

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS ANALIZADOS MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RECIENTE DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA”.

Por

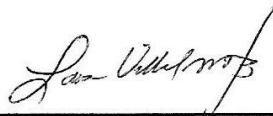
DR. DANIEL ALEJANDRO GARCÍA VIERA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

ENERO, 2021

**“REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS ANALIZADOS
MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RECIENTE DIAGNÓSTICO
DE LEUCEMIA AGUDA”**

Aprobación de la tesis:



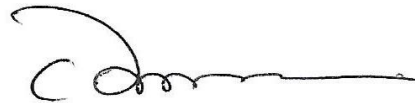
Dra. Laura Villarreal Martínez
Directora de tesis



Dr. Med. Oscar González Llano
Responsable Hematología Pediátrica



Dr. Med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe de Departamento de Pediatría



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres y mis hermanos, por todo el apoyo en mis años de estudio.

Agradezco a la Dra. Laura Villarreal Martínez mi directora de tesis, por todo el apoyo y enseñanza en este proceso.

A todos mis maestros que me apoyaron y guiaron en este proceso.

A mis compañeros que hicieron cada día más agradable.

Y sobre todo a nuestros pacientes que sin ellos nada de esto sería posible.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	11
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN	15
Capítulo IV	
4. HIPÓTESIS	17
Capítulo V	
5. OBJETIVOS.....	19
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y METODOS.....	21
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	24
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN.....	28

Capítulo IX	
9. ANEXOS	32
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	37
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	41

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Datos demográficos.....	26
2. Panel molecular.....	27
3. Resultados Cariotipo y asociación con panel molecular.....	28
4. Resultados RT-PCR	28
5. Modificación de riesgo	29
6. Cambio de riesgo por RT-PCR.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
Fem	Femenino
Masc	Masculino
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
Qt	Quimioterapia
Rt	Radioterapia
It	Intratecal
SNC	Sistema nervioso central
EMRE	Enfermedad mínima residual
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

CAPITULO I

RESUMEN

Resumen

Introducción: La leucemia aguda es la neoplasia más frecuente en la infancia, y es una causa importante de morbimortalidad secundaria a cáncer en la población menor de 20 años. Dentro de los factores de riesgos asociados a esta enfermedad, los factores epigenéticos continúan siendo importantes, teniendo un impacto directo en la supervivencia de dichos pacientes. Por lo cual es necesario conocerlos para así poder determinar el riesgo de cada paciente y ofrecer el mejor tratamiento de acuerdo a los hallazgos encontrados en cada paciente.

Objetivos: Determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda en nuestra institución; analizadas mediante un panel molecular a través de retrotranscripción mediante PCR que valora las translocaciones más comunes en padecimientos hematológicos.

Métodos: El presente estudio se trata de un estudio observacional, descriptivo, comparativo, ambispectivo en el cual se analizaron las principales alteraciones cromosómicas en pacientes con reciente diagnóstico de leucemia aguda en la infancia mediante un panel molecular mediante reacción de cadena de la polimerasa (PCR). La hipótesis de nuestro estudio es que necesario el empleo de técnicas más avanzadas como la RT-PCR para la detección de aberraciones genéticas que no son evaluables por la citogenética convencional (cariotipo).

Resultados: Se analizaron un total de 60 pacientes pediátricos con reciente diagnóstico de leucemia aguda, sin tratamiento previo, en los cuales se realizó tanto estudio por citogenética convencional (cariotipo) y panel molecular (mediante PCR) para detectar las alteraciones cromosómicas más frecuentes en

los pacientes pediátricos con leucemia aguda. De manera general, se encontró alteración en el 55% del total de la población estudiada (33), 7 solo con alteración en cariotipo, 10 de ellos con alteración tanto en cariotipo como en el panel molecular y 16 pacientes detectados solamente mediante panel molecular.

Conclusiones: Con lo analizado en nuestro estudio se concluye que hay que implementar estrategias diagnósticas para la correcta estratificación de riesgo de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, ya que en distintos casos las alteraciones encontradas nos permiten identificar a los pacientes y poder ofrecer terapias dirigidas al riesgo de cada enfermedad, así como distintas terapias con las que se cuentan en la actualidad.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Introducción

La leucemia aguda constituye la neoplasia más frecuente en la población pediátrica y la causa más frecuente de muerte secundaria a cáncer antes de los 20 años. Está es el resultado de una transformación maligna de los progenitores hematopoyéticos en la médula ósea que tienen la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.

