, L. E., Flores-Lujano, J., Arellano-Galindo, J., Medina-Sanson, A., Paredes-Aguilera, R., Merino-Pasaye, L. E., Velázquez-Aviña, M. M., Torres-Nava, J. R., Espinosa-Elizondo, R. M., Amador-Sánchez, R., Dosta-Herrera, J. J., Mondragón-García, J. A., Valdés-Guzmán, H., Mejía-Pérez, L., Espinoza-Anrubio, G., ... Mejía-Aranguré, J. M. (2018). A greater birthweight increases the risk of acute leukemias in Mexican children—experience from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia (MIGICCL). *Cancer Medicine*, 7(4), 1528. <https://doi.org/10.1002/CAM4.1414>
- Johansson, B., & Harrison, C. (2015). Acute myeloid leukemia. En S. Heim & F. Mitelman (Eds.), *Cancer cytogenetics* (pp. 62–99). Wiley & Sons, Inc.
- Johansson, B., Mertens, F., & Mitelman, F. (1991). Geographic heterogeneity of neoplasia-associated chromosome aberrations. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.1002/GCC.2870030102>
- Kanehira, K. (2009). *del(5q) in myeloid neoplasms*. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. [https://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1092/del\(5q\)-in-myeloid-neoplasms](https://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1092/del(5q)-in-myeloid-neoplasms)
- Kasahara, K., Onozawa, M., Miyashita, N., Yokohata, E., Yoshida, M., Kanaya, M., Kosugi-Kanaya, M., Takemura, R., Takahashi, S., Sugita, J., Shigematsu, A., Takahata, M., Fujisawa, S., Hashimoto, D., Fujimoto, K., Endo, T., Kondo, T., & Teshima, T. (2016). Cytogenetically Unrelated Clones in Acute Myeloid Leukemia Showing Different Responses to Chemotherapy. *Case Reports in Hematology*, 2016, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2016/2373902>
- Lagunas-Rangel, F. A. (2016). Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(3), 150–157. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.007>
- Llimpe, Y. (2018). *Estudio citogenético y análisis de supervivencia global en pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda. INEN, periodo 2001-2011* [Tesis de Doctorado]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima.
- Llimpe, Y. (2021). Grupos de riesgo citogenético de leucemia mieloide aguda pediátrica a partir del análisis de supervivencia en un hospital de referencia para cáncer en Perú. *Biomédica*, 41(2), 302–313. <https://doi.org/10.7705/BIOMEDICA.5747>
- Llimpe, Y., & Zapata, R. (2015). Anormalidades cromosómicas poco frecuentes en Leucemia Mieloide Aguda Pediátrica. *Póster Presentado al XXIV Congreso Internacional de Cancerología. Perú: Sociedad Peruana de Cancerología*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.20016.76806>
- Marcucci, G., & Bloomfield, D. (2016). Leucemia mieloide aguda. En D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison, Principios de medicina interna* (pp. 678–687). McGraw-Hill Education.

- McGowan-Jordan, J., Simons, A., & Schmid, M. (2016). *ISCN (2016): An international System for Human Cytogenomic Nomenclature*. Karger Publishers.
- Mitelman Database Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. (2022). En *Mitelman F, Johansson B and Mertens F*. <https://mitelmandatabase.isb-cgc.org>
- Movafagh, A., Hajifathali, A., & Zamani, M. (2011). Secondary chromosomal abnormalities of de novo acute myeloid leukemia - A first report from the middle east. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12(11), 2991–2994.
- Mrózek, K., Eisfeld, A. K., Kohlschmidt, J., Carroll, A. J., Walker, C. J., Nicolet, D., Blachly, J. S., Bill, M., Papaioannou, D., Wang, E. S., Uy, G. L., Kolitz, J. E., Powell, B. L., Blum, W., Stone, R. M., Byrd, J. C., & Bloomfield, C. D. (2019). Complex karyotype in de novo acute myeloid leukemia: typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. *Leukemia*, 33(7), 1620–1634. <https://doi.org/10.1038/S41375-019-0390-3>
- Orozco J, & Appelbaum. (2012). Unfavorable, complex, and monosomal karyotypes: the most challenging forms of acute myeloid leukemia. *Oncology (Williston Park)*, 8(26), 706–712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22957403/>
- Perez, K. (2018). *Caracterización inmunofenotípica y citogenética de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas*. Universidad Nacional Federico Villarreal.
- Pinillos-Ashton, L., & Limache-García, A. (2013). Contribuciones de la coalición multisectorial Perú contra el cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 30(1), 99–104.
- Poiré, X., Labopin, M., Polge, E., Volin, L., Finke, J., Ganser, A., Blaise, D., Yakoub-Agha, I., Beelen, D., Forcade, E., Lioure, B., Socié, G., Niederwieser, D., Labussière-Wallet, H., Maertens, J., Cornelissen, J., Craddock, C., Mohty, M., Esteve, J., & Nagler, A. (2020). The impact of concomitant cytogenetic abnormalities on acute myeloid leukemia with monosomy 7 or deletion 7q after HLA-matched allogeneic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*, 95(3), 282–294. <https://doi.org/10.1002/AJH.25714>
- Pollyea, D. A., Kohrt, H. E., & Medeiros, B. C. (2011). Acute myeloid leukaemia in the elderly: A review. *British Journal of Haematology*, 152(5), 524–542. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08470.x>
- Pourrajab, F., Zare-Khormizi, M. R., Hashemi, A. S., & Hekmatimoghaddam, S. (2020). Genetic Characterization and Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Management and Research*, 12, 2231. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S242479>
- Qin, D. (2022). Molecular testing for acute myeloid leukemia. *Cancer Biology & Medicine*, 19(1), 4. <https://doi.org/10.20892/J.ISSN.2095-3941.2020.0734>
- Rack, K. A., van den Berg, E., Haferlach, C., Beverloo, H. B., Costa, D., Espinet, B., Foot, N., Jeffries, S., Martin, K., O'Connor, S., Schoumans, J., Talley, P., Telford, N., Stioui, S., Zemanova, Z., & Hastings, R. J. (2019). European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia* 2019 33:8, 33(8), 1851–1867. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0378-z>

- Rubnitz, J. E., Gibson, B., & Smith, F. O. (2010). Acute Myeloid Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(1), 35–63. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.11.008>
- Santoyo-Sánchez, A., Ramos-Peñafiel, C. O., Saavedra-González, A., González-Almanza, L., Martínez-Tovar, A., Olarte-Carrillo, I., & Collazo-Jaloma, J. (2017). Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia en dos centros de referencia del valle de México. *Gaceta Médica de México*, 153(1), 44–48.
- Schanz, J., Stephanie, F., Haferlach, C., Bardi, G., Slovak, M. L., Eclache, V., Johansson, B., Ohyashiki, K., Sole, F., Prescher, G., Pfeilstöcker, M., Nösslinger, T., Fonatsch, C., Lübbert, M., Wimzal, F., Stauder, R., Giagounidis, A., Krieger, O., Hildebrandt, B., ... Haase, D. (2010). Unrelated Clones In Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia - Characterization and Prognostic Relevance. *Blood*, 116(21), 4022–4022. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V116.21.4022.4022>
- Schoch, C., & Haferlach, T. (2002). Cytogenetics in Acute Myeloid Leukemia. *Current Oncology Reports*, 4(5), 390–397. <https://doi.org/10.1007/s11912-002-0032-0>
- Schumacher, J., Szankasi, P., & Kelley, T. W. (2017). Detection and Quantification of Acute Myeloid Leukemia-Associated Fusion Transcripts. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1633, 151–161. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7142-8_10
- Shaikh, M. S., Ahmed, Z. A., Shaikh, M. U., Adil, S. N., Khurshid, M., Moatter, T., Rashid, A., Karim, F., Raheem, A., & Ali, N. (2018). Distribution of Chromosomal Abnormalities Commonly Observed in Adult Acute Myeloid Leukemia in Pakistan as Predictors of Prognosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19(7), 1903. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.7.1903>
- Shallis, R. M., Wang, R., Davidoff, A., Ma, X., & Zeidan, A. M. (2019). Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews*, 36, 70–87. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005>
- Sierra, J. (2015). La genética como guía del manejo de la leucemia mieloide aguda. *Hematología*, 19, 81–86. <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/13-vol-19-extraordinario.pdf>
- Sierra-martínez, M., Chávez-ocaña, S., & García-jiménez, E. (2011). Hallazgos citogenéticos de pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. *Rev Hosp Jua Mex*, 78(4), 203–207.
- Suela, J. (2008). *Estudio genómico de la Leucemia mieloide aguda* [Tesis de Doctorado]. Universidad Autónoma de Madrid, España.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, & Thiele J. (2017). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (International Agency for Research on Cancer, Ed.; 4a ed., Vol. 2). World Health Organization. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
- Tamamyian, G., Kadia, T., Ravandi, F., Borthakur, G., Cortes, J., Jabbour, E., Daver, N., Ohanian, M., Kantarjian, H., & Konopleva, M. (2017). Frontline treatment of acute