La leucemia aguda tiene un pico de incidencia máximo entre los dos a los cinco años de edad, con un predominio marcado en los varones, esto es más notorio en la adolescencia, ciertas enfermedades predisponen a la enfermedad, como los pacientes con Anemia de Fanconi, síndrome de Li Fraumeni, Trisomía 21, Síndrome de Bloom

La leucemia en la infancia se divide en dos grupos principales, leucemia linfoblástica aguda y/o leucemia mieloide aguda, siendo de éstas la leucemia linfoblástica la que comprende la gran mayoría (80%-20% respectivamente).

Con el mejor entendimiento de la enfermedad, el conocimiento de todos los factores implicados y el avance en las distintas modalidades terapéuticas, se ha logrado improvisar de una SG menor del 10% a principio de la década de los sesentas, y las publicaciones más recientes con SG en los pacientes con LLA mayores al 90% en países desarrollados.

En cambio, los pacientes con diagnóstico de LMA siguen siendo una causa importante de mortalidad relacionada a leucemia en la edad pediátrica, siendo responsable de cerca del 30% del total de los casos. Esto es debido a que tienen una menor tasa de respuesta a los distintos tratamientos, y mayor número de complicaciones asociadas al mismo. La sobrevivida a 3 años en los estudios más recientes realizados en EUA, comprende cerca de 70%. Es necesario tener un

mejor entendimiento de la enfermedad, así como implementar nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de dichos padecimientos y así lograr mejores tasas de supervivencia en los pacientes.

La leucemia en la infancia es una enfermedad con diversos factores de riesgo (edad, sexo, antecedentes familiares, toxinas, factores genéticos), que estos en conjunto tienen un papel importante tanto en la epidemiología, la estratificación de riesgo y las distintas opciones terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad.

En la génesis de la leucemia se producen un acúmulo de alteraciones genéticas y epigenéticas que llevan a la transformación maligna de la célula hematopoyética. Las células leucémicas presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de ciertas mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna de los precursores hematopoyéticos.

En estudios recientes, se reporta que se logran identificar alteraciones genéticas en alrededor del 75% de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda; esto nos permite desarrollar nuevas teorías en cuanto al conocimiento y desarrollo de esta enfermedad.

En la actualidad conocer el mapa genético de cada paciente es de los factores más importantes ya que nos permite conocer mejor la génesis de la leucemia, así como para poder clasificarla de acuerdo a los hallazgos encontrados por los distintos métodos diagnósticos. La determinación de los reordenamientos cromosómicos (translocaciones, inserciones e inversiones) en el momento del diagnóstico se considera uno de los factores pronóstico más importante en los padecimientos neoplásicos, principalmente de los síndromes leucémicos.

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas.

Existen diversos estudios genéticos que se realizan para determinar las distintas alteraciones en los pacientes con diagnóstico de leucemia. El cariotipo es una de las herramientas fundamentales en los pacientes con este tipo de enfermedades, nos permite conocer el número total de cromosomas o determinadas translocaciones con significancia clínica en el desarrollo de la leucemia.

Es de suma importancia mencionar que de acuerdo al total de cromosomas podemos saber si un paciente tendrá características favorables durante su enfermedad, siendo que, la hiperdiploidía, confiere un pronóstico favorable a los pacientes, ya que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y por ello son más sensibles a este fármaco.

Existen ciertas alteraciones cromosómicas, como translocaciones, o deleciones puntuales que no es posible identificarlas mediante técnicas básicas como el cariotipo, por lo cual, en países desarrollados se implementa el uso rutinario de análisis molecular mediante RT-PCR, la cual tiene una mayor sensibilidad para la detección de estas anomalías genéticas.

Es por lo mencionado anteriormente que, en el presente estudio, se implementará el uso rutinario de un panel molecular analizado mediante RT-PCR para valorar algunas de las translocaciones más frecuentes en la población pediátrica con diagnóstico de leucemia, sin importar el tipo de esta misma.

CAPITULO III

JUSTIFICACIÓN

Justificación

Conocer las alteraciones genéticas de los pacientes pediátricos con reciente diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda o de leucemia mieloide aguda, nos permite categorizar de mejor manera a estos pacientes y así poder tener una mejor estratificación de riesgo para ofrecer la mejor modalidad terapéutica de acuerdo al riesgo establecido por los distintos factores evaluados en los pacientes.

El tener un mejor entendimiento de las características genéticas de nuestra población, nos permitirá en un futuro poder realizar pruebas para la detección oportuna de las distintas translocaciones asociadas a estos padecimientos y poder ofrecer un mejor tratamiento.

El análisis de alteraciones cromosómicas mediante PCR se ha realizado durante muchos años en países de primer mundo, pero en países en vías de desarrollo como el nuestro es un estudio que no se realiza de manera rutinaria.

La detección de alteraciones cromosómicas mediante técnicas como la PCR nos permiten conocer de mejor manera alteraciones en nuestros pacientes y así poder clasificarlos de una manera más adecuada.

CAPITULO IV

HIPÓTESIS

Hipótesis

Hipótesis Alternativa

Las alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda, en ocasiones no pueden ser detectadas mediante técnicas convencionales (cariotipo), por lo cual se realiza un estudio molecular mediante PCR para la identificación de estas alteraciones y así poder identificarlas.

Hipótesis Nula

Las alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda son detectadas mediante técnicas convencionales (cariotipo), pudiendo prescindir de técnicas más avanzadas como el estudio molecular mediante PCR.

CAPITULO V

OBJETIVOS

Objetivos

Primario

-Determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda en nuestra institución; analizadas mediante un panel molecular a través de retrotranscripción mediante PCR que valora las translocaciones más comunes pacientes con leucemia aguda.

Secundario(s)

- Evaluar las alteraciones cromosómicas más frecuentes en nuestros pacientes.
- Evaluar las respuestas de nuestros pacientes de acuerdo con las alteraciones encontradas.
- Valorar el riesgo de la enfermedad de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio.

CAPITULO VI

MATERIAL Y METODOS

Material y métodos

Procedimiento general y reclutamiento

- Se trata de un estudio observacional, descriptivo, analítico y ambispectivo.
- Se incluyen a pacientes pediátricos del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con reciente diagnóstico de leucemia aguda, los cuáles no hayan recibido tratamiento que pueda interferir con su enfermedad previo a su diagnóstico.
- Se realizarán a todos los pacientes en el presente estudio diversos estudios genéticos para identificar alteraciones numéricas y translocaciones determinadas (cariotipo), así como un panel molecular mediante PCR para valorar otras alteraciones (deleciones puntuales, translocaciones, o sobreexpresión genética) que requiere el uso de técnicas moleculares, dicho panel incluirá 14 de las translocaciones más frecuentes en la génesis de la leucemia aguda en la infancia (Tabla 2).

Criterios

Inclusión

1. Pacientes de 0 a 15 años que acepten participar en el estudio, mediante consentimiento de los padres y asentimiento del mismo.
2. Pacientes pediátricos con diagnóstico establecido de leucemia aguda sin tener aún tratamiento.

Exclusión y eliminación

1. Pacientes que no quieran participar en el estudio.
2. Pacientes con antecedente de leucemia aguda.
3. Paciente que haya iniciado tratamiento previo a la toma de estudios genéticos.

CAPITULO VII

RESULTADOS

Resultados

Características demográficas

La tabla 1 muestra las características sociodemográficas de la población estudiada. De una n=60 pacientes pediátricos del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con reciente diagnóstico de leucemia aguda sin tener tratamiento previo, 34 (57%) de ellos eran masculinos y 26 (43%) femeninos. El diagnóstico más frecuente fue LLA en un total de 54 pacientes (90% de la población estudiada) vs 6 pacientes con diagnóstico de LMA (10% de la población estudiada). La media de edad de los pacientes fue de 6.8 años con un rango de los 1 a los 15 años. En cuanto al riesgo al diagnóstico, lo más frecuente fue los pacientes de riesgo intermedio (41%) seguido de riesgo alto (30%) y en menor frecuencia los pacientes de riesgo habitual (29%), siendo esto un área de oportunidad para establecer mejores cribados para la detección temprana de estos pacientes y así poder referirlos a centros de tratamiento especializados en esto.