myeloid leukemia in adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 110, 20–34. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.12.004>

Tasaka, T., Tohyama, K., Kishimoto, M., Ohyashiki, K., Mitani, K., Hotta, T., Kanamaru, A., Okamoto, S., Karasawa, M., Kimura, A., Tomonaga, M., Uchiyama, T., & Ozawa, K. (2008). Myelodysplastic syndrome with chromosome 5 abnormalities: a nationwide survey in Japan. *Leukemia* 2008 22:10, 22(10), 1874–1881. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.199>

Vásquez, A., Díaz, N., Vásquez, P., & Vásquez, W. (2016). *Metodología de la Investigación Científica*.

Wan, T. S., & Ma, E. S. (2012). The role of FISH in hematologic cancer. *International Journal of Hematologic Oncology*, 1(1), 71–86. <https://doi.org/10.2217/IJH.12.9>

Yang, R., Jiang, M., Zhao, J., Chen, H., Gong, J., You, Y., Song, L., Li, Z., & Li, Q. (2019). Identification of chromosomal abnormalities and genomic features in near-triploidy/tetraploidy-acute leukemia by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Management and Research*, 11, 1559–1567. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S189025>

Yang, R. K., Toruner, G. A., Wang, W., Fang, H., Issa, G. C., Wang, L., Quesada, A. E., Thakral, B., Patel, K. P., Peng, G., Liu, S., Yin, C. C., Borthakur, G., Tang, Z., Wang, S. A., Miranda, R. N., Khoury, J. D., Medeiros, L. J., & Tang, G. (2021). CBFβ Break-Apart FISH Testing: An Analysis of 1629 AML Cases with a Focus on Atypical Findings and Their Implications in Clinical Diagnosis and Management. *Cancers*, 13(21). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13215354>

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código interno del paciente	Sexo (Masculino/Femenino)	Fecha de nacimiento o edad	Estado de la muestra	Tipo de estudio (Cariotipo/FISH)	Sondas utilizadas (FISH)	Número de células analizadas	Resolución de bandas/% hibridación	Resultado citogenético (ISCN 2016)	Interpretación
.									
.									
.									