Estudio genético

A toda la población estudiada se le realizó a su ingreso estudios genéticos, mediante toma de muestra de médula ósea para la posterior realización de cariotipo y panel molecular mediante RT-PCR, analizando 14 de las translocaciones más frecuentes en pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA/LMA (Tabla 2).

Resultados

La tabla 3 y la tabla 4 muestran los resultados encontrados mediante cariotipo y panel molecular en nuestros pacientes, del total de la población analizada, 37

pacientes no mostraron alteración en el cariotipo con resultado tanto numérico como estructural sin alteraciones, pero es importante señalar que de estos 37 pacientes, 15 de ellos presentaron alguna translocación detectada mediante la RT-PCR; esto es importante de mencionar ya que uno de los objetivos de nuestro estudio, es determinar la importancia para la detección de anomalías que no sea posible detectar mediante técnicas convencionales como el cariotipo.

Así mismo, se detectaron 8 pacientes con hiperdiploidía (47 a 65 cromosomas como rango), sabiendo que esto puede conferir buen pronóstico a los pacientes de acuerdo a la cantidad de cromosomas que presente. En estos 8 pacientes 5 presentaron alteración concomitante en el panel molecular realizado. Además, se encontró hipodiploidía en 4 de nuestros pacientes, siendo este un factor pronóstico adverso, ya que se presenta una menor tasa de respuesta en los pacientes.

Panel molecular por RT-PCR

Del panel molecular realizado, la translocación más frecuentemente encontrada fue ETV6/RUNX1 (t(12;21) (p13;q22)). En 20 de nuestros pacientes (33.3%) siendo esto comparable con la literatura reportada, siendo está la translocación más frecuente en los pacientes pediátricos con diagnóstico establecido de leucemia linfoblástica aguda, reportándose en un 30-35% de los pacientes con dicho diagnóstico.

De estos 20 pacientes con translocación ETV6/RUNX1, 18 de ellos alcanzaron una EMRE negativa posterior al primer mes de tratamiento, esto concuerda con lo descrito, que se trata de una translocación de buen pronóstico; los 2 pacientes que no lograron una EMRE negativa, presentaban alguna otra translocación asociada que les confería mal pronóstico. Por lo cual, pacientes con alteraciones de mal pronóstico, independientemente si se asocian con características

favorables, se deben tratar como pacientes de alto riesgo, ya que esto mejorará su sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

Riesgo de enfermedad

Existen ciertas características del paciente (sexo, edad), clínicas (leucocitos al diagnóstico, respuesta a la ventana esteroidea), de la enfermedad (variante de leucemia, enfermedad mínima residual al finalizar inducción) o genéticas (hipodiploidía, hiperdiploidía, translocaciones) que confieren el riesgo de la enfermedad.

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio, hubo 5 pacientes (1 riesgo habitual, 4 de riesgo intermedio) que cambiaron a riesgo alto por las translocaciones detectadas mediante RT-PCR, que no fueron detectadas mediante la citogenética convencional.

El poder establecer con todo el conjunto de variables mencionadas de manera adecuada el riesgo de cada paciente, mejorará la terapia establecida, siendo está más agresiva a base de quimioterapia, o en ciertos casos, requiriendo trasplante de percursores hematopoyéticos para lograr la remisión en los pacientes.

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES Y

DISCUSIÓN

Discusión

La leucemia aguda continúa siendo la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, siendo una causa importante de morbimortalidad secundario a neoplasia en los pacientes menores de 20 años de edad. Esta enfermedad tiene una mayor incidencia en países en vías de desarrollo, en varones de entre los 2-5 años de edad. Existen dos variables principales, siendo la LLA más frecuente siendo aproximadamente un 85% del total a comparación del 15% de las LMA.

Se tienen distintos factores de riesgo para la génesis de la leucemia, siendo las alteraciones cromosómicas de los factores más importantes para la génesis de la enfermedad y teniendo una implicación directa en el pronóstico de la enfermedad, existiendo alteraciones numéricas, deleciones o ciertas translocaciones que nos confieren el riesgo de presentar este tipo de enfermedades.

Con las nuevas modalidades diagnósticas y terapéuticas, se ha logrado mejorar de manera considerable la SG y SLE de estos pacientes, siendo cercana al 10% a mediados del siglo XX, y, en la actualidad, teniendo SG a 5 años cercana al 90% en países de primer mundo. En países como el nuestro la SG es cercana al 50%, y esto nos habla de que hay que implementar nuevas opciones tanto diagnósticas como terapéuticas para mejorar nuestra sobrevida global y libre de enfermedad.

De manera global, en distintas publicaciones, se ha encontrado alteración genética en cerca del 75% de los casos pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda en los cuales no se haya recibido ninguna clase de tratamiento, se deben realizar distintos estudios, ya que uno solo (generalmente cariotipo) pudiera no detectar todas las alteraciones implicadas en el desarrollo de la leucemia.

Los estudios moleculares utilizados de manera rutinaria en países en vías de desarrollo como el nuestro, incluyen al cariotipo, y solo en casos específicos, se procede al uso de técnicas más avanzadas para la detección de estas anomalías genéticas en los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda.

El cariotipo, aunque nos permite conocer de manera importante ciertas alteraciones, continúa teniendo grandes limitaciones para el conocimiento adecuado de todo el mapa genético del paciente, por eso, en este estudio, se procede a realizar un panel molecular mediante RT-PCR para la evaluación más completa de nuestros pacientes.

Las aberraciones genéticas juegan un papel establecido en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad mínima residual tanto en la LLA como en la LMA de pacientes pediátricos, ya que se consideran de los marcadores más importantes para la estratificación de riesgo en ambas enfermedades.

En el presente estudio encontramos alteración en el 55% de los pacientes (33), 7 solo con alteración en cariotipo, 10 de ellos con alteración tanto en cariotipo como en el panel molecular y 16 pacientes detectados solamente mediante panel molecular; es por esto, que es importante la implementación de mejores técnicas diagnósticas en nuestros pacientes, ya que si solo se llevará a cabo el estudio genético mediante cariotipo, alrededor del 25% de los pacientes, no se encontraría estas alteraciones y no se podría clasificar de manera adecuada el riesgo de la enfermedad para así poder ofrecer la mejor terapia en cada paciente.

Conclusiones

El estudio genético de los pacientes es un factor pronóstico muy importante para patologías hematooncológicas como la leucemia aguda.

Con los datos encontrados en el presente estudio, se observa que es importante la implementación rutinaria de técnicas de estudio genético más sofisticadas (RT-PCR), que el solo uso del cariotipo, deja un porcentaje importante de pacientes sin el adecuado diagnóstico, esto implicando significativamente en la sobrevida global de los pacientes de acuerdo a la clasificación de riesgo de leucemia de nuestra institución.

Sin importar de manera directa si un paciente presenta una translocación o mutación de buen pronóstico, si esta se asocia a cualquier anomalía genética que confiera un mal pronóstico para la enfermedad, dichos pacientes deben ser tratados como pacientes de alto riesgo y dar el manejo adecuado en ellos.

Es importante implementar de manera rutinaria el uso de técnicas más avanzadas para la detección de translocaciones que pueden tener un impacto directo en la sobrevida de nuestros pacientes en países como el nuestro, valorando el costo-beneficio que esto puede darnos, para poder tratar de mejor manera a los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda.

CAPITULO IX

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas

Características		Total (%)
Género	Masculino	34 (57%)
	Femenino	26 (43%)
Diagnóstico	LLA	54 (90%)
	LMA	6(10%)
Edad	0-1 año 11 meses	4 (6.6%)
	2 años a 9 años 11 m	38 (63.3%)
	Más de 10 años	18 (30%)
Leucocitos al diagnóstico	0-4,999	15 (25%)
	5,000-19,999	23 (38.3%)
	20,000-49,999	7 (11.6%)
	50,000-99,999	6 (10%)
	Más de 100,000	9 (15%)
Riesgo al diagnóstico	Habitual	17 (28.3%)
	Intermedio	25 (41.6%)
	Alto	18 (30%)
Riesgo posterior a Citogenética/PCR	Habitual	12 (20%)
	Intermedio	19 (31.6%)
	Alto	29 (48.3%)