ANEXO 2

RESULTADOS DE CARIOTIPOS DE PACIENTES DEL LABORATORIO CARPERMOR JUNIO-DICIEMBRE DE 2019

N° Caso asignado	Sexo	Edad (años)	RESULTADO DE CARIOTIPO
1	F	1	46,XX
2	F	2	46,XX
3	F	3	46,XX,-5,der(6)t(6;16)(q11.1;q11.1),der(15)t(5;15)(q31;q22),-16,+21,+mar
4	F	5	47,XX,add(5)(q31),+10
5	F	6	46,XX
6	M	7	46,XY
7	F	7	47,XX,+8,t(15;17)(q24;q21)
8	F	7	46,XX
9	F	7	46,XX
10	F	8	46,XX,t(6;9)(p23;q34)
11	F	9	47,XX,+10[11]/46,XX[14]
12	M	11	47,XY,+8[17]/46,XY[3]
13	M	11	46,XY
14	M	12	47,XY,+8
15	M	13	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
16	M	19	46,XY
17	M	19	46,XY
18	M	20	Hipotetraploidía[3]/46,XY[19]
19	M	20	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
20	M	21	46,XY,inv(16)(p13.1q22)
21	M	21	46,XY,t(15;17)(q24;q21)[17]/46,XY[3]
22	M	22	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q31)
23	M	23	46,XY
24	M	23	47,XY,inv(16)(p13q22),+22
25	M	23	46,XY
26	F	25	46,XX,t(15;17)(q24;q21)[21]/46,XX[9]
27	F	25	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
28	F	26	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
29	M	28	46,XY,t(15;17)(q24;q21)
30	F	31	46,XX,del(20)(q11.2)[14]/45,X,-X,del(20)(q11.2)[6]
31	M	31	46,XY,-7,+21
32	F	34	46,XX,t(15;17)(q24;q21)
33	F	34	46,XX,t(15;17)(q24;q21)[13]/46,XX,del(6)(q25),t(15;17)(q24;q21.3)[7]/46,XX[5]
34	M	34	46,XY,t(3;5)(q24;q33)[18]/47,XY,t(3;5)(q24;q33),+8[2]
35	M	34	46,XY,add(18)(q23)
36	F	36	46,XX,t(15;17)(q24;q21)[7]/46,XX[13]
37	M	37	Hipotetraploidía[5]/46,X,-Y,der(16)t(16;?)(q22;?),+mar[25]
38	M	39	47,XY,+i(2)(q10),t(8;21)(q22;q22),del(11)(q14q22)
39	M	39	46,XY,t(15;17)(q24;q21),add(18)(q23)[18]/45,XY,t(15;17)(q24;q21),add(18)(q23),-21[2]
40	M	42	45,XY,-7[10]/47,XY,+6[2]/46,XY[8]
41	M	43	46,XY,del(7)(q22)

42	F	45	47,XX,+11[4]/46,XX[16]
43	F	46	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2)
44	F	47	46,XX,der(2)t(2;9)(q31;q22),t(6;8)(q27;q13), t(8;21)(q22;q22)[12]/45,X,-X,der(2)t(2;9)(q31;q22), t(6;8)(q27;q13),t(8;21)(q22;q22)[8]
45	F	48	47,XX,+8[3]/46,XX[17]
46	M	48	43,XY,t(1;6)(q44;q23),del(5)(q22),del(7)(q21q32),-13, der(13)t(9;13)(q12;q12),-17,-18,-20,der(21)t(8;21)(q22;q22), +mar[11]/46,XY[9]
47	F	49	46,XX,t(9;11)(p22;q23),del(9)(q21q22)
48	M	49	46,XY
49	M	50	47,XY,t(2;7)(q32;p22),+8,t(13;16)(p12;q11.2), t(15;17)(q24;q21)[18]/46,XY[2]
50	M	50	46,XY,del(9)(q34)[6]/46,XY[14]
51	F	51	46,XX
52	F	51	45,X,t(X;6)(p11;q11),-7
53	M	52	46,XY,del(5)(q31q35)[17]/46,XY,del(5)(q13q33)[3]
54	F	53	46,XX,inv(16)(p13q22)
55	F	54	Hipotriploidia[15]/46,XX[8]
56	F	55	46,XX
57	F	55	46,XX,t(17;15;19)(q21;q24;q13.3)
58	F	56	46,XX,idic(7)(q11.2)[5]/Tetraploidia[5]
59	M	57	46,XY
60	F	59	46,XX,t(7;11)(p15;p15)[18]/46,XX[3]
61	F	60	46,XX
62	F	60	46,XX
63	M	60	46,XY
64	M	61	46,XY,del(20)(q11.2)[9]/46,XY[11]
65	F	61	46,XX,t(8;21)(q22;q22)
66	F	63	46,XX,t(15;17)(q24;q21)[15]/46,XX[5]
67	M	67	46,XY,i(17)(q10)
68	F	67	46,XX
69	F	67	45,XX,-7,i(7)(q10)[5]/46,XX[16]
70	M	68	47,XY,+8[17]/46,XY[3]
71	F	69	46,XX
72	M	70	49,XY,del(3)(p21),del(5)(q11.2q31),der(6)t(6;7)(p21;q11.2), +der(6)t(6;7),der(7)add(7)(q32),der(7)add(7)(q22), add(17)(p13),del(19)(p13.1),+21,+21
73	M	72	45,X,-Y[3]/46,XY[27]
74	M	74	46,XY
75	F	74	46,XX
76	M	76	47,XY,+8[3]/46,XY[19]
77	M	76	46,XY
78	F	76	46,XX
79	F	76	46,XX
80	M	77	47,XY,+8[9]/46,XY[12]
81	F	77	46,XX
82	F	79	45,XX,-7[14]/46,XX[6]
83	M	83	47,XY,+8[15]/46,XY[5]
84	M	84	46,XY
85	F	88	46,XX,inv(16)(p13q22)[3]/46,XX[22]

F: femenino. M: masculino



ACTA DE SUSTENTACIÓN
ACTA DE SUSTENTACION VIRTUAL N° 026-2022-FCCBB-UI

Siendo las 17:00 horas del día 16 de setiembre de 2022, se reunieron vía plataforma meet.google.com/dje-ybaa-sui los Miembros de Jurado evaluador de la tesis titulada “**Alteraciones cromosómicas en pacientes con diagnóstico presuntivo de Leucemia Mieloide Aguda. México, junio – diciembre 2019**” designados por Resolución N° 011-2019-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 Wiston García López	Vocal
Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín	Asesor

El acto de sustentación fue autorizado por Resolución N°243-2022-VIRTUAL-FCCBB/D, de fecha 13 de setiembre de 2022.

La Tesis, presentada y sustentada por el **Bachiller DORIAN WALTER ADRIANO CADENA**, tuvo una duración de 95 minutos. Después de la sustentación y absueltas las preguntas y observaciones por los miembros del jurado, se procedió a la calificación respectiva, otorgándole el calificativo de **MUY BUENO** y 18 en la escala vigesimal.

Por lo que el **Bachiller DORIAN WALTER ADRIANO CADENA** quedan **APTO** para obtener el título profesional de Licenciado 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 19:06 se dio por concluido el presente acto académico, dando conformidad con la firma de los miembros del jurado.

Dr. César Alberto Guzmán Vigo
Presidenta

Dr. Néstor Manuel Rodríguez Alayo
Secretario

MSc. Jhon Wiston 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 del bachiller Dorian Walter Adriano Cadena, autor de la Tesis, **Alteraciones Cromosómicas en pacientes con Diagnóstico presuntivo de Leucemia Mieloide Aguda. México, junio - diciembre 2019**, luego de la revisión exhaustiva del documento en mención, dejo constancia que la misma tiene un índice de similitud del **6%** 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, 10 de Setiembre de 2022



Asesor

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA. MÉXICO, JUNIO - DICIEMBRE 2019

INFORME DE ORIGINALIDAD

6%

EN

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

www.mdpi.com

Fuente de Internet

<1 %

2

Submitted to London Metropolitan University

Trabajo del estudiante

<1 %

3

Submitted to University of Hong Kong

Trabajo del estudiante

<1 %

4

www.imim.es

Fuente de Internet

<1 %

5

onlinelibrary.wiley.com

Fuente de Internet

<1 %

6

profiles.stanford.edu

Fuente de Internet

<1 %

7

dspace.cuni.cz

Fuente de Internet

<1 %

8

laur.lau.edu.lb:8443

Fuente de Internet

<1 %

Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfin

9	Submitted to University of Melbourne Trabajo del estudiante	<1 %
10	pure.eur.nl Fuente de Internet	<1 %
11	Submitted to UNIV DE LAS AMERICAS Trabajo del estudiante	<1 %
12	Submitted to Victoria University Trabajo del estudiante	<1 %
13	Christine Beham-Schmid, Annette Schmitt-Graeff. "Bone Marrow Biopsy Pathology", Springer Science and Business Media LLC, 2020 Publicación	<1 %
14	Submitted to University of Hertfordshire Trabajo del estudiante	<1 %
15	Submitted to Aston University Trabajo del estudiante	<1 %
16	ouci.dntb.gov.ua Fuente de Internet	<1 %
17	Submitted to Endeavour College of Natural Health Trabajo del estudiante	<1 %
18	journal.waocp.org Fuente de Internet	<1 %

-
- 19 "Neoplastic Diseases of the Blood", Springer Science and Business Media LLC, 2018 <1 %
Publicación
-
- 20 Submitted to University of Sheffield <1 %
Trabajo del estudiante
-
- 21 bmccancer.biomedcentral.com <1 %
Fuente de Internet
-
- 22 Submitted to Universidad San Francisco de Quito <1 %
Trabajo del estudiante
-
- 23 Submitted to Canterbury Christ Church University <1 %
Trabajo del estudiante
-
- 24 Submitted to University of New South Wales <1 %
Trabajo del estudiante
-
- 25 Steven M. Devine, Kouros Owzar, William Blum, Flora Mulkey et al. "Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502", Journal of Clinical Oncology, 2015 <1 %
Publicación
-



Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfin

26 Submitted to University of Wales Institute, Cardiff <1 %
Trabajo del estudiante

27 Submitted to Universidad Militar Nueva Granada <1 %
Trabajo del estudiante

28 Submitted to Charles Sturt University <1 %
Trabajo del estudiante

29 academic.oup.com <1 %
Fuente de Internet

30 docplayer.net <1 %
Fuente de Internet

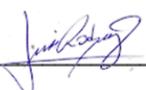
31 www.ous-research.no <1 %
Fuente de Internet

32 Ja Min Byun, Young Jin Kim, Hwi-Joong Yoon, Si-Young Kim et al. "Cytogenetic profiles of 2806 patients with acute myeloid leukemia—a retrospective multicenter nationwide study", Annals of Hematology, 2016 <1 %
Publicación

33 mdpi-res.com <1 %
Fuente de Internet

34 worldwidescience.org <1 %
Fuente de Internet

35 www.nejm.org
Fuente de Internet



Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfin

<1 %

36

Hagop Kantarjian. "Acute myeloid leukemia-
Major progress over four decades and
glimpses into the future", American Journal of
Hematology, 2016

Publicación

<1 %

37

www.sysmex.ch

Fuente de Internet

<1 %

38

cancerbiomed.org

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias Apagado

Excluir bibliografía

Apagado



Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín



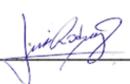
Recibo digital

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: Dorian Walter Adriano Cadena
Título del ejercicio: Tesis Dorian
Título de la entrega: ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES CON DIAGN...
Nombre del archivo: Informe_de_Tesis_Dorian_Adriano_Cadena_FCCBB_-_FINAL.d...
Tamaño del archivo: 4.19M
Total páginas: 63
Total de palabras: 15,607
Total de caracteres: 89,354
Fecha de entrega: 22-ago.-2022 09:52p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 1885765749




Dr. Luis Alberto Rodríguez Delfín