Tabla 2. Translocaciones evaluadas

Panel molecular	
ETV6/RUNX1	t(12;21)(p13;q22)
KMT2A/MLLT6	t(11;17)(q23;q21)
KMT2A/MLLT1	t(11;19)(q23;p13.3)
CBFB/MYH11	inv.(16)(p13;q22)
KMT2A/MLLT3	t(9;11)(p22;q23)
KMT2A/MLLT4	t(6;11)(q27;q23)
KMT2A/AFF1	t(4;11)(q21;q23)
TCF3/HLF	t(17;19)(q22;p13)
TCF3/PBX1	t(1;19)(q23;p13)
PML/RARa	t(15;17)(q24;q21)
BCR/ABL	t(9;22)(q34;q11)
F-RUNX1/RUNX1T1	t(8;21)(q22;q22)
PAX5/ETV6	dic(9;12)(p13;p13)
KMT2A/MLLT10	t(10;11)(p12;q23)

Tabla 3. Resultados Cariotipo y asociación con panel molecular

Resultado	Frecuencia	Alteración detectada en Panel Molecular
Sin crecimiento	6 (10%)	1 paciente
Cariotipo normal	37 (61.6%)	15 pacientes
Hiperdiploidía	8 (13.3%)	5 pacientes
Hipodiploidía	4 (6.6%)	3 pacientes
Translocación	5 (8.3%)	2 pacientes

Tabla 4. Resultados RT-PCR

Resultado	Frecuencia (%)
No detectado	29 (48.3%)
RNA-Degradado	5 (8.3%)
ETV6-RUNX1	20 (33.3%)
TCF3/PBX1	2 (3.3%)
TCF3-HLF	1 (1.6%)
KMT2A/AFF1	2 (3.3%)
PML/RARa	1 (1.6%)
BCR/ABL	1 (1.6%)

Tabla 5. Modificación de riesgo

Modificación de riesgo por grupos

	Posterior (8días) administración de esteroide	Posterior a Citogenética + Panel Molecular
Habitual	17(32%)	12(20%)
Intermedio	25(43%)	19(31.6%)
Alto	18(25%)	29(48.3%)

Tabla 6. Cambio de riesgo por RT-PCR.

Modificación de riesgo por panel molecular	
R. Habitual a Alto	1(1.6%) KMT2A/AFF1
R. Intermedio a Alto	4(6.6%) TCF3-PBX1 TCF3-HLF BCR-ABL

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Mrózek, Krzysztof et al. "Cytogenetics in acute leukemia." *Blood reviews* vol. 18,2 (2004): 115-36. doi:10.1016/S0268-960X(03)00040-7.
2. Jurkowska, Monika et al. "Aberracje chromosomowe w diagnostyce różnicowej i prognozowaniu w ostrych białaczkach u dzieci" [Chromosomal aberrations in differential diagnosis and prognosis in childhood acute leukaemias]. *Medycyna wieku rozwojowego* vol. 7,3 (2003): 335-46.
3. Glassman, A B. "Chromosomal abnormalities in acute leukemias." *Clinics in laboratory medicine* vol. 20,1 (2000): 39-48..
4. Pourrajab, Fatemeh et al. "Genetic Characterization and Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia." *Cancer management and research* vol. 12 2231-2253. 25 Mar. 2020, doi:10.2147/CMAR.S242479
5. Pourrajab, Fatemeh et al. "Molecular Targeting and Rational Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia." *Journal of experimental pharmacology* vol. 12 107-128. 29 May. 2020, doi:10.2147/JEP.S254334.
6. Manola, Kalliopi N. "Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia." *European journal of haematology* vol. 83,5 (2009): 391-405. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01308.x.
7. Pui C-H, Crist WM, Lok AT. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990; 76: 1449–1463.
8. Rowley JD. Recurring chromosome abnormalities in leukemia and lymphoma. *Semin Hematol* 1990; 27: 122–136.
9. Keating MJ, Cork A, Broch Y, Smith T, Waltes RS, McCredie KB, Trujillo J, Freireich EJ. Towards a clinically relevant cytogenetic classification of acute myelogenous leukaemia. *Leukemia Res* 1987; 11: 119–133.
10. Abbondazo SL, Medeiros J, Cossman J. Molecular genetics and its application to the diagnosis and classification of hematopoietic neoplasms. *Am J Ped Hematol Oncol* 1990; 12: 480–489.

11. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 9: 2237–2251.
12. Kaspers GJ, Smets LA, Pieters R, van-Zantwijk CH, van Wering ER, Veerman AJ. Favorable prognosis of hyperdiploid common ALL may be explained by sensibility to antimetabolites and other drugs. *Blood* 1995; 85: 751–756.
13. Martín Ramos, M et al. “Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda” [Cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia]. *Anales españoles de pediatría* vol. 55,1 (2001): 45-52.
14. Udayakumar, Achandira Muthappa et al. “Cytogenetic profile of childhood acute lymphoblastic leukemia in Oman.” *Archives of medical research* vol. 38,3 (2007): 305-12. doi:10.1016/j.arcmed.2006.10.006
15. Ye, J et al. “Biological and clinical significance of cytogenetic study on 100 acute lymphoblastic leukemia and 219 acute non-lymphoblastic leukemia.” *Chinese medical journal* vol. 110,2 (1997): 90-5.
16. Shikano, T. [Hokkaido igaku zasshi] *The Hokkaido journal of medical science* vol. 64,6 (1989): 727-37.
17. Ribera, Josep-Maria et al. “Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial.” *Haematologica* vol. 87,2 (2002): 154-66.
18. Bahoush, Gholamreza, and Marzieh Nojoomi. “Frequency of Cytogenetic Findings and its Effect on the Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia.” *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)* vol. 73,5 (2019): 311-315. doi:10.5455/medarh.2019.73.311-315.
19. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJ. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016; 12(7): 29-41.
20. Ferrant A, Labopin M, Frassoni F, et al. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 1997; 9(6): 2931-2938.

21. Hashemo A, Rafieyan M, Manoochehri MA. Factors affecting the health of children with lymphoblastic leukemia Shahid Sadoughi Hospital in Yazd. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services*. 2009; 16(5): 14-19.
22. Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Orphanet Encyclopedia*. 2004; 10(4): 11- 25.
23. Hussein H, Sidhon J, Nagm SA, Amin M, Ebied E, Khaivy A. Out come and prognostic Factors of acute lymphoblastic Leukemia in children at the National cancer institute, Egypt. *Pediatric Hematol oncol*. 2004; 26(8): 504-507.
24. Fang M, Storer B, Estey E, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011; 11(8): 1490-1494.
25. Wiemels J. Chromosomal translocations in childhood leukemia: natural history, mechanisms, and epidemiology. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2008; 15(39): 66-73.
26. Chiaretti S, Gianfelici V, Ceglie G, Foà R: Genomic Characterization of Acute Leukemias. *Med Princ Pract* 2014;23:487-506. doi: 10.1159/000362793.
27. Hackl H, Astanina K, Wieser R. Molecular and genetic alterations associated with therapy resistance and relapse of acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2017;10(51):1–16. doi:10.1186/s13045- 017-0416-0.
28. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):975–983. doi:10.1200/JCO.2016.70.7836.

CAPITULO XI
RESUMEN
AUTOBIOGRÁFICO

Resumen autobiográfico

El Dr. Daniel Alejandro García Viera es originario y residente de Monterrey, NL, nacido el 05/08/1990, gusta de realizar deporte y lectura, estudió en la primaria “Prof. Oziel Hinojosa García”, posteriormente llevando sus estudios en escolaridad secundaria en la secundaria #10 “Prof. Moisés Sáenz Garza” y posteriormente estudiando educación bilingüe en la Preparatoria número 15 de la UANL. Posteriormente ingresando a la facultad de medicina de la UANL donde ha realizado sus estudios de pregrado y de posgrado, ambos en la Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario “José Eleuterio González”. Realicé la especialidad de Pediatría en la misma institución y actualmente por concluir la subespecialidad de Hematología-Pediátrica